

---

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

---

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція  
на водному транспорті

***ВІСНИК***

***МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ***

Науково-практичний журнал  
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних  
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук  
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 261 (додаток 12) від 06.03.2015 р.)  
Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

**№ 3 (76)**  
(липень - вересень)

---

Одеса 2017

---

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

*О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Є. П. Белобров, О. І. Верба, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, В. М. Євстаф'єв, Т. П. Опаріна, Б. В. Панов, Н. Ф. Петренко, С. А. Праник, Е. М. Псядло, В. Г. Руденко, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула*

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

*Ю. І. Бажора (Одеса), Х. С. Бозов (Болгарія), А. М. Войтенко (Одеса), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. М. Запорожан (Одеса), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), О. О. Коваль (Київ), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), О. М. Кочет (Київ), Т. Л. Лебедєва (Одеса), Н. Ніколіч (Хорватія), В. В. Поворознюк (Київ), А. М. Пономаренко (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), А. М. Сердюк (Київ), В. П. Сіденко (Одеса), Ю. Б. Чайковський (Київ)*

---

Адреса редакції

---

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту  
м. Одеса, вул. Канатна, 92  
Телефон/факс: (0482) 728-14-52; 42-82-63  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Наш сайт - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua)

---

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 25.09.2017 р.. Підписано до друку 27.09.2017 р Формат 70×108/16  
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .  
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

---

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999  
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005  
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

Науково-практичному журналу «Вісник морської медицини» виповнюється 20 років. Він був заснований у липні 1997 року Державним підприємством «Український науково-дослідний інститут морської медицини» сумісно з Державним департаментом морського і річкового транспорту України, професійною спілкою робітників морського транспорту України та фондом морської медицини академіка А. О. Лобенко, як фахове видання для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук (Бюлетень ВАК України від 9 червня 1997 р. № 4). До редакційної ради журналу входили та входять с видатні вчені не тільки України, але й зарубіжжя. Це єдиний науково-практичний журнал в Україні з питань морської медицини. Вже з перших номерів в журналі розглядалися експериментально-теоретичні питання, питання клінічної практики, профілактичної медицини, матеріали науково-практичних конференцій, міжнародних симпозіумів з морської медицини та професійного здоров'я.

Час минає, але наш журнал продовжує свій шлях по дорозі науки, висвітлювання нових ідей в клінічній медицині, медичних технологіях, гігієні, санітарії та професійних хворобах, експериментально-теоретичних питаннях біології та медицини, результатів оригінальних досліджень, матеріалів наукових конференцій, тощо. Сьогодні журнал видається ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» та Центральною санітарно-епідеміологічною станцією на водному транспорті, виходить 4 рази на рік. У 2015 році пройшов державну перереєстрацію друкованого засобу масової інформації і до цього часу залишається фаховим виданням для публікації матеріалів дисертацій молодих вчених.

Журнал адресований лікарям різного профілю, науковим робітникам в сфері медицини, гігієні та біології. Не одне покоління вчених, лікарів закладів практичної охорони здоров'я були авторами та читачами цього видання, багато з яких звідси отримали путівку в свій творчий, науковий шлях.

У зв'язку зі знаменною датою на адресу журналу поступило багато поздоровлень від колег, наших авторів та читачів з України, близького та дальнього зарубіжжя. Редакційна колегія журналу виражає щиру подяку за отримані привітання і добрі побажання та сподівається на подальшу сумісну сумлінну працю. Ювілей - це завжди привід не тільки підвести підсумки, але й пильно вдивитися в майбутнє. Виказані теплі слова та побажання – запорука того, що зв'язки з видатними та молодими вченими, фахівцями практичної охорони здоров'я будуть вирішені.

*Заступник головного редактора, професор,  
Заслужений діяч науки та техніки України  
**О. М. Ігнат'єв***

## **Поздравления журналу «Вісник морської медицини»**

### **Уважаемые члены редколлегии, коллеги, друзья и читатели «Вестника Морской Медицины»!**

От всей души поздравляю Вас с юбилеем журнала, который 20 лет назад начал издаваться для специалистов в Одессе, в одном из самых морских городов мира. Этот журнал в доступной форме на высоком профессиональном уровне несет специалистам знания из области Морской Медицины.

Выход в свет первого номера журнала стал важным шагом для объединения медицинской общественности вокруг проблем морской медицины в интересах сохранения и укрепления здоровья моряков.

Прошло 20 лет. Журнал развивается и растет вместе с авторским коллективом, многие авторы за это время защитили диссертации, стали ведущими специалистами, под их руководством организованы и успешно проходят крупнейшие конференции и съезды, их доклады с интересом слушают врачи всего мира на международных конгрессах. Тем опытом, который накоплен за многие годы научных исследований и наблюдений вряд ли могут похвастаться коллеги из других стран.

“Вестник Морской Медицины” освещает на своих страницах новейшие научные достижения в области медицины и их применение в повседневной практике врачей. Интерес к изданию повышается из года в год. В нем часто стали печатаются иностранные коллеги, которые считают большой честью увидеть свою статью в Вашем издании. Сегодня “Вестник Морской Медицины” принимает поздравления в связи с юбилеем журнала со всего мира.

Хотелось бы поблагодарить редакцию за предоставленную возможность получать номера вашего издания. Уверенна, Вы и впредь будете радовать своих читателей интересными публикациями. И я надеюсь и искренне желаю, что журнал был и будет тем маяком, свет которого освещает путь в нелегкой профессиональной деятельности!

От имени Совета Директоров Международной Ассоциации Морской Медицины желаю журналу долголетия, большой читательской аудитории, а коллективу редколлегии и редакции – энтузиазма и веры в благородство своего важного дела, новых творческих успехов и благополучия всем сотрудникам и авторам журнала. И, как говорят на флоте, семь футов под килем вашему большому кораблю!

*Президент Международной Ассоциации Морской Медицины  
Д-р Илона Денисенко*

Науково-практичний журнал «Вісник морської медицини» був заснований як фахове видання для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук у вересні 1997 року, під керівництвом головного редактору журналу провідного вченого в галузі морської медицини, фундатора цього напрямку в Україні та СНД академіка НАМН України А. О. Лобенко.

За ці роки журнал перетворився у авторитетне періодичне видання, на сторінках якого висвітлюються актуальні проблеми медицини транспорту. Публікації журналу відмічені високою якістю, фундаментальністю подання матеріалу, глибокою філософічністю. Журнал розвиває традиції медичної періодики і сьогодні знаходиться в ряду відомих та авторитетних видань з проблем морської медицини.

Журнал «Вісник морської медицини» входить до Переліку видань ВАК України, користується популярністю серед фахівців та лікарів практичної охорони здоров'я. Матеріали журналу активно застосовуються науковою молоддю – магістрантами, аспірантами, викладачами, які працюють у відповідних галузях медичної науки.

Багаторічний успіх журналу – це результат великих зусиль редакційної колегії, всього авторського колективу на чолі з сьогоденним головним редактором, професором А.І. Гоженко.

### **Одеський національний медичний університет**

поздоровляє редакційну колегію журналу «Вісник морської медицини» із значним Ювілеєм-20 річчям з дня заснування, бажає творчих успіхів в роботі, видавничого довголіття, здоров'я, благополуччя!

*Д.м.н., проф., Заслужений діяч науки та техніки України,  
Проректор ОДМУ з науково-педагогічної роботи  
Ю. І. Бажора*

## Поздравления от Международного журнала морской медицины

Dear Colleagues! Dear Friends!

On behalf of the International Maritime Health Journal I would like to extend my congratulations to our dear colleagues on the 20 Years Anniversary of the “Herald of Maritime Health”

It is vitally important that researchers and professionals in such a rare field like Maritime Health have an international forum through which they can share their work and experiences, especially when such information could help save or improve lives of Seafarers. I am sure that your journal will significantly contribute to communicating Maritime health research and practice among occupational and environmental health scientists and policy makers, allowing them to share information and learn from each other.

In this era of globalization, your journal will strengthen the international community of Maritime health.

*Editor in Chief of the International Maritime Health Journal*  
**Dr. Maria Jezewska**

### **Congratulations to the Journal "Herald for Maritime Medicine"**

(поздравления от испанского общества морской медицины и журнала «Medicina Maritima»)

It is a pleasure to congratulate the Journal “Herald for Maritime Medicine” in its 20th anniversary.

As Chief editor of the Spanish Journal “Medicina Maritima” and from the Spanish Society of Maritime Medicine (SEMM), we know the efforts that one needs to found good scientific articles to fulfil each issue on time. Twenty Years of the Journal “Herald for Maritime Medicine” proves that such amount of work is worth. And deserves all our consideration for its continuity.

As Maritime Health doctors, our subject “Maritime Medicine” is very specific and it is not easy to collect the information about this moving population, travellers isolated in deep sea, merchant or fishing, offshore or inshore, diving or controlling safety...

As the Chair of IMHA Research, I appreciate the good articles that have the objectives of improving and taking care of seafarers’ health. Evidence based medicine can be found in the Journal. We also like its international approach, taking into account to build bridges between Russian and English Languages

As Director of the Postgraduate courses on Maritime Medicine (including continuing education, University Experts and Master) in the University of Cadis (Spain), we have also to say thanks for contributing to the training of doctors. Your documents, good articles, are very important and valuable in our practical training and to increase our knowledge.

Please go ahead with you publication! Thanks for your interest and competences in Maritime Health.

*Maritime Health MD, PhD, Technical and Scientific Director of the Spanish Maritime Health Society (SEMM) and its Journal “Medicina Maritima” (Med Marit ISSN 1136-6532). International Maritime Health Association Research Group Chair. Director of Maritime Medicine Postgraduated Courses in the University of Cadis (Spain)*  
**M. Luisa Canals**

*Поздравления д-ра Н. Николича, Президента международной Ассоциации морской медицины, 2007-2009 г.г., Председателя научного комитета 11 международного симпозиума по морской медицине (Одесса, 6-10 сентября, 2011), почетного профессора УкрНИИ медицины транспорта (Хорватия)*

**THE BEACON OF MARITIME MEDICINE OR HOW WE GET ACQUAINTED WITH  
THE HIDDEN KNOWLEDGE OF MARITIME MEDICINE IN THE EAST**

**(Маяк морской медицины или как мы познакомились с восточно-европейской  
морской медициной)**

Some of us still remember the old days of the East when the world was different and “Iron wall” separated us. It didn’t only separate two different ways of life, it also separated our scientists and our knowledge too. Science needs interaction, discussion and independent evaluation and Maritime medicine as a small field with the lack of journals, suffered strongly. In those days before the internet, with the language and scripture barriers, we simply couldn’t exchange our knowledge and learn one from another. And maritime medicine was just one small bit, that rested hidden from us. Luckily, the sea always connected people, so from the seafarers coming to our ports we heard the stories about health system for seafarers in Eastern countries. One, now almost forgotten fact, helped more than anything: in those times ships coming from that part of the world, carried doctors on board. Some of us closer to east even knew some Russian language and our Slavish origins were bonus in our communication. Our colleagues, told us about maritime medicine in the East and about big maritime institutes where large number of scientists worked in the same field as we were working. They were describing tests that we didn’t perform and systems of evaluation that we didn’t use. It was a world that we wanted to explore.

In those times, we were fighting for the recognition of Maritime medicine in the West and we were hungry for any information, any scientific paper that could help us to establish its place as a serious medical field. Knowing that there are places where scientific work in our field was strongly supported, that those places already had academic merit that we aimed for, was just frustrating. In such a context places like Odessa and its Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine were sort of the mythical places for us.

And then practically over night, the big change happened. At the 2<sup>nd</sup> International Symposium on Maritime Health in Antwerp in 1994, group of colleagues from Ukraine appeared for the first time and confronted us with the topics we literary didn’t heard of: Osteoporosis in seamen? Idea that nobody on the west even didn’t think of! Neurological changes and blood flow during sea voyage? Hormonal changes and macro vibration of the ship? It was completely new world of maritime science unfolding in front us.

So, it was true. The gossip about that famous place in Odessa were true. That place in Odessa really existed!

It all looks naive today when world despite all its problems became one big playing ground, but in that times information was travelling slowly. With the lack of scientific journals accessible in the West, conferences became the main routs of communication, interaction and knowledge exchange. Luckily, our fellow colleagues from Odessa were thinking in the same way. Each and every ISMH conference proved that we need each other and series of inspiring papers were presented. Without doubt, that influenced our work and the way of thinking in Maritime medicine.

Times were changing, world had changed but Institute in Odessa maintained its place in our heads as a centre for excellence in Maritime medicine, especially in the times when such institutes in the west were shut down or integrated with the hospitals or local university departments.

Therefore, in 2009 being a President of International Maritime Health Association, I didn’t doubt a second when the support for 11<sup>th</sup> ISMH in Odessa 2011 was asked. For me, it was a possibility to finally enter that place from where I had learned, where such exciting papers were coming from and to meet the colleagues that created them. For majority of the participants it was excellent Symposium in incredibly beautiful and stylish town, but for me, it was primarily the possibility to finally visit the Institute and witness the scientific dedication and excellence of its employers and scientists. Cooperation established on that occasion and few subsequent visits laid down strong foundations for our future cooperation and when we needed support in the global project on HIV/AIDS prevention, Institute in Odessa was first to respond and became a part of it.

Maritime medicine is unique medical field in its global approach and it is simply not possible to work alone and create some local or national Maritime medicine. Same as the crews today are multinational and sail the seas together, scientists must cooperate and interact in the sea of knowledge. But one more thing is necessary too: we need centres of excellence to research the new ways forward and Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine was always one of the beacons in that sea and I don't doubt that it will stay in that prominent place in the years to come.

*Past President IMHA  
MD, MS, **Nebojša Nikolić***

REVIEW OF THE BYLAWS – LEGAL ASPECTS

*(пересмотр Устава Международной ассоциации морской медицины. Публикуется в порядке обсуждения. Замечания к проекту Устава можно направлять в штаб-квартиру Ассоциации, [IMHA@online.be](mailto:IMHA@online.be))*

**Dear IMHA members,**

Our 2013 to 2015 board - as part of its effort to prepare a move of IMHA's legal address - had tasked a law firm to assess IMHA bylaws for compliance with the applicable law of our country of registry. As a result in February 2015 we received a comprehensive memorandum enumerating changes to our bylaws that were felt – from a legal point of view – to be necessary; some mandatory some recommendable.

With the GM 10 decision to stay in Belgium a review of our bylaws, therefore, became inevitable and the present board decided to address this issue and tasked me to draft a proposal. This draft review you will find attached in order to acquaint yourself with it and make up your mind on how to proceed on this topic at our GM 11 in Manila.

Before drafting this proposal I had reviewed and analysed the law firm's memorandum, as well as a substantial number of comparable bylaws of national, international, medical and non-medical associations.

I also tried to reflect our discussion at GM 10 in Bergen and a number of letters we received from members in the time to follow.

Finally there were two proposals from our past president on new board rules on board procedures and conflict of interest. According to the law firm's recommendation these had – at least partially – to be amalgamated into the bylaws.

Analysing all this it soon became clear that the review would fall short if only focusing on compliance with Belgian law. The focus would rather (probably with priority!) have to be reflecting the intentions and expectations of our membership about what IMHA should be.

Following the law firm's recommendation for a revised structure and implementation of some of our board rules you will find the attached proposal to look different than our present bylaws. Nevertheless, they are reflected almost completely.

IMHA aims and objectives, structures as well as procedures were elaborated on in more detail as necessary to mend shortfalls and to ensure IMHA members' interest and IMHA's status as a non-profit, volunteer and independent scientific organization!

The board of directors has reviewed the proposal during its meetings in Bergen and Barcelona. Opinions were controversial, the dividing lines following those at GM 10. Some of us felt that we should have another legal check on the bylaws. My view is that we should save the money until our membership has developed an opinion.

To my mind the leading question is what we want IMHA to be. Only after that is clarified we might decide to seek further advice on how that can be achieved in a legal way.

I would now like to ask you to carefully read, make up your mind or ask questions in order to have a lively discussion in Manila.

Best regards,

**Klaus Seidenstücker**

IMHA secretary

The members of the General Meeting have already received a proposal for an extensive review of the bylaws.

That proposal is a remarkable attempt to incorporate all legally necessary changes, all remarks made by lawyers and all desires expressed by stakeholders.

It may however be complicated for the General Meeting to come to a good and balanced discussion on this proposal because of time restrictions and by extreme or new and unexpected inputs.

The preparation of such important and extensive review needs more time, more consultation and more participation of the members, to stand a chance.

On request of the president, a Belgian notary has been asked to look at the present bylaws and come up with a list of minimal changes to set the bylaws in line with the present Belgian legislation on international non-profit associations.

His general comments were:

*“In general the bylaws offer a firm basis for our association, we have to be conservative and should keep the bylaws intact as much as possible.”*

*“The law prevails always and some aspects need not to be detailed in the bylaws because they are arranged by the laws already.”*

*“Extensive bylaws that try to regulate procedures in detail are ammunition for lawyers.”*

*“The better way is to be concise and general and to make sure that the interpretation of the bylaws is commented and discussed, so that all members understand how the bylaws have to be read.”*

Actually we have to change no more than four articles to be in line with the law.

The approval by the GM of the minimal changes to four articles as attached, can secure our legal position for the coming two years, this does not stop the GM from defining other important changes, nor the formation of a workgroup on bylaws to elaborate further.

Svp find below the four articles (present articles framed) and the reviewed text where the changes are marked in red.

### **Article 1: Name**

The International Maritime Health Association, an international association that was founded on 14<sup>th</sup> July 1998 according to the Belgian Act on International Associations, dated October 25<sup>th</sup>, 1919, is hereby being reformed into an International Non Profit Association.

The association is named “International Maritime Health Association” (hereafter abbreviated as IMHA). The official language of the association is English.

The association is subject to the Belgian Act on Non Profit Associations, dated June 27<sup>th</sup> 1921, amended by the Act dated April 18<sup>th</sup> 2002.

### **Article 1: Name**

*The international non-profit association “International Maritime Health Association”, abbreviated “IMHA”, was founded according to the stipulations of the Belgian Act on International Associations, dated October 25<sup>th</sup>, 1919, and approved by Royal Decree of 14 July 1998.*

*The working language of the association is English. The association falls under the stipulations of title III of the Belgian Act of 27 July 1921 concerning non-profit associations, international non-profit associations and foundations and all subsequent and later changes of law.*

### **Article 10: Organisation of the General Meeting**

The General Meeting is held every 2<sup>nd</sup> calendar year and chaired by the President, at the Registered Office of the association, or at any other location to be stipulated in the letter of notification.

The Board of Directors calls the General Meeting.

Notification of the members has to take place at least one hundred and twenty (120) days

before the meeting.

The notification proposes a draft agenda, seeks applications for the various positions in the Board of Directors and announces a term of sixty (60) days for members to add points to the agenda as well as for sending their applications for candidates.

The final agenda of the General Meeting will be sent to members at least thirty(30) days before the meeting. Each member with voting rights may arrange to be represented at the General Meeting by another member with voting rights by means of a proxy.

However, each member with voting rights may have no more than two proxies.

A General Meeting can only take place if one third (1/3) or more of the members with voting rights are present or represented.

If the General Meeting does not achieve the quorum of the members with voting rights, a second General Meeting will be called following the same procedures as the first.

This second General Meeting is empowered to take binding decisions, regardless the number of members present or represented.

### **Article 10: Organisation of the General Meeting**

The General Meeting is held every year, chaired by the President, at the Registered Office of the association or at any other location to be stipulated in the letter of notification.

The Board of Directors calls the General Meeting.

Notification of the members has to take place at least one hundred and twenty (120) days before the meeting.

The notification proposes a draft agenda, seeks applications for the various positions in the Board of Directors, and announces a term of sixty (60) days for members to add points to the agenda as well as for sending their applications for candidates, and invites the members to attend the GM in person.

The final agenda of the General Meeting will be sent to members at least thirty (30) days before the meeting.

Each member with voting rights may arrange to be represented at the General Meeting by another member with voting rights by means of a proxy.

However, each member with voting rights may have no more than two proxies.

A General Meeting can only take place if one third (1/3) or more of the members with voting rights are present or represented.

If the General Meeting does not achieve the quorum of the members with voting rights, a second General Meeting, will be called following the same procedures as the first.

This second General Meeting is empowered to take binding decisions, regardless the number of members present or represented.

### **Article 14: Authority and competence of the Board of Directors**

The association is governed by a Board of Directors, elected by the General Meeting for the period between two (2) ordinary General Meetings.

The Board of Directors is responsible for managing the association in accordance with the bylaws.

The Board of Directors has the authority to carry out any managerial tasks including the setting of Board rules, except those that can only be authorised by the General Meeting.

The Board of Directors may delegate the day-to-day running of the association to its President, a Board Member or an appointed person. The Board may also delegate special, well-defined powers to one or more other persons or to a committee or working group, whilst remaining responsible.

The Board of Directors will act on behalf of the association as plaintiff or defendant in legal disputes and will be represented herein by its President or a Board Member specially appointed by

the Board of Directors. The Board of Directors has to prepare the financial accounts and budgets, and submit them to the next General Meeting for approval.

The Board of Directors has to have a statement of the association's assets and liabilities available to each member, at latest six (6) months after closing the financial year which will coincide with the calendar year and ends on December 31.

An officially certified accountant will confirm the balance of the accounts.

Where Board vacancies arise during the term of the Board it may co-opt another association member to fill the vacancy until the next General Meeting

#### **Article 14: Authority and competence of the Board of Directors**

The association is governed by a Board of Directors, elected by the General Meeting.

The members of the Board of Directors are elected for a period of two years.

The Board of Directors is responsible for managing the association in accordance with the bylaws.

The Board of Directors may delegate the day-to-day running of the association to its President, a Board Member or an appointed person.

The Board may also delegate special, well-defined powers to one or more other persons or to a committee or working group, whilst remaining responsible.

The Board of Directors will act on behalf of the association as plaintiff or defendant in legal disputes and will be represented herein by its President or a Board Member specially appointed by the Board of Directors.

The Board of Directors has to prepare the financial accounts and budgets, and submit them to the next General Meeting for approval.

*At the latest six (6) months after closing the financial year the Board of Directors has to file the annual accounts, approved by the General Meeting, at the registry of the commercial court of the region of the permanent office.*

An officially certified accountant will confirm the balance of the accounts.

Where Board vacancies arise during a mandate, the Board of Directors may co-opt another association member to complete the mandate of the predecessor.

#### **Article 21: Conditions of modifications to the Bylaws**

Each proposal to amend the bylaws has to be issued by the Board of Directors or by at least twenty (20) members with voting rights. The Board of Directors will include the proposals into the agenda of the next General Meeting by procedure mentioned in Article 10.

The General Meeting has exclusive power on the amendments of the bylaws of the association. Modifications to the objective(s) and activities of the association only come into effect upon approval by Royal Decree, and completion of the formalities for publication as required by the Act on domestic non-profit associations, dated June 27<sup>th</sup>, 1921, amended by the Act dated April 18<sup>th</sup>, 2002.

All other modifications only come into effect when they have been communicated to the Minister of Justice, and deposited in the file on the association that is kept by the Minister of Justice, according to the Act dated June 27<sup>th</sup>, 1921, amended by the Act of April 18<sup>th</sup>, 2002.

#### **Article 21: Conditions of modifications to the Bylaws**

Each proposal to amend the bylaws has to be issued by the Board of Directors or by at least twenty (20) members with voting rights.

The Board of Directors will include the proposals into the agenda of the next General Meeting by procedure mentioned in Article 10.

The General Meeting has exclusive power to the amendments of the bylaws of the association.

~~*Modifications to the objective(s) and activities of the association only come into effect upon approval by Royal Decree, and completion of the formalities for publication as required by the Act on domestic non profit associations, dated June 27th, 1921, amended by the Act dated April 18th, 2002.*~~

~~*All other modifications only come into effect when they have been communicated to the Minister of Justice, and deposited in the file on the association that is kept by the Minister of*~~

**INTERNATIONAL NON-PROFIT ASSOCIATION (INPA)  
“INTERNATIONAL MARITIME HEALTH ASSOCIATION”(IMHA)**

**IDENTIFICATION NUMBER 22285/98  
Bylaws**

**Chapter 1: IMHA identity**

**Article 1: Name, legal base, language and identity**

The associations's name is **International Maritime Health Association** (hereafter abbreviated as: **IMHA**).

IMHA was founded on 14<sup>th</sup> July 1998 according to the Belgian Act on International Associations, dated October 25<sup>th</sup>, 1919. IMHA today is subject to relevant Belgian legislation: the Belgian Act on Non-profit Associations, dated June 27<sup>th</sup> 1921, and the Act dated April 18<sup>th</sup>, 2002 that replaced the 1919 Act on International Associations.

IMHA's working language is English. The language for communication with the Belgian authorities (official language) is Dutch.

IMHA's nature is that of an international membership organization devoted to promote maritime health.

Its activities are based on volunteer engagement. Its funding will principally be based on member's fees. For reasons of scientific purity IMHA will keep its independence, be strictly nonpartisan and shall not be contracted.

To achieve tax exemption IMHA will strictly adhere to a nonprofit status and not engage in commercial activities.

**Article 2: Office location**

The registered office (legal domicile) of the association is: Italiëlei 51, 2000 Antwerp, Belgium. This office serves as head office as long as there is no decision of the association's general meeting (henceforth referred to as GM; see article 8) to move the office to another location within the country of registration. The GM or the board of directors can decide to set up branch offices in locations of its choice. The head office executes administrative tasks under the direction of the board of directors (see article 9) – secretary and treasurer especially - and serves as permanent postal address.

Branch offices may have tasks specified by the GM or the board of directors (also addressed as the Board). The GM will approve a coat of arms/logo for IMHA. This will be used to identify IMHA in all its communication, public appearance and cooperations.

**Article 3: Objectives and activities**

IMHA as a non-profit association has a non-profit aim of international public benefit. It does not engage in commercial activities and does not confer – neither directly or indirectly - economic advantages to its members.

IMHA is devoted

- to generation and advance of knowledge in its special field of scientific endeavour,
- to the free dissemination of such knowledge and
- to sharing the responsibility for its proper application

IMHA's aims are

- to promote the quality of services in maritime healthcare,
- to support high standards of health and safety at sea, and
- to create a forum where people can meet to consider and discuss ideas, data, initiatives, research and other questions regarding maritime health.

The association acts as a source of information for other organisations, governments, the maritime industry and professional bodies free of charge except for reimbursement of costs incurred. Within relevant international organizations and agencies

IMHA intends to be accredited or acknowledged as a non-governmental expert organization.

In order to achieve these objectives, IMHA will:

- Encourage, foster and support scientific research and reporting in maritime healthcare.

Provide a forum to promote the exchange of data and of results from research projects and surveys through online platforms or publication or by the support of such in order to extend the knowledge base on maritime health.

1. Encourage, facilitate, conduct or participate in education and training programmes or projects on maritime healthcare.
2. Advise in the development of suitable structures - organizations or institutions - for maritime health promotion.
3. Assist by providing special knowledge for the preparation of reports and guidelines in the maritime health field.
4. Assist with the international coordination of maritime health initiatives.
5. Help in promoting quality of international medical services and systems in the maritime sector through expert advice.
6. Contribute to the work of international organizations (such as the World Health Organization, the International Maritime Organization and the International Labour Office), governments, ship owners, worker representations and professional bodies, social services or charities engaged in health, wellbeing and fitness (physical, mental or psychosocial) of people exposed to the maritime environment.

## **Chapter 2: IMHA structure**

### **Article 4: Membership**

The association will comprise as its members natural persons and legal entities.

Membership is open to any person or entity whose aim is to promote health and safety at sea.

Admission of any new member is subject to the following conditions:

1. an application in writing on an application form and
2. approval by the board of directors.

Applications have to give a statement of the applicants role in maritime healthcare and to be signed personally by the individual or by the person with power of attorney for a group or organization/institution.

To keep membership any member has to be 'in good standing' by paying his or her due membership fee (see annex 1).

### **Article 5: Categories of membership**

Categories of Membership are:

#### *1. Individual membership*

*Regular Member:* an individual member duly recognised by the association (approved by the Board and in good standing)

*Lifelong member:* an individual member who has paid in advance 15 years regular membership fee.

*Honorary member:* an individual member who upon recommendation of any

IMHA member will be elected and approved by the board of directors for distinguished services to the objectives of the association.

- Collective membership

A collective member is an individual member of a national society or association of maritime medicine joining IMHA as a group of individual members. Such organization shall pay a reduced fee per member. Collective members can become regular members by paying the difference between collective and regular fee.

- Corporate membership

Corporate membership is open to organisations, administrative authorities, shipping organisations, professional bodies, private associations or enterprise with interests in maritime health care. Any such corporate member shall identify a representative who after accreditation by the board of directors shall be the liaison to IMHA.

Except for lifelong and honorary members, membership is subject to an annual renewal procedure to be initiated by the association's head office (see article 7).

Except for lifelong and honorary members membership terminates with nonpayment of due annual fee. Reinstallation of membership then is subject to application as laid out in article 4.

### **Article 6: Membership rights**

Membership rights generally comprise the access to IMHA information, participation and the right of speech in IMHA fora; voting rights and the right to run for office inside IMHA as conditioned below.

All IMHA members will receive the IMH journal, IMHA newsletters and have access to the IMHA homepage.

*Regular members* have to be registered as member in good standing 30 days before a General Meeting takes place in order to have voting rights. They have the right to run for office at the General Meeting (GM) as laid out in article 18.

*Lifelong members* will be members in good standing as soon as they paid their fee. They then have the lifelong right to vote. They have the right to run for office at the GM as laid out in article 18.

Upon approval by the board of directors *honorary members* shall be members in good standing free of charge and have the right to vote. They cannot run for office.

*Collective members* will be registered as a member in good standing as soon as their association or society has provided IMHA with a current membership file and has paid the annual fee for them. Collective members do have the right of speech but cannot vote or run for office at the GM

*Corporate members* will be registered as members in good standing as soon as the corporation or institution has paid its annual fee. Corporate members have the right of speech for one representative accredited with the Board. They have no voting rights. They cannot run for office. They will receive one IMH journal and newsletter.

### **Article 7: Membership obligations**

All IMHA members are obliged to

- support IMHA's objectives and activities as laid out in these bylaws to the best of their knowledge and ability.
- respect the bylaws, decisions of the GM and the board
- respect their fellow member's dignity
- support IMHA's reputation in the public
- supply the board with all personal data necessary for proper administration of the association on their application or annual renewal form (see annex 1)
- state and personally sign their will to join or extend membership on above forms.
- pay their membership fee as determined by these bylaws.

After approval of an application all new members will receive a certificate of membership for display as long as they are members in good standing.

Membership ends with non-payment of due annual fee. Such termination of membership needs to be confirmed by the board of directors. Membership also ends at the request of a member with the end of the fiscal year (see article 22).

A member may be expelled by the GM following a board proposal or a request in writing of twenty members to the Board. (see article 22).

Outgoing or expelled members and their legal successors (in case of death) will have no claim to the assets of the association.

Except for honorary members all other members have to pay a membership fee, the amount of which is determined by the GM, following a proposal of the Board

Actual membership rates have to be published as an annex to these bylaws. All membership fees are to be paid on Euro basis. Except for honorary and lifelong members the membership fee will be invoiced on an annual basis as part of the membership application or annual renewal process (see article 5). Individual members have their fee to be transferred or invoiced from their personal account or credit card individually.

Collective and corporate members will have their annual fee be transferred or invoiced from their corporate/company account.

Payment by a third party is not acceptable as well as cash payments.

Members having paid their due membership fee as applicable will be considered as members in good standing and granted all rights for their category (see article 6).

### **Article 8: General Meeting**

The membership executes its authority through general meetings (GMs), The GM is the assembly of all members and the highest authority of the association.

The General Meeting has exclusive power on the following matters:

1. Approval of bylaws and their annexes, their later amendments and changes,
2. Election of the board directors,
3. Appeal procedure regarding the decision of the board of directors to suspend one of its members (see article 21).
4. Approval of budgets and accounting and appeal procedure in such cases (see article 19).
5. Discharge and dismissal of board directors or the Board as a whole (see article 21).
6. Dissolution or liquidation of the association (see article 23).
7. Decision to expel a member (see article 22)
8. Setting of a fare for membership fees
9. Decision on the location of the association's head office.

The GM also has the competence to task the Board for specific projects, the establishment or change of board rules and the establishment and mandate of task groups.

A GM has to be called at least once a year and can be held as a regular or an extraordinary one (see articles 12 and 13). For fiscal reasons the regular GM has to be conducted within the first six months of a year (see article 19).

### **Article 9: Board of Directors**

The association is governed by a board of directors elected by the General Meeting for a term of two years. The board of directors is the association's highest authority between GMs and holds all residual authorities not explicitly reserved to the GM.

The Board is responsible for managing the association in accordance with the bylaws. To achieve this the board of directors is authorized to establish procedures through 'board rules' to be published as an annex to these bylaws.. The board of directors has the right to propose changes to the bylaws to the GM and to suspend one of its members (see article 22).

The board calls the GMs (see article 12). The board processes any request submitted by members as laid out in the chapter on IMHA procedures.

The board will be composed of:

- a president
- a vice president and

- 1) three associate board directors
- 2) the outgoing or past president as a non-voting member

Elections to the board shall aim for equal distribution of gender or at least for a representation of female board members corresponding to their distribution in the membership.

Members applying for or holding board position have to be members in good standing.

Prerequisite to run for office as president or vice president is at least one term as an associate board director and membership in good standing.

Prerequisite to run for office as associate board director is at least one year of prior membership.

Presidents/vice presidents can only run for two consecutive terms.

An outgoing president will automatically be a nonvoting member of the board following his or her last term. He/she shall stay in this position no longer than two years..

Associate board directors can only run for three consecutive terms or five terms in total.

In all legal affairs or court actions the association will be represented by at least two board directors, preferably the president or vice president and the secretary or the treasurer.

In all other affairs the association will be represented by the president or the vice president. The president or vice president can ask the board to delegate representation of the association to other members – preferably board members.

The president or vice president can further ask the board to determine additional representatives or delegates if special expertise is required.

The Board may also delegate special, well-defined powers to one or more other

IMHA members, establish task groups, an advisory or organizational committees or similar.

The president or vice president chair all General Meetings of the association.

The board selects from among itself a secretary and a treasurer responsible to supervise the head office in administrative or financial affairs respectively and report to the Board or GM

#### **Article 10: Task Groups**

The board of directors may establish IMHA Task Groups (TG) to address special issues or projects. Such TG's will receive a clearly defined mandate and are solely answerable to the Board - or to the GM if so directed by the board. Their activities usually do not imply external representation of the association unless tasked by the board on a case by case basis. In such cases only members in good standing shall be entrusted with such task.

Every TG shall select from among itself a speaker who also functions as group secretary. The speaker has to be IMHA member in good standing and must be confirmed by the board. His/her responsibility is to liaise with the board.

TGs can comprise nonmember experts. All task group members need to be accredited by the board.

A TG can suggest additional members. Members can leave the TG at their request. Both actions must have board approval/confirmation.

TG's have to report to the board on a regular basis as determined in their mandate and they will have to seek board approval for any decision or step in their work (see article 15).

#### **Article 11: Board Rules**

The board of directors may establish board rules for its own administrative tasks, as well as for the management of the association within the frame of these bylaws.

Board rules have to be published as an annex to the bylaws after GM approval. Board rules have legislative power for all members.

### **Chapter 3: IMHA procedures**

#### **Article 12: Regular General Meeting**

A regular General Meeting is to be organised every year, at the Registered Office of the association or at another location, to be stipulated in the letter of notification to the members.

The board of directors calls the GM. This can be done by email. Notification of the members has to take place at least ninety days before the meeting.

The notification proposes a draft agenda, seeks applications for the various positions in the board of directors if elections are up and announces a term of fifty days for members to add points to the agenda as well as for sending their suggestions for candidates or application for candidacy if

applicable.

The final agenda of the GM and the list of candidates will be sent to members at least thirty days before the meeting. The final agenda has to comprise the report of the treasurer.

Each member with voting rights may arrange to be represented at the GM by another member with voting rights by means of a proxy. However, each member with voting rights present may not represent more than one voting member non present.

This procedure does not apply to the election of board members.

A regular GM can only take binding decisions if one fifth or more of the members in good standing with voting rights are present or represented. A regular GM under these conditions can add to or change its final agenda with an absolute majority of members present or represented except for the list of candidates, alterations to the bylaws, moves to suspend or expel a member or to dissolve the association.

For every GM the Board shall establish an organization committee. At the beginning of each GM this committee shall register the voting members issue voting cards to them.

If one voting member requests secret voting that shall be done by issuing ballots to all holders of voting cards present or represented.

### **Article 13: Extraordinary General Meeting (GM)**

If a regular GM does not achieve the quorum outlined in article 12 an extraordinary

GM can be called by the board of directors. This can be done by email. The notification to the members in this case has to be out sixty days prior to the GM including a draft agenda. The board sets a term of thirty days for members to add

points to the agenda, suggest candidates or apply for candidacy if elections are up.

The final agenda and the list of candidates shall be sent to the members twenty days prior to the GM.

The board of directors has to call an extraordinary GM if 20 members in good standing and with voting rights so desire in writing. Their request has to give the reason(s) why an extraordinary GM is felt to be necessary.

The board itself can decide with an absolute majority to call an extraordinary GM if it feels that an urgent matter so requires

In both cases the notification has to be sent thirty days prior to the GM including a final agenda and a list of candidates if elections are up.

All extraordinary GMs are empowered to take binding decisions regardless of the numbers of members present or represented. However, extraordinary GMs have no right to amend or change bylaws, expel members, suspend a board director or dissolve the association unless at least one fifth of the voting members in good standing are present. An extraordinary GM has no right to change its final agenda. For every GM the Board shall establish an organization committee. At the beginning of each GM this committee shall register the voting members issue voting cards to them.

If one voting member requests secret voting that shall be done by issuing ballots to all holders of voting cards present or represented.

Each member with voting rights may arrange to be represented at an extraordinary GM by another member with voting rights by means of a proxy. However, each member with voting rights present may not represent more than one voting member non present.

The right to execute voting through proxy does not apply to elections.

### **Article 14: Board Meeting (BM)**

The board of directors meets at least twice a year in response to an email-notification from the president or the vice president at least 30 days prior to the intended meeting - including a draft agenda. Amendments to the agenda can be submitted up to ten days prior to the meeting. The final agenda and relevant documents shall be distributed not later than ten days prior to the meeting.

Additions to the agenda as well as admission of further documents during a meeting require the consent of all voting board directors present or represented. Motions to suspend a board director, to expel a member, to change bylaws, to dissolve or liquidate the association cannot be addressed unless stipulated in the final agenda.

Binding decisions require the presence or representation of at least three voting board members. Prior to a board meeting a board member may ask to be represented by another voting board member, who may not, however, have more than one proxy.

The president has to call a board meeting if three voting board directors or at least ten members in good standing with voting rights ask the president in writing. The request must give reason(s) for such meeting.

The Board of Directors then meets and discusses exclusively the agenda proposed by the board directors or by the requesting members, who may be present without voting rights. Same time limits as above apply to such meetings.

At any board meeting a chair person shall be selected by and from among the voting board members present or represented to guide through the agenda as well as a rapporteur to take the minutes.

In urgent matters the president, vice president, secretary or treasurer can seek decision via email the procedure to be stipulated by a board rule. In this case a non-responder will be considered as an abstention. The decision-making process will be considered closed fourteen days after sending the request.

### **Article 15: Task Group Procedures**

TGs generally work, communicate or cooperate via internet or telephone. They can decide for a meeting. Such meetings require prior board approval if costs are involved. The speaker then sends a notification to all TG members thirty days prior to the meeting including an agenda and necessary documents. Further points can be addressed at the meeting if a simple majority of the members agree.

In TGs there will be no proxy voting.

### **Article 16: Voting**

#### **Definitions:**

A *relative majority* is considered to be achieved if a candidate or proposal receives more votes than any single other. Abstention, blank/invalid votes not will not be considered.

A *simple majority* is considered to be achieved if a candidate or proposal receives the majority of all votes (i.e. more votes than all other options together=more than 50%) – abstentions, blank/invalid votes not counted.

An *absolute majority* is considered to be achieved if a candidate or option receives more than 50% percentage of the votes submitted including abstentions. Blank or invalid votes shall not be counted.

In ballot voting any addition to the ballot not authorized by the chairman of the session will render the ballot invalid. In case of a tie vote a candidate or proposal/option shall be considered rejected.

Except for circumstances covered especially in these bylaws decisions of the **GMs** are reached by relative majority of voting members in good standing present or represented

Any decision aiming to move the association's head office, to change or amend the bylaws, to expel a member, to suspend a board member requires an absolute majority.

Any decision to dissolve or liquidate the association requires a two thirds (?) majority of voting members in good standing present or represented.

Objections of the treasurer to expenses exceeding the association's fiscal year budget plan or to a budget plan exceeding the foreseeable revenues of the association can only be overruled by an absolute majority of the voting members in good standing present or represented.

Except for circumstances covered especially in these bylaws the **board** takes decisions by relative majority of voting members present or represented.

If one voting board director requests secret voting ballots will be issued.

In email decisions the simple majority has to be achieved of all voting members. Motions to suspend a board member, motions to the GM to expel a member, to dissolve and liquidate the association require an absolute majority of all voting board members.

There is no proxy in email voting.

**TGs** take decisions with relative majority of all their members.

For elections see article 18.

### **Article 17: Reporting**

At any **GM** the voting members present or represented select from among themselves a rapporteur. This rapporteur shall neither be a board member nor a candidate for office.

The rapporteur takes minutes of the GM, signs and submits them - complemented by a list of decisions - to the president, the vice president, the secretary and the treasurer for signature. Anyone of these can add a statement if he or she deems necessary.

Changes of the minutes or decision list can be discussed to avoid error. However, the rapporteur has the final word. Members have the right to add statements as annex to the minutes. This version of the minutes signed by the rapporteur, together with the decision list and possible additional statements goes to the head office for filing. The head office will send a copy to every member within fifty days after the GM.

The minutes will become final by a vote of the following GM.

The board will establish a format and a guidance for the minutes by a board rule.

At every **BM** the voting board directors select from among themselves a rapporteur to take the minutes of the meeting. The rapporteur shall not chair the BM.

The taking and the structure of the minutes shall be laid out in a board rule.

After the meeting the rapporteur submits the draft minutes - complemented by a list of decisions to the secretary who will then forward this draft to the board directors for comment.

The minutes will become final if amended and/or approved by the next BM. The secretary will then forward the final minutes to the head office for filing.

All members have the right to copies of decisions taken.

All email voting of the board has to proceed via the secretary. The secretary keeps a log of matters put to vote and of replies. At the end of his term he shall forward this log to the head office for filing together with the minutes.

**TG** speakers keep a log of internet based discussions or meetings of their TGs. They will inform the board on relevant decisions in a timely fashion.

TG speakers shall give an annual report on the activities or results of their work of the past year as well as planned activities in the following year at the end of each year and submit that report to the first BM of the oncoming year. The format of that report will be determined by a board rule.

### **Article 18: Elections**

The members of the board of directors are elected by secret ballot at the GM every second year for a term of two years. The ballot forms are sent by the IMHA head office to all voting members in good standing thirty (30) days prior to the GM. There is no proxy voting in elections.

For the election the GM determines an election committee. The committee shall be presided by a chairman and comprise a sufficient number of aides who will collect and count ballot forms. Outgoing board directors as well as candidates shall not be part of this committee.

Members who cannot attend a GM are entitled to vote in writing. The member who votes by written secret ballot form completes these ballot forms, puts the ballot forms in an anonymous envelope marked 'secret ballot' and sends that back in a second envelope to the IMHA Office by [registered] post at least ten(10) days prior to the GM.

The anonymous closed envelopes are opened and added to the votes at the General Meeting during the election procedure by the election committee.

To achieve equal rights of voters present and non-present only candidates that have been published in the final agenda of the GM can run for office. There will be no later entry.

President/vice president and the associate board directors have to be elected in separate voting rounds the first being the election of president/vice president; the second being the election of the associate board directors.

The ballots sent out to the voting members will show the names of the candidates for the two voting rounds. A first secret ballot form has the names of all candidates running for president/vicepresident. On this form the member elects one candidate of his choice.

A second secret ballot form has the names of all candidates applying for associate board director. On this form the member elects three candidates of his choice.

The candidate for presidency has to achieve an absolute majority (see article 16) of all votes submitted. The candidate with the second most votes will take office as vice president. If no candidate achieves an absolute majority a run-off vote shall be held between the two candidates with the most votes.

All voting members present shall receive and submit new ballots which will be counted together with the mail ballots. The candidate with the most votes shall then become president the other will become vice president.

With regard to the associate board directors the candidates with the most votes (relative majority) are to take office in the board.

At the end of the election process the chairman of the election committee asks all candidates that have achieved the necessary number of votes, whether they will take office. If any elected candidate chooses to refrain the candidate(s) with the next highest number of votes move(s) up.

In case the GM does not achieve the election of a full board another election round has to be opened at a subsequent extraordinary GM. The Board shall stay in office until replaced by a complete succeeding Board.

### **Article 19: Financial conduct**

The association's financial year will coincide with the calendar year and ends 31<sup>st</sup> December.

The association's accounts will be based on Euro exclusively (see article 7).

All day to day accounting will be the responsibility of the association's head office under supervision of the treasurer. The head office assistant will have the power to authorize payments up to 500,- €. All payments above that amount up to 5000,-€ must be countersigned by the treasurer. All payments above that amount require board approval and must be countersigned by the president or the vice president.

For every board meeting the treasurer prepares a written status report.

Upon completion of the fiscal year the treasurer prepares a financial report and gets it confirmed by a certified accountant. The report together with the statement of the accountant will then be submitted to the next BM and thereafter to the GM for approval within the first six months of the following year. The approved report shall then be submitted to the responsible authorities as required by the law of the country of registry.

At the beginning of the fiscal year the treasurer prepares a draft budget plan considering the routine revenues and expenses of the association. He presents this plan to the first BM of that year for approval. The board then will add project budgets. This budget plan then will be the guidance for the rest of the fiscal year. To retain its nonprofit status and its independence IMHA cannot be contracted or hired by any other organization, institution or person. If consulted IMHA will only ask for reimbursement of costs incurred. IMHA shall not pursue any business aimed at any kind of profit.

IMHA may receive donations and grants as long as they do not interfere with IMHA's nonprofit status and the objectives and activities stipulated in these bylaws and as long as they are

free of any commercial or political obligation. Grants will require accounting separate from other revenues of the association. IMHA may outsource administrative or organizational support services to providers that do not have common interests or relations with IMHA members. This shall not affect the head office. IMHA will only reimburse members for expenses incurred while entrusted with IMHA duties. A procedure for such reimbursement will be laid out in a board rule.

#### **Article 20: Treatment of bylaws**

Each proposal to amend the bylaws has to be issued by the Board or by at least twenty members in good standing with voting rights.

The Board will include such proposals into the agenda of the next GM.

These bylaws and all later modifications to them only come into effect upon approval by the authority responsible by the law of the country of registry, their publication and registration as applicable.

#### **Article 21: Termination of office**

Any IMHA office ends with death or incapacitation of the bearer and confirmation of the board. Any person holding an IMHA function can ask to be relieved from his obligation. The Board then shall check whether the applicant can be discharged and eventually dismiss him or her.

At the end of its term the board shall be discharged and dismissed by the GM.

The mandate of a board director or the board as a whole can be terminated by the GM upon the written request of more than twenty voting members in good standing or on a written board proposal supported by four board directors. Such motion has to be based on grounds of negligence of tasks or violation of obligations as a member. The actual charges have to be explained in detail in the request. The members in question will be informed by the president or vice president in time about charges brought forward and shall get an opportunity to respond.

The president/vice president then will put the case on the agenda of the next regular GM for discussion and decision. Both parties shall have opportunity to defend their case before the GM. The termination of office requires an absolute majority of members present or represented.

Prerequisite for any termination of office is the discharge of a member of the obligations of his or her task.

The president has to call an extraordinary GM for addressing a request for termination of office when more than twenty voting members in good standing or at least four board directors so request in writing. The request must give reasons for such a motion.

The Board can suspend one of its members if it is felt that there is gross negligence of this member's obligations and no basis for further trustful cooperation. In such case a written request must be brought forward by at least three other board members. The president or vice president then informs the member of the charges against him or her and will give an opportunity for a response.

The president/vice president then puts the case on the agenda of the next BM for discussion and decision. At that BM both parties shall have an opportunity to defend their position.

The decision to suspend a board member requires the unanimous vote of all other board members.

Any of the parties has the opportunity to appeal the decision of the Board at the next regular GM to decide either on reinstatement or termination of mandate. An appeal has to be submitted to the Board in writing within thirty days after the decision. In case of an appeal the decision of the Board remains suspended. Without an appeal the decision of the Board becomes effective after thirty days. Prerequisite for termination of mandate is prior discharge of the board director of all obligations of his or her office.

#### **Article 22: Termination of membership**

Membership ends with death or request of a member with expiration of the fiscal year.

Membership also ends with nonpayment of membership fee and confirmation by the board of directors (see article 7). In either case there will be no claim for outgoing members to assets of the association.

The GM can expel a member from the association upon proposal of the board based on an absolute majority of all voting board members or if twenty or more voting members in good standing so request in writing. The proposal/request has to be based on gross violation of membership obligations as laid out in article 7 and reasons to be detailed.

Any such motion has to be processed by the board. The president/vice president then puts the case on the agenda of the next regular GM.

If more than twenty members request in writing the case to be handled urgently and at least four board members so approve an extraordinary GM shall be called.

The president will immediately inform the member of charges brought forward against him or her and shall give him or her an opportunity for a statement.

At the GM the opponents will have an opportunity to present their view. The GM will then discuss and decide the case. A decision to expel a member requires an absolute majority of voting members in good standing present or represented. Opponents can appeal the decision at the next regular GM. The appeal has to be submitted to the board in writing giving detailed reasons within thirty days after decision. Without appeal the decision of the GM becomes effective after thirty days.

### **Article 23: Dissolution and liquidation of the association**

Upon unanimous proposal of all voting board directors or at the written request of at least twenty voting members in good standing the president will have to call an extraordinary GM to discuss and decide on the dissolution and liquidation of the association. Such GM in this case requires the presence or representation of at least half of all members in good standing.

A decision to dissolve and liquidate the association requires a majority of two thirds of all voting members in good standing present or represented. If the GM does not achieve either of above quora the president can – based on a board decision –

either ask for a ballot by mail procedure or call another GM.

In both cases the decision on dissolution and liquidation requires an absolute majority of the members participating/present or represented, however at least one fifth of all voting members in good standing.

In case of a decision to dissolve and liquidate the association the outgoing board is charged with the organization of the dissolution according to the legal requirements of the country of registry. The GM can also set conditions for that process. If it deems appropriate the GM can also charge a single person or a group (committee) with the task to dissolve and liquidate the association.

The liquidation implies the settlement of assets, liabilities and accounts. The latter should be supervised by a certified accountant.

All remaining funds after liquidation shall go to the International Christian Seafarers Mission.

### **Article 24: Legal clause**

When third parties are involved, any matter that is not covered by these bylaws will be handled in accordance with the appropriate legal provisions of the country of registry

When for any reason provisions of these bylaws become obsolete the bylaws as a whole shall stay unaffected.

*О. М. Игнатъев, О. І. Панюта, К. А. Ярмула, Т. П. Опаріна, О. О. Добровольська,  
Т. Л. Прутіян, Т. О. Єфременко*

**СТІЙКА ВТРАТА ПРАЦЕЗДАТНОСТІ В НАСЛІДОК ВИРОБНИЧОГО  
ТРАВМАТИЗМУ АБО ПРОФЕСІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ПРАЦІВНИКІВ  
МОРЕ-ГОСПОДАРСЬКОГО КОМПЛЕКСУ УКРАЇНИ**

Одеський національний медичний університет,  
Басейнова лікарня на водному транспорті, м. Чорноморськ, Одеська область

**Summary.** Ignatiev A. M., Panuta A. I., Yarmula K. A., Oparina T. M., Dobrovolskaya Ye. A., Prutian T. L., Yefremenko T. A. **SIGNIFICANT DISABILITY BECAUSE OF OCCUPATIONAL TRAUMATISM OR WORK-RELATED DISORDER IN MARINE FILED WORKERS OF UKRAINE.** – *Odessa National Medical University, e-mail: [profpat@ukr.net](mailto:profpat@ukr.net)*. In the article presented the authors generalize the experience of medical and consultative assistance to seafarers who has sharply reduced occupational suitability and working capacity, as a result of traumatism in the workplace or the development of occupational and occupational determined pathology. The authors discuss the problems and difficulties that arise during the examination of these patients, and consider the reasons for their occurrence. The main problems were the insufficiency of medical information about an accident or occupational disease, difficulties in obtaining data on the professional route and working conditions abroad, the presence of an interest conflict. These phenomena led to a change in the tasks and structures of the consultation.

**Key words:** significant disability, expertise, seafarer

**Реферат.** Игнатъев А. М., Панюта А. И., Ярмула К. А., Опарина Т. П., Добровольская Е. А., Прутіян Т. Л., Єфременко Т. А. **СТОЙКАЯ УТРАТА ТРУДОСПОСОБНОСТИ В СЛЕДСТВИИ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ТРАВМАТИЗМА ИЛИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У РАБОТНИКОВ МОРЕХОЗЯЙСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА УКРАИНЫ.** В статье авторы обобщают опыт медицинской и консультативной помощи морякам, у которых в результате травматизма на производстве или развитии профессиональной и профессионально обусловленной патологии резко снизилась профпригодность и трудоспособность. Авторы обсуждают проблемы и сложности, которые возникают при проведении экспертизы у этих пациентов, и рассматривают причины их возникновения. Основными проблемами были недостаточность медицинской информации о несчастном случае или профессиональном заболевании, затруднения при получении данных о профессиональном маршруте и условиях работы за границей, наличие конфликта интересов. Эти явления привели к изменению задач и структур консультации.

**Ключевые слова:** стойкая утрата трудоспособности, экспертиза, моряки.

**Реферат.** Игнатъев О. М., Панюта О. І., Ярмула К. А., Опаріна Т. П., Добровольська О. О., Прутіян Т. Л., Єфременко Т. О. **СТІЙКА ВТРАТА ПРАЦЕЗДАТНОСТІ В НАСЛІДОК ВИРОБНИЧОГО ТРАВМАТИЗМУ АБО ПРОФЕСІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ПРАЦІВНИКІВ МОРЕ-ГОСПОДАРСЬКОГО КОМПЛЕКСУ УКРАЇНИ.** У статті автори узагальнюють досвід медичної та консультативної допомоги морякам, у яких в результаті травматизму на виробництві або розвитку професійної та професійно обумовленої патології різко знизилася профпридатність і працездатність. Автори обговорюють проблеми і складності, які

виникають при проведенні експертизи у цих пацієнтів, і розглядають причини їх виникнення. Основними проблемами були недостатність медичної інформації про нещасний випадок або професійне захворювання, труднощі при отриманні даних про професійному маршруті та умови роботи за кордоном, наявність конфлікту інтересів. Ці явища привели до зміни завдань і структури консультації.

**Ключові слова:** стійка втрата працездатності, експертиза, моряк.

**Актуальність.** В Україні зареєстровано понад 230 тисяч моряків, з яких понад 70 тисяч перебувають у рейсі. Робота моряків на суднах пов'язана з дією шкідливих факторів протягом значного часу без суттєвих перерв, обмеженою можливістю отримання медичної допомоги під час переходу морем, обмеженнями на зміни плавскладу протягом рейсу та ін. Особливі умови мореплавства сприяють виникненню травм і розвитку професійних захворювань, що призводять до втрати працездатності та інвалідизації хворого [1]. Тому вимоги до здоров'я моряків додатково встановлюються походжачи з їх вірогідної потреби на медичну допомогу [2, 3]. Рішення про придатність до роботи на флоті хворих моряків приймається комплексно, в залежності від розладу здоров'я та характеру роботи працівника флоту, а визначення профпридатності значно ускладнюється необхідністю врахування протипоказань, зумовлених небезпекою роботи на суднах, розвитку станів і захворювань, що фактично інвалідизують хворого, або за інших соціальних вимог не дозволяють залучити робітника до шкідливих робіт [4, 5].

**Мета.** Визначити особливості розвитку стійкої втрати працездатності внаслідок виробничого травматизму або професійного захворювання працівників морегосподарського комплексу України

**Матеріали та методи.** У роботі були проаналізовані історії хворих моряків, які були направлені або самостійно звернулись за консультацією щодо профпридатності до роботи на суднах і ступеню втрати працездатності після перенесеної травми або розвитку професійного захворювання. Аналізувались дані щодо нещасного випадку на флоті, виписки з амбулаторних карт і карт стаціонарного хворого, зміни стану здоров'я протягом захворювання. У разі потреби хворим виконувалось всебічне клінічне і лабораторно-інструментальне дослідження у стаціонарі Одеського обласного клінічного медичного центру (ООКМЦ).

**Результати.** За останній час за консультацією профпатолога звернулись 10 хворих, які отримали травму у рейсовому періоді або мали ознаки професійного або професійно обумовленого захворювання.

У 8 випадках хворі працювали за кордоном (Італія, Іран, П.Корея та ін.) на суднах міжнародних компаній, 2 моряки працювали у портах Одещини.

Найчастішою причиною звернення були наслідки травми - 5 випадків. Також хворі звертались з приводу хронічного бронхіту, ішемічної хвороби серця, полінейропатії, наслідків опромінення. Серед травм на першому місці знаходились переломи стегна внаслідок падіння в трюм - 3 випадки. Також відмічались травми рук і голови.

Походжачи з анамнезу і наданої медичної документації, всім хворим, які отримали травми, терміново надавалась медична допомога. Вони були госпіталізовані до спеціалізованих стаціонарів країн знаходження, де їм було проведено достатнє обстеження і хірургічне лікування переломів.

Хворі з нападом ІХС і загостренням ХОЗЛ також були терміново госпіталізовані до відповідних терапевтичних стаціонарів. Хворі з полінейропатією і наслідками опромінення звертались по медичну допомогу після визнання їх непрофпридатними під час проходження медичних оглядів.

Причиною для звернення у більшості випадків (9 з 10) була ускладнена течя захворювання – незрощення кісток, контрактури суглобів, розвиток легеневої недостатності внаслідок загострення ХОЗЛ, розвиток серцевої недостатності внаслідок прогресування ІХС та ін.

Особливістю всіх клінічних випадків була недостатність інформації щодо захворювання і обсягів попередніх втручань при надлишковому обстеженні пацієнтів. Це було пов'язано з:

- медичними стандартами країн, у яких хворі отримували допомогу;

- відсутністю системи супроводу хворого моряка під час його повернення на Україну;
- недостатньою обізнаністю лікарів щодо специфічних умов праці на суднах і механізмів визначення професійної придатності моряків;
- зверненням по консультації і обстеження до приватних медичних центрів.

Таким чином, під час звернення до профпатолога хворі не мали суттєвого обсягу медичних документів. Наприклад, одному з хворих після травми неодноразово виконували КТ- і МРТ- дослідження, але жодного загального аналізу крові або ЕКГ виконано не було.

Також виникали складнощі зі визначенням трудового стажу хворих. Головними чинниками виступали:

- фактична відсутність трудових книжок;
- переривистий характер праці;
- багаторічна праця за кордоном;
- часті зміни крьюінгової компанії і судновласника;
- відсутність законодавчо визначеного механізму розрахунку трудового стажу для моряків, які працюють за контрактом.

У деяких випадках достовірно встановити трудовий стаж було неможливо. Так, один з хворих моряків при зборі анамнезу визначав, що під час праці на одну компанію він між запланованими рейсами здійснив ще один рейс для іншої компанії, але ніяких довідок чи документів надано не було.

Санітарно-гігієнічну характеристику умов праці моряків, що працюють за кордоном отримати практично неможливо.

Лише у 4 хворих консультація профпатолога проводилась з метою розгляду питання щодо професійного характеру захворювання. У більшості випадків моряки звертались з питанням можливості відновлення працездатності у разі проведення запропонованого їм вартісного лікування або з приводу втрати працездатності попри проведенне дороге лікування. Наприклад, хворий Р. за власні кошти був прооперований з приводу видалення міжхребцевої грижі, після чого йому було гарантовано клінічне одужання, але під час наступного медичного огляду його було закономірно визнано непридатним для роботи на суднах.

Під час консультації та/або клінічного і лабораторно-інструментального обстеження на базі ООКМЦ всім хворим встановлено або підтверджено раніше встановлені діагнози. Враховуючи погіршення стану здоров'я, прогресування захворювань, розвиток ускладнень та особливості визначення придатності моряків, трудовий прогноз хворих, у більшості випадків (9 з 10), був визнаний несприятливим.

### **Висновки**

1. Вивчення випадку стійкої втрати працездатності моряків значно ускладнюється частковим, однобічним і невідповідним медичним обслуговуванням.
2. Встановлення професійного характеру захворювання моряку може бути обмежено неможливістю отримати інформацію щодо професійного маршруту і умов праці у формі, яка відповідає вимогам законодавства
3. У разі стійкої втрати працездатності у моряків внаслідок виробничого травматизму або захворювання питання відновлення професійної придатності після проведення лікування виникає частіше питання встановлення професійного характеру захворювання.

### **Література:**

1. Постанова КМ України від 30.11.2011 за №1232 «Деякі питання розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань і аварій на виробництві»
2. Наказ МОЗ від 19.11.1996 року за №347 «Про затвердження Правил визначення придатності за станом здоров'я для роботи на судах»
3. Наказ МОЗ від 21.05.2007 року за №246 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій»
4. Деякі питання оплати медичних оглядів у сучасних умовах. Ігнат'єв О.М. та ін.// Вісник морської медицини.-2011.- № 4.-С. 67-70.
5. Проблемы медицинских осмотров моряков в Украине на современном этапе. Ігнат'єв О.М. та ін.// Вісник морської медицини.-2015.- № 1.-С. 3-6.

## References:

1. Postanova KM Ukrayiny vid 30.11.2011 za №1232 «Deyaki pytannya rozsliduvannya ta obliku neshchasnykh vyypadkiv, profesiynykh zakhvoryuvan'i avariiv na vyrobnytstvi»
2. Nakaz MOZ vid 19.11.1996 roku za № 347 «Pro zatverdzhennya Pravyl vyznachennya prydatnosti za stanom zdorov'ya dlya roboty na sudakh»
3. Nakaz MOZ vid 21.05.2007 roku za №246 «Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya medychnykh ohlyadiv pratsivnykiv pevnykh katehoriy»
4. Deyaki pytannya oplyaty medychnykh ohlyadiv u suchasnykh umovakh / Ihnat'yev O. M., et al. // Visnyk mors'koyi medytsyny.-2011.- № 4.-S. 67-70.
5. Problemy medytsynskykh osmotrov moryakov v Ukrainy na sovremennom étape/ Ihnat'yev O.M. et al. // Visnyk mors'koyi medytsyny.-2015.- № 1.-S. 3-6.

Работа поступила в редакцию 27.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 340.6:616-001: 629.1131.115

*П. В. Плевинскис*

## **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ КОНТАКТОМ АВТОМОБИЛЯ С ПЕШЕХОДОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ ТРАВМЫ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ТРУПОВ ПОСТРАДАВШИХ**

Одесское областное бюро судебно-медицинской экспертизы

**Summary.** Plevinskis P. V. **THE BASIC PRINCIPLES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN THE CONTACT OF A CAR WITH A PEDESTRIAN AND OTHER MECHANISMS OF TRAUMA IN THE STUDY OF CORPSES OF VICTIMS.** - *Odessa Regional Bureau of Forensic Medical Examination, e – mail: [sveta67kot@gmail.com](mailto:sveta67kot@gmail.com).* Differential diagnostics between bodily injuries obtained by contact with a car and damage received under other circumstances is one of the most difficult issues of forensic medical examination. From its decision depends on the qualification of the incident and the possibility of bringing the perpetrators to justice. To solve this problem, fragmentary data were analyzed, mainly damage to the breast of victims. Damage to other areas of the body when developing the appropriate calculations by the authors were not taken into account. The objective: to analyze the available expert material and develop the basis for an integrated approach to solving the mentioned problem. The materials of 57 complex forensic and transport-tracological examinations performed on the accident in the Odessa Regional Bureau of Forensic Medical Expertise for 2013 - 2016 were analyzed. During the road accident all the victims were killed. According to the results of the analysis, four main types of information were identified, which the forensic expert receives after the forensic medical examination of the victim's body. Conclusions: 1. Issues of differential diagnosis between the contact of a car with a pedestrian and other mechanisms of trauma in the study of corpses of victims can have 4 basic options, differing in the degree of complexity of the expert task. 2. The presence of physical injuries uncharacteristic for road accidents does not allow the forensic expert to solve the problems about the mechanism of the formation of personal injuries individually. 3. The proposed algorithm of experts will maximize the use of available objective data and objectify the results obtained by expert way.

**Key words:** forensic medicine, car trauma, pedestrian, damage mechanism.

**Реферат. Плевинскис П. В. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ КОНТАКТОМ АВТОМОБИЛЯ С ПЕШЕХОДОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ ТРАВМЫ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ТРУПОВ ПОСТРАДАВШИХ.** - Одесское областное бюро судебно-медицинской экспертизы.

Дифференциальная диагностика между телесными повреждениями, полученными при контакте с автомобилем, и повреждениями, полученными при других обстоятельствах – один из сложных вопросов судебно-медицинской экспертизы. От его решения зависит квалификация происшествия и возможность привлечения виновных к ответственности. Для решения данной задачи анализировали отрывочные данные, в основном, повреждения груди пострадавших; повреждения других областей тела при разработке соответствующих расчетов авторами не учитывались. Цель исследования: проанализировать имеющийся экспертный материал и разработать основы комплексного подхода к решению заявленной проблемы. Проанализированы материалы 57 комплексных судебно-медицинских и транспортно - трассологических экспертиз, выполненных по фактам ДТП в Одесском областном бюро судебно-медицинской экспертизы за 2013 – 2016 г. г. В ходе ДТП все пострадавшие погибли. По результатам анализа выделили 4 основных типа информации, которую судебно-медицинский эксперт получает после судебно-медицинского исследования трупа пострадавшего. Выводы: 1. Вопросы дифференциальной диагностики между контактом автомобиля с пешеходом и другими механизмами травмы при исследовании трупов пострадавших могут иметь 4 основных варианта, отличающихся по степени сложности экспертной задачи. 2. Наличие у пострадавших нехарактерных для ДТП телесных повреждений не позволяет судебно-медицинскому эксперту решать поставленные следствием задачи о механизме образования телесных повреждений единолично. 3. Предлагаемый алгоритм работы экспертов позволит максимально использовать имеющиеся объективные данные и объективизировать полученные экспертным путем результаты.

**Ключевые слова:** судебная медицина, автомобильная травма, пешеход, механизм повреждений.

**Реферат. Плевінскіс П. В. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ МІЖ КОНТАКТОМ АВТОМОБІЛЯ З ПІШХОДОМ ТА ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ ТРАВМИ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ТРУПІВ ПОТЕРПІЛИХ.**

Диференційна діагностика між тілесними ушкодженнями, отриманими при контакті з автомобілем, і пошкодженнями, отриманими при інших обставинах є одним зі складних питань судово-медичної експертизи. Від його рішення залежить кваліфікація події і можливість притягнення винних до відповідальності. Для вирішення даного завдання аналізували уривчасті дані, в основному, пошкодження грудей постраждалих; пошкодження інших областей тіла при розробці відповідних розрахунків авторами не враховувалися. Мета дослідження: проаналізувати наявну експертний матеріал і розробити основи комплексного підходу до вирішення заявленої проблеми. Проаналізовано матеріали 57 комплексних судово-медичних і транспортно - трасологічних експертиз, виконаних за фактами ДТП в Одеському обласному бюро судово-медичної експертизи за 2013 - 2016 р.р. У ході ДТП всі постраждали загинули. За результатами аналізу виділили 4 основні типи інформації, яку судово-медичний експерт отримує після судово-медичного дослідження трупа потерпілого. Висновки: 1. Питання диференційної діагностики між контактом автомобіля з пішоходом та іншими механізмами травми при дослідженні трупів потерпілих можуть мати 4 основні варіанти, що відрізняються за ступенем складності експертного завдання. 2. Наявність у постраждалих нехарактерних для ДТП тілесних ушкоджень не дозволяє судово-медичному експерту вирішувати поставлені слідством завдання про механізм утворення тілесних ушкоджень одноосібно. 3. Пропонований алгоритм роботи експертів дозволить максимально використовувати наявні об'єктивні дані і об'єктивізувати отримані експертним шляхом результати.

**Ключові слова:** судова медицина, автомобільна травма, пішохід, механізм ушкоджень.

**Постановка проблеми.** Одним из достаточно сложных вопросов судебно-медицинской экспертизы трупов при контакте автомобиля с пешеходом в условиях

неочевидности является вопрос дифференциальной диагностики между телесными повреждениями, полученными при контакте с автомобилем, и повреждениями, полученными при других обстоятельствах. Актуальность данного вопроса очевидна – от его решения зачастую зависит квалификация происшествия и возможность привлечения виновных к ответственности. Сложность вопроса обусловлена следующими причинами. Во-первых, существуют виновники ДТП – водители, категорически отрицающие факт травмирования пешехода автомобилем, и указывающие на то, что последний получил смертельную травму при других обстоятельствах (например, при падении с бордюра). Во-вторых, не такими уж редкими являются случаи инсценировок ДТП – труп человека, погибшего от других, не связанных с ДТП, причин (например, в результате умышленного причинения телесных повреждений тупым предметом), бросают на проезжую часть, чтобы создать видимость смерти от контакта с автомобилем. В-третьих, человек действительно может погибнуть на дороге в результате несчастного случая, не связанного с ДТП – например, в результате случайного неудачного падения. Все подобные версии события подлежат проверке, что немислимо без участия судебно-медицинского эксперта.

**Анализ последних исследований и публикаций.** Предлагаемый к рассмотрению вопрос в принципе не нов – так, например, А.А. Солохин, В.И. Гайворонская, Ю.И. Баранов предлагали использовать метод последовательного математического анализа для целей дифференциальной диагностики травмы от падения с высоты и травмы от контакта кузова автомобиля с пешеходом [1, с. 32-36]. Об этом говорили и другие авторы [2, с. 10-12], [3, с. 9-12], [4, с. 67-70], [5, с. 11-14].

**Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы.** Вместе с тем, для решения заявленной задачи различными авторами анализировались лишь отрывочные данные, в основном, повреждения груди пострадавших; повреждения других областей тела при разработке соответствующих расчетов авторами не учитывались. Вполне понятно, что при подобном подходе говорить о какой-то систематизации и комплексном характере подобных исследований не приходится.

**Формулирование целей статьи.** В связи с изложенным, цель статьи - анализ имеющегося экспертного материала и разработка основ комплексного подхода к решению заявленной проблемы.

**Изложение основного материала.** В ходе исследования были проанализированы материалы 57 комплексных судебно-медицинских и транспортно-трассологических экспертиз, проведенных по фактам ДТП в Одесском областном бюро судебно-медицинской экспертизы за 2013 – 2016 г. В ходе ДТП все пострадавшие погибли.

Проведенным исследованием установлено следующее. По результатам анализа представилось возможным выделить 4 основных типа информации, которую судебно-медицинский эксперт получает после судебно-медицинского исследования трупа пострадавшего:

1. При исследовании трупа установлено, что обнаруженные телесные повреждения, без сомнения, указывают на факт контакта автомобиля с пешеходом. В качестве примера можно привести обнаружение у пострадавшего «специфических» повреждений – отпечатков бампера, фары; «характерных» повреждений - закрытых и открытых переломов длинных трубчатых костей нижних конечностей, и т.д. Отсюда понятно, что такие телесные повреждения являются совершенно нехарактерными для других механизмов.

2. При исследовании трупа установлено, что обнаруженные телесные повреждения не относятся ни к «специфическим», ни к «характерным» для контакта автомобиля с пешеходом; помимо этого, налицо явные признаки нанесения повреждений посторонним лицом (например, имеются множественные ушибленные раны головы и вдавленные переломы костей черепа, причиненные многократным действием предмета с ограниченной контактирующей поверхностью). Соответственно, эти повреждения нехарактерны и для образования в результате падения и удара о тупой предмет.

3. Судебно-медицинским исследованием трупа установлено, что имеющиеся у пострадавшего телесные повреждения нехарактерны для падения и удара о тупой предмет; вместе с тем, по их характеру высказаться о точных обстоятельствах причинения повреждений довольно сложно, так как механизм образования повреждений не исключает ни ДТП, ни причинения повреждений посторонним лицом.

4. Последняя ситуация – обнаруженные при исследовании трупа телесные повреждения могут укладываться в любой из рассмотренных механизмов – контакт автомобиля с пешеходом, причинение повреждений посторонним лицом, получение телесных повреждений в результате самопроизвольного падения.

В первых двух ситуациях судебно-медицинская диагностика обстоятельств и механизма причинения телесных повреждений не вызывает никаких трудностей – сами телесные повреждения по своему характеру и морфологии указывают на обстоятельства их причинения (в первом случае – на ДТП, во втором – на факт умышленного причинения телесных повреждений); никаких других вариантов развития событий характер и механизм обнаруженных телесных повреждений не допускают.

Третья ситуация сложнее – здесь необходимо проводить дифференциальную диагностику между ДТП (контактом автомобиля с пешеходом) и причинением телесных повреждений другим лицом.

Еще сложнее последняя ситуация, поскольку характер телесных повреждений допускает возможность их образования в любых обстоятельствах – при ДТП, при падении, в случае умышленного причинения телесных повреждений.

Чтобы в той или иной степени разрешить последние две ситуации, эксперт должен решить следующую задачу: установить наличие или отсутствие в каждом конкретном случае признаков, указывающих на имевшее место ДТП (контакт автомобиля с пешеходом).

Естественно, что эти признаки уже не будут базироваться на характере и механизме образования телесных повреждений у пострадавшего.

Представляется, что такая работа эксперта будет иметь два важных этапа.

1. На первом этапе эксперт убеждается в том, что, действительно, механизм образования телесных повреждений у пострадавшего неоднозначен, и может объясняться как контактом автомобиля с пешеходом, так и другими обстоятельствами. Такая работа должна быть кропотливой; не говоря уже о том, что, помимо вскрытия трех полостей тела, необходимо произвести исследование мягких тканей спины и конечностей (как того требуют соответствующие Правила), нужно осуществлять такое исследование послонно, чтобы не пропустить даже малейших признаков травмы.

2. На втором этапе эксперт проводит поиск объективных данных, которые могут подтвердить или исключить версию контакта автомобиля с пострадавшим. При этом нужно направить усилия на обнаружение следующих признаков такого контакта:

2.1. Пылегрязевых наслоений, потертостей на одежде пострадавшего, которые могли образоваться за счет контакта предметов одежды с наружными частями кузова автомобиля.

2.2. Следов горюче-смазочных материалов, частиц автомобильной краски на одежде пострадавшего.

2.3. «Следов скольжения» на подошвенной поверхности обуви пострадавшего. Типичные «следы скольжения», как правило, свидетельствуют о «проталкивании» подошв обуви по дорожному покрытию, что является весьма характерным признаком контакта автомобиля с пешеходом.

2.4. Если в поле зрения следствия имеется автомобиль, который, предположительно, мог контактировать с пешеходом, то анализу подвергаются повреждения и следы на самом автомобиле (обращается внимание на наличие характерных для контакта с телом человека пологих вогнутостей, притертостей пылегрязевого слоя от контакта с телом пешехода, отпечатков фактуры ткани одежды пешехода, волокон одежды). Полученные в ходе осмотра автомобиля данные должны быть сопоставлены с результатами исследования одежды.

### **Заключение**

1. Вопросы дифференциальной диагностики между контактом автомобиля с пешеходом и другими механизмами травмы при исследовании трупов пострадавших достаточно сложны, и могут иметь 4 основные варианта, отличающихся по степени сложности экспертной задачи.

2. Два из описанных вариантов ввиду повышенной сложности (наличие у пострадавших нехарактерных для ДТП телесных повреждений) не позволяют судебно-медицинскому эксперту решать поставленные следствием задачи о механизме образования телесных повреждений единолично.

3. Предлагаемый алгоритм работы экспертов позволит максимально использовать имеющиеся объективные данные и объективизировать полученные экспертным путем результаты.

#### **Литература:**

1. Солохин А. А. Применение метода последовательного математического анализа для дифференциальной диагностики травмы от падения с высоты и травмы от столкновения движущегося автомобиля с пешеходом по повреждениям груди / А. А. Солохин, В. И. Гайворонская, Ю. И. Баранов // Судебно-медицинская экспертиза. – 1997. - № 2. - С. 32-36.

2. Солохин А. А. Судебно-медицинская диагностика видов автомобильной травмы с применением математических методов и программных систем / А. А. Солохин, Р. Х. Абдукаримов // Судебно-медицинская экспертиза. - 1991. - № 3.- С. 10-12.

3. Солохин А. А. Диагностика некоторых видов автомобильной травмы по характеру повреждений внутренних органов живота / А. А. Солохин, А. А. Тхакахов // Судебно-медицинская экспертиза. - 1996. - № 3. - С. 9 - 12.

4. Стецюк О.І. Проблемні питання щодо механізму виникнення тілесних ушкоджень при зіткненні пішохода з бічною частиною рухомого автомобіля (тангенційне зіткнення) / О.І. Стецюк // Судово-медична експертиза. – 2016. - № 1. - С. 67 - 70.

5. Тишин В. С. Задачи комплексной экспертизы в случаях дорожно-транспортных происшествий / В. С. Тишин, Н. М. Кристи // Судебно-медицинская экспертиза. – 1984. - № 3. - С. 11-14.

#### **References:**

1. Solokhin A. A., et al. Use of progressive mathematical analysis for differential diagnosis of trauma of falling from a height and trauma of collision of a moving car with a pedestrian at breast's injury // *Medicolegal Investigation*. – 1997. - № 2. - P. 32-36 (Rus.).

2. Solokhin A. A., et al. *Medicolegal diagnostics of automobile traumata with the use of mathematical methods and programme systems // Ibid.* - 1991. - № 3. - P. 10-12 (Rus.).

3. Solokhin A. A., et al. *Diagnostics of some automobile traumata through the damages of belly inner organs // Ibid.* - 1996. - № 3. - P. 9 – 12 (Rus.).

4. Ctetsyck O. I. *Topical issues about bodily injuries appearance at collision of a pedestrian with a moving automobile lateral side // Ibid.* – 2016. - № 1. - P. 67-70 (Ukr.).

5. Tyshin V. S., et al. *Tasks of complex expertise at traffic accidents // Ibid.* – 1984. - № 3. - P. 11-14 (Rus.).

Работа поступила в редакцию 07.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.432:612.434.9:618.145-006.6

З. В. Чумак

**ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И ЦИРКАДНЫЙ РИТМ**Одесский национальный медицинский университет,  
Одесский городской центр по проблемам климактерия

**Summary.** Chumack Z. V. **FREQUENCY OF ENDOMETRIUM HYPERPALSTIC PROCESSES DETECTION AND CIRCADIAN BIORHYTHM.** – *Odessa National Medical University, Odessa Municipal Centre for Climacteric Problems.*- e-mail: [chumak-doc@rambler.ru](mailto:chumak-doc@rambler.ru). The retrospective analysis of the medical documentation of patients with hyperplasia of endometrium was carried out for the period since 2011 till 2014. The diagnosis of proliferative processes of the endometrium was pathohistologically verified. The obtained results do not exclude that the revealed instability and multi-directionality of weak correlation links does not contradict the hypothesis of the connection between the detectability of atypical processes and the level of melatonin secretion, which in turn depends on the average duration of the daylight hours. The comparison of real levels of melatonin secretion at the daytime and nighttime, the average duration of daylight with the detectability of the frequency of proliferative pathology of the endometrium shows the presence of a hidden correlative dependence under the condition of the using various statistical models of the mathematical data processing results.

**Key words:** epiphysis, melatonin, biorhythms, endometrial hyperplasia, proliferation, apoptosis

**Реферат.** Чумак З. В. **ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И ЦИРКАДНЫЙ РИТМ** В работе проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациенток с 2011 по 2014гг. с патогистологически верифицированным диагнозом пролиферативные процессы эндометрия. Полученные результаты не исключают, что выявленная неустойчивость и разнонаправленность слабых корреляционных связей, не противоречит гипотезе о связи выявляемости атипических процессов со средней продолжительностью светового дня, что может предполагать, связь с уровнем мелатонина в организме. Сопоставление реальных уровней секреции мелатонина в дневное и ночное время средней продолжительности светового дня с выявляемостью частоты пролиферативной патологии эндометрия показывает наличие скрытой корреляционной зависимости при условии использования различных статистических моделей математической обработки данных результатов.

**Ключевые слова:** эпифиз, мелатонин, биоритмы, гиперплазия эндометрия, пролиферация, апоптоз,

**Реферат.** Чумак З. В. **ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ЦИРКАДНИЙ РИТМ.** В роботі був проведений ретроспективний аналіз медичної документації пацієнок з 2011 по 2014 р.р. з патогістологічно верифікованим діагнозом проліферативних станів ендометрія. Отримані результати не виключають, що виявлена нестійкість та різнонаправленість слабких кореляційних зв'язків, не протирічить гіпотезі про зв'язок виявляємості атипичних гіперпластичних станів зі середньою тривалістю світowego дня, що може допустити зв'язок з рівнем мелатоніну в організмі. Співвідношення реальних рівнів мелатоніну в денний та

нічний час, середньої тривалості світового дня з частотою виявляє мості проліферативних станів ендометрія показує наявність скритої кореляційної залежності при умовах використання різних статистичних моделей математичної обробки даних результатів.

**Ключові слова:** епіфіз, мелатонін, біоритми, гіперплазія ендометрія, проліферація, апоптоз.

Изучению онкостатического эффекта мелатонина посвящен ряд научных исследований [1, 7, 8, 15, 16], особенно это прослеживается при гормонозависимых опухолях [9]. Еще Cohen M. et al. (1978) было введено понятие относительного гиперестрогенизма при снижении функции шишковидной железы и как следствие мелатонина, что было положено им в гипотезу развития рака молочной железы. В последующем во многих работах была установлена отрицательная регуляция мелатонином нейроэндокринной оси репродуктивной системы [9, 14], влияние на эстрогеновые рецепторы, как селективного модулятора эстрогеновых рецепторов [10, 16].

Продукция мелатонина контролируется освещением [5], в результате чего прослеживается отчетливая корреляционная связь между его синтезом и внешней фотопериодичностью, за счет гипоталамического супрахиазматического ядра [2, 3, 15], секреция осуществляется в темное время суток, когда уровень гормона самый высокий [3, 4, 5]. Также установлен и сезонный ритм: поздней осенью и зимой - уровень гормона в организме повышается; весной и летом – снижается [4]. Некоторые исследователи считают, что именно изменение продукции мелатонина обуславливает сезонные перестройки организма [4, 7, 10].

Установлена связь генов клеточного митоза и апоптоза, с активностью мелатонина и «часовыми» генами (Per1, Per2, Per3, Cry-1 Cry-2 и др.) [1]. Степень ответа периферических органов и тканей контролируется также его уровнем в крови и длительностью ночной секреции [1, 10, 14].

При изучении влияния ночного освещения на физиологические параметры организма, сопровождающегося нарушением эндогенного суточного ритма и подавлением ночной секреции мелатонина [1], было установлено наступление ановуляции, ациклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов, прогестерона, с развитием гиперпластических процессов в молочных железах и матке, ускоренный климакс у грызунов и дисменорея у женщин [2]. В исследованиях было выявлено изменение концентрации мелатонина у работников ночной и дневной смен, тогда как уровни ЛГ и ФСГ соответствовали группе контроля [7], этот эффект связывают с влиянием на центральные механизмы: гипоталамус-гипофиз, опосредованный гонадотропин - рилизинг гормоном [6].

Рядом экспериментальных работ подтверждается повышение опухолеобразования и увеличение смертности при постоянном освещении [1, 4, 8]. Другие авторы указывают на способность мелатонина уменьшать опухолевый рост культуры рака молочной железы за счет ингибции пролиферации клеток, ангиогенеза, усиления экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста -1, а также отмечают его значение в адгезии, миграции, инвазии и апоптозе клеток [16]. При изучении механизмов влияния мелатонина на клетки рака молочной железы установлено изменение активности и экспрессии ферментов, участвующих в локальном синтезе эстрогенов: снижение активности ароматазы и сульфотрансферазы [9]. Установлен его седативный, анксиолитический [11], обезболивающий [12], гипотензивный [13] противовоспалительный [8] эффекты, антидепрессивное влияние [15].

**Цель исследования:** изучить связь частоты развития пролиферативных процессов эндометрия и средней продолжительности светового дня.

**Материалы и методы исследования.** Мы провели ретроспективный анализ историй болезней, гистологических журналов пациенток с 2011 по 2014 г. г. с патогистологически верифицированным диагнозом «пролиферативные процессы эндометрия», в клиническом учреждении родильного дома №5 г. Одессы. В результате дифференциации гиперпластических процессов использована классификация ВОЗ (1994), были выделены следующие группы: гиперплазия эндометрия (ГЭ) – простая, комплексная гиперплазия без атипии; атипичная гиперплазия эндометрия (АГ) – простая, комплексная гиперплазия с

атипией; полипы эндометрия (ПЭ); аденокарцинома (АК).

С открытых астрономических баз данных [timeanddate.com] были получены данные о длительности светового дня, что использовалось для оценки связи средней продолжительности светового дня (СПСД) с проявлениями пролиферативных процессов эндометрия. Для расчета среднестатистических величин использовали самостоятельно разработанную и написанную в Delphi программу.

В окончательных расчетах с первичных матриц данных были исключены промежуточные временные и статистические данные о выявлении частоты пролиферативных процессов в то время, когда лечебное учреждение не функционировало.

Статистическая обработка проведена методом непараметрического корреляционного анализа Спирмена, при помощи программного обеспечения Statistica 13.0 (DellStatSoftInc., США)

### ***Результаты исследования и их обсуждение***

Длительность светового дня не постоянна, она подчинена определенным астрономическим законам. Световой день представляет время от восхода - до захода Солнца. От продолжительности светового дня зависит годовой цикл, которому подчинено все живое. Достаточно наглядно эта зависимость прослеживается на жизни растений. Человек, как часть биосферы, также определенным образом реагирует на длительность светового дня, несмотря на то, что режим его жизни подчинен ежедневному рабочему ритму.

Таблица 1

**Средняя продолжительность светового дня в г. Одессе в 2011-14 г. г.**

<b>Месяц/ Год</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Январь	9 часов 25 минут 57 секунд	9 часов 3 минуты 58 секунд	9 часов 5 минут 26 секунд	9 часов 4 минуты 58 секунд
Февраль	10 часов 21 минут 19 секунд	10 часов 22 минут 33 секунд	10 часов 22 минуты 6 секунд	10 часов 21 минута 33 секунды
Март	11 часов 56 минут 6 секунд	11 часов 58 минут 36 секунд	11 часов 57 минут 11 секунд	11 часов 57 минут 42 секунд
Апрель	13 часов 36 минут 33 секунды	13 часов 37 минут 55 секунд	13 часов 37 минут 10 секунд	13 часов 36 минут 24 секунды
Май	15 часов 1 минута 5 секунд	15 часов 2 минуты 49 секунд	15 часов 2 минуты 16 секунд	15 часов 2 минуты 24 секунды
Июнь	15 часов 45 минут 32 секунды	15 часов 45 минут 11 секунд	15 часов 44 минуты 43 секунды	15 часов 43 минуты 18 секунд
Июль	15 часов 23 минуты 28 секунд	15 часов 22 минуты 56 секунд	15 часов 22 минуты 34 секунды	15 часов 23 минуты 14 секунд
Август	14 часов 8 минут 4 секунды	14 часов 9 минут 23 секунды	14 часов 8 минут 20 секунд	14 часов 9 минут 56 секунд
Сентябрь	12 часов 31 минута 51 секунда	12 часов 31 минута 31 секунд	12 часов 32 минуты 50 секунд	12 часов 30 минут 43 секунд
Октябрь	10 часов 52 минуты 56 секунд	10 часов 53 минуты 7 секунд	10 часов 52 минуты 21 секунд	10 часов 53 минуты 45 секунд
Ноябрь	9 часов 25 минут 57 секунд	9 часов 26 минут 4 секунд	9 часов 25 минут 14 секунд	9 часов 26 минут 32 секунд
Декабрь	8 часов 39 минут 24 секунды	8 часов 40 минут 5 секунд	8 часов 38 минут 44 секунд	8 часов 40 минут 24 секунды

Проведенный анализ нам не предоставил результатов о наличии корреляционной связи между выявлением пролиферативных процессов эндометрия и СПСД. Представляют интерес данные при сопоставлении СПСД и выявлением атипических форм пролиферации.

На протяжении периода наблюдения связь между данными параметрами была неустойчивой. Так, в 2011 году отмечалась отрицательная корреляционная связь между показателем СПСД и АК ( $r=-0,20$ ), ПЭ ( $r=-0,19$ ) и средней силы ( $r=-0,64$ ) между показателем

СПСД и выявлением АГ, и положительная связь была выявлена только между СПСД и выявлением гиперплазии эндометрия ( $r=0,10$ )

Таблица 2

**Корреляционная связь между показателем СПСД и выявлением пролиферативных процессов (r) по данным мониторинга за 2011-2014 г.г.**

	R	ГЭ	АГ	ПЭ	АК
Годы	2011	0,10	-0,64	-0,19	-0,20
	2012	0,11	0,41	-0,03	-0,12
	2013	-0,31	0,12	-0,03	-0,23
	2014	-0,28	0,40	-0,09	0,31
	2011-2014	0,11	0,41	-0,03	-0,12

В 2012 г. паттерн выявления патологии изменился. Как видно из представленной таблицы 1, отмечалась положительная корреляционная связь ( $r=0,41$ ) между показателем СПСД и выявлением АГ, сохранялась аналогичная зависимость, как в 2011 году, при выявлении гиперплазии эндометрия ( $r=0,11$ ), и продолжала сохраняться отрицательная корреляционная связь при ПЭ ( $r=-0,03$ ) и АК ( $r=-0,12$ ).

За период наблюдения в 2014 году сохранялась положительная связь ( $r=0,40$ ) между выявлением АГ эндометрия и СПСД. Впервые была выявлена слабоположительная связь между АК ( $r=0,31$ ) и сохранялась отрицательная связь между ГЭ ( $r=-0,28$ ) и ПЭ ( $r=-0,09$ ).

Анализ результатов в целом за 2011-2014 г.г. показал, что наиболее выраженная корреляционная связь отмечалась между СПСД и частотой АГ ( $r=0,41$ ) – эта связь была слабоположительной. В группах с простой и комплексной гиперплазией эндометрия (ГЭ) прослеживалась слабоположительная корреляционная связь ( $r=0,11$ ), в остальных группах: ПЭ, АК корреляционная связь была слабо отрицательной ( $r=-0,03$ ;  $r=-0,12$ ), соответственно.

Физиологическими и поведенческими механизмами организма управляет циркадианная система, которая осуществляет коррекцию эндогенных ритмов, относительно экзогенных ритмов внешней среды [4, 5], что лежит в основе суточной смены фаз активности (сна, отдыха), эндокринного функционирования, терморегуляции, определяет временные характеристики многих аспектов метаболизма и поведения в течение суток у всех живых организмов, включая человека [2, 4].

Учитывая факт способности организма адекватно реагировать на изменения внешней среды, ее фотопериодичность, обеспечивающей стабильность функционирующего состояния организма, находящегося под контролем деятельности эпифиза и синтезируемого им мелатонина, то дисинхроноз организма, выявленный при диагностике сезонных заболеваний, может быть обусловлен изменением продукции эндогенного мелатонина.

Увеличение риска развития онкологических заболеваний при нарушении нормального циркадианного ритма было показано в некоторых эпидемиологических исследованиях [15, 16]. Мелатонин имеет четкое антигонадотропное действие [2, 6, 9], пульсирующая секреция гонадотропин-релизинг гормона, контролирующего выделение ФСГ и ЛГ и секреция мелатонина имеют цикличность с периодом в 24 часа [14]. Помимо этого, мелатонин регулирует циркадианный уровень кортизола, вазопрессина, АКТГ [8, 14], с угнетением активности теломеразы и подавлением действия мутагенов, термозит пролиферирующую активность клеток, повышает апоптоз, понижает экспрессию эстрогеновых рецепторов [1]. Авторы, изучавшие взаимосвязь концентрации уровня мелатонина с неоплазией, подтвердили его онкостатический эффект, посредством антиоксидантного, иммуностимулирующего и антипролиферативного влияния [15, 16].

**Выводы:**

Результаты, полученные в ходе выполнения настоящего исследования, не исключают, что выявленная неустойчивость и разнонаправленность слабых корреляционных связей не противоречит гипотезе о связи выявления атипических процессов с уровнем секреции мелатонина, зависящего, в свою очередь, от СПСД. В то же время сопоставление реальных уровней секреции мелатонина в дневное и ночное время, СПСД с выявлением частоты пролиферативной патологии эндометрия показывает наличие

скрытой корреляционной зависимости при условии использования различных статистических моделей математической обработки данных результатов.

Перспективы дальнейших разработок связаны с проведением сравнительных исследований по диагностической точности различных методов, целью которых является конкретизация их использования в клинической практике, а также поиска комплекса факторов, определяющих риск малигнизации.

### ***Литература:***

1. Анисимов В. Н. Световой режим, риск возникновения рака. Противоопухолевое действие мелатонина // РМЖ.- 2015.- № 7.- С.34-45.
2. Беспятовых А.Ю, Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика / Под ред. С.И. Рапопорта, В.И. Голиченкова – М.: ИД «Медпрактика-М», 2009.- 100 с.
3. Ковальзон В.М. Мелатонин – без чудес // Природа.- 2004.- №2.- С.12-19.
4. Цфасман А. З. Мелатонин: нормативы при различных суточных режимах профессиональные аспекты в патологии.- 2015. – 64 с.
5. Arushanian E.B. Pineal hormone melatonin in complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders // RecentPat EndocrMetab Immune Drug Discov. 2011 May; 5(2): 109-23.
6. Boczek-Leszczyk E, Juszcak M: The influence of melatonin on human reproduction. Pol Merkur Lekarski 2007, 23:128–130.
7. Circadian rhythms and tumor growth// Greene M.W./ Breast Cancer res Treat/ 2013 Apr; 132(2): 765-71.
8. Melatonin, immune function and cancer//Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A. et al./World J Gastroenterol. 2011 Sep 14; 17(34).
9. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer (Review) // Cos S., Alvares-Gacia V., Gonzalez A. et al./Oncol Lett., 2014 Aug;8(2): 487-492.
10. Miyachi F., Nanjo K., Otsuka K.: Effects of night shift on plasma concentrations of melatonin, LH, FSH and prolactin, and menstrual irregularity. Sangyo Igaku 1992, 34:545–550
11. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance// Acil M., Bassgul E., Celiker V. et al./Eur J Anaesthesiol. 2004; 2: 553-557.
12. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action //Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, et al. /Brain Res Bull. 2010;81: 362–371.
13. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women // Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A./Am J Hypertens. 2005;18:1614–1618.
14. Shavi Fernando, Luk Rombauts/ Мелатонин проливает свет на бесплодие?- обзор литературы // J Ovarian Research.- 2014.- N 11.- P.16 -23
15. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks // Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S. et al./ Aging ClinExp Res 2013 25(6): 499-510.
16. ZamfirChiru A.A., Popescu C.R., Gheorhe D.C. Melatonin and cancer // J Med Life.- 2014.- Sep 15; 7(3): 373-4.

### ***References:***

1. Anisimov V.N. Light mode, the risk of cancer. Anti-tumor effect of melatonin // RMJ.- 2015.- № 7. - P. 34 – 45 (Rus.)
2. Bespyatov AY, Brodsky VJ, Burlakov OV., et al. Melatonin: theory and practice / Ed. by: S.I. Rapoport, V.I. Golichenkova. –Moscow: ID «Medpractika- M», 2009.- 100 p (Rus.)
3. Kovalzon V.M. Melatonin - without miracles // Nature.- 2004.-№2.- P.12-19 (Rus.)
4. Tsefasman A. Z. Melatonin: standards for different daily regimens professional aspects in pathology .- 2015. - 64 p.(Rus.)

5. Arushanian E.B. Pineal hormone melatonin in complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders // *Recent Pat EndocrMetab Immune Drug Discov.* 2011 May; 5(2): 109-23.
6. Boczek-Leszczyc E, Juszcak M: The influence of melatonin on human reproduction. *Pol Merkur Lekarski* 2007, 23:128–130.
7. Circadian rhythms and tumor growth// Greene M.W./ *Breast Cancer res Treat/* 2013 Apr; 132(2): 765-71.
8. Melatonin, immune function and cancer//Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A. et al./*World J Gastroenterol.* 2011 Sep 14; 17(34).
9. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer (Review) // Cos S., Alvares-Gacia V., Gonzalez A. et al./*Oncol Lett.*, 2014 Aug;8(2): 487-492.
10. Miyauchi F., Nanjo K., Otsuka K.: Effects of night shift on plasma concentrations of melatonin, LH, FSH and prolactin, and menstrual irregularity. *Sangyo Igaku* 1992, 34:545–550
11. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance// Acil M., Bassgul E., Celiker V. et al./*Eur J Anaesthesiol.* 2004; 2: 553-557.
12. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action //Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, et al. /*Brain Res Bull.* 2010;81: 362–371.
13. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women // Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A./*Am J Hypertens.* 2005;18:1614–1618.
14. Shavi Fernando, LukRombauts/ Мелатонинпроливаєтсветнабесплодие?- обзорлитературы // *Jornal of ovarian reseach.*- 2014.- p.16.
15. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks // Rondanelli M., Faliva M.A., Perna s. et al./ *Aging ClinExp Res* 2013 25(6): 499-510.
16. ZamfirChiru A.A., Popescu C.R., Gheorhe D.C. Melatonin and cancer // *J Med Life.*- 2014.- Sep 15; 7(3): 373-4.

Работа поступила в редакцию 29.05.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

<sup>1</sup>А. М. Гришакова, <sup>1</sup>В. М. Почтар, <sup>2</sup>Т. В. Чабан

## СТАН І ДИНАМІКА КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії

Національної академії медичних наук України»,

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет

**Summary.** Grishakova A. N., Pochtar V. N., Chaban T. V. **STATE AND DYNAMICS OF CELLULAR AND HUMORAL LINKS OF IMMUNITY IN ACUTE HERPETIC STOMATITIS CHILDREN.** Objective: to find out pattern of lymphocyte subpopulations peculiarities in acute herpetic stomatitis (AHS) children. There was decrease of general T-lymphocytes (CD3+), lowering of T-helpers (CD4+), increase of T-suppressors (CD8+) revealed. This resulted in shunting of immunoregulatory index, i.e. CD4+/CD8+, mainly because of CD4+ quality decrease. Besides, the decrease of NK-cells (CD16+ and CD56+ lymphocytes) was established. Increase of CD20+ content resulted in decrease T/B –lymphocytes ratio. So, in children over 3 y.o. AHS develops at the background of immune insufficiency which is especially promoted at severe course of disease.

**Key words:** herpetic stomatitis, immune system, children

**Реферат.** Гришакова А. Н., Почтарь В. Н., Чабан Т. В. **СОСТОЯНИЕ И ДИНАМИКА КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ.** У детей с острым герпетическим стоматитом (ОГС) выявлены определенные нарушения субпопуляционного состава лимфоцитов, которые характеризовались уменьшением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), снижением содержания Т-хелперов (CD4+), повышением количества Т-супрессоров (CD8+). Вследствие этого происходил и сдвиг иммунорегуляторного индекса (CD4 / CD8), преимущественно за счет снижения количества CD4+. Также установлено уменьшение количества НК-клеток (CD16+ и CD56+-лимфоциты). Повышение содержания CD20+ приводило к снижению показателя соотношения Т/В-лимфоцитов. То есть, у детей до 3-х лет ОГС развивается на фоне иммунологической недостаточности, что особенно выражено при тяжелом течении болезни.

**Ключевые слова:** герпетический стоматит, иммунная система, дети.

**Реферат.** Гришакова А. М., Почтар В. М., Чабан Т. В. **СТАН І ДИНАМІКА КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ.** У дітей з гострим герметичним стоматитом (ГГС) виявлені певні порушення субпопуляційного складу лімфоцитів, які характеризувалися зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), зниженням вмісту Т-хелперів (CD4+), підвищенням кількості Т-супресорів (CD8+). Внаслідок цього відбувався й зсув імунорегуляторного індексу (CD4 / CD8), переважно за рахунок зниження кількості CD4+. Також встановлено зменшення кількості НК-клітин (CD16+ та CD56+-лімфоцити). Підвищення вмісту CD20+ призводило до зниження показника співвідношення Т / В-лімфоцитів. Тобто, у дітей до 3-х років ГГС розвивається на фоні імунологічної недостатності, що особливо виражено при тяжкому перебігу хвороби.

**Ключові слова:** герпетичний стоматит, імунна система, діти.

Герпетична інфекція сьогодні є не лише медичною, але й соціальною проблемою. Понад 80 % всіх захворювань слизової оболонки порожнини рота складають гострі і рецидивуючі форми герпетичної інфекції. До того ж, у кожної 7-10 дитини гострий процес часто переходить у хронічну форму, яка супроводжується періодичними рецидивами [1, 2, 5].

Віруси простого герпесу 1/2 типу (HSV) являються внутрішньоклітинними паразитами, які протягом багатьох років здатні персистувати в клітинах гангліїв центральної або периферичної нервової системи. Така персистенція вірусів пов'язується з їх здатністю «уникати» імунній реакції організму людини. Однак, тривале безсимптомне персистування змінюється маніфестацією інфекції в умовах ослаблення імунітету. В умовах низького імунологічного контролю не тільки стає неможливим процес елімінації вірусу з організму хворого, але й створюються сприятливі умови для його розповсюдження [6, 8, 9].

Ефективність і тип імунного реагування на різні інфекційні агенти визначається активністю клітинної і гуморальної ланок імунітету, які регулюються через продукцію імунокомпетентними клітинами, зокрема, Т-хелперами (Th) 1 і 2 типів регуляторних цитокінів. При цьому адекватна імунна відповідь забезпечує елімінацію патогену, зокрема, вірусу простого герпесу, а недостатня інтенсивність імунного запалення сприяє персистенції вірусної інфекції. Ключова роль в імунній відповіді належить Th клітинам, що несуть маркери CD4, які стимулюють продукцію антитіл В-лімфоцитами і активують CD8-клітини, специфічні для вірусінфікованих клітин [3, 4].

Проліферація CD4-лімфоцитів супроводжується продукцією цитокінів, які беруть участь у формуванні антигенспецифічної клітинної (Th1) і гуморальної (Th2) імунної відповіді. CD8-цитотоксичні Т-лімфоцити грають важливу роль у патогенезі вірусних інфекцій. Функцією цих клітин являється розпізнавання антигенів на клітинній поверхні у комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності I класу. CD8-лімфоцити здатні справляти ушкоджуючий вплив на різні клітини організму людини [4, 7, 8].

Питанням патогенезу гострої HSV-інфекції присвячена значна кількість різноманітних робіт сучасних вітчизняних і зарубіжних дослідників, що свідчить про певні труднощі, які торкаються механізмів розвитку і прогресування захворювання. До того ж недостатньо уваги в сучасній літературі приділяється особливостям реагування клітинної і гуморальної ланок імунітету при герпетичних ураженнях слизової оболонки порожнини рота у дітей.

**Мета роботи.** Вивчити показники клітинної і гуморальної ланок імунітету у дітей з гострим герпетичним стоматитом (ГГС).

**Матеріал і методи дослідження.** Під час виконання роботи обстежено 88 дітей з ГГС віком до 3-х років (41 хлопчик і 47 дівчаток, що мешкають у м. Одеса та області), які проходили лікування в КУ «Інститут стоматології НАМН України». Діагноз ГГС встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів хвороби, підтверджували знайденням у слині вірусу простого герпесу (HSV) 1/2 типу.

Тяжкість перебігу ГГС визначали за виразністю ознак токсикозу і характеру уражень слизової оболонки порожнини рота. Обстежені діти з ГГС розділені на 3 групи. I групу склали 13 дітей, у яких відзначали легкий перебіг ГГС. У таких дітей ознаки інтоксикації були виражені слабо. На фоні гіперемії слизової оболонки порожнини рота спостерігали одиничні або згруповані болісні елементи висипу у вигляді везикул, кількість яких не перевищувала 5. Повторного висипу не було.

До II групи ввійшли 35 дітей з середньотяжким перебігом ГГС, у яких відзначали чітко виражений токсикоз і ураження слизової оболонки порожнини рота протягом всього періоду хвороби. У всіх дітей пальпували збільшені, болісні підщелепні лімфовузли. Температура тіла підвищувалася до  $(37,81 \pm 0,23)^\circ\text{C}$ , діти скаржилися на головний біль, нудоту, загальну слабкість. При об'єктивному огляді звертала на себе увагу блідість шкірних покривів, гіперемія і набрякність слизової оболонки порожнини рота, елементи висипу (кількістю до 20) розташовувалися не лише в порожнині рота, але й на шкірі навколоротової області, вії, кон'юнктиві очей, у 21 (60,0 %) дитини спостерігали кровоточивість ясен, посилену саливацію. Після первинного висипу температура тіла у дітей знижувалася, але поява нових елементів знов супроводжувалася її підвищенням.

Тяжкий перебіг ГГС встановлений у 40 дітей, які склали III групу спостереження. У періоді розпаду температура тіла досягала  $(39,36 \pm 0,62)^\circ\text{C}$ . Слизова оболонка рота була

гіперемована, набрякла, спостерігали множинні герпетичні везикули на слизовій оболонці рота, губ, язика, у 27 (67,5 %) дітей - на щоках, у 22 (55,0 %) дітей – на яснах. Також елементи висипу спостерігали на шкірі носо-губного трикутника, вušних раковин, пальців рук, вий, на кон'юнктиві очей. При зливанні везикул виникали крупні елементи, після відкриття яких формувалися крупні ерозії. Відзначали різкий гнильний запах із рота, надлишкову саливацію із домішкою крові.

Імунологічні дослідження проводили при первинному обстеженні до початку проведення терапії.

Для оцінки отриманих результатів також обстежені 30 дітей віком до 3-х років, у яких протягом трьох місяців інфекційні захворювання не спостерігали.

Кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів здійснювали за допомогою метода проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл з подвійною меткою. Дослідження здійснювали на проточному лазерному цитофлюорометрі FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson), користуючись інструкцією та тест-системами виробника.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на PC ASUS A7V8X-X/LAN за допомогою Microsoft Office 2010, Stat Plus 2009. Бази даних формувалися в таблицях Microsoft Excel. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню помилку середньої арифметичної (m). За допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність різниці середніх величин у групах порівняння (p)

**Результати дослідження та їх обговорення.** У результаті проведених досліджень встановлено, що у дітей з ГГС мають місце певні імунологічні зсуви, вираженість яких залежить від тяжкості перебігу хвороби. Отримані результати наведені в таблиці.

Як видно з представлених даних, у дітей з середньотяжким і тяжким перебігом ГГС спостерігали лейкопенію різного ступеня вираженості. Так, при обстеженні дітей, у яких діагностований середньотяжкий перебіг ГГС загальна кількість лейкоцитів була в 1,3 рази, а при тяжкому перебігу – в 1,5 рази менше результатів, встановлених у здорових дітей (p<0,05).

Таблиця

**Кількість лейкоцитів і субпопуляційний склад лімфоцитів у дітей з гострим герпетичним стоматитом (M±m)**

	Діти з ГГС			Здорові діти (n=30)
	Легкий перебіг (n=13)	Середньо-тяжкий перебіг (n=81)	Тяжкий перебіг (n=65)	
Лейкоцити, г/л	7,06 ± 0,12	5,37 ± 0,21*	4,72 ± 0,15*	7,23 ± 0,18
Лімфоцити, %	25,77 ± 2,07	36,58 ± 3,73*	44,63 ± 4,98*	24,58 ± 2,39
абс.	1,82 ± 0,11	1,96 ± 0,13*	2,10 ± 0,13*	1,78 ± 0,09
CD3+, %	59,9 ± 3,7	54,6 ± 2,7*	39,1 ± 2,6*	63,2 ± 2,3
абс.	1,09 ± 0,08	1,07 ± 0,08	0,82 ± 0,05*	1,12 ± 0,06
CD4+, %	40,1 ± 2,9	34,7 ± 2,4*	27,1 ± 1,3*	42,1 ± 3,8
абс.	0,73 ± 0,06	0,68 ± 0,06	0,57 ± 0,02*	0,75 ± 0,04
CD8+, %	27,3 ± 1,7*	28,2 ± 1,2*	30,1 ± 1,6*	23,1 ± 1,4
абс.	0,50 ± 0,02*	0,55 ± 0,03*	0,63 ± 0,03*	0,41 ± 0,02
CD4 / CD8	1,47 ± 0,01*	1,23 ± 0,01*	0,92 ± 0,02*	1,82 ± 0,03
CD16+, %	14,3 ± 1,2*	10,2 ± 0,8*	8,6 ± 0,4*	17,7 ± 1,3
абс.	0,26 ± 0,01*	0,20 ± 0,02*	0,18 ± 0,01*	0,32 ± 0,01
CD56+, %	10,2 ± 0,9	8,6 ± 0,5	7,3 ± 0,6*	10,4 ± 1,2
абс.	0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01*	0,18 ± 0,01
CD20+, %	19,4 ± 1,1	20,2 ± 1,3*	22,9 ± 1,2*	17,3 ± 1,2
абс.	0,35 ± 0,02	0,39 ± 0,03*	0,48 ± 0,02*	0,31 ± 0,04
T-/B-лімфоцити	3,08 ± 0,03*	2,73 ± 0,08*	1,70 ± 0,04*	3,67 ± 0,05

Примітка: \* – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб (p<0,05).

Такі порушення перебігали разом із зміною кількості лімфоцитів. Однак, поглиблення лейкопенії супроводжувалося збільшенням кількості лімфоцитів. Так, найбільша кількість лімфоцитів, як абсолютна, так й відносна, відзначена при тяжкому перебігу ГГС. Отримані значення в 1,2 і 1,8 разів перевищували відповідні фізіологічні показники ( $p < 0,05$ ). У дітей з легкою формою ГГС кількість лімфоцитів знаходилась у межах норми.

CD3<sup>+</sup>-лімфоцити першими з усіх імунокомпетентних клітин реагують на виникнення запального процесу, ще до появи клінічних симптомів. Основна функція цих клітин полягає у розпізнаванні та знищенні клітин, інфікованих вірусом.

Слід відзначити, що у дітей з ГГС мало місце змінення кількості CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів. При легкому перебігу ГГС і абсолютний, і відсотковий показник істотно не змінювалися, при середньотяжкій формі ГГС відсоток CD3<sup>+</sup> був нижче показника здорових дітей в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). Але, найвиразніших змін CD3<sup>+</sup>-клітини зазнавали в групі дітей з тяжким перебігом ГГС ( $39,1 \pm 2,6$  % і  $0,82 \pm 0,05$  г/л). Такі результати були, відповідно, в 1,6 і 1,4 рази менше фізіологічних показників ( $p < 0,05$ ).

Силу імунної відповіді організму на чужорідний антиген регулюють CD4<sup>+</sup>-лімфоцити. Також ці клітини контролюють сталість внутрішнього середовища організму (антигенний гомеостаз) та обумовлюють підвищену виробітку антитіл. При аналізі отриманих даних (див. табл.) у дітей з ГГС відзначали тенденцію до зниження рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів. Слід відзначити, що достовірна різниця при обчислюванні відсоткового та абсолютного значення цього показника зафіксована лише у дітей з тяжким перебігом ГГС порівняно із ( $p < 0,05$ ). В групі дітей з легким перебігом ГГС вміст Т-хелперів не відрізнявся від результатів здорових дітей. При середньотяжкому перебігу ГГС рівень CD4<sup>+</sup>-клітин був у відсотковому значенні в 1,2 разу ( $p < 0,05$ ), а в абсолютному – лише в 1,1 разу ( $p > 0,05$ ) менше відповідних показників здорових дітей.

Т-супресори гальмують виробітку антитіл різних класів внаслідок розвитку гіперчутливості уповільненого типу. Адекватна імунна відповідь на втручання в організм чужорідного антигену супроводжується максимальною активацією Ts-лімфоцитів через 3-4 тижні.

На відміну від CD3<sup>+</sup> і CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, рівень CD8<sup>+</sup>-клітин зазнавав протилежної тенденції. До того ж, достовірні відмінності від фізіологічних результатів відзначені в усіх групах дітей з ГГС. Якщо при легкому перебігу хвороби вміст CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів зростав у 1,2 рази як у відсотковому, так й в абсолютному значенні, то тяжка форма ГГС супроводжувалася підвищенням кількості Т-супресорів в 1,3 рази у відсотковому і в 1,5 рази в абсолютному значенні, порівняно із здоровими дітьми ( $p < 0,05$ ). До того ж, при співставленні показників цих груп спостереження встановлена різниця рівня CD8<sup>+</sup> в абсолютному перерахунку ( $p < 0,05$ ).

Імунорегуляторний індекс представляє собою співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів (CD4 / CD8). Цей показник вказує на інтенсивність імунної відповіді. Переважання впливу CD4<sup>+</sup>-клітин при недостатній активності CD8<sup>+</sup>-клітин сприяє розвитку більш сильної імунної відповіді. Напроти, надлишкова активність CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів призводить до швидкого пригнічення та абортивного перебігу імунної відповіді, розвитку імунологічної толерантності.

У дітей з ГГС встановлено дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що супроводжувалося відповідно й зсувом імунорегуляторного індексу CD4 / CD8. Як видно з даних, представлених у таблиці, в усіх групах дітей з ГГС мало місце зменшення імунорегуляторного індексу. У дітей з найвищим рівнем CD4<sup>+</sup> і зменшенням вмістом CD8<sup>+</sup> (легкий перебіг хвороби), рівень імунорегуляторного індексу набував найбільшого значення ( $1,47 \pm 0,01$ ). Однак, таке значення було нижче фізіологічного показника ( $p < 0,05$ ). Більш вираженими були зміни в групах дітей з середньотяжким і тяжким перебігом ГГС, де відзначали більш низькі значення CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і найвищі показники CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів. Результатом таких змін стало зниження імунорегуляторного індексу в 1,5 рази при середньотяжкій і майже в 2 рази при тяжкій формі ГГС порівняно із здоровими обстеженими ( $p < 0,05$ ).

Найхарактернішими маркерами натуральних кілерів (НК-клітин) вважаються CD16<sup>+</sup> - і CD56<sup>+</sup>-клітини. НК-клітини здатні лізувати клітини, які інфіковані внутрішньоклітинними збудниками та інгібувати розмноження мікроорганізмів. У зв'язку з

чим їх розглядають, як суттєвий компонент неспецифічного захисту і як учасників клітинно-опосередкованої імунної відповіді.

У результаті проведеного дослідження встановлено зменшення рівня і CD16+, і CD56+ у дітей з ГГС. Слід відмітити, що зміни кількості CD16+-лімфоцитів були більш вираженими, ніж CD56+-лімфоцитів. Так, вже при легкому перебігу ГГС вміст CD16+-клітин був вірогідно менше фізіологічних показників і в абсолютному, і у відсотковому перерахунку ( $p < 0,05$ ). Рівень CD56+-клітин у цій групі дітей відповідав показникам здорових дітей. При середньотяжкому перебігу ГГС кількість CD16+-лімфоцитів була менше за нормальні значення в 1,7 разів у відсотковому і 1,6 разів в абсолютному обчислюванні ( $p < 0,05$ ), кількість CD56+-лімфоцитів – в 1,2 і 1,1 рази відповідно. У дітей з тяжким перебігом ГГС встановлена більш суттєва різниця вмісту CD16+ та CD56+ порівняно із здоровими обстеженими. Так, у дітей з ГГС рівень CD16+-лімфоцитів був нижче, ніж у здорових в 2,0 рази у відносному розрахунку та в 1,8 разів – при абсолютному перерахунку. Кількість CD56+-лімфоцитів в цій групі дітей зменшувалася відповідно в 1,4 і 1,2 рази.

CD20+-лімфоцити (В-лімфоцити) являються представниками гуморального імунітету, які відповідають за синтез антитіл. В-лімфоцити розпізнають антигени завдяки специфічним рецепторам імуноглобулінового походження, які у міру дозрівання експресуються на їх мембранах. Такі клітини здатні активно продукувати і секретувати специфічні для даного антигену антитіла-імуноглобуліни. В-лімфоцити несуть частину поверхневих маркерів, спільних з іншими клітинами: рецептори для імуноглобулінів, компонентів комплементу, антигени гістосумісності (МНС I і II класів). Дослідження В-лімфоцитів набуває клінічного значення, закінчення запального процесу в організмі хворого повинно супроводжуватися нормалізацією відносної кількості цих клітин.

Проведені дослідження показали, що у дітей з ГГС відбувається підвищення загальної кількості В-лімфоцитів, ступінь підвищення яких залежав від тяжкості перебігу хвороби. Так, при легкому перебігу ГГС вміст CD20+-лімфоцитів відповідав показникам здорових дітей як при відсотковому, так й при абсолютному розрахунку (див. табл.). Значення, встановлені у дітей з середньотяжким перебігом ГГС перевищували фізіологічні результати в 1,2 рази у відсотковому і абсолютному значенні, а при тяжкому перебігу ГГС – в 1,3 і 1,5 разів відповідно ( $p < 0,05$ ). Тобто, у хворих на ГГС відбувається порушення процесів і активації, і проліферації В-лімфоцитів, яке посилюється у міру прогресування патологічного процесу в печінці.

Слід зазначити, що збільшення загальної кількості CD20+-лімфоцитів відбувалося поряд із зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів (див. табл.), що відобразилося на показнику співвідношення Т / В-лімфоцитів. У ході статистичної обробки отримані дані, що свідчать про прогресуюче зниження цього показника у міру зростання тяжкості ГГС. Так, у дітей з легким перебігом ГГС отриманий результат був нижче, ніж у здорових лише в 2,0 рази, у дітей з середньотяжким перебігом ГГС – в 1,3 рази. В групі дітей, у яких діагностований тяжкий перебіг ГГС відзначено найменше значення співвідношення кількості CD3 / CD20-лімфоцитів, яке дорівнювало  $1,71 \pm 0,04$  і було в 2,1 рази нижче, ніж у здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у дітей з ГГС виявлені певні порушення субпопуляційного складу лімфоцитів, які характеризувалися зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), зниженням вмісту Т-хелперів (CD4+), підвищенням кількості Т-супресорів (CD8+). Внаслідок цього відбувався й зсув імунорегуляторного індексу (CD4 / CD8), переважно за рахунок зниження кількості CD4+. Також встановлено зменшення кількості NK-клітин (CD16+ та CD56+-лімфоцити). Підвищення вмісту CD20+ призводило до зниження показника співвідношення Т / В-лімфоцитів. Тобто, у дітей до 3-х років ГГС розвивається на фоні імунологічної недостатності, що особливо виражено при тяжкому перебігу хвороби.

Означене вище свідчить про необхідність проведення імюнокорегуючої терапії при даному захворюванні, яка, враховуючи вік хворих, має бути відносно «щадливою» і спрямованою на клітинну ланку імунної відповіді.

### ***Література:***

1. Герпес вирусная инфекция / [А.К. Полукчи и др.]; под ред. В.П. Малого. – М. : Эксмо, 2009. – 304 с.

2. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения / И.И. Мавров // Дерматология та венерология. – 2007. - № 1 (35). - С. 3-8.
3. Москалев А.В. Инфекционная иммунология: Учебное пособие / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков ; под ред. чл.-кор. РАМН проф. Лобзина Ю.В. – СПб.: ООО Фолиант, 2006. – 175 с.
4. Титов Л.П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология / Л.П. Титов, И.А. Карпов // Медицинский журнал. – 2007. - № 1. – С. 4-14.
5. Частота і структура герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота й шкіри у дітей / [К.С. Іщейкін, С.О. Білоконь, Л.Г. Павленко, Н.П. Білоконь] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. - № 4 (43). – С. 81-86.
6. Шпак С.В. Применение препарата «Стоматофит А» в комплексном лечении острого герпетического стоматита у детей 3-4-х лет / С.В. Шпак, В.В. Ковальчук, И.В. Ходорчук // Современная стоматология. – 2012. - № 5. – С. 52-54.
7. Якобисяк М. Імунологія / М Якобисяк; [пер. з польської за ред. проф. В.В. Чоп'як]. – Вінниця: Нова книга, 2004. - 672 с.
8. Ebralidze L. K., Vedunova S. L., Maltseva N. N., et al. Detection of low-avidity IgG-antibodies as a promising approach to the diagnosis of primary herpetic infection // Problems of Virology. – 2004. - № 2. – P. 13-19.
9. Warren T. The Updated herpes: handbook / T. Warren. – Portland: The Portland press, 2010. – 41 p.

**References:**

1. Herpesviral infection / [A.K. Polykchi, et al.]; ed. VP. Maliy. – Moscow : Exmo, 2009. – 304 p. (Rus.).
2. Mavrov II Herpesviral infection: global problem of health care // Dermatology Verology. – 2007. - № 1 (35). - P. 3-8 (Rus.).
3. Moskalev A.V., et al. Infectious immunology: Manual / ed. Lobzin YuV. – StPetersburg: Foliaant Ltd, 2006. – 175 p. (Rus.)
4. Titov LP. Aanti-viral immunity: molecular-and-cellular mechanisms, laws of development and immunopathology //Med J. – 2007. - № 1. – P. 4-14 (Rus.).
5. Ischeykin KS. Et al. Frequency and structure of mouth mucosa and skin damages in children // Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. – 2011. - № 4 (43). – P. 81-86 (Ukr.).
6. Shpak SV., et al. Use of «Stomatophit A» in complex treatment of acute herpetic stomatitis in children of 3-4 y.o. // Modern Stomatology. – 2012. - № 5. – P. 52-54 (Rus.).
7. Yakobisiak M. Immunology; [transl. from Polish, ed. VV Chopiak]. – Vinnitsa: New Book, 2004. - 672 p. (Ukr.)
8. Ebralidze L. K., Vedunova S. L., Maltseva N. N., et al. Detection of low-avidity IgG-antibodies as a promising approach to the diagnosis of primary herpetic infection // Problems of Virology. – 2004. - № 2. – P. 13-19.
9. Warren T. The Updated herpes: handbook / T. Warren. – Portland: The Portland press, 2010. – 41 p.

Работа поступила в редакцию 20.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.12-008.313.2-06:616.61-036.12]-092

А. И. Гоженко<sup>1</sup>, Л. А. Ковалевская<sup>2</sup>, А. В. Телятников<sup>2,3</sup>, Л. И. Загородняя<sup>2</sup>**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК – ЕДИНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ**<sup>1</sup>ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта», г. Одесса,<sup>2</sup>Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины,<sup>3</sup>Военно-медицинский клинический центр южного региона, г. Одесса

**Summary.** Gozhenko A. I., Kovalevskaya L. A., Teliatnikov A. V., Zagorodnya L. I. **ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE AS A SOLE CONSTITUENT OF PATHOPHYSIOLOGICAL SYSTEM.** – SE “Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”; Odessa National Medical University; Military- Medical Centre of the South Region, Odessa, Ukraine; e-mail: [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com). The article presented describes the elements of a sole pathophysiological model at heart and kidneys lesions; the substrates of atrial fibrillation (AF). Risk factors of AF progression are considered: glomerular filtration rate, microalbuminuria, macroalbuminuria, NT-proBNP level, hyperkalemia; arterial hypertension, systolic and pulse arterial blood pressure, sizes of the left atrium, diastolic dysfunction of left ventricular (LV). On the basis of the results obtained it is shown, that the increase of LA sizes touch upon the outcomes of cardiovascular diseases. Thorough attention is on the diastolic heart failure at the patients without coronary pathology of LV myocardium. Hemodynamic and laboratory predictors of cardiorenal syndrome; risk factors of ischemic complications in AF (ischemic and hemorrhagic strokes account for the level of NT-proBNP) are discussed. Besides, the results of some large-scale European studies are reported.

**Key words:** atrial fibrillation, cardiorenal syndrome, risk factors, markers of complications.

**Реферат.** Гоженко А. И., Ковалевская Л. А., Телятников А. В., Загородняя Л. И. **ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК – ЕДИНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.** В статье описаны звенья единой патофизиологической модели при поражении сердца и почек; субстраты фибрилляции предсердий (ФП). Рассмотрены факторы риска (ФР) развития и персистирования ФП: скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, макроальбуминурия, уровень NT-proBNP, гиперкалиемия; артериальная гипертензия, систолическое и пульсовое артериальное давление, размеры левого предсердия (ЛП), диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). На основании результатов исследования показано, что увеличение размеров ЛП оказывает прогностическое влияние на развитие исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделено диастолической сердечной недостаточности у рассматриваемой категории пациентов без коронарной патологии миокарда ЛЖ. Обсуждены гемодинамические и лабораторные предикторы кардиоренального синдрома; факторы риска развития ишемических осложнений при ФП (ишемических и геморрагических инсультов – для уровня NT-proBNP). Приведены результаты некоторых Европейских крупномасштабных исследований.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоренальный синдром, факторы риска, маркеры осложнений.

**Реферат.** Гоженко А. І., Ковалевська Л. А., Телятніков О. В., Загородня Л. І. **ФІБРІЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК – ЄДИНА СКЛАДОВА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНОЇ СИСТЕМИ.** У статті описані ланки єдиної патофізіологічної моделі при ураженні серця і нирок; субстрати фібриляції передсердя (ФП). Розглянуті чинники ризику (ЧР) розвитку ФП : швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурія, макроальбумінурія, рівень NT - proBNP, гіперкаліємія; артеріальна гіпертензія, систолічний і пульсовий артеріальний тиск, розміри лівого передсердя (ЛП), діастолічна дисфункція лівого шлуночку (ЛШ). На підставі результатів дослідження показано, що збільшення розмірів ЛП робить прогностичний вплив на розвиток результатів серцево-судинних захворювань. Особлива увага приділена діастолічній серцевої недостатності у даній категорії пацієнтів без коронарної патології міокарду ЛШ. Обговорені гемодинамічні і лабораторні предиктори кардіоренального синдрому; ЧЗ розвитку ішемічних ускладнень при ФП (ішемічних і геморагічних інсультів - для рівня NT - proBNP). Приведені результати деяких Європейських великомасштабних досліджень.

**Ключові слова:** фібриляція передсердя, кардіоренальний синдром, чинники ризику, маркери ускладнень.

Согласно известной концепции A.Guyton (1990) и по современным представлениям кардиоренальные взаимоотношения являются гемодинамической моделью, в которой сердце контролирует системную гемодинамику, а почки – объем внеклеточной жидкости, регулируя процессы реабсорбции и экскреции натрия. Основные звенья этой патофизиологической системы:

- ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая является основным сопрягающим механизмом между нарушениями функции почек и ФП,

- факторы, зависящие от состояния эндотелия и их антагонисты – натрийуретические пептиды (НУП),

- калликреин-кининовая система.

При поражении одного из компонентов этой системы формируется порочный круг: активация РААС и симпатического отдела вегетативной нервной системы, дисфункция эндотелия, хроническое системное воспаление влияют на ускоренное прогрессирование каждого из них, и далее комбинированная дисфункция сердца и почек характеризуется нарастающим ремоделированием интерстициальной ткани почек, миокарда и стенки сосудов.

В 2003 г. вначале появляется понятие «кардиоренального анемического синдрома», в 2005 г. – «кардиоренального континуума». Термины «кардиоренальный» или «ренокардиальный синдром» появляются в последние годы.

В сентябре 2008 г. в Венеции на согласовательной конференции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiation), которая собрала ведущих лидеров в области нефрологии, консервативной кардиологии, кардиохирургии, реаниматологии, эпидемиологии, был утвержден термин «кардиоренальный синдром» и предложена его классификация с выделением 5 типов [1, 2].

Это не просто синдром взаимного отягощения, это синдром, при котором разные исходные факторы патогенеза приводят к активации во многом общих механизмов прогрессии заболевания.

A. Alonso и соавт. в 2011 г. в популяционном проспективном исследовании The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, включавшем 10 328 человек, подтвердили повышенный риск развития фибрилляции предсердий (ФП) при диагностированной хронической болезни почек (ХБП) (макроальбуминурия, микроальбуминурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)). Также в исследовании отмечено повышение риска развития ФП у пациентов, имеющих признаки ХБП независимо от других факторов риска (ФР), например, артериальной гипертензии (АГ) [3].

Последняя является неотъемлемым синдромом ХБП и частой причиной нарушения ритма [4]. По данным Фраменгемского исследования длительный анамнез АГ и повышение систолического артериального давления (АД) выступают в качестве предикторов ремоделирования левого предсердия (ЛП) [5]. Известно, что повышение пульсового АД на каждые 20 мм рт.ст. повышает риск развития ФП на 34% [6].

Возможно, имеется взаимосвязь между увеличенной пульсовой нагрузкой на

миокард левого желудочка (ЛЖ) с его диастолической дисфункцией (ДД) и гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ). Помимо этого, выявлено повышение наполнения и дилатация ЛП, ведущие к его морфологическому и электрофизиологическому ремоделированию, т.е. формированию основных субстратов ФП. В крупном рандомизированном исследовании LIFE, включавшем более 9 тыс. больных АГ, продемонстрировано удвоение риска смерти, трехкратное увеличение риска развития инсульта и увеличение в 5 раз сроков пребывания пациентов в стационаре при развитии ФП [7]. В настоящее время наиболее частым независимым ФР развития ФП является АГ [8].

При обследовании 340 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), среди которых у 16,7% имелась ФП, Шутовым А.М. с соавт. показано, что ухудшение фильтрационной функции почек сопряжено с большим диаметром ЛП и большей частотой митральной регургитации [9]. F.Lesaffre и соавт. в проспективном исследовании, включавшем 71 пациента с ХБП IV стадии, сделали вывод о том, что увеличение размеров ЛП оказывает значимое прогностическое влияние на развитие исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10].

W. Ananthapanyasut с соавт. сообщили об увеличении риска развития и персистенции ФП по мере снижения СКФ в результате увеличения ЛП [11].

Можно предположить, что высокая частота развития ДД ЛЖ у пациентов с ХБП III-IV стадий ассоциирована с большей перегрузкой объемом, в том числе, и скрытой, вследствие более выраженной задержки жидкости; на растущую ДД ЛЖ в популяции пациентов с ФП дополнительно влияет и снижение СКФ.

В исследованиях Н.А. Мухина, П.В. Глыбочко и др. [12] статистически значимых различий по фракции выброса (ФВ) у больных с ХБП и ФП не было, а средний уровень ФВ ЛЖ составлял более 50%. Этот факт ученые расценили как показатель того, что в условиях сохраненной систолической функции ЛЖ на снижении функции почек, вероятнее всего, влияет наличие ФП.

В крупных популяционных исследованиях показано, что снижение СКФ приводит к вторичному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и изменению геометрических и функциональных характеристик гемодинамики, что в совокупности с метаболическими изменениями, в первую очередь, анемией и электролитными нарушениями может способствовать развитию ФП [13, 14].

С другой стороны, наличие ФП сопряжено с увеличением вероятности дальнейшего снижения СКФ и нарастания альбуминурии [15, 16]. Известно, что как постоянные формы ФП, так и пароксизмы фибрилляции влекут за собой ухудшение внутривисцеральной гемодинамики. Определенный вклад вносит и эмболия почечных сосудов [17].

Интерес представляют новые результаты мета-анализа 12 исследований (n=99 996), свидетельствующие о том, что риск развития тромбоэмболии и общая смертность при непароксизмальных формах ФП (персистирующей, постоянной) оказались значительно выше, чем при пароксизмальной [18].

Японское проспективное обсервационное когортное исследование Niigata [16] (n=235 518) показало, что, в среднем, в течение  $5,9 \pm 2,4$  года наблюдения у 2 947 (13%) больных развивалась ФП. Наиболее мощными детерминантами развития ФП оказались исходный уровень креатинина в сыворотке крови и расчетная СКФ. ФП была сопряжена с увеличением вероятности снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 1,77 раза и появлении протеинурии в 2,2 раза. Таким образом, можно констатировать, что, с одной стороны, наличие у больного признаков ХБП ассоциировано с увеличением риска возникновения ФП, с другой, - наличие последней способствует развитию и прогрессированию ХБП.

В свою очередь, уровень альбуминурии, наряду со СКФ, рассматривается как независимый фактор развития КРС [19].

Эпидемиологическое исследование I-SEARCH [20], включающее 18,9 тыс. обследованных с синусовым ритмом и 1705 больных с ФП из 26 стран, продемонстрировало, что распространенность микроальбуминурии на 10% выше при наличии данного нарушения ритма сердца.

В отношении функции почек и осложнений ФП A.Go с соавт. [21] сообщают о независимом увеличении риска их развития, связанного со снижением СКФ и наличием протеинурии. В популяционном исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) показано, что частота развития

инсульта и кровотечений повышалась вместе с ухудшением функции почек [22].

Вопросы эффективности антитромботической терапии и риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при сочетании поражения почек и мерцательной аритмии в настоящее время остаются недостаточно изученными.

Уровень мозгового натрийуретического пептида (НУП) (BNP) возрастает вследствие развития состояний, сопровождающихся гемодинамическим стрессом (ГЛЖ, дилатация ЛЖ при сердечной недостаточности, острый коронарный синдром, ФП), а также с возрастом, нарушением функции почек и у женщин [23].

По данным ряда исследований выявлено повышение уровней НУП у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой с синусовым ритмом [24, 25]. Показано, что повышение уровня неактивного N-концевого фрагмента натрийуретического пептида В (NT-proBNP) определяет повышенный риск развития ФП независимо от других ФР, включая показатели ЭхоКГ [26, 27]. Высокий уровень концентрации BNP выступает, как ФР развития ФП также у больных с ХБП [28].

Можно предположить, что уровень NT-proBNP в популяции пациентов с ФП и ХБП II-IV стадий отражает не только степень ремоделирования сердца, но и может быть использован в качестве предиктора успешного восстановления и удержания синусового ритма.

В то же время, ХБП является «ускоренной» моделью атеросклероза, характеризующая нарушением элиминации проатерогенных факторов [29].

Уровень мочевой кислоты (МК) по данным многих исследований является независимым фактором развития ГЛЖ [30, 31] и сердечно-сосудистых катастроф [32]. Тем не менее, в крупном популяционном исследовании ARIC достоверной взаимосвязи риска развития ССЗ и уровня МК не выявлено [33].

Что касается электролитных нарушений в соответствии с общепринятыми представлениями об их роли в прогрессирующем снижении функции почек, а также в возникновении и сохранении аритмий сердца, то у пациентов с постоянной формой ФП имеется достоверно более высокая гиперкалиемия в сравнении с больными с пароксизмальной формой ФП [34].

На основе систематизированного анализа имеющихся данных выявлены ключевые ФР развития ишемических осложнений, страдающих мерцательной аритмией:

- пожилой возраст,
- АГ,
- сахарный диабет,
- предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия,
- структурное заболевание сердца [35, 36].

Недавно к ФР развития ТЭО также внесены:

- возраст  $\geq 65$  лет,
- женский пол,
- сосудистые заболевания,

которые составляют переменные в широко используемой шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc [34, 37].

Для более точной оценки риска развития осложнений у пациентов с ФП и ХБП в настоящее время используют определение биомаркеров, таких как маркеры воспаления, сердечно-сосудистого стресса, повреждения миокарда, дисфункции сердца и почек и активности свертывающей системы крови.

В исследовании RE-LY biomarker study [38] впервые показано, что повышенный уровень NT-proBNP коррелировал с независимым возрастанием риска развития ТЭО и сердечно-сосудистой смертности. Информация об уровне NT-proBNP была добавлена к шкалам стратификации риска CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-Vasc, что повысило их прогностическое значение. Это подтверждается результатами исследования ARISTOTLE [22].

Выявлена взаимосвязь уровня NT-proBNP с обоими вариантами инсульта (ишемическим и геморрагическим). Более сильная взаимосвязь отмечена между повышением уровня NT-proBNP и ишемическим инсультом. Помимо того, что содержание NT-proBNP является маркером желудочковой дисфункции у больных сердечной недостаточностью, имеются доказательства, что повышение его уровня у пациентов с ФП

отображает дисфункцию предсердий [39].

Это позволяет объяснить связь между НУП и ТЭО у больных с ФП, т.к. дисфункция предсердий является доказанным ФР и составляющей механизма тромбообразования.

А уровень НУП типа В с высокой долей вероятности позволяет предполагать наличие ФП у пациентов с криптогенным инсультом [40].

В настоящее время можно утверждать, что прогрессирование ХБП и персистирование ФП – взаимно усугубляющие процессы. Возможно, у рассматриваемой когорты пациентов без коронарной патологии миокарда ЛЖ будет превалировать диастолическая сердечная недостаточность. Измерение уровня NT-proBNP в сочетании с использованием клинических шкал стратификации риска развития ТЭО позволяют более точно прогнозировать эти осложнения при ФП.

Персонализировать профилактические мероприятия у данной категории пациентов помогут и полученные сведения о вкладе снижения СКФ в формирование риска ТЭО у больных с неклапанной ФП.

#### *\*Литература/References:*

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
2. Ronco C. Cardiorenal and renocardial syndromes: clinical discordances in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs.* 2008;31(1):1-2. PMID: 18286448.
3. Alonso A., Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011; 123(25): 2946-2953.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoon S, Murray C. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1347-1360.
5. Vaziri SM. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1995; 25:1155-1160. doi:10.1161/01.HYP.25.6.1155.
6. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB, Kannel WB, Levy D, Emelia J. Benjamin Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2007;297:709-715.
7. Wachtell K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:712-719. doi:10.1161/j.accreview.2005.05.064.
8. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455-2461. doi:10.1161/01.CIR.96.7.2455.
9. Шутов А.М., Серов В.А., Курзина Е.В., Гердт А.М., Серова Д.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2009; 12:23-26. – [Shutov AM., et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation in chronic cardiac insufficiency patients. *Therap Arch.* 2009;12:23-26]
10. Lesaffre F, Wynckel A, Nazeyrollas P, Rieu P, Metz D. Echocardiography to predict adverse cardiac and vascular events in patients with severe chronic kidney disease (stage 4): a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106(4):220-227. doi:10.1016/j.acvd.2013.01.005.
11. Ananthapanyasat W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:173-181. doi:10.2215/CJN.03170509.
12. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. *Терапевтический архив.* 2016;6:4-8. - [Mukhin NA., et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of cardiorenal continuum. *Therap Arch.* 2016;6:4-8]
13. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K. et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol.* 2008;102(8):1056-1059. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.018.

14. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1105594.

15. Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Fried L, Sarnak MJ, Psaty BM, Siscovick DS, Shlipak MG. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail.* 2010;16:55-60.

• Список літератури содержит 40 наименований. Полная версия находится в редакции.

Робота поступила в редакцію 20.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.89-008.1-02:616.43-06:616.69-008.6

*В. В. Іщук*

## **ОСОБЛИВОСТІ НОЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ ПСИХОТРАВМАТИЗАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПСИХОЕНДОКРИННИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ГІПОГОНАДИЗМУ**

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ

**Summary.** Ischuk V. V. **NOSOGENIC FEATURES OF PSYCHOTRAUMATIZATION FACTORS IN PATIENTS WITH PSYCHOENDOCRINE SYNDROME AT THE BACKGROUND OF HYPOGONADISM.** - *Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev; e-mail:psyhotip@gmail.com.* In order to establish a particular representation of nosogenic factors of psychotraumatization in a population of patients with psychoendocrine syndrome on the hypogonadism background, due to compensation state of endocrine disorders, 100 patients of the Ukrainian scientific-practical center of endocrine surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of the Ukrainian Ministry of Health were examined, by using the author's psycho-diagnostic questionnaire. The study was set a structure representation of nosogenic psychotraumatization factors among patients with psychoendocrine syndrome on the hypogonadism background, depending on the state compensation endocrine status; psychotraumatization factors that having the greatest importance in the hypogonadism psychoendocrine syndrome pathogenesis in decompensation state (formation of functional and morphological disorders, existence of chronic diseases like defect, the presence morally severe symptoms, the dependence on receiving hormone replacement therapy and using of drugs with much side effects) and relative compensation state (the need for expensive procedures) were found.

**Key words:** psychoendocrine syndrome, hypogonadism, endocrinopathies, psychotraumatization, personality.

**Реферат.** Іщук В. В. **ОСОБЕННОСТИ НОЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ПСИХОТРАВМАТИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПСИХОЭНДОКРИННИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ГИПОГОНАДИЗМА.** С целью установить особенности представленности нозогенных факторов психотравматизации в популяции больных с психоэндокринным синдромом на фоне гипогонадизма в зависимости от состояния

компенсации эндокринных расстройств, было обследовано 100 больных Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины с использованием авторского психодиагностического опросника. По результатам исследования была установлена структура представленности нозогенных факторов психотравматизации среди больных с психоэндокринным синдромом на фоне гипогонадизма в зависимости от состояния компенсации эндокринного статуса; идентифицированы факторы психотравматизации, имеющих наибольшее значение в патогенезе психоэндокринного синдрома при гипогонадизме в состоянии декомпенсации (формирование функциональных и морфологических нарушений, факт наличия хронического заболевания как дефекта, наличие морально тяжелых симптомов заболевания, зависимость от приема заместительной гормональной терапии и применения лекарств, имеющих побочное действие) и относительной компенсации (необходимость дорогостоящих процедур).

**Ключевые слова:** психоэндокринный синдром, гипогонадизм, эндокринопатиями, психотравматизации, личность.

**Реферат.** Іщук В. В. **ОСОБЛИВОСТІ НОЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ ПСИХОТРАВМАТИЗАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПСИХОЕНДОКРИННИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ГІПОГОНАДИЗМУ.** З метою встановити особливості представленості нозогенних чинників психотравматизації в популяції хворих із психоендокринним синдромом на тлі гіпогонадізму в залежності від стану компенсації ендокринних розладів було обстежено 100 хворих на гіпогонадізм із ПeC, що проходили лікування на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з використанням авторського психодіагностичного опитувальника. За результатами дослідження була визначена структура представленості нозогенних чинників психотравматизації серед хворих із психоендокринним синдромом на тлі гіпогонадізму в залежності від стану компенсації ендокринних розладів, ідентифіковані чинники психотравматизації, що мають найбільше значення у патогенезі психоендокринного синдрому при гіпогонадізмі у стані декомпенсації (формування функціональних та морфологічних порушень, факт наявності хронічного захворювання як дефекту, наявність морально тяжких симптомів захворювання, залежність від прийому замісної гормональної терапії та застосування ліків, що мають побічну дію) та відносної компенсації (необхідність коштовних процедур).

**Ключові слова:** психоендокринний синдром, гіпогонадізм, ендокринопатія, психотравматизація, особистість.

**Актуальність.** Сучасні тенденції в розвитку ендокринології визначаються високою зацікавленістю до медико-соціальних та клініко-психологічних факторів у клінічній картині захворювання. Особлива увага приділяється питанням досягнення комплаєнса, виступаючого в умовах замісної терапії основним засобом контролю над перебігом захворювання [3, 6].

При усіх типах тривалого порушення гормонального балансу в організмі, у хворих відбувається формування психоендокринного синдрому (ПeC) – комплексу психопатологічних симптомів, що відображають зміни (частіше кількісні, аніж якісні) в афективній, конативній, когнітивній та інстинктивній сферах [1, 4, 7].

Недостатність висвітлення семіотичної специфіки ПeC у пацієнтів з гіпогонадізмом у науковій літературі зумовлює необхідність детального вивчення та аналізу нозозалежних психопатологічних аранжувань клінічної картини ПeC у даній групі пацієнтів [5, 8].

Абсолютно необхідними є встановлення та чіткий поділ психопатологічних компонентів ПeC на гормонозалежні, що матимуть тенденцію до редукції при досягненні станів компенсації шляхом фармакологічної корекції рівню тестостерону в організмі, та гормонезалежні, що потребуватимуть корекції, в основному, шляхом психотерапевтичного втручання; це дозволить прогнозувати динаміку купіювання ПeC у процесі терапії основної ендокринної патології – гіпогонадізму – задля оптимізації та економії обсягу терапевтичних впливів [2, 9].

**Мета** дослідження – встановити особливості представленості нозогенних чинників

психотравматизації в популяції хворих із психоендокринним синдромом на тлі гіпогонадізму в залежності від стану компенсації ендокринних розладів.

**Методи дослідження:** психодіагностичний, з використанням методик:

– авторський психодіагностичний опитувальник для виявлення представленості нозогенних чинників психотравматизації в контингенті хворих на ендокринну патологію.

Для обробки результатів застосовано *методи клінічної, описової та математичної статистики* (визначення середньоарифметичних значень і середньоарифметичних відхилень за кожним із кількісних показників  $M(s)$ , стандартизованої помилки середнього  $M \pm m$ , коефіцієнт кореляції  $r$ ,  $t$ -критерієм Стьюдента з універсальним значенням статистичної ймовірності  $p$ ). Усі розрахунки здійснювали на ПЕОМ за допомогою програм «SPSS 15.0» та «Excel» з пакету «Microsoft Office 2003».

**Викладення основного матеріалу.** Контингент дослідження склали 100 хворих, на гіпогонадізм із ПeC, що проходили лікування на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Середній вік хворих становив  $26,2 \pm 2,11$  років.

Психодіагностичне інтерв'ю з використанням авторського опитувальника нозогеній у ендокринологічній клініці, дозволило встановити характер контенту нозогеній у клініці гіпогонадізму.

Формування функціональних та морфологічних порушень хворі визначають як стійке пригнічення копулятивної функції та естетичні аспекти генейдності. У СДК, як найбільш тяжке переживання, 96% хворих відзначали відсутність статевого потягу, що призводить до неможливості реалізації гендерної ролі. У СК при відновленні статевого потягу, коли на перший план виходить переживання естетико-функціональної недостатності – морфологічне недорозвинення статевих органів, еректильна дисфункція, генейдний тип конституції – відзначається редукція представленості даного чинника (59% хворих).

Факт наявності хронічного захворювання як вітального дефекту мав місце у 100% хворих у СДК. Переживання хворих центровано коло порушення репродуктивної функції та соціального тиску в силу неможливості реалізації гендерної ролі. У СДК центральним нозогенним чинником виступає виключення хворого з сексуальної сфери соціальної взаємодії, що призводить до аутоідентифікації вітального дефекту.

У СК найбільш гостро хворі переносять соціальний тиск, відзначаючи, що травмуючим фактором виступає позиціонування статевого контакту, як вищої форми реалізації маскулітності. Порушення репродуктивної функції як фактор психотравматизації є значущим, але часто нівелюється уявленнями щодо розвитку репродуктивних технологій, це пояснює редукцію представленості даного чинника у СК (81% хворих).

Обмеження фізичної активності, що є одним з важливих нозогенних чинників в ендокринологічній клініці у контингенті хворих на первинний гіпогонадізм майже не відзначалося: у СДК – 17% хворих, у СК – 16% хворих. Одиичні випадки декларації таких скарг пояснювалися неможливістю реалізації у професійному спорті, що для хворих у деяких випадках виступає шляхом компенсації гендерної ролі.

Наявність морально тяжких симптомів захворювання у хворих на первинний гіпогонадізм відповідає неможливості природної реалізації репродуктивної функції та адекватної копуляції. Найбільшу представленість даний чинник мав у СДК (100% хворих), хворі акцентуються саме на ушкодженні функції продовження роду, зазначаючи, що розвиток репродуктивних технологій, нівелюючи стресор безплідності, ставить перед ними питання соціального кола – пошук партнера, що погодиться на проходження штучних репродуктивних процедур. У СК представленість даного чинника дещо регресує (54% хворих), хворі акцентують увагу на порушенні копулятивної функції, що має значний вплив на формування особистих відносин.

Необхідність терапії ліками, що мають виражену побічну дію у хворих на первинний гіпогонадізм має високу представленість лише у СДК (56% хворих) та інспірована уявленнями щодо шкідливості синтетичних статевих гормонів, що хворі досліджували самостійно у мережі інтернет. У СК даний нозогенний чинник майже не було декларовано (21% хворих), в силу того, що позитивний досвід прийому замісної терапії нівелював попередні хвилювання.

Канцерофобічні переживання у хворих на первинний гіпогонадізм були представлені мало, у випадках коли декларувалися, – були асоційовані з коморбідною патологією, тобто

не мали характер суто нозогенії. Даний чинник був представлений у 7% хворих у СДК та 8% хворих у СК.

Когнітивні й мнестичні порушення, що виявляються інтроспективно та в такому разі виступають нозогенним чинником, в контингенті хворих не мали значної представленості як у СДК так і у СК (4% та 6% хворих відповідно). У випадках коли такі скарги декларувалися, вони були асоційовані з комор бідною патологією.

Необхідність коштовних діагностичних і терапевтичних процедур у 51% хворих у СДК виступала значним нозогенним чинником, що інтерпретувався ними як непомірне, але необхідне фінансове навантаження. У СК представленість даного чинника була значно більшою (81% хворих), хворі проявляли лояльне відношення до фінансових трат, засилаючись на покращання стану здоров'я у результаті терапевтичних втручань та прийому замісної терапії.

Наявність трудових обмежень, що викликає фінансові труднощі визначалися хворими на первинний гіпогонадізм як тиск з боку трудової адміністрації через тривалі строки знаходження на лікарняному через проходження діагностичних та терапевтичних процедур. Представленість даного нозогеного чинника була незначною як у СДК так і у СК (10% та 5% хворих відповідно).

Обмеження кола спілкування, що пов'язано з наявністю захворювання чи його симптомами, мали значну представленість серед контингенті хворих: у СДК даний чинник мав місце у 41% хворих, а у СК – у 39% хворих. Хворі з обох груп вказували на труднощі у формуванні особистих відносин у рамках реалізації гендерної ролі, особливо відзначається не тільки труднощі у стосунках з особами протилежної статі, але й формування дружніх відносин. Означене хворі асоціюють з необхідністю приховувати наявність розладу, некомпетентністю у особливостях реалізації гендерно-детермінованої поведінки та соціальному тиску у сфері реалізації сексуальності.

Необхідність дотримуватися дієти, відмови від вживання алкоголю та інших стимулюючих речовин, що є рутинним правилом терапії ендокринної патології у хворих на гіпогонадізм не є принциповим, тому представленість даного чиннику як у СДК так і в СК була мінімальною (1% та 4% хворих відповідно).

Залежність від прийому замісної гормональної терапії у СДК, тобто на етапі передуючому регулярному прийому замісної терапії, 56% хворих декларували тривогу стосовно необхідності довічного прийому фармакологічних препаратів. У СК представленість даного чинника була значно меншою (29% хворих), хворі відмічали адаптацію до даного типу лікування та відзначали його позитивний ефект, що нівелює негативні сторони.

Дані компаративного аналізу структури нозогенних чинників психотравматизації у контингенті дослідження предсталвні у табл. I

Таким чином достовірна різниця у представленості нозогенних чинників психотравматизації встановлена за: формуванням функціональних та морфологічних порушень, фактом наявності хронічного захворювання як дефекту, наявністю морально тяжких симптомів захворювання, залежністю від прийому замісної гормональної терапії, необхідністю коштовних процедур та терапії ліками, що мають побічну дію.

**Висновки.** Визначена структура представленості нозогенних чинників психотравматизації серед хворих із психоендокринним синдромом на тлі гіпогонадізму в залежності від стану компенсації ендокринних розладів.

Проведений компаративний аналіз представленості виявлених чинників психотравматизації серед досліджуваного контингенту хворих у стані відносної компенсації та декомпенсації ендокринного статусу, визначені чинники, що мають найбільше значення у патогенезі психоендокринного синдрому при гіпогонадізмі у стані декомпенсації (формування функціональних та морфологічних порушень, факт наявності хронічного захворювання як дефекту, наявність морально тяжких симптомів захворювання, залежність від прийому замісної гормональної терапії та застосування ліків, що мають побічну дію) та відносної компенсації (необхідність коштовних процедур).

Таблиця 1.

Структура представленості нозогенних чинників психотравматизації у хворих із Пєс на тлі гіпогонадізму у СК та СДК

Нозогенний чинник психотравматизації	СДК N=100	p-критерій	СК N=100	Ступінь Редукції
Формування функціональних та морфологічних порушень	96	<0,001	59	38,5%
Факт наявності хронічного захворювання як дефекту	100	<0,001	81	19,0%
Обмеження фізичної активності	17	0,849	16	5,9%
Наявність морально тяжких симптомів захворювання	100	<0,001	54	46%
Необхідність терапії ліками, що мають побічну	56	<0,001	21	62,5%
Канцерофобічні переживання	7	0,788	8	-14,3%
Когнітивні й мнестичні порушення	4	0,516	6	-50,0%
Необхідність коштовних процедур	51	<0,001	81	-58,8%
Наявність трудових обмежень	10	0,179	5	-50,0%
Обмеження кола спілкування	41	0,773	39	4,9%
Необхідність дотримуватися дієти	1	0,174	4	-300,0%
Залежність від прийому замісної гормональної терапії	56	<0,001	29	48,2%
*сірим кольором виділено показники, що не виявили достовірного рівня розбіжностей (p>0,05)				

### *Література/References:*

1. Коростий В. І. Психические нарушения при соматических и эндокринных заболеваниях / В. И. Коростий, В. Л. Гавенко, Г. А. Самардакова, А. М. Кожина – Харьков, 2000 – 29 с. [ Korostiy VI, et al. *Psychic disorders at somatic and endocrine disorders.*- Kharkov, 2000.- 29 с. (Rus.)]
2. Коростій В. І. Клінічні та нейропсихологічні особливості когнітивних розладів серед хворих з ендокринними захворюваннями / В. І. Коростій, Г. М. Кожина, О. Л. ТОВАЖНЯНЬСКА, І. А. Григорова // Український вісник психоневрології. – 2012. – № 1 (70). – С. 44 -48 [Korostiy VI, et al. *Clinical and neuro psychic features of cognitive disorders in endocrine diseases patients // Ukr Herald Psychoneurology.* – 2012.- N1(70).- С. 44-48 (Ukr.)].
3. Косенко Н. А. Психические нарушения при эндокринопатиях / Н. А. Косенко, Б. Д. Цыганков, В. Г. Косенко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 6 (148). – С. 107-114 [ Kosenko NA, et al. *Psychic disorders at endocrine pathology // Cubansky Scientific Med Herald.* – 2014. – N 6 (148).- P. 107 -114 (Rus.)]
4. Пятницький Н. Ю. Сравнительная характеристика психических расстройств при разных видах эндокринопатий / Н. Ю. Пятницький // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – № 4. – С. 10–13 [ Piatnitsky NYu. *Comparative characteristics of psychic disorders at different types of endocrinopathies // Social Psychic. Psychiatry.*- 2001.- N 4.- P. 10-13 (Rus.)]
5. Уварова Е. В. Гипогонадотропный гипогонадизм (обзор литературы) / Е. В. Уварова, Е. В. Трифонова // Педиатрическая фармакология. – 2008. – № 4. – С. 45-53 [ Uvarova YeV., et al. *Hypogonadotropic hypogonadism (review of literature)// Pediatric Pharmacology.*- 2008.- N 4.- С. 45-53 (Rus.)].
6. Brambilla F. Psychopathological aspects of neuroendocrine diseases: Possible parallels with the psychoendocrine aspects of normal aging / F. Brambilla // *Psychoneuroendocrinology.* 1992. – № 17 (4). – P. 283–291.
7. Geffken G. R. Psychiatric morbidity in endocrine disorders / G. R. Geffken, H. E. Ward [et al.] // *Psychiatric Clinics of North America.* – 1998. – № 21. – P. 473–489.

8. Kumar P. Male hypogonadism: Symptoms and treatment / P. Kumar, N. Kumar, D. S. Thakur, A. Patidar // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research. – 2010. – № 1 (3). – P. 297-301.

9. Wang C. Testosterone Gel Study Group. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men / C. Wang, R. S. Swedloff, A. Iranmanesh // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – № 85. – P. 2839-2853.

Работа поступила в редакцию 07.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.69-008.1-089

*В. Н. Лесовой<sup>1</sup>, А. В. Аркатов<sup>2</sup>, Ю. В. Авдосьев<sup>3</sup>, А. В. Книгавко<sup>1</sup>, С. Г. Казиев<sup>1</sup>*

## **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСТАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО СБРОСА У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНОЙ ФОРМОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет,

<sup>2</sup>Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала,

<sup>3</sup>Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, Харьков, Украина

**Summary.** Lesovoy V. N., Arkatov A. V., Avdosiev Yu. V., Knigavko A. V., Kaziye S. G. **SURGERY OF VENOUS REFLUX IN THE PATIENTS WITH VENOUS FORM OF ERECTILE DYSFUNCTION.** – *Kharkov National Medical University, Reginal Centre for Urology and Nephrology named after VI Shapovalov, Institute for general and urgent surgery of NAMS of Ukraine; e-mail: [dr.kaziiev@gmail.com](mailto:dr.kaziiev@gmail.com).* **Introduction.** Methods of diagnostics and treatment of veno-occlusive forms of erectile dysfunction (VOED) are highlighted in the article presented. **Materials and methods.** 64 VOED patients were examined and treated in andrologic department of Reginal clinical centre for urology and nephrology at 2015-2017. 17 of them had distal form of venous efflux, 18 patients formed control group. **Results.** Endovascular surgery had been made to the patients with distal form of venous efflux. Subjective estimation of erectile dysfunction (MIEF-5 scale) had raised in a month at 8.3 points. According to objective estimation erection quality had raised at 92% after surgery in the group under examination. **Conclusions.** Penis's distal venous efflux may be effectively treated with limitation of pathological efflux. For this X-ray endovascular occlusion of pathological venous shunts should be used.

**Key words:** erectile dysfunction, veno-occlusive mechanism, distal venous efflux, X-ray endovascular occlusion of pathological venous shunt

**Реферат.** Лесовой В. Н., Аркатов А. В., Авдосьев Ю. В., Книгавко А. В., Казиев С. Г. **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСТАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО СБРОСА У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНОЙ ФОРМОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ.** **Введение.** Статья посвящена диагностике и лечению дистального венозного сброса у пациентов с вено-окклюзивной формой эректильной дисфункции. **Материалы и методы:** На базе андрологического отделения ОКЦУН и института общей и неотложной хирургии в отделении ангиографии и рентгенэндоваскулярной хирургии в период с 2015 по 2017 гг были обследованы и пролечены 64 пациента с вено-окклюзивной формой ЭД (из них 17 пациентов с дистальной формой венозной утечки) и обследованы 18 пациентов с целью контроля. **Результаты исследования.** Выполнено эндоваскулярное оперативное лечение пациентам с дистальной формой венозного сброса. По итогам оперативного лечения было

установлено, что субъективная оценка эректильной функции (по шкале МИЭФ-5) через 1 мес возросла на 8,3 баллов. По объективной оценке качество эрекции у пациентов после операции выросло на 92% по сравнению с исходными данными. **Выводы:** Эффективным лечением дистальной венозной утечки полового члена является ограничение патологического сброса крови путем проведения рентгенэндоваскулярной окклюзии патологических венозных шунтов.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, вено-окклюзивный механизм, дистальная венозная утечка, рентгенэндоваскулярная окклюзия патологических венозных шунтов.

**Реферат.** Лісовий В. М., Аркатов А. В., Авдос'єв Ю. В., Кнігавко О. В., Казієв С. Г.  
**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДИСТАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО СКИДАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ВЕНОЗНОЮ ФОРМОЮ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.** **Введення:**

Стаття присвячена діагностиці та лікуванню дистального венозного скидання у пацієнтів з віно-оклюзивною формою ЕД. **Матеріали і методи:** На базі андрологічного відділення ОКЦУН та інституту загальної та невідкладної хірургії в відділенні ангіографії і рентгенендоваскулярної хірургії в період з 2015 по 2017 рр рр були обстежені і проліковані 64 пацієнта з вено-оклюзивною формою ЕД (з них 17 пацієнтів з дистальною формою венозного скидання) і обстежені 18 пацієнтів з метою контролю. **Результати дослідження:** Виконано ендоваскулярне оперативне лікування пацієнтам з дистальною формою венозного скидання. За підсумками оперативного лікування було встановлено, що суб'єктивна оцінка еректильної функції (за шкалою МІЕФ-5) через 1 міс зросла на 8,3 балів. За об'єктивною оцінкою якість ерекції у пацієнтів після операції зросла на 92% в порівнянні з початковими даними. **Висновки:** Ефективним лікуванням дистальної венозного скидання статевого члена є обмеження патологічного скидання крові шляхом проведення рентгенендоваскулярної оклюзії патологічних венозних шунтів.

**Ключові слова:** еректильна дисфункція, віно-оклюзивний механізм, дистальне венозне скидання, рентгенендоваскулярної оклюзія патологічних венозних шунтів.

**Введение.** Эректильная дисфункция все чаще является не только проблемой пожилых мужчин, но и молодых. Венозная форма эректильной дисфункции и/или патологический венозный дренаж (ПВД) составляет 20–40% в структуре всех причин эректильной дисфункции (ЭД) [1].

Корпоровенооклюзивную дисфункция (КВОД) полового члена подразделяют на патологический венозный дренаж, возникающей при неадекватной компрессии венозного подоболочечного сплетения и наличии патологических шунтов, и корпоральную форму, связанную с недостаточной выработкой нейротрансмиттеров при эндотелиальной дисфункции. Венозный отток полового члена осуществляется посредством трех дренажных коллекторов: системы поверхностной дорзальной вены, системы глубокой дорзальной вены и системы кавернозных вен. Вены полового члена относятся к венам с небольшим развитием мышечного слоя. По строению они также состоят из трех оболочек: внутренней, средней и наружной, однако различить их при ультразвуковом исследовании не представляется возможным [2, 3, 4].

В настоящее время считается, что 50-80% случаев нарушений эрекции являются следствием органических заболеваний [5, 6], причем 55-70% приходится на долю сосудистой эректильной дисфункции [7]. Полноценная эрекция зависит от взаимодействия сосудистого, нейрогенного и гормонального факторов. Расстройство любого из них может привести к утрате или снижению эрекции [8]. Сосудистая природа эректильной дисфункции выявлена в 60-70% [9, 10], на долю артериального фактора приходится 44%, а на долю венозного – 29% [12]. Наиболее частыми сосудистыми факторами риска развития ЭД являются гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, травма органов таза, врожденная аномалия сосудов, генетическая детерминация строения венозной системы полового члена в сочетании с заболеванием вен другой локализации [3, 4].

Основные причины сосудистых расстройств эрекции делятся на 3 группы:

1. Нарушение артериального притока.
2. Патологический венозный отток из полового члена.

3. Нарушение расслабления гладкомышечных элементов кавернозной ткани.

Клиническими проявлениями вено-окклюзивной формы ЭД являются неустойчивая эрекция, уменьшающаяся со временем полового контакта, ослабление или исчезновение эрекции в горизонтальном положении.

**Цель исследования.** Улучшить эффективность лечения пациентов с венкорпоральной формой ЭД, у которых диагностировался дистальный сброс по патологическим венозным сосудам путем проведения рентгенэндоваскулярной окклюзии патологических венозных шунтов.

**Материалы и методы.** На базе Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала в 2014-2017 гг. у 64 пациентов с жалобами на неустойчивую эрекцию при проведении УЗИ полового члена и мошонки в режиме доплерографии было выявлена венозная форма ЭД, где определялась венозная утечка по глубокой дорзальной вене и кавернозным венам. Для диагностики был использован принцип комплексного исследования с применением клинического, лабораторного, ультразвукового, рентгенологического методов и анкетирования пациентов (МИЭФ-5). Для уточнения путей венозного сброса пациентам была произведена кавернозография. Критерием отбора пациентов для проведения кавернозографии были повышенные гемодинамические показатели венозной утечки, у которых при проведении доплерографии полового члена наблюдалась пульсационная волна в глубокой дорзальной вене, симметричная пульсации дорзальных артерий. На базе института общей и неотложной хирургии в отделении ангиографии и рентгенэндоваскулярной хирургии 17 пациентам с дистальной формой венозной утечки была произведена рентгенэндоваскулярная окклюзия патологических венозных шунтов (РЭВОПВШ) через систему глубокой дорзальной вены.

Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 60 лет ( $\approx 33,4 \pm 3,2$ ).

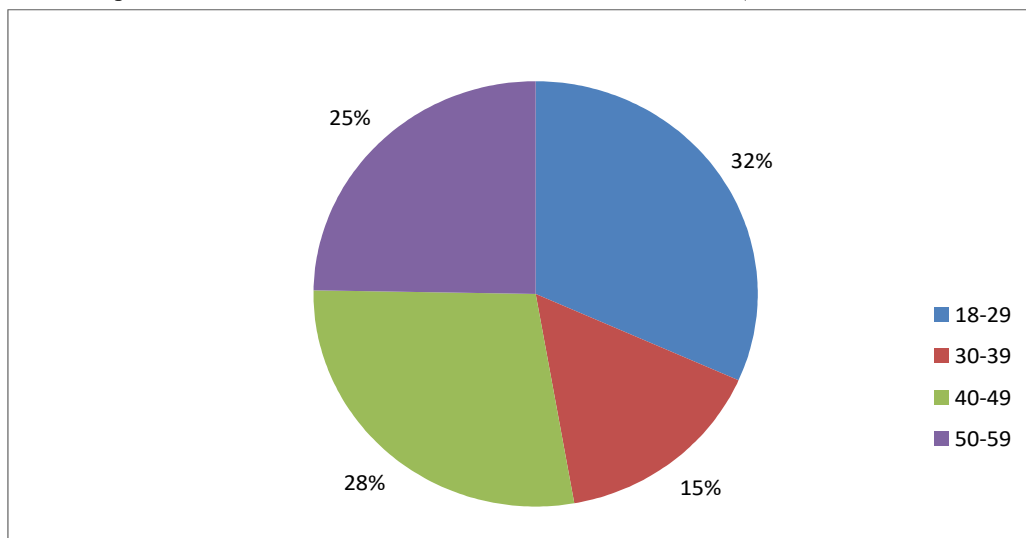


Рис. Распределение мужчин по возрасту с КВОД (n=64)

Была произведена оценка семейного положения пациентов. Особое внимание уделялось жалобам пациента и оценки фаз половой функции (либидо, эрекция, ригидность, детумесценция). Уделялось внимание оценке спонтанных и адекватных эрекций, произведена качественная и количественная оценка половой жизни пациентов (анамнез, опросник МИЭФ-5). Основными инструментальными методами исследования венозной формы ЭД была ультразвуковая диагностика полового члена и органов мошонки в режиме доплерографии, а также кавернозография.

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов с венозной формой ЭД выявлены такие изменения венозной гемодинамики путем формирования фармакоэрекции с фиксацией венозного сброса.

**Изменения венозной гемодинамики в глубокой дорзальной вене ПЧ в различные фазы эрекции у пациентов с вено-окклюзивной формой ЭД**

Фазы эрекции	Здоровые пациенты (n=18)	Пациенты с проксимальной формой венозной утечки (n=47)	Пациенты с дистальной формой венозной утечки (n=17)
Покой	5,4±0,2 см/с	5,2±0,3 см/с	6,4±0,2 см/с
Туменисценция	7,8±0,1 см/с	8,1±0,4 см/с	9,3±0,4 см/с
Полная эрекция	3,8±0,02 см/с	5,3±0,3 см/с	7,1±0,2 см/с
Ригидная эрекция	0	3,2±0,1 см/с	7,3±0,3 см/с
Детуменисценция	15,3±1,7 см/с	16,6±2,1 см/с	19,6±0,5 см/с

Динамическая кавернозография применялась нами для подтверждения диагноза вено-окклюзивной формы ЭД. Целью данного исследования было визуализация венозных сосудов, по которым преимущественно происходит сброс крови из кавернозных тел. Классифицируется венозная “утечка” на основании преобладающего пути венозного оттока. Выделяют 3 типа патологического венозного сброса крови из кавернозных тел: дистальный сброс – по системе глубокой дорзальной вены, проксимальный сброс – по поверхностным дорзальным венам и смешанный тип сброса крови. В зависимости от типа патологического венозного дренажа выбирают разные методики хирургического вмешательства. Принцип операции при дистальной венозной утечке заключается в ограничении венозного оттока от кавернозных тел за счет максимально возможной рентгенэндоваскулярной окклюзии всех выявленных интраоперационно дренирующих вен. При проксимальном типе применяются операции, когда производят перевязку патологических шунтов, идущих от полового члена к семенному канатику (предложенная нами модифицированная операция Мармара).



Рис. 1. Выделение глубокой дорзальной вены

Исследование проводили в ангиографическом кабинете в позиции пациента лежа на спине. Возможность перемещения лучевой трубки вокруг плоскости больного при динамическом мониторинге распределения контрастного вещества по пещеристым телам члена, визуализации путей венозной утечки в разных режимах ангиографии позволяет получить высокоинформативные кавернозограммы. При этом исключается необходимость передвижений самого пациента на столе, что обычно рекомендуется при статических рентгенограммах. В положении больного на спине под местной анестезией производится выделение и пункция глубокой дорзальной вены полового члена (рис.1). Далее вводится рентгенэндоваскулярный интродьюсер интралуминально. После визуализации путей венозного дренирования при обязательном контроле получаемой лучевой картины с ранее выполненной динамической перфузионной кавернозограммой проводится окклюзия индивидуально выбранных участков патологических сосудов окклюдизирующими спиралями (рис.2).

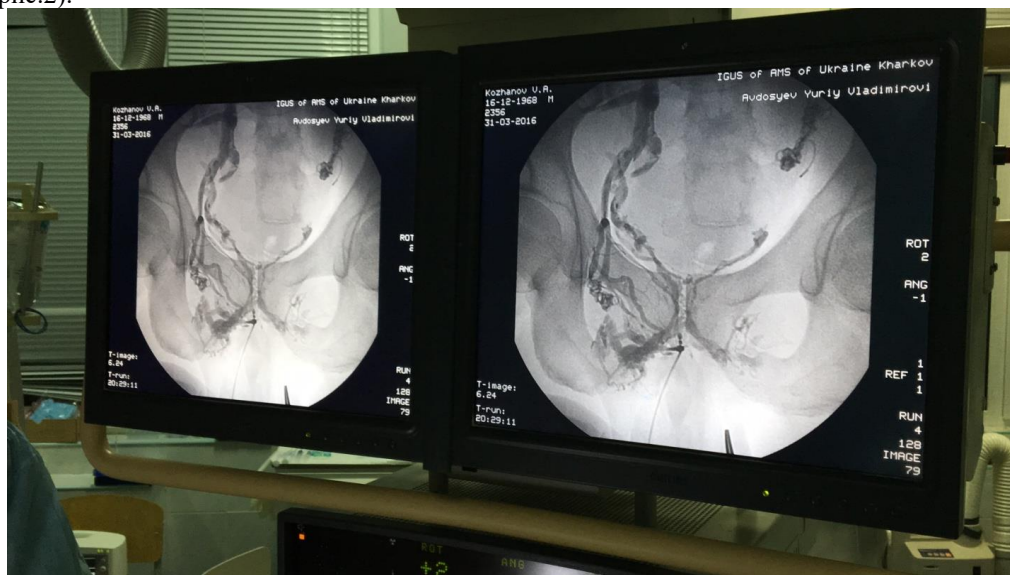


Рис. 2. Выполнение динамической перфузионной рентгенографии, эмболизация патологических сосудов окклюдизирующими спиралями.

Эффект операции оценивается по отсутствию или значимому уменьшению оттока венозной крови в сравнении с исходными флебограммами (рис.3).

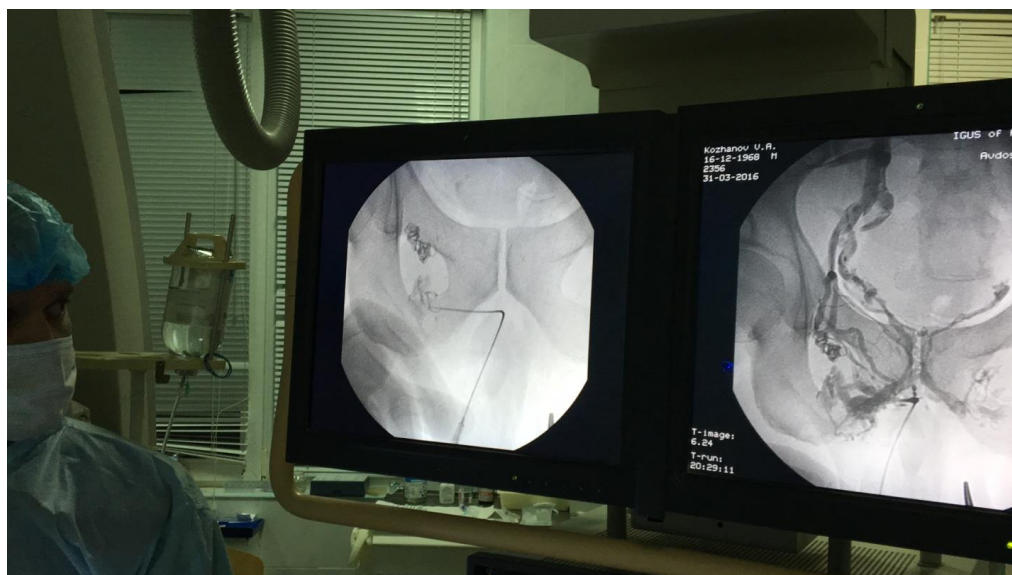


Рис.3. Сравнение результатов до (справа) и после (слева) проведения РВОПВШ.

После ушивания раны и наложения компрессирующей повязки пациент может быть отпущен домой с необходимыми рекомендациями.

При обработке данных динамической кавернозографии были получены следующие результаты (табл.2).

Таблица 2.

### Результаты динамической кавернозографии

Пути венозного утечки	Число пациентов (n=64)
Подвздошные вены малого таза (дистальный сброс)	17
Пенильные вены и вены лозовидного сплетения яичек (проксимальный сброс)	36
Смешанный вариант венозной утечки	11

Все оперированные больные находятся под динамическим наблюдением в отделении. При сравнении показателей МИЭФ-5 до и после проведения РЭВОПВШ получено достоверное увеличение количества баллов.

Таблица 3.

### Динамика клинических проявлений эректильной функции по опроснику МИЭФ-5

Показатель	МИЭФ-5 до РЭВОПВШ, баллы	МИЭФ-5 через 1 мес после РЭВОПВШ, баллы
Группа РЭВОПВШ (n=17)	14,3±2,1	22,6±3,2

**Выводы:** 1) Наиболее информативным методом визуализации ПВД полового члена является кавернозография. 2) Эффективным лечением дистальной венозной утечки полового члена заключается в создании ограничения патологического сброса крови из патологических венозных шунтов. Это может быть достигнуто эндоскопическим оперативным методом лечения, а именно - рентгенэндоваскулярная окклюзия патологических венозных шунтов (качество эрекции у пациентов после операции выросло на 92% по сравнению с исходными данными).

#### Литература:

1. Курбатов Д. Г., и др. Рентгенэндоваскулярная окклюзия вен простатического сплетения – новая альтернативная технология в лечении веногенной эректильной дисфункции. //Consilium Medicum. (Прил.). – 2014. - № 07. – С. 16-21.
2. Мазо Е. Б., Зубарев А. Р., Жуков О. Б. Ультразвуковая диагностика васкулогенной эректильной дисфункции. – М.: Медицина, 2003. – 61 с.
3. Зубарев А. Р., Митькова М. Д., Корякин М. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний наружных половых органов у мужчин. - М.: Видар, 1999. - 87 с.
4. Тарасов Н. И., Бавильский В. Ф., Плаксин О. Ф. Оперативное лечение эректильной дисфункции при болезни Пейрони // Урология. - 2001. - №6. - С. 35-40.
5. Коган М. И., Некрылов Б. В., Красулин В. В. Артериография полового члена в диагностике посттравматической импотенции // Вестн. рентгенологии и радиологии. - 1984. - №2. - С. 44-50
6. Михайличенко В. В., Тиктинский О. Л. Современные проблемы андрологии // Урология и андрология. Сб. научн. тр. Под ред. О. Л. Тиктинского. - Л., 1988. - С. 83-93.
7. Горпинченко И.И. и др. Метод объективной оценки регистрации бульбокавернозного рефлекса у мужчин // Урология и нефрол. - 1986. - №6. - С. 52-54.
8. Коган М. И. Новые принципы диагностики васкулогенной эректильной импотенции // Материалы 3-его Всесоюз. съезда урологов. - М., 1984. - С. 338-339.
9. Горпинченко И.И., Хакимов Ш.Ш., Худайбердиев Н.А. Реография в диагностике эрекционной дисфункции у мужчин // Мед. журнал Узбекистана. -1988. - № 10. - С. 44-46.
10. Коган М. И. Мультидисциплинарная диагностика и классификация соматогенной эректильной импотенции // Мат. 4 Всесоюзн. съезда урологов. - М., 1990.- С. 426-427.

11. Jevtich M.J. Impotence of penile arterial pulse sound, examination in Impotence. //J. Urol. - 1980. - Vol.124, №6.- P. 820-824.
12. Stief C.G., Thon W.F., Scherla W. Janre Erfanhrangen mit der Schwellkorper-Autointektionstherapie (SKAT). // Urol. Ausg. A. -1987. - Bd.26, №5. - S. 294-296.

**Rerefences:**

1. Kurbatov DG, et al.. X-ray endovascular occlusion of the prostatic plexus veins is a new alternative technology in the treatment of venous erectile dysfunction // Consilium Medicum. (Adj.) - 2014; 07: 16-21.
2. Mazo EB, Zubarev AR, Zhukov O.B. Ultrasound diagnosis of vasculogenic erectile dysfunction. - M.: Medicine, 2003. – 61 p.
3. Zubarev AR, Mitkova MD, Koryakin MV. Ultrasound diagnosis of diseases of external genital organs in men. - M.: Vidar, 1999.- 87 p.
4. Tarasov NI, Bavilsky VF, Plaksin OF. Operative treatment of erectile dysfunction in Peyronie's disease // Urology. - 2001.- №6.- P. 35 - 40.
5. Kogan MI, Nekrilov BV, Krasulin VV Arteriography of the sexual member in the diagnosis of post-traumatic impotence // Vestn. radiology & rhoengology. -1984. -№2.-P.44-50
6. Mikhaïlichenko VV, Tiktinsky O.L. Current problems andrology // Urol. Adrol. Sb. scientific. tr. - Ed. OL Tiktinsky. - L., 1988.-P. 83 - 93.
7. Gropinchenko II, Kolesnikov GF, Polubelov AA, Udovik AM The method of objective evaluation of the registration of the bulbocavernous reflex in men // Urol. Nephrol. - 1986. – M: - P. 52 - 54.
8. Kogan M.I. New principles of diagnostics vasculogenic erectile impotence // Materials 3rd All-Union. congress of urologists. - M., 1984. - C. 338 - 339.
9. Gropinchenko II, Khakimov Sh.Sh., Khudaiberdiev NA Rheography in diagnosis of erectile dysfunction in men // Med. J Uzbekistan. -1988. - 10. - C. 44-46.
10. Kogan M.I. Multidisciplinary Diagnostics and Classification Somatogenic Erectile Impotence // Mat. 4 All-Union. Congr. urologists. - M.- D.990. - P. 426 - 427.
13. Jevtich M.J. Impotence of penile arterial pulse sound, examination in Impotence. //J. Urol. - 1980. - Vol.124, №6.- P. 820-824.
14. Stief C.G., Thon W.F., Scherla W. Janre Erfanhrangen mit der Schwellkorper-Autointektionstherapie (SKAT). // Urol. Ausg. A. -1987. - Bd.26, №5. - S. 294-296.

Работа поступила в редакцию 07.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗАХИСНИХ ПОВЕДІНКОВИХ МЕХАНІЗМІВ У ПІДЛІТКІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

**Summary.** Kolomiyets S. I. **INVESTIGATION OF PROTECTIVE BEHAVIORAL MECHANISMS FEATURES IN ADOLESCENTS WITH DISORDERS OF THE MUSCULOSKELETAL APPARATUS.** - A. A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine; e-mail: [psychotip@gmail.com](mailto:psychotip@gmail.com). Genesis of protective mechanisms and their role in individual social adaptation of both healthy adolescents and the ones with disability of the musculoskeletal system has been under consideration. The objective: to determine features of the protective mechanisms of behavior of adolescents with different degrees of scoliosis. An effective author's complex medical and psychological assistance has been developed and tried out. Its implementation allowed significantly reduce maladaptative manifestations at psycho-emotional, personal, socio-psychological levels.

**Key words:** scoliosis, diseases of the musculoskeletal system, internal picture of the disease, protective mechanisms of behavior, coping strategies.

**Реферат.** Коломієць С. І. **ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАЩИТНЫХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ У ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА.** - Рассматривается генез защитных механизмов и их роль в индивидуальной социальной адаптации здоровых подростков и подростков с нарушением опорно-двигательного аппарата. Цель - определить особенности защитных механизмов поведения подростков с разной степенью сколиоза. Разработано и апробировано эффективное авторское комплексное медико-психологическое сопровождение, внедрение которого позволило значительно снизить дезадаптивные проявления на психоэмоциональном, личностном, социально-психологическом уровнях.

**Ключевые слова:** сколиоз, заболевания опорно-двигательного аппарата, внутренняя картина болезни, защитные механизмы поведения, копинг-стратегии.

**Реферат.** Коломієць С. І. **ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗАХИСНИХ ПОВЕДІНКОВИХ МЕХАНІЗМІВ У ПІДЛІТКІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ.** У статті автор звертає увагу на проблему генезу захисних механізмів, їх ролі в індивідуальній адаптації, як здорових підлітків так і підлітків із порушенням опорно-рухового апарату до навколишньої дійсності. Розкрито результати проведеного емпіричного дослідження головною метою якого було визначення особливостей захисних механізмів поведінки підлітків із різним ступенем сколіозу. Що дозволило розробити та провести авторський комплексний медико-психологічний супровід, який довів власну ефективність, дозволивши значно знизити дезадаптивні прояви на психоемоційному, особистісному, соціально-психологічному рівнях

**Ключові слова:** сколіоз, захворювання опорно-рухового апарату, внутрішня картина хвороби, захисні механізми поведінки, копинг-стратегії.

**Актуальність дослідження.** Сколіоз значно впливає на життя, фізичне та психічне здоров'я підлітків. Окрім прогресуючого негативного впливу на опорно-рухову, серцево-судинну, дихальну та інші системи, хвороба чинить серйозний негативний вплив на психологічний стан дитини.

Усвідомлення підлітками зі сколіозом власної фізичної неповноцінності, часто не толерантне ставлення до них оточуючих, негативно впливає на особистісний розвиток. Наслідком цього стає те, що в учнів з порушеннями опорно-рухового апарату частіше, ніж у здорових однолітків, виявляються порушення в емоційно-вольовій сфері, які обумовлюють труднощі соціалізації, адаптації і особистісного розвитку таких підлітків. Саме тому в рамках дослідження ми вивчали не тільки психоемоційні особливості підлітків зі сколіозом, а і їх особливості використання захисних поведінкових механізмів.

**Викладення основного матеріалу.** Психологічний захист особистості є визначальним фактором у формуванні особистості дитини. Повноцінне функціонування і шанс стати дорослим залежить від того, наскільки «Я» здатне впоратися із зовнішнім і внутрішнім дискомфортом, тобто захистити себе і бути здатним приймати рішення [4, 8, 16]. Незважаючи на те, що дана проблема досліджується і дискутується в психології вже більше ніж сто років, на сьогоднішній день існує багато суперечливих поглядів на проблему генезу захисних механізмів, їх ролі в індивідуальній адаптації дітей і підлітків до навколишньої дійсності, а також на особливості захисних механізмів батьків і їх вплив на батьківське ставлення [12, 14, 15].

За даними досліджень доведено, що у здорових і хворих дітей проєкція є найбільш представленим видом психологічного захисту. У хворих дітей проєкція тісно пов'язана як з вітальними, так і соціальними потребами, що вказує на їх високу значимість при формуванні захисних механізмів особистості дітей [8, 14].

У наукових дослідженнях спрямованих на аналіз фрустраційної реакції, виявлено суттєві відмінності в групах здорових і хворих дітей, що проявляється в тенденції здорових дітей до фіксації на зовнішніх причинах подій, що відбуваються, і активності в ситуації стресу [1, 6]. У групі дітей з руховими порушеннями спостерігається схильність до фіксації на емоційних переживаннях у фруструючих ситуаціях. На відміну від здорових підлітків, у підлітків з руховими порушеннями захисні механізми роблять різний вплив на типи і спрямованість реагування в ситуації стресу [12, 13]. Якщо в групі здорових дітей значний вплив мають такі захисні механізми, як компенсація, реактивні утворення і заміщення, то в групі дітей з вродженою руховою патологією витіснення і проєкція. Дівчата зі сколіозом демонструють більш зрілі реакції у відповідь на фрустрацію, ніж здорові дівчатка. Це виражається в зменшенні числа екстрапунітивних реакцій з фіксацією на перешкоді, а також загальне збільшення числа реакцій з фіксацією на задоволенні потреби [6, 11].

За даними досліджень виявлено, що у підлітків із сколіотичним викривленням III і IV ступеня виявлена виражена тенденція до прояву форм поведінки пов'язаної з пошуком соціальної підтримки [17, 19].

Також в підлітків з важким сколіозом (III і IV ступінь), виявлено збільшення активності захисного механізму компенсації, що свідчить про спроби подолання психологічного дискомфорту шляхом фантазування або реалізації себе в сферах на пов'язаних з наявним дефектом [8, 20].

У батьків здорових і хворих дітей та підлітків найбільш вираженими механізмами психологічного захисту є проєкція, заперечення, а найбільш низькі показники виявлені, за такими захисними механізмами, як витіснення і заміщення [5, 8]. Однак такі захисні механізми, як проєкція і заперечення, які стосуються більш примітивних способів, в групі батьків хворих дітей представлені достовірно частіше [10, 12, 14]. Також у деяких дослідженнях було виявлено, що у батьків здорових дітей спостерігається емоційне прийняття, визнання самостійності дитини, то у батьків хворих дітей відзначається тенденція до інфантилізації, негативної оцінки дитини в цілому [9, 14]. Причому зі збільшенням ступеня тяжкості захворювання, ці показники зростають, що відображає недостатньо адекватне сприйняття батьками хворої дитини, недостатнє розуміння її потреб, тенденція до гіперопіки [2, 3].

Необхідно пам'ятати, що коло спілкування хворої дитини, особливо дитини з важкою руховою патологією, часто обмежене колом сім'ї, тому важливо враховувати всі фактори сімейної взаємодії. Крім того, сімейне виховання має суттєвий вплив на формування захисних механізмів особистості [9, 15].

**Матеріали та методи дослідження.** В межах даного дослідження виконано обстеження 169 підлітків віком 14-16 років обох статей. З досліджених дівчат мали I ступінь сколіозу – 25 осіб; II ступінь – 22 особи; III ступінь – 20 осіб; IV – 18 осіб; серед

досліджених юнаків мали I ступінь сколіозу – 26 осіб; II ступінь – 23 особи; III ступінь – 19 осіб; IV – 16 осіб.

Для збереження однорідності груп дослідження, його логіки, спираючись на клінічну симптоматику та сомато-психологічні особливості, уникаючи великої чисельності груп, нами було сформовано дві основних групи за ступенем важкості ортопедичних порушень при сколіозі: до Г1 увійшли 96 осіб з I та II ступенем сколіозу (з них 47 дівчат (Г1(д)) та 49 юнаків (Г1(ю))), до Г2 – 73 особи з III та IV ступенем (з них 38 дівчат (Г2(д)) та юнаків 35 (Г2(ю))).

Для діагностики різних механізмів психологічного захисту які були вироблені в дитинстві, щоб забезпечити стримування, регулювання певної емоції використано методику «Індекс життєвого стилю» Р. Плутчика та Х. Келермана (в адаптації Л. І. Вассермана, О. Ф. Єришева, О. Б. Клубової).

Статистична обробка отриманих даних та побудова діаграм виконувалась за допомогою програм Excel та статистичного пакету «Statistica 7.0. for Windows».

Слід зазначити, що для підлітків зі сколіозом важливим є організація міждисциплінарного супроводу, метою якого повинна бути підтримка сформованої адаптивної внутрішньої картини хвороби (ВКХ), соціалізація, адаптація та підтримка якомога високого рівня якості життя. В межах дослідження було впроваджено в практику заходи медико-психологічного супроводу для підлітків зі сколіозом (апробація заходів довела його ефективність відносно груп порівняння ( $p \leq 0,05$ )). Проведений авторський комплексний медико-психологічний супровід довів власну ефективність, дозволивши значно знизити дезадаптивні прояви на психоемоційному, особистісному, соціально-психологічному рівнях, а також підвищити якість життя підлітків зі сколіозом [18].

З метою порівняння інтенсивності використання підлітками зі сколіозом дезадаптивних копінг-стратегій до та після корекції, використовували ретестування за методикою «Індекс життєвого стилю» Р. Плутчика та Х. Келермана (табл.1).

Таблиця 1

Розподіл підлітків з I та II ступенем сколіозу за використанням захисних поведінкових механізмів до та після корекції (середній бал)

Захисні механізми		ОГ1(д) n=25	ГП1(д) n=22	ОГ1(ю) n=26	ГП1(ю) n=23
Витіснення	до	35,2	34,6	36,4	36,0
	після	22,5	32,1	26,3	33,2
Регресія	до	60,6	61,4	63,3	64,1
	після	39,7	57,8	45,6	61,4
Заміщення	до	62,5	61,9	65,3	64,3
	після	40,6	58,5	44,8	62,0
Заперечення	до	18,7	18,3	19,6	20,2
	після	13,1	17,8	14,0	19,3
Проекція	до	17,6	18,0	18,3	18,9
	після	12,4	16,9	12,9	17,4
Компенсація	до	69,7	69,1	72,0	72,8
	після	43,8	66,4	49,1	70,4
Гіперкомпенсація	до	13,4	13,6	11,8	11,4
	після	9,5	13,2	7,9	10,8
Раціоналізація	до	33,5	32,9	35,9	35,5
	після	21,6	29,8	25,2	33,4

За даними таблиці, в основних групах підлітків інтенсивність використання дезадаптивних поведінкових стратегій значно зменшилась: витіснення в ОГ1(д) – на 12,7 бала, в ОГ1(ю) – на 10,1 бала; регресія в ОГ1(д) – на 20,9 бала, в ОГ1(ю) – на 17,7 бала; заміщення в ОГ1(д) – на 21,9 бала, в ОГ1(ю) – на 20,5 бала; заперечення в ОГ1(д) – на 5,6 бала, в ОГ1(ю) – на 5,6 бала; проекція в ОГ1(д) – на 5,2 бала, в ОГ1(ю) – на 5,4 бала; компенсація в ОГ1(д) – на 25,9 бала, в ОГ1(ю) – на 22,9 бала; гіперкомпенсація в ОГ1(д) – на 3,9 бала, в ОГ1(ю) – на 3,9 бала; раціоналізація в ОГ1(д) – на 11,9 бала, в ОГ1(ю) – на

10,7 бала. Статистична достовірність різниці між даними в основних групах до та після терапії свідчить про ефективність використаних корекційних заходів ( $p \leq 0,05$ ). Зміни, які відбулися в групах порівняння, не мали статистичної достовірності при порівнянні етапів до та після корекції ( $p > 0,05$ ). Також виявлено статистично достовірну різницю при порівнянні основних груп з групами порівняння на етапі після корекції ( $p \leq 0,05$ ), що також свідчить про ефективний вплив авторського корекційного комплексу.

Порівняння результатів тесту «Індекс життєвого стилю» до та після проведення комплексного супроводу в групах підлітків з III-IV ступенем сколіозу наведено в табл. 2.

Як свідчать дані таблиці, тенденція до використання дезадаптивних поведінкових стратегій в основних групах значно зменшилась: витіснення в ОГ2(д) – на 11,2 бала, в ОГ2(ю) – на 12,2 бала; регресія в ОГ2(д) – на 19,4 бала, в ОГ2(ю) – на 21,0 бала; заміщення в ОГ2(д) – на 12,7 бала, в ОГ2(ю) – на 14,9 бала; заперечення в ОГ2(д) – на 6,4 бала, в ОГ2(ю) – на 5,8 бала; проекція в ОГ1(д) – на 4,7 бала, в ОГ2(ю) – на 4,9 бала; компенсація в ОГ2(д) – на 23,4 бала, в ОГ2(ю) – на 21,9 бала; гіперкомпенсація в ОГ2(д) – на 2,9 бала, в ОГ2(ю) – на 3,1 бала; раціоналізація в ОГ2(д) – на 10,9 бала, в ОГ2(ю) – на 8,9 бала. Зміни, які відбулися в групах порівняння, не мали статистичної достовірності при порівнянні даних на етапах до та після корекції ( $p > 0,05$ ). Також виявлено статистично достовірну різницю між результатами в основних групах до та після терапії, у тому числі при порівнянні основних груп з групами порівняння на етапі після корекції ( $p \leq 0,05$ ), що свідчить про ефективність впроваджених корекційних заходів.

Таблиця 2

Розподіл підлітків з III та IV ступенем сколіозу за використанням захисних поведінкових механізмів до та після корекції (середній бал)

Захисні механізми		ОГ2(д) n=20	ГП2(д) n=18	ОГ2(ю) n=19	ГП2(ю) n=16
Витіснення	до	39,8	39,2	42,0	41,4
	після	28,6	37,5	29,8	39,2
Регресія	до	71,8	72,6	67,9	68,8
	після	52,4	71,0	46,1	66,3
Заміщення	до	66,8	67,4	71,3	70,4
	після	54,1	65,7	56,4	68,2
Заперечення	до	21,3	20,7	22,5	22,9
	після	14,9	19,2	16,7	20,5
Проекція	до	21,7	21,1	19,8	20,8
	після	17,0	20,3	14,9	19,6
Компенсація	до	75,0	75,6	78,1	78,9
	після	51,6	73,8	56,2	76,0
Гіперкомпенсація	до	17,6	17,2	14,9	15,5
	після	14,7	16,6	11,8	15,1
Раціоналізація	до	37,4	38,2	40,3	40,8
	після	26,5	35,9	31,4	38,6

При дослідженні використані стратегії адаптації до та після корекційного впливу наведено в табл. 3 – 4.

Як свідчать дані, наведені в таблиці, в результаті проведення медико-психологічного супроводу відбулись позитивні зміни в основних групах щодо використання поведінкових стратегій протидії стресу. Так, в основних групах знизилась інтенсивність використання дезадаптивних стратегій: конфронтація (ОГ1(д) – на 4,6 бала, ОГ1(ю) – на 3,8 бала), дистанціювання (ОГ1(д) – на 5,4 бала, ОГ1(ю) – на 5,4 бала), самоконтроль (ОГ1(д) – на 3,9 бала, ОГ1(ю) – на 3,5 бала), пошук соціальної підтримки (ОГ1(д) – на 3,5 бала, ОГ1(ю) – на 6,3 бала), прийняття відповідальності (ОГ1(д) – на 4,8 бала, ОГ1(ю) – на 5,8 бала), втеча-уникнення (ОГ1(д) – на 2,6 бала, ОГ1(ю) – на 3,4 бала). При цьому збільшилась інтенсивність використання адаптивних копінгів «планування-вирішення проблем» (ОГ1(д) – на 1,8 бала, ОГ1(ю) – на 2,3 бала) та «позитивна переоцінка» (ОГ1(д) – на 1,8 бала, ОГ1(ю) – на 1,8 бала).

– на 2,1 бала).

Таблиця 3

Розподіл досліджених підлітків з I та II ступенем сколіозу за типами використовуваних копінг-стратегій до та після корекції (середній бал)

		ОГ1(д) n=25	ГП1(д) N=22	ОГ1(ю) n=26	ГП1(ю) n=23
Конфронтація	до	9,5	9,7	10,0	10,6
	після	4,9	8,6	6,2	9,8
Дистанціювання	до	10,7	10,1	11,8	11,2
	після	5,3	9,2	6,4	10,
Самоконтроль	до	8,6	8,4	8,9	8,5
	після	4,7	8,0	5,4	8,1
Пошук соціальної підтримки	до	9,8	10,4	11,7	10,6
	після	6,3	9,7	5,4	9,5
Прийняття відповідальності	до	11,3	10,7	10,9	10,3
	після	6,5	10,2	5,1	9,4
Втеча-уникнення	до	8,4	8,0	9,3	8,7
	після	5,8	7,1	5,9	7,6
Планування вирішення проблеми	до	8,6	9,2	8,4	7,8
	після	10,4	9,6	10,7	9,2
Позитивна переоцінка	до	7,5	8,1	7,7	7,1
	після	9,3	8,4	9,8	7,9

Зміни, які відбулися в групах порівняння, були статистично незначними при порівнянні даних на етапах до та після корекції ( $p>0,05$ ). Статистично достовірну різницю визначено між результатами в основних групах до та після терапії, а також при порівнянні основних груп з групами порівняння на етапі після корекції ( $p\leq 0,05$ ).

Таблиця 4.

Розподіл досліджених підлітків з III та IV ступенем сколіозу за типами використовуваних копінг-стратегій до та після корекції (середній бал)

		ОГ2(д) n=20	ГП2(д) n=18	ОГ2(ю) n=19	ГП2(ю) n=16
Конфронтація	до	13,1	12,5	14,4	13,8
	після	9,4	11,8	10,5	13,2
Дистанціювання	до	14,6	15,2	15,8	16,6
	після	10,9	14,6	11,2	15,7
Самоконтроль	до	12,0	12,6	12,3	13,1
	після	9,2	11,9	8,1	12,4
Пошук соціальної підтримки	до	16,0	15,2	15,2	14,4
	після	10,5	14,7	9,1	14,0
Прийняття відповідальності	до	9,5	8,9	8,6	8,0
	після	11,4	9,3	11,0	8,2
Втеча-уникнення	до	12,1	11,3	12,0	12,8
	після	8,3	11,0	9,1	11,9
Планування вирішення проблеми	до	7,1	6,9	6,6	6,8
	після	8,7	7,3	8,5	7,2
Позитивна переоцінка	до	6,6	6,2	6,0	5,8
	після	7,6	6,5	7,8	6,1

Тенденції в групах підлітків з III-IV ступенем сколіозу були схожими до тенденцій в ОГ1(д) та ОГ1(ю). Так, в основних групах знизилась інтенсивність використання дезадаптивних стратегій: конфронтація (ОГ1(д) – на 3,7 бала, ОГ1(ю) – на 3,9 бала), дистанціювання (ОГ1(д) – на 3,7 бала, ОГ1(ю) – на 4,6 бала), самоконтроль (ОГ1(д) – на 2,8

бала, ОГ1(ю) – на 4,2 бала), пошук соціальної підтримки (ОГ1(д) – на 5,5 бала, ОГ1(ю) – на 6,1 бала), втеча-уникнення (ОГ1(д) – на 3,8 бала, ОГ1(ю) – на 2,9 бала). При цьому збільшилась інтенсивність використання адаптивних копінгів прийняття відповідальності (ОГ1(д) – на 1,9 бала, ОГ1(ю) – на 2,4 бала), «планування-вирішення проблем» (ОГ1(д) – на 1,6 бала, ОГ1(ю) – на 1,9 бала) та «позитивна переоцінка» (ОГ1(д) – на 1,0 бала, ОГ1(ю) – на 1,8 бала).

Зміни, що відбулися в групах порівняння, при порівнянні даних на етапах до та після корекції не мали статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ). Достовірну різницю виявлено при порівнянні результатів в основних групах до та після терапії, а також при порівнянні основних груп з групами порівняння на етапі після корекції ( $p \leq 0,05$ ).

**Висновки.** За результатами дослідження встановлено, що найбільш часто використовуваними захисними копінг-стратегіями в групах досліджених підлітків були: компенсація, заміщення та регресія. Найбільшим ступенем напруження (тобто виразної дезадаптації) відрізнялись копінг-стратегії «дистанціювання», «пошуку соціальної підтримки», «конфронтації», «втеча-уникнення», «прийняття відповідальності».

Після проведення комплексного супроводу за авторською методикою, в основних групах підлітків (таб. 1–2) інтенсивність використання дезадаптивних поведінкових стратегій значно зменшилась в наступних категоріях: витіснення; регресія; заміщення; заперечення; проєкція; компенсація; гіперкомпенсація; раціоналізація.

В результаті проведення медико-психологічного супроводу відбулись позитивні зміни в основних групах щодо використання поведінкових стратегій протидії стресу (таб. 3–4). Так, в основних групах знизилась інтенсивність використання дезадаптивних стратегій: конфронтація; дистанціювання; самоконтроль; пошук соціальної підтримки; прийняття відповідальності; втеча-уникнення. При цьому збільшилась інтенсивність використання адаптивних копінгів «планування-вирішення проблем» та «позитивна переоцінка».

Таким чином проведений авторський комплексний медико-психологічний супровід довів власну ефективність, дозволивши значно знизити дезадаптивні прояви на психоемоційному, особистісному, соціально-психологічному рівнях.

### **Література:**

1. Абрамова Г. С. Психология в медицине / Г. С. Абрамова, Ю. А. Юдич. – М.: ЛПА «Кафедра», 1998. – 272 с.
2. Агриев Ю. И. Психофизиология детей и подростков / Ю. И. Агриев, М. А. Дмитриева, Д. К. Колесникова. - СПб.: Питер, 2014. – 249 с.
3. Байрак Д. М. Комплайенс в медицине: знание – ключ к успеху / Д. М. Байрак // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 4. – С. 35- 38.
4. Бороздина Л. В. Сущность самооценки и ее соотношение с Я- концепцией / Л. В. Бороздина // Вестник Московского университета. – 2011. – №1. – С.54–65.
5. Булахова Л. А. Детская психоневрология / Л. А. Булахова, О. М. Саган. – К. : Здоровье, 2001. – 496 с.
6. Дружилов С. А. Оценка эффективности совместной деятельности специалистов: методика построения аддитивного интегрального критерия / С. А. Дружилов // Современные наукоемкие технологии. – 2011. – №1. – С. 71-73.
7. Ефименко Н. Н. Основные принципы двигательной реабилитации детей / Н. Н. Ефименко // Корекційна педагогіка та спеціальна психологія. - Київ, 2013. - Вип. 23. – С. 75-80.
8. Корнієнко В. В. Особливості формування «образу-Я» у дітей з патологією опорно-рухового апарату залежно від умов соціально-психологічної реабілітації: авторефю дис. ... к.м.н.: спец. 19.00.04 « медичинская психология».- Киев: Ин-т психологии АПНУ, 2009. – 22 с.
9. Красильникова Е. Д. Психологические особенности семей, воспитывающих детей с различными вариантами нарушения психического здоров'я / Е. Д. Красильникова // Вопросы психического здоров'я детей и подростков. – 2012. – № 2. – С. 29-35.
10. Лемак М. В. Методичне видання психологу для роботи. Діагностичні методики / М. В. Лемак, В. Ю. Петрище. – Ужгород, 2011. – 213 с.
11. Лунев В. Е. Основы антропологии : учебно-методическое пособие / В. Е. Лунев. – Киев, 2009. – 106 с.

12. Маркова М. В. Постстрессові дезадаптивні стани на тлі соціальних змін: аналіз проблеми / М. В. Маркова, П. В. Козира // *Медицинская психология*. – 2015. – № 10. – С. 8-13.
13. Марута Н. А. Восстановление социального функционирования – основная цель терапии депрессии / Н. А. Марута // *НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия*. – 2013. – № 8 (53). – С. 16-20.
14. Поліщук В. М. Психологія переживань вікових криз у підлітковому і юнацькому віці: автореф. дис. ... док.а психол. наук : спец. 19.00.07 «Педагогічна та вікова психологія» / В. М. Поліщук. – К., 2013. – 44 с.
15. Семенюк М. Забезпечити реальні права на повноцінне життя / М. Семенюк // *Соціальний захист*. – 2010. – № 4 – С. 19-20.
16. Хаянен Е. В. Условия становления личностной рефлексии в подростковом возрасте : дис. канд. психол. наук: 19.00.13 / Е. В. Хаянен. – М., 2005. – 218 с.
17. Akoume M.Y., et al. Cell-based screening test for idiopathic scoliosis using cellular dielectric spectroscopy // *Spine*. – 2010. – Vol. 35, N 13. – P. 601-608.
18. Kolomiyets S. I. The activities of psycho-corrective influence taken into account the internal attitude towards a disease in adolescents with skoliosis // *J Education, Health and Sport*. – 2017.- №;7(5).- P.731 - 741
19. Lazoryshynets V. V. Prevention in child psychiatry: the need for a paradigm shift / V. V. Lazoryshynets, R. O. Moiseenko, V. V. Zaleska, S. F. Gluzman, I. A. Martsenkovskiy, I. B. Bikshaeva // *NeuroNews. Psychoneurology and Neuropsychiatry*. – 2010. – Vol. 3. – P. 5-12.
20. Romano M. Exercises for adolescent idiopathic scoliosis / M. Romano, S. Minozzi, J. Bettany-Saltikov // *Cochrane Database Systematic Reviews*. –2012. – №8. – P. 13-16.

**References:**

1. Abramova GS., et al. *Psychology in medicine*. Moscow: LPA" Cafedra", 1998. – 272 p. (Rus.)
2. Agriyev YuI., et al. *Psychophysiology of children and teen-agers*. - StPetersburg: Piter, 2014. – 249 p. (Rus.).
3. Bayrack DM. Complaiance in medicine - a key to success // *New Med Pharmacy*. – 2011. – № 4. – P. 35- 38 (Rus.).
4. Borozdina LV. Essence of self-estimation and its ratio with I-conseption // *Herald Moscow Univer*. – 2011. – №1. – P.54–65. (Rus.)
5. Bulakhova LO., et al. *Children psychoneurology*. – Kiev: Zdorovie, 2001. – 496 p. (Rus.)
6. Druzhilov SA. Estimation of specialists common activity estimation: methods of addictive integral criterion construction // *Mod HT technologies*. – 2011. – №1. – P. 71-73 (Rus.).
7. Yefimenko NN. Main principles of locomotory activity of children // *Corrective Pedagogy and Special Psychology*. - Київ, 2013. - Iss. 23. – P. 75-80 (Rus.).
8. Korniyenko VV. Peculiarities of "image-I"formation in children with pathology of locomotor system depending on conditions of social rehabilitation: Synopsis of cand. thesis on spec. 19.00.04. – Kiev: Inst. Psych APNU, 2009. – 22 p. (Ukr.)
9. Krasilnikova YeD. Psychological features of families bringing-up children with different disorders of mental health // *Probl Psych Health Children Teen-agers*. – 2012. – № 2. – P. 29-35 (Rus.).
10. Lemack MB. Methodical issue to psychologists for job. Diaagnostic methods. – Uzhgorod, 2011. – 213 p. (Ukr.)
11. Lunev VYe. Principles of anthropology: manual. – Kiev, 2009. – 106 p. (Rus.).
12. Markova MB., et al. Post-stress desadaptive conditions at the background of social changes: analysis of the problem // *Med Psychol*. – 2015. – № 10. – P. 8-13 (Ukr.).
13. Maruta NA. Rehabilitation of social functionig – the main objective in depressions treatment // *NeuroNEWS: Psychoneurol Neuropsychol*. – 2013. – № 8 (53). – P. 16-20 (Rus.).
14. Polishchuck VM. Pssychology of rueful feelings of age crisis in growing-up and junior years: synopsis of doct thesis : spec. 19.00.07 «Pedagogical and agte psychology». – Kiev, 2013. – 44 p. (Ukr.)
15. Semenuck M. Furnish real rights for comprehensive life // *Social protection*. – 2010. – № 4 – P. 19-20 (Ukr.).

16. Khayanen YeV. Conditions of personal reflex formation in growing-up age : synopsis of candidate thesis on psychology: 19.00.13. -. – М., 2005. – 21 p. (Rus.)

Работа поступила в редакцию 18.07.2017 года.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.127-074:577.12+616.12-008.64-036.1+616.12-008.313:615.849

*А. И. Гоженко, Ю. И. Карпенко, Е. М. Левченко, А. В. Горячий, В. В. Горячий,  
М. А. Кузнецова, М. И. Арапу*

## **РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ**

Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта,  
Одесская Областная клиническая больница

**Summary.** Gozhenko A. I., Karpenko Yu. I., Levchenko E. M., Goryachiy A. V., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. **MATRIX METALLOPROTEINASE-1 ROLE IN LEFT ATRIUM REMODELING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION.** - *Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa Regional Clinical Hospita; e-mail:1*

**The Objectives:** To study serum level of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) changing in patients with various forms of atrial fibrillation (AF). **Methods:** In the research under discussion, we have studied MMP-1 level as one of the collagen synthesis markers. The study group consisted of - 69 people, the control group - 23. **Results:** Patients with persistent and long standing AF had a significantly lower level of MMP-1 in comparison with patients with paroxysmal AF ( $11.87 \pm 4.79$  ng/ml,  $10.90 \pm 4.91$  ng/ml versus  $13.89 \pm 5.34$  ng/ml,  $p = 0.033$ ). **Conclusions:** The serum level of MMP-1 was significantly different between healthy people and patients with AF. Moreover, this marker also differs depending on the AF form. It can be assumed that the intensity of extracellular synthesis and degradation of collagen type I can be related to the severity and type of AF.

**Key words:** atrial fibrillation, matrix metalloproteinase, collagen synthesis.

**Реферат.** Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий В. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. **РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ.** **Цель:** исследовать изменение сывороточного уровня матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (ФП). **Методы:** В данной работе исследовалась ММП-1 как маркер синтеза коллагена. Исследуемую группу составили -69 человек, контрольную - 23. **Результаты:** У пациентов с персистирующей и хронической формами ФП отмечался значительно более низкий уровень матриксной металлопротеиназы-1 ММП-1 в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП ( $11.87 \pm 4.79$  нг/мл,  $10.90 \pm 4.91$  нг/мл против  $13.89 \pm 5.34$  нг/мл,  $p=0.033$ ). **Выводы:** Сывороточный уровень ММП-1 значительно отличается между здоровыми людьми и пациентами с ФП. Более того данный маркер также отличается в зависимости от формы ФП. Можно предположить, что интенсивность внеклеточного синтеза и деградации коллагена I типа может быть связана с тяжестью и типом ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, матриксная металлопротеиназа, синтез коллагена.

---

© А. И. Гоженко, Ю. И. Карпенко, Е. М. Левченко, А. В. Горячий, В. В. Горячий,  
М. А. Кузнецова, М. И. Арапу

**Реферат.** Гоженко А. І., Карпенко Ю. І., Левченко О. М., Горячий О. В., Горячий В. В., Кузнецова М. О., Арапу М. І. **РОЛЬ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛЛОПРОТЕЇНАЗИ-1 У РЕМОДЕЛЮВАННІ ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ У ПАЦІЄНТІВ З МЕРЦАТЕЛЬНОЮ АРИТМИЕЙ.** **Ціль:** дослідити зміну сироваткового рівня матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) у пацієнтів з різними формами фібриляції передсердь (ФП). **Методи:** У даній роботі досліджувалася ММП-1 як маркер синтезу колагену. Досліджувану групу склали -69 осіб, контрольну - 23. **Результати:** У пацієнтів з персистоюю та хронічною формами ФП відзначався значно нижчий рівень ММП-1 у порівнянні з пацієнтами з пароксизмальною формою ФП ( $11.87 \pm 4.79$  нг/мл,  $10.90 \pm 4.91$  нг/мл проти  $13.89 \pm 5.34$  нг/мл,  $p = 0.033$ ). **Висновки:** Сироватковий рівень ММП-1 значно відрізняється між здоровими людьми та пацієнтами з ФП. Більш того даний маркер також відрізняється в залежності від форми ФП. Можна припустити, що інтенсивність позаклітинного синтезу і деградації колагену I типу може бути пов'язана з тяжкістю і типом ФП.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, матриксна металопротеїназа, синтез колагену.

Результати останніх дослідження показали відмінності в депонированні колагену в левому передсерді (ЛП) у пацієнтів с ФП від пацієнтів знаходящихся на синусовом ритмі (СР) [1-3]. По попереднім даним було висунуто припущення о наявності зворотної зв'язки між рівнем фіброзу в зразках біопсії і наявністю артеріальної гіпертензії (АГ). Далішні дослідження показали суперечливість отриманих результатів [5,6].

Коллаген I типу найбільш поширений коллагеновий продукт серцевих фібробластів (7). Нам було оцінено кількість фіброзу у пацієнтів с пароксизмальною, персистирующей і хронічною ізолюваними формами ФП використовуючи імуноферментний аналіз (4) с оцінкою рівня ММП-1.

**Матеріали і методи:** Проведення дослідження було одобрено етичним комітетом нашого закладу. Дослідження відповідає всім принципам, викладеним в Хельсинкській Декларації. Всіма пацієнтами було надано на руки, підписано і датировано інформированное згоду на участь в даному дослідженні.

В дослідження вошло 92 амбулаторних пацієнтів в віці від 24 до 78 років с ізолюваною ФП, визначеною як ФП без клінічних або ехокардіографічних ознак серцево-легочного захворювання, включаючи артеріальну гіпертензію. Аритмія вважалася пароксизмальною с тривалістю менше 24 годин і персистирующей тривалістю не менше 3 місяців до моменту включення. Хронічною формою ФП називалося порушення ритму більше одного року, резистентного к медикаментозній терапії. Форми фібриляції передсердь визначалися згідно зі стандартом керівництва європейського товариства кардіологів 2016 (8). Контрольну групу склали 23 пацієнти с відсутністю в анамнезі ФП.

Критерії виключення: стани асоційовані с підвищенням рівня сироваточних маркерів міокардіального або тканинного фіброзу, такі як: печеночні захворювання, порушення функції нирок, легочний фіброз, обширні раневі поверхності, метаболічні захворювання кісткової тканини, злоякісні новоутворення, захворювання з'єднательної тканини, хронічні запальні захворювання, недавно перенесені інфекційні захворювання і хірургічні втручання, вік більше 80 років або наявність імплантованного водія ритма/кардіовертера-дефібрилятора.

В процесі дослідження, у пацієнтів дослідюемых і контрольній групах порівнювалися серологічні маркери колагену I типу, ехокардіографічний розмір лівого передсердя (ЛА) і фракції викида лівого шлуночка (ФВЛЖ). Для контролю частоти шлуночкових скорочень дозволялось використовувати дилтіазем і бета-блокатори. Всі пацієнти с ФП отримували анти тромботичне лікування.

На момент забора крові у всіх пацієнтів спостерігалася ФП. Зразки крові збирались в час клінічного дослідження і негайно поміщались на лід і центрифугувались в термін 1 години. Зразки зберігались при  $-80$  С до моменту аналізу.

Сывороточный уровень ММП-1 оценивался с помощью иммуноферментного анализа с использованием лабораторных наборов (Human Biotrack, Amersham Biosciences, США). Измерение выполнялось персоналом заслепленным к клинической информации о состоянии пациентов. Внутри и межпробирочные коэффициенты вариации составили <8% и <10% соответственно.

**Статистический анализ.** Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm \sigma$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), с ненормальным распределением — в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. При  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

### Результаты

Исходные клинические и демографические характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 1. Группу I – составили 23 пациента с пароксизмальной формой ФП, группу II – 22 пациентов с персистирующей формой ФП, группу III – 24 пациента с хронической формой ФП и группу IV (контрольную) – 23 пациента без ФП. Не было существенных различий в половой принадлежности ( $p=0,40$ ) или возрасте ( $p=0,058$ ) между группами ФП и контрольной группой. Пациенты с персистирующей и хронической формой ФП имели более низкие уровни фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ( $p = 0.038$ ) и большие размеры ЛП ( $p<0.001$ ) по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП и контрольной группой.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

	I гр. n=23	II гр. n=22	III гр. n=24	IV гр. n=23	P
Возраст(лет)	62.45 $\pm$ 13.17	64.44 $\pm$ 13.81	67.88 $\pm$ 13.31	63.65 $\pm$ 13.34	0.025
Пол(м/ж)	15/8	17/5	16/8	14/9	0.621
ФВЛЖ(%)	55.39 $\pm$ 3.32	53.65 $\pm$ 3.27	51.65 $\pm$ 3.21	60.09 $\pm$ 3.2	0.227
ЛП(мм)	36.23 $\pm$ 3.87	43.47 $\pm$ 4.52	45.57 $\pm$ 4.75	37.45 $\pm$ 3.68	<0.001
ИМТ(кг/м <sup>2</sup> )	27.32 $\pm$ 1.64	27.65 $\pm$ 1.73	27.91 $\pm$ 1.71	26.85 $\pm$ 1.42	0.919
САД(мм.рт.ст)	137.35 $\pm$ 11.90	138.59 $\pm$ 12.52	138.59 $\pm$ 12.52	131.75 $\pm$ 10.03	0.079
ДАД(мм.рт.ст)	84.74 $\pm$ 4.34	83.91 $\pm$ 4.35	83.91 $\pm$ 4.35	83.75 $\pm$ 4.55	0.633
ММП-1(нг/мл)	13.89 $\pm$ 5.34	11.87 $\pm$ 4.79	10.90 $\pm$ 4.91	12.53 $\pm$ 6.16	0.033

Значения выражены как среднее  $\pm$  SD.

Последующий анализ показал значительное варьирование возраста и диаметра ЛП между пациентами контрольной группы, пациентами с персистирующей и хронической формами ФП. Уровень ММП-1 также значительно отличался у пациентов разных групп.

Пациенты с персистирующей и хронической формой ФП имели более низкие уровни ММП-1 ( $p=0,026$ ) по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП (таблица 1, рисунок 1). Уровень ММП-1 в плазме не отличался достоверно ( $p= 0,20$ ) между исследуемыми пациентами разных групп и контрольной группой.

У всех пациентов с ФП, взятых вместе, наблюдалась положительная корреляция между уровнями ММП-1 и ФВ ЛЖ ( $r=0,30$ ,  $p=0,012$ ), тогда как была обратная связь между уровнями ММП-1 и размером ЛП ( $r=-0,615$ ,  $p<0,001$ ). Логистический регрессионный анализ показал, что возраст, пол, размер ЛП, уровень ММП-1 и возраст ассоциированы с наличием ФП (таблица 2).

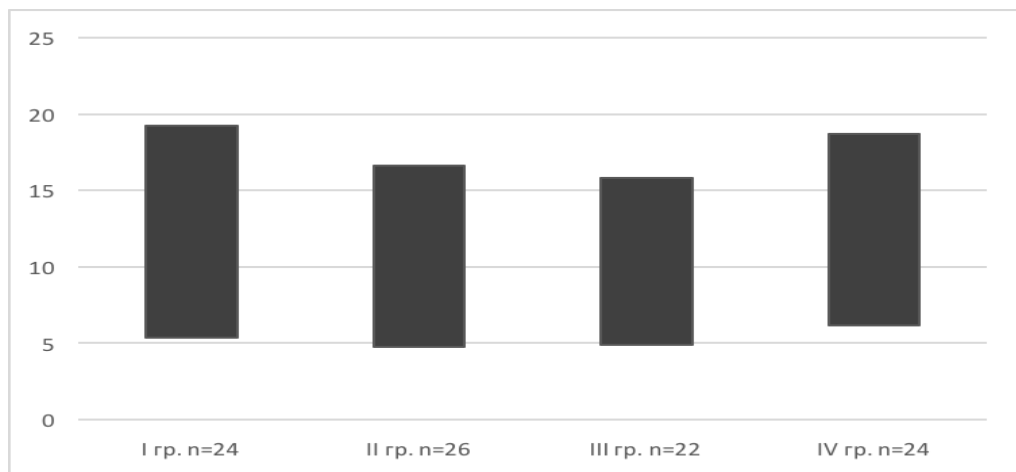


Рис. 1. Уровень ММП-1 у пациентов с различными формами ФП

Таблица 2

Пошаговый логистический регрессионный анализ, предикторы ФП

Переменная	Соотношение	95% ДИ	
ММП-1	1.76	1.27-2.27	0.001
Возраст	1.16	1.06-1.34	0.005

ДИ – доверительный интервал

### Обсуждение

Однажды возникшая пароксизмальная ФП в дальнейшем имеет тенденцию к прогрессированию в конечном итоге переходя в персистирующую и хроническую форму. На сегодняшний день, патофизиологические механизмы возникновения и прогрессирования ФП плохо изучены, однако считается, что персистирующая и хроническая форма ФП возникают в результате ремоделирования предсердий (9, 10). В свою очередь, чисто электрическое ремоделирование не может объяснить развитие устойчивой ФП (10, 11). Возможно участие фиброза предсердий, как фактора с более медленным течением вовлечено в данный процесс (3, 12, 13).

В этом исследовании мы продемонстрировали изменение уровня ММП-1 у пациентов с различными формами ФП. Уровень ММП-1 снижался по мере прогрессирования ФП. В контрольной группе наблюдался более низкий уровень ММП-1, чем при пароксизмальной ФП, но выше чем у пациентов с постоянной и персистирующей формами ФП (хотя различия не достигли статистической значимости). Это кажется парадоксальным, но это может быть результатом активации ММП-1, который зависит от природы раздражителя и отличается при острой и хронической стимуляции (14). Таким образом, пароксизмальная ФП может приводить к резкой перегрузке давления или объема, активируя систему ММП-1, которая затем компрометируется пролонгированием и стабилизацией стимула.

Еще одно интересное открытие состояло в том, что у пациентов с ФП с большими размерами ЛП и меньшей ФВЛЖ, вероятно, в результате более длительной продолжительности аритмии были более низкие уровни ММП-1.

Поскольку в нашем исследовании принимали участие только пациенты с изолированной ФП, мы можем предположить, что вышеупомянутые изменения были связаны с самой аритмией, а не с наличием или отсутствием какого-либо сопутствующего фактора с прогрессирующим увеличением фиброза от пароксизмальной до хронической формы ФП. Кроме того, усиленный фиброз, особенно у пациентов с хронической формой ФП, может также являться причинной, как инициации, так и поддержания ФП.

**Ограничения исследования и клинические последствия.** Сывороточные маркеры коллагена не специфичны для сердца. Кроме того, мы не подтвердили наши данные с использованием данных биопсии предсердной ткани или отбора проб коронарного синуса. Тем не менее, мы приложили максимальные усилия для исключения из исследования субъектов с условиями, связанными с образованием фиброза.

И, наконец, небольшая выборка пациентов не позволяет сделать серьезных выводов относительно взаимосвязи между системным фиброзом и ФП. Однако необходимо проведение дальнейших исследований.

### **Выводы**

Показатель сывороточного уровня ММП-1 может стать важным предиктором перспектив фармакологического и инвазивного методов лечения пациентов с различными формами ФП. Выявить степень и механизм фиброобразования миокарда ЛП. Однако приведенных данных недостаточно, необходимо дальнейшее изучение и проведение рандомизированных исследований для выяснения точной роли ММП-1 в формировании структурного ремоделирования миокарда ЛП.

### **Литература:**

1. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
2. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 15.
3. Veidal SS, Nielsen MJ, Leeming DJ, et al. Phosphodiesterase inhibition mediates matrix metalloproteinase activity and the level of collagen degradation fragments in a liver fibrosis ex vivo rat model. *BMC Res Notes* 2012; 5: 686.
4. López B, González A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Díez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38:1222–6.
5. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106: 55–62.
6. Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, and L. Wallentin Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation *Clinical Chemistry* 63:1 152–164 (2017)
7. Lijnen P, Petrov V, Fagard R. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor- $\beta$ 1. *Mol Genet Metab* 2000;71:418–35.
8. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener Hein, Heidebuchel Jeroen Hendriks. *Eur Heart J* (2016) 37 (38): 2893-2962.
9. Morishima M, Iwata E, Nakada C, Tsukamoto Y, Takanari H, Miyamoto S, Moriyama M, Ono K. Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K(+) Channel, IK<sub>1</sub>ACH. *Circ J.* 2016 May 25;80(6):1346-55. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1276.
10. Martin Aguilar, Xiao Yan Qi, Hai Huang, Philippe Comtois, Stanley Nattel Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation *Biophysical Journal* Volume 107 November 2014 2444–2455
11. Kato K, Fujimaki T, Yoshida T, et al. Impact of matrix metalloproteinase-2 levels on long-term outcome following pharmacological or electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 332–337.
12. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer E, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002;54:361–79.
13. Chiang CE, Naditch-Bru<sup>^</sup>le L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 632–639.

Работа поступила в редакцию 15.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

В. Н. Лесовой<sup>1</sup>, А. В. Книгавко<sup>1</sup>, А. В. Аркатов<sup>2</sup>, В. А. Кривицкий<sup>2</sup>,  
А. С. Горленко<sup>2</sup>, О. Ф. Майборода<sup>3</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭЯКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет;

<sup>2</sup> КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала»,  
г. Харьков;

<sup>3</sup> Харьковская ГКБ № 17, Украина

**Summary.** Lesovoy V. N., Knigavko A.V., Arkatov A. V., Krivitsky V.A., Gorlenko A. S., Mayboroda O. F. **PECULIARITIES OF ETIOPATHOGENESIS TREATMENT OF PREMATURE EJACULATORY SYNDROME.** – *Kharkov National Medical Universit, e-mail:*

There are forms of syndrome of premature ejaculation (SPE) of different etiology considered in the article. On the basis of estimation of degree of SPE, collection of sexual anamnesis, and also use of scale of vegetative disfunction and scale of Hamilton is done of supposition on the most credible reason of SPE and lechebno-diagnostic tactic is accordingly mine-out. The use of this algorithm allowed achieving high effectiveness of treatment (87-96%) in the groups of patients with SPE of different etiology.

**Key words:** premature ejaculation, scale of Hamilton, biothesiometry, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), dapoxetine, sertralinum, paroxetine, selective neurotomy,

**Реферат.** Лесовой В. Н., Книгавко А. В., Аркатов А. В., Кривицкий В. А., Горленко А. С., Майборода О. Ф. **ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭЯКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ.** Несмотря на достаточно широкое распространение преждевременной эякуляции до сих пор в Украине нет четких гайдлайнов ее лечения. В данной работе рассмотрены этиопатогенетические факторы преждевременной эякуляции (ПЭ) различной этиологии и варианты их лечения. **Материалы и методы:** В 2007-2017 гг. в КУОЗ «ОКЦУН им. В.И. Шаповала» проведено исследование 849 пациентов с преждевременной эякуляцией. В данной выборке оценивались результаты диагностики и лечения 345 пациентов с первичной ПЭ с интравагинальным латентным интервалом (ИВЛИ) менее 1 минуты. На основании пенильной биотезиометрии, сбора сексуального анамнеза, а также использования шкалы вегетативной дисфункции и шкалы Гамильтона даны предположения по наиболее вероятной причине ПЭ. Это позволило разбить пациентов на 3 группы: 1-я – 96 пациентов с нормальной чувствительностью головки без отклонений в психоневрологическом статусе назначен дапоксетин 30 мг «по требованию», 2-я группа – 98 пациентов с нормальной чувствительностью головки и высоким балом по шкале Гамильтона назначались ингибиторы обратного захвата серотонина на протяжении полугода (группа 2а – 44 пациента принимала пароксетин 20 мг, группа 2б – 54 пациента принимали сертралин 50 мг), 3-я группа – 149 пациентов с повышенной чувствительностью головки и нормальным психоневрологическим статусом были подвергнуты микрохирургической денервации головки полового члена - селективной нейротомии. Через 1 и 8 месяцев определялась результативность лечения, которая оценивалась в удлинении ИВЛИ, удовлетворении половым контактом по шкале Розена, отсутствие необходимости принимать лекарства после курса лечения. **Результаты:** В 1-й группе длительность ИВЛИ повысилась в 2,54 раза, эффективность 83,4%, 76,2% пациентов смогли не принимать препарат после

полугоди́чной тера́пии, во 2-й группе увеличение ИВЛИ 2,12 раз, 86,7% довольны терапией, 64,3% смогли не принимать препарат для сохранения должного ИВЛИ. 3-я группа повышение ИВЛИ в 4,35 раза, субъективная эффективность лечения 97,7%, все пациенты избавлены от необходимости принимать препараты для коррекции ПЭ. **Выводы:** Использование данного алгоритма позволило добиться высокой результативности лечения (83-96%) в группах пациентов с ПЭ различной этиологии.

**Ключевые слова:** преждевременная эякуляция, шкала Гамильтона, биотезиометрия, ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), дапоксетин, сертралин, пароксетин, селективная нейротомия.

**Реферат.** Лісовий В. М., Кни́гавко О. В., Арка́тов А. В., Криви́цький В. О., Горленко О. С., Майборода О. Ф. **ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЕЯКУЛЯТОРНИХ РОЗЛАДІВ.** У статті розібрані форми синдрому передчасної еякуляції (СПЕ) різної етіології. На підставі оцінки ступеня важкості СПЕ, збору сексуального анамнезу, а також використання шкали вегетативної дисфункції і шкали Гамільтона дані припущення з найбільш вірогідної причини СПЕ і відповідно вироблена лікувально-діагностична тактика. Використання даного алгоритму дозволило добитися високої результативності лікування (87-96%) в групах пацієнтів із СПЕ різної етіології.

**Ключові слова:** передчасна еякуляція, шкала Гамільтона, біотезиометрія, інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (ІЗЗС), дапоксетин, сертралін, пароксетин, селективна нейротомія,

Сексуальная жизнь является самой чувствительной частью жизни человека, а оргазм и эякуляция наиболее яркими ее проявлением. Все сексологические проблемы оказывают влияние на социальную и личную жизнь мужчины, однако именно эякуляторные расстройства наиболее существенно влияют на качество половой жизни и чувство собственной самооценки.

Преждевременная эякуляция (ПЭ) - стойкое наступление оргазма и эякуляции у мужчины до наступления оргазма у женщины - достаточно частое заболевание, которым по данным разных авторов страдает от 25 до 40% мужчин, преимущественно молодого возраста [1, 4, 6]. Согласно ряду исследований эякуляция и оргазм у молодого здорового мужчины при контакте с новой партнершей, как правило, возникает через 2,5-3 минуты, в то время как для достижения оргазма у женщины ей необходимо 7-10 минут [2, 3]. Лишь при последующих половых контактах при привыкании друг к другу в этой паре наступает удлинение времени до эякуляции у мужчины (так называемый эффект Кулиджа) и ускорение оргазма у женщины, в результате чего совместный оргазм происходит через 5-7 минут после интродукции. Ряд ученых считает такое первичное несоответствие времени до оргазма у мужчины и женщины эволюционной платой за прямохождение [5]. У приматов и других млекопитающих ось влагалища расположена по направлению к шейке матки (сверху вниз и вглубь), поэтому, чем бы ни занималась самка после полового контакта, сперматозоиды все равно попадут на шейку матки. Если бы самка Homo erectus (Человека прямоходящего) сразу же после полового контакта побежала бы собирать корешки и жарить мамонта, сперма бы вытекла из влагалища, что существенно бы снизило вероятность оплодотворения и существование самого человеческого вида. Поэтому в эволюционном соревновании преимущество получили те пары, у которых эякуляция у мужчины происходила раньше наступления оргазма у женщины, а стремление женщины к продолжению полового контакта удерживало ее в горизонтальном положении, которое было благоприятно для проникновения сперматозоидов в матку и осуществлению оплодотворения. Несмотря на эволюционную роль ПЭ, сейчас указанный недуг является самой частой физиологической причиной разводов (до 50%), опережая даже эректильную дисфункцию.

Различают три степени ПЭ:

- Легкая степень – эякуляция у мужчины происходит после 30-50 фрикций (как правило, более 1,5-2 минут), но до наступления оргазма у партнерши.
- Средней степени тяжести, при которой эякуляция наступает до 30 фрикций (что соответствует времени до 1-1,5 минуты).

- Тяжелая, при которой семяизвержение происходит через несколько фрикций (до 10 движений – что соответствует времени до 30 секунд) или еще до введения полового члена во влагалище (интродекции).

Факторами, влияющими на время до наступления эякуляции у мужчины, могут быть физиологические (тип половой конституции, время после последнего полового контакта, усталость, чувствительность половых органов и поза при половом контакте), так и патологические (воспалительные заболевания мужских половых органов, в том числе инфекции, передающиеся половым путем, злоупотребление алкоголем, некоторыми лекарствами наркотиками, психические и неврологические заболевания).

ПЭ имеет психологические и нейрофизиологические причины. К первым относятся различные формы неврозов, повышенная тревожность, мнительность, высокая возбудимость центральной нервной системы.

К нейрофизиологическим относятся следующие причины:

1. Повышенная возбудимость спинномозговых центров регуляции эякуляции у лиц с сильной половой конституцией, а также на фоне некоторых заболеваний периферической нервной системы.

2. Патологическая импульсация со стороны рефлекторных зон половых органов:

а) головки полового члена: гиперэстезия этой зоны часто наблюдается у молодых людей, имеющих малый сексуальный опыт, а также возникает при обострении хронического баланопостита, короткой и рубцовоизмененной уздечке, при врожденной гиперэстезии головки, при фимозе, у людей с длинной и узкой крайней плотью.

б) зона семенного бугорка (простатовезикулярный комплекс): гиперэстезия этой зоны возникает при хронических простатитах, везикулитах, уретритах, колликулитах.

3. Патологическая импульсация из подкорковых половых центров. При нарушениях на этом уровне помимо ранней эякуляции обязательно присутствует характерная сопутствующая симптоматика:

- эмоциональные нарушения (астения, невроз, депрессия, истерия);

- вегетативные нарушения (нейро-циркуляторная дистония, кардиалгия, синдром абдоминальных болей, сенестопатии и парестезии в области половых органов, чувство жара, потливость и другие вегетативные дисфункции)

- сочетание расстройств эякуляции с расстройствами эрекции, половой астенией, снижением либидо.

4. Патологическая импульсация из коры головного мозга. Наиболее частым является поражение высших корковых центров регуляции уrogenитальных механизмов – синдром парацентральных долек (энурез, частое мочеиспускание, ранняя первая эякуляция, патологические поллюции, ускоренная эякуляция даже при повторном половом акте).

Очень важно разделение ПЭ на первичную (life-long), которую пациенты отмечают с самого начала половой жизни и вторичную (acquired), появившуюся после периода нормальной половой жизни. Причинами первичной ПЭ наиболее часто бывают гипервозбудимость эрекционных центров головного мозга, гиперчувствительность головки полового члена, быстрое прохождение импульсов по нейронным синапсам головного мозга, разбалансированность взаимодействия симпатической и парасимпатической нервных систем. Соответственно до недавня наиболее часто применяемыми препаратами были антидепрессанты из группы ИОЗС. Наиболее частой причиной вторичной ПЭ является воспалительные процессы полового тракта: простатит и везикулит, а соответственно основой лечения является применение противовоспалительной и антибактериальной терапии.

На сегодняшний день существуют значительное разнообразие методов лечения ПЭ [7, 8]:

- местноанестезирующие препараты и презервативы,

- использование латексных колец, одевающих на основание полового члена и затрудняющих лимфооток от головки и ствола полового члена (умеренный отек приводит к гипозестезии головки и удлинению времени до эякуляции),

- поведенческие (позы, предварительные ласки женщины, метод Мастерса-Джонсона, Барбары Кислинг, старт-стоп терапия),

- использование ингибиторов фосфодиэстеразы (ИФДЭ) – при повторных контактах время до эякуляции существенно удлиняется,

- применение неврологических препаратов (преимущественно ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС)),
- лечение инфекций простатовезикулярного комплекса,
- хирургическая коррекция (френикулотомия, циркумцизио, селективная нейротомия, введение геля гиалуроновой кислоты под уздечку).

Тем не менее, выбор метода лечения достаточно сложен, обычно доктора двигаются от простого к сложному: местноанестезирующие препараты – ИОЗС - хирургическая коррекция. Зачастую отсутствие эффекта от проводимого лечения ПЭ вынуждает пациента бросить лечение, а самого пациента зачастую бросает жена или партнерша, что усугубляет межличностную и сексологическую сторону проблемы.

**Целью** исследования стала выработка алгоритма лечения ПЭ в зависимости от ее основного этиопатогенического фактора.

**Материалы и методы:** На базе КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала» в 2007-2017 гг. проведено исследование 849 пациентов с преждевременной эякуляцией. В данной выборке оценивались результаты диагностики и лечения 343 пациентов с первичной ПЭ с интравагинальным латентным интервалом (ИВЛИ) менее 1 минуты.

Пациентам проводились следующие исследования: сбор сексуального анамнеза, оценка вегетативной функции по специальной шкале, оценка психоневрологического состояния по шкале Гамильтона, произведено УЗИ органов мочеполовой системы, проведено исследование на инфекции передающиеся половым путем (ИППП), мужчины обследованы на предмет местной патологии повышающей чувствительность головки (баланопостит, короткая уздечка). Пациенты с воспалительными заболеваниями были исключены из данного этапа исследования.

Одним из наиболее важных диагностических исследований, что позволило распределять пациентов по группам стало проведение биотезиметрии. При этом к головке полового члена прислоняли датчик испускающей вибрации и по силе вибрации определяли чувствительность головки сравнивая ее с табличными значениями. Наиболее показательными как по нашим исследованиям, так и по данным других авторов [9] стало исследование на частотах 64 и 125 Гц. Указанные данные были сравнены с результатами лидокаинового теста.

На основании проведенных исследований были сформулированы предположения по наиболее вероятной причине ПЭ, что позволило распределить пациентов на 3 группы:

1-я – 96 пациентов с нормальной чувствительностью головки без отклонений в психоневрологическом статусе назначен дапоксетин 30 мг «по требованию»,

2-я группа – 98 пациентов с нормальной чувствительностью головки и высоким балом по шкале Гамильтона назначались ингибиторы обратного захвата серотонина на протяжении полугода (группа 2а – 44 пациента принимала пароксетин 20 мг, группа 2б – 54 пациента принимали сертралин 50 мг). Диагностика таких пациентов включала подробный сексуальный анамнез, а также использование шкалы вегетативной дисфункции и шкалы Гамильтона для оценки депрессивных состояний. Если суммарная оценка вегетативной шкалы была более 50, а шкалы Гамильтона более 30 баллов пациенту назначались соответствующие неврологические препараты – ИОЗС (наиболее часто сертралин и пароксетин) на срок 6-8 месяцев. Несмотря на то, что положительный эффект развивался на 6-18 сутки (у двух пациентов существенное удлинение времени до эякуляции произошло на 3-и сутки приема ИОЗС) срок приема препаратов составлял не менее 6 месяцев, чтобы убрать условно-рефлекторную связь в головном мозге и не вызвать синдром отмены. Следует отметить, что не все пациенты смогли принять весь курс терапии, ввиду развития побочных явлений: умеренной дезориентации, тошноты, спутанности мелких движений, невозможности управлять автомобилем, эректильной дисфункции – что в некоторых случаях приводило к отмене препарата.

3-я группа – 149 пациентов с повышенной чувствительностью головки и нормальным психоневрологическим статусом были подвергнуты микрохирургической денервации головки полового члена - селективной нейротомии. Через 1 и 8 месяцев определялась результативность лечения, которая оценивалась в удлинении интравагинального латентного интервала (ИВЛИ), удовлетворении половым контактом по шкале Розена, отсутствие необходимости принимать лекарства после курса лечения.

**Результаты:** Использование диагностического алгоритма позволило добиться высокой результативности лечения (83-96%) в группах пациентов с ПЭ различной этиологии.

Результаты лечения в группах представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Показатели эффективности лечения в группах.

Группа	Метод лечения	Количество пациентов, чел	Эффективность лечения, чел/%
1	Дапоксетин 30 мг по требованию	96	83,4
2а	Пароксетин 20 мг	44	86,7
2б	Сертралин 50 мг	54	
3	Хирургическое лечение	149	97,7

После проведенного лечения пациенты у пациентов первой зафиксировано увеличение длительности ИВЛИ в 2,54 раза. Эффект от терапии отметили эффективность 83,4%, 76,2% пациентов смогли не принимать препарат после полугодовой терапии, во 2-й группе увеличение ИВЛИ 2,12 раз, 86,7% довольны терапией 64,1% смогли не принимать препарат для сохранения должного ИВЛИ. 3-я группа повышение ИВЛИ в 4,35 раза, субъективная эффективность лечения 97,7%, все пациенты избавлены от необходимости принимать препараты для коррекции ПЭ.

**Выводы:**

Использование указанного диагностического алгоритма позволяет добиваться высоких результатов лечения (87-96%) лечения СПЭ:

1. При средней степени ПЭ без психоневрологических проблем у пациентов с нормальной чувствительностью головки рекомендованы СИОЗС по требованию – дапоксетин 30 мг, который эффективен в 83,4% случаев

2. При наличии вегетативной и/или психоневрологической дисфункции у пациентов с нормальной чувствительностью головки рекомендовано использование ежедневное ИОЗС на срок 6-8 месяцев, с эффективностью во время приема 86,7%, хотя лишь 64,1% удовлетворены своей функцией, после отмены препарата.

3. При средней и тяжелой степенях СПЭ без неврологических факторов и вегетативной дисфункции, у пациентов с гиперчувствительностью головки рекомендовано раннее хирургическое лечение: микрохирургическая денервация головки полового члена в виде или мозаичной или дорсальной селективной нейротомии. Эффективность данного метода составляет 97,7%, все пациенты избавлены от необходимости принимать препараты для коррекции времени до эякуляции.

4. Доступным аналогом проведения биотезиметрии для определения гиперчувствительности является проведение лидокаинового теста с возрастанием времени до эякуляции более чем в 2 раза.

**Литература:**

1. Горпинченко И.И., Сытенко А.М., Нуриманов К.Р., Зайцев В.И., Махер Гафси Обоснование анкеты «Профиль преждевременной эякуляции» в качестве инструмента для оценки симптомов преждевременной эякуляции // Здоровье мужчины. – 2009. - №1. – С. 110-114.

2. Сексопатология: Справочник / Васильченко Г.С., Агаркова Т.Е., Агарков С.Т. и др.; Под ред. Г.С. Васильченко. – М.: Медицина, 1990. – С. 520-539

3. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: Пер. с англ./ Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. – М.: ООО «МИА», 2005. – С. 228.

4. Горпинченко И.И., Воробець Д.З. Ефективність інгібіторів зворотного захоплення серотоніну в лікуванні чоловіків з передчасною еякуляцією // Здоровье мужчины. – 2009. - №4. – С. 90-95.

5. Sadeghi Nejaad H., Watson R. Premature ejaculation: Current medical treatment and new directions // Journal of Sexual Medicine. – 2008. - №5. – P.1037-1050.

6. Waldiger M.C. et al. A multinational population survey on intravaginal ejaculation latency time // Journ. Sex. Med. – 2005. -№2. - P. 492-497.

7. Seftel A. D. Rasch Analysis of the Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) and the International Index of Erectile Function (IIEF) in an Iranian Sample of Prostate Cancer Patients. // J Urol. – 2017. – Vol. 197(6). – P.1534-1535.

8. Abu El-Hamd M, Abdelhamed A. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. // Andrologia. -2017. - doi: 10.1111/and.12829

9. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Ахвледiani Н.Д. Значимость вибрационной чувствительности glandулярной части пениса в каузальном генезе преждевременного семяизвержения // Медицинский вестник Башкортостана. -2011. – Т.6, № 2. – С.219-221

Работа поступила в редакцию 03.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.146-002.446:615.37

*О. М. Носенко, А. А. Пацков, Н. А. Апанасенко*

### **ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67, p53 В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Одесский национальный медицинский университет

**Summary.** Nosenko O. M., Patkov A. O., Apanasenko N. A. **IMMUNOGHISTOCHEMICAL DETERMINATION of p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 IN THE DIAGNOSIS OF UTERINE CERVICAL DISEASES OWING TO PAPILLOMAVIRAL INFECTION.** – *Odessa National Medical University, e-mail:office@odmu.edu.ua.* The use of molecular biological methods has confirmed the involvement of human oncogenic human papillomavirus (HPV) in cell proliferation, initiation of dysplasia, carcinogenesis, and progression of cervical cancer. The purpose of the study was to assess the diagnostic significance of the determination of markers p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 in cervical biopsy in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in the context of HPV infection. A total of 60 women with a CIN owing to HPV infection were surveyed. 25 patients were with CIN I, 20 with CIN II, and 15 with CIN III. All women had a simple and expanded colposcopy, a cervical biopsy, an immunohistochemical study of biopsy specimens. It has been established that in comparing the features of expression of markers Ki-67, p53 and p16<sup>INK4A</sup> in homologous structures in most cases the coincidence of the results of immunohistochemical reactions, that is, the direct dependence of the intensity of reactions, was noted. In this case, in the normal epithelium, the expression of Ki-67 was always observed in the parabasal layer, while expression of p16<sup>INK4A</sup> was not determined. The authors conclude that p16<sup>INK4A</sup> is a highly informative marker of dysplastic or neoplastic changes in the visually unchanged epithelium, and by immunohistochemical reaction with Ki-67 and p53, it is possible to characterize the proliferation of cells of the epithelial layer of the cervix and to adequately classify the stages of the dysplastic process.

**Key words:** cervix, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, immunohistochemical diagnosis, Ki-67, p53, p16<sup>INK4A</sup>.

**Реферат.** Носенко Е. Н., Пацков А. А., Апанасенко Н. А. **ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 В ДИАГНОСТИКЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.** Применение молекулярно-биологических методов позволило подтвердить участие онкогенных вирусов папилломы человека (ВПЧ) в процессах клеточной пролиферации, инициации дисплазии, канцерогенезе и прогрессии рака шейки матки. Целью исследования стало оценка диагностической значимости определения маркеров p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 в биоптатах шейки матки у женщин с наличием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) на фоне ВПЧ-инфекции. Обследовано 60 женщин с наличием ЦИН на фоне ВПЧ-инфекции. 25 пациенток были с ЦИН I, 20 – с ЦИН II, 15 – с ЦИН III. Всем женщинам была проведена простая и расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки, иммуногистохимическое исследование биоптатов. Установлено, что при сравнении особенностей экспрессии маркеров Ki-67, p53 и p16<sup>INK4A</sup> в гомологичных структурах в большинстве случаев отмечено совпадение результатов иммуногистохимических реакций, то есть прямую зависимость интенсивности реакций. При этом в нормальном эпителии экспрессия Ki-67 всегда наблюдалась в парабазальном слое, в то же время экспрессия p16<sup>INK4A</sup> не определялась. Авторы пришли к выводу, что p16<sup>INK4A</sup> является высокоинформативным маркером диспластических или неопластических изменений в визуально неизменном эпителии, а с помощью иммуногистохимической реакции с Ki-67 и p53 можно охарактеризовать выраженность пролиферации клеток эпителиального слоя шейки матки и адекватно классифицировать стадии диспластического процесса.

**Ключевые слова:** шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, иммуногистохимическая диагностика, Ki-67, p53, p16<sup>INK4A</sup>.

**Реферат.** Носенко О. М., Пацков А. А., Апанасенко Н. А. **ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67, p53 В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ.** Застосування молекулярно-біологічних методів дозволило підтвердити участь онкогенних вірусів папіломи людини (ВПЛ) в процесах клітинної проліферації, ініціації дисплазії, канцерогенезі та прогресії раку шийки матки. Метою дослідження стало оцінка діагностичної значущості визначення маркерів p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67, p53 в біоптатах шийки матки у жінок з наявністю цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) на тлі ВПЛ-інфекції. Обстежено 60 жінок з наявністю цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі папіломавірусної інфекції. 25 пацієнток були з ЦІН I, 20 – з ЦІН II, 15 – з ЦІН III. Усім жінкам була проведена проста та розширена кольпоскопія, біопсія шийки матки, імуногістохімічне дослідження біоптатів. Встановлено, що при порівнянні особливостей експресії маркерів Ki-67, p53 та p16<sup>INK4A</sup> в гомологічних структурах в більшості випадків відзначено збіг результатів імуногістохімічних реакцій, тобто пряму залежність інтенсивності реакцій. При цьому в нормальному епітелії експресія Ki-67 завжди спостерігалася в парабазальному шарі, у той же час експресія p16<sup>INK4A</sup> не визначалася. Автори дійшли до висновку, що p16<sup>INK4A</sup> є високоінформативним маркером диспластичних чи неопластичних змін у візуально незміненому епітелії на тлі ВПЛ, а за допомогою імуногістохімічної реакції з Ki-67 та p53 можна характеризувати виразність проліферації клітин епітеліального шару шийки матки й адекватно класифікувати стадії диспластичного процесу.

**Ключові слова:** шийка матки, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи чоловіка, імуногістохімічна діагностика, Ki-67, p53, p16<sup>INK4A</sup>.

**Введення.** У теперішній час доведена ведуча роль вірусів папіломи людини (ВПЛ) в етіопатогенезі диспластичних і злоякісних захворювань шийки матки. Застосування молекулярно-біологічних методів дозволило підтвердити участь онкогенних ВПЛ в процесах клітинної проліферації, ініціації дисплазії, канцерогенезі та прогресії раку шийки матки. ВПЛ виявляється в більшості усіх преінвазивних та інвазивних цервікальних епітеліальних неоплазм [1-13].

Різні ВПЛ-субтипи мають різний онкогенний потенціал і класифікуються на дві категорії: низького та високого ризику. Інтеграція ВПЛ високого ризику в геном клітини

рушенням вважається важливим моментом в прогресії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН), яка викликана порушеннями гену E2. Це може бути результатом понадекспресії вірусних онкогенів E6 і E7, котрі відповідно анулюють функцію супресії пухлин білками p53 і pRb, що призводить до втрати контролю клітинного циклу. p53 і pRb шляхи контролюються CDKN2A (INK4A/ARF) локусом, що кодує пухлинний супресорний протеїн p16<sup>INK4a</sup>. Особливо важливими в розвитку ЦІН є типи ВПЛ 16 та 18. Численні дослідження показали, що у 15-28% пацієнток з наявністю ДНК ВПЛ (навіть при наявності нормальної цитології) протягом двох років розвивається цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) [1, 8].

Цитологічний скринінг є високоефективним методом ранньої діагностики дисплазії шийки матки у безсимптомних хворих, однак існує необхідність більш точної діагностики як сквамозних інтраепітеліальних ушкоджень в цитологічних зразках, так і цервікальної неоплазії в гістологічних препаратах [1]. Помилковонегативні результати складають 15-50%, тоді як помилковопозитивні – 30%. Морфологічні ознаки преінвазивної цервікальної неоплазії (ЦІН II/III) звісні, але невідповідне та невірне застосування морфологічних критеріїв веде до варіабельності інтерпретації результатів дослідження та відсутності єдиної точки зору в оцінці дослідників. Окрім того, існує багато доброякісних змін, які імітують неоплазію в цервікальному епітелії, включаючи цервікальну неоплазію та незрілу цервікальну дисплазію [13].

Останнім часом намітилося деяке просування на шляху вирішення проблеми ранньої та коректної діагностики диспластичних та неопластичних процесів шийки матки завдяки використанню ряду маркерів.

Білкі людини, котрі в нормі не експресуються в клітинах цервікального епітелію, є синтез яких значно збільшується внаслідок неконтролюємої експресії вірусних онкогенів, є одним з джерел пошуку ефективних маркерів [11]. До таких білків відноситься p16<sup>INK4a</sup> – інгібітор циклін-залежних кіназ [3, 7], які регулюють G1 фазу клітинного циклу і її перехід в S-фазу. У незмінених дисплазією та неоплазією клітинах p16<sup>INK4a</sup> експресується на дуже низькому рівні і не визначається при імуногістохімічному забарвленні. p16<sup>INK4a</sup> виявляється при диспластичних та неопластичних змінах в клітинах візуально незміненого епітелію як при цитологічному, так і гістологічному дослідженні, а також допомагає відрізнити диспластично змінені клітини від дистрофічних та атрофічних [1]. У той же час I. Galmiche et al. (2006) вважають, що надмірна експресія p16<sup>INK4a</sup> не корелює при ЦІН I з високим ризиком інфікування ВПЛ-інфекцією. Найбільш важливим, на думку авторів, є те, що негативне p16<sup>INK4a</sup> імунозабарвлення не виключає того, що ЦІН I асоційовано з високим ризиком ВПЛ-інфікування [10].

Антиген Ki-67 (також відомий як MKI67) являє собою маркер клітинної проліферації клітин як нормальної, так і пухлинної тканини [1]. Ki-67 строго пов'язаний з клітинною проліферацією. У інтерфазі, Ki-67 антиген може бути виявлений лише в ядрі клітини, тоді як в мітозі найбільша кількість білка переміщується на поверхню хромосом. Ki-67 присутній у всіх активних фазах клітинного циклу (G1, S, G2, і мітозу), але відсутній у клітинах в фазу G0. В даний час він найбільше широко використовуються для визначення числа клітин, які розмножуються. Однак він ніяк не відрізняє диспластичні та неопластичні проліферувальні клітини від нормальних. Антиген Ki-67 використовується як прогностичний фактор при оцінці перебігу дисплазії і раку шийки матки, його гіперекспресія корелює з несприятливим перебігом ЦІН та інвазивних раків шийки матки.

p53 є основним регулятором апоптозу, він може інгибувати клітинну проліферацію шляхом блокування входу в S фазу клітинного циклу. Описано чітку кореляцію між кінетикою пухлинних клітин та показниками експресії Ki-67 і статусом p53 гена в деяких пухлинах [1].

Метою дослідження стало оцінка діагностичної значущості визначення маркерів p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 в біоптатах шийки матки у жінок з наявністю цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі папіломавірусної інфекції.

#### **Матеріал і методи**

Обстежено 60 жінок з наявністю цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі папіломавірусної інфекції. 25 пацієнток були з ЦІН I, 20 – з ЦІН II, 15 – з ЦІН III. Усім жінкам була проведена проста та розширена кольпоскопія, біопсія шийки матки.

Отримані при кольпоскопії біоптати шийки матки розміщали в нейтральний

забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації біоптати заливали в парафін. На ротаційному мікротомі Microm HM325 з системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 3-4 мкм, які потім фарбували гематоксином та еозином. Для імуногістохімічного дослідження зрізи розташовували на покриті адгезивом стекла Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для «демаскування» антигенів регідратовані зрізи піддавали термічній обробці в розчині Target Retrieval Solution (DAKO, Данія) з використанням мікрохвильової пічки. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком DAKO, Данія) і ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком (DAKO, Данія) наносили первинні антитіла. Проліферативну активність клітин оцінювали за допомогою використання кролячих моноклональних антитіл (МАТ) до Ki-67 (Clone SP6, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology, Великобританія), мишачих МАТ до p53 (Mo a Nu p53 Protein, Clone DO-7, DAKO, Данія) і до мишачих МАТ p16 (Clone D25, Chemi-con, США). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою високочутливої полімерної системи детекції. В якості субстрата для пероксидази хрому застосовували DAB+ (DAKO, Данія). Препарати дофарбовували гематоксином Майєра. Далі пофарбовані зрізи заключали в напівсинтетичне середовище „Permanent Mounting Medium” (DAKO, Данія).

Мікроскопію препаратів і морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus AX70 Provis (Olympus, Японія) за допомогою програми аналізу зображень Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) відповідно рекомендаціям виробника програмного забезпечення.

При оцінці експресії Ki-67, p53 та p16<sup>INK4A</sup> як позитивну, враховували реакцію у клітинах епітеліального шару, як диспластично і неопластично змінених, так і нормальних. При оцінці імуногістохімічного фарбування позитивна імуногістохімічна реакція з Ki-67 та p53 антитілами виявлялася коричневим фарбуванням ядер клітин різного ступеня інтенсивності. Позитивна реакція на p16<sup>INK4A</sup> була у вигляді коричневого забарвлення цитоплазми або ядер і цитоплазми разом (змішана позитивна реакція).

#### ***Результати та обговорення***

У всіх випадках диспластичні зміни багатошарового плоского епітелію виникали на фоні залозистої ектопії шийки матки й були розташовані на межі з поверхнею ектопії та в ділянках її епідермізації. В двох випадках вогнища тяжкої дисплазії співіснували з лейкоплакією і початковим інвазивним плоскоклітинним раком шийки матки.

При ЦІН I відзначалося збереження стратифікації та анізоморфності поверхневого і проміжного шарів. Основні зміни спостерігалися в базальному та парабазальному шарах. Була відмічена базальна гіперактивність нижньої третини епітеліального пласта за рахунок проліферації епітеліальних клітин. Базальні та парабазальні клітини були орієнтовані перпендикулярно відносно базальної мембрани, мали приблизно однаковий розмір. У більшій частині клітин реєструвалася кругла або овальна форма, однак, зустрічалися клітини витягнутої форми (рис.). В частині випадків (12 (48%) з 25) в проміжному та поверхневому шарах епітелію виявлялися клітини з маленькими, зморщеними, гіперхромними ядрами та ободком перинуклеарного просвітлення в цитоплазмі, тобто койлоцитарні клітини (койлоцити), появу яких пов'язують з вірусним ураженням епітелію.

При імуногістохімічному дослідженні біоптатів шийки матки із застосуванням мишиних антитіл до Ki-67 і p53 у пацієток з ЦІН I позитивні клітини визначалися в базальному та парабазальному шарах багатошарового плоского епітелію. При цьому аналогічна картина спостерігалася й в патологічно незмінених відділах епітеліального пласта. При імунозабарвлення p16<sup>INK4A</sup> в нижній третині епітеліального пласта при ЦІН I реєструвалися поодинокі позитивні клітини або групи клітин, які розташовувалися переважно в базальному та парабазальному шарах, що вірогідно підтверджувало наявність дисплазії.

При помірній дисплазії патологічні зміни захоплювали приблизно половину товщини пласта багатошарового плоского епітелію. У всіх випадках було відзначене порушення вертикальної анізоморфності і стратифікації нижніх шарів пласта за рахунок тотальної базально-клітинної гіперактивності. Ядра більшій частині клітин були збільшені в розмірах, частіше округло-овальної чи витягнутої форми. Ядерно-цитоплазматичне відношення було помірно зсунуте в бік ядра. В поодиноких клітинах можна було побачити

зменшені округлі ядра. Більшість гіперплазованих базальних та парабазальних клітин були гіперхромними, але зустрічалися поодинокі нормо- й гіпохромні.

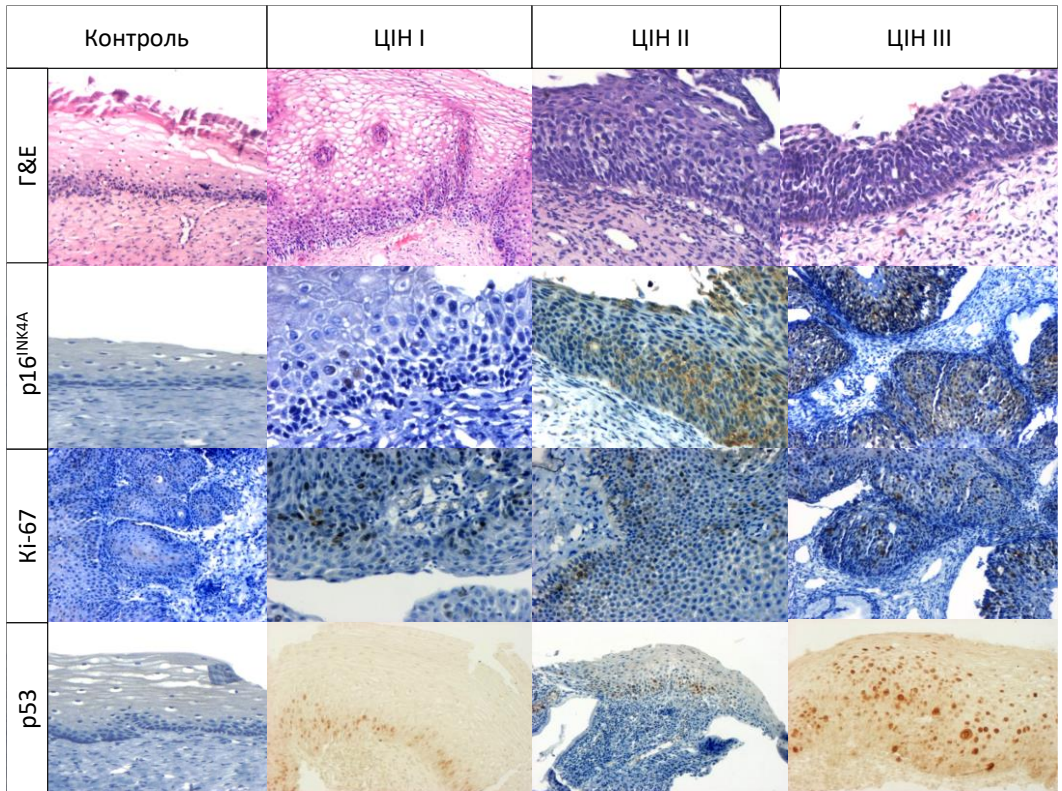


Рис. Експресія тканинних маркерів біологічних властивостей тканин шийки матки при дисплазія різного ступеня вираженості на фоні ВПЛ-інфекції. ІГХ МАТ до Ki-67, p53 та p16<sup>INK4A</sup>.  $\times 150$ .

При імуногістохімічному забарвленні біоптатів шийки матки від пацієток з ЦІН II характерним було зростання числа Ki-67 – позитивних ядер у різних шарах епітелію, при цьому значна частина клітин, що містили Ki-67-позитивні ядра, локалізувалася в центральних ділянках покривного епітелію. При ЦІН II площа та інтенсивність імунозабарвлення p16<sup>INK4A</sup> збільшувалася, в цій групі ми відзначали переважно цитоплазматичне забарвлення в майже усіх клітинах парабазального та базального шарів.

У всіх випадках тяжкої дисплазії (ЦІН III) відзначено порушення стратифікації й вертикальної анізоморфності на значній частині епітелію завдяки порушенню дозрівання та диференціювання клітин. Майже весь епітеліальний пласт був представлений відносно мономорфними, щільно розташованими клітинами округло-овальної й витягнутої форми, за виключенням декількох поверхневих шарів із зрілих клітин, які зберегли нормальну побудову. Ядра більшої частини клітин мали округлу або витягнуту форму, зустрічалася невелика кількість трикутних ядер. Більшість з них були гіперхромними, з відносно рівномірним розташуванням хроматину, але зустрічалися нормо- і гіпохромні з тонкодисперсним хроматином. В деяких ядрах можна було побачити одне чи два ядерця. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення помітно здвигалося в бік ядра.

При ЦІН III кількість клітин з ядрами, що позитивно реагували на Ki-67, коливалася від 50 до 80-90%, при цьому позитивно реагуючі клітини виявлялися переважно у зовнішніх шарах епітелію. По мірі зростання неопластичних процесів в епітелії шийки матки від ЦІН I до ЦІН III збільшувалася експресія продуктів гену p53 і позитивне забарвлення в ядрах клітин з ознаками атипії виявлялося в усіх епітеліальних шарах. При ЦІН III спостерігали найбільш суттєву інтенсивність імунореакції з p16<sup>INK4A</sup>. У більшості випадків переважала інтенсивна реакція з одночасним фарбуванням ядер і цитоплазми (так звана змішана

реакція) в клітинах усіх шарів епітелію.

При порівнянні особливостей експресії маркерів Ki-67, p53 та p16INK4A в гомологічних структурах в більшості випадків відзначено збіг результатів імуногістохімічних реакцій, тобто пряму залежність інтенсивності реакцій. При цьому в нормальному епітелії експресія Ki-67 завжди спостерігалася в парабазальному шарі, у той же час експресія p16<sup>INK4A</sup> не визначалася.

### **Висновки**

Визначення експресії p16<sup>INK4A</sup> дозволяє виявляти ділянки, підозрілі на диспластичні чи неопластичні зміни у візуально не зміненому епітелії, допомагають відрізнити диспластично змінені клітини від дистрофічних і атрофічних та визначати пухлин з вираженими злоякісними і інвазивними властивостями. За допомогою імуногістохімічної реакції з Ki-67 та p53 можна характеризувати виразність проліферації клітин епітеліального шару й адекватно класифікувати стадії диспластичного процесу.

### **Список літератури**

1. Дорохова О.В. Експресія p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67 та p53 як показник онкогенної трансформації та ймовірності прогресії церві кальних інтраепітеліальних неоплазій. Морфологія. 2007; 1 (1): 45-55.
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. М.: Мед. Книга, 2002. 32 с.
3. Крутікова Е.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ендоцервікозів, ускладнених папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01. К., 2004. 22 с.
4. Методология организации скрининга рака шейки матки: Пособие для врачей. Москва, 2004. 32 с.
5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 7-11, 42-124.
6. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки. Гинекология. 2000; 1(2): 4-8.
7. Holladay E.B., Logan S., Arnold J. et al. A comparison of the clinical utility of p16(INK4a) immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. Cancer. 2006; 108 (6): 451-461.
8. Vinokurova S., Wentzensen N., Einenkell J. et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. J. Natl. Cancer. Inst. 2005; 97(24): 1816-1821.
9. Bekkers R.L., van der Avoort I.A., Melchers W.J. et al. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical dysplasia. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2005; 26(4): 376-382.
10. Galmiche I. The expression of p16 is not correlated with HPV status in CIN. Histopathology. 2006; 48: 764-765.
11. Yildiz I.Z., Usubütün A., Firat P. et al. Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesion grading and review of the p16 literature. Pathol. Res. Pract. 2007; 203(6): 445-449.
12. Nair H.B., Luthra R., Kirma N. et al. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. Cancer Res. 2005; 65(23): 11164-73.
13. Kalof N.A., Evants M.F., Simmons-Arnold L., Beatty B.G. p16<sup>INK4a</sup> Immunoexpression and HPV in Situ Hybridization Signal Patterns. Am. J. Surg. Pathol. 2005; 29: 674-679.

### **References**

1. Dorokhova O.V. Експресія p16INK4A, Ki-67 and p53 as display of oncogenous transformation of the dentistry of the progress of the church of the cervical intraepithelial neoplasms. Morphology. 2007; 1 (1): 45-55.

2. Bashmakova MA, Savicheva AM. Papillomavirus infection. M.: Honey. The book, 2002. 32 pp.
3. Крутікова Е.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ендоцервікозів, ускладнених папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01. К., 2004. 22 с.
4. Methodology of screening for cervical cancer: A Manual for Physicians. Moscow, 2004. 32 p.
5. Rogovskaya SI. Papillomavirus infection in women and cervical pathology: To help a practicing doctor. M.: GEOTAR-Media, 2008: 7-11,42-124.
6. Kulakov VI, Apolikhina IA, Prilepskaya VN et al. Modern approaches to the diagnosis of papillomavirus infection of genitalia in women and their significance for screening of cervical cancer. Gynecology. 2000; 1 (2): 4-8.
7. Holladay EB, Logan S, Arnold J et al. A comparison of the clinical utility of p16(INK4a) immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. Cancer. 2006;108 (6): 451-461.
8. Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(24): 1816-1821.
9. Bekkers RL, van der Avoort IA, Melchers WJ et al. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical dysplasia. Eur J Gynaecol Oncol. 2005; 26(4): 376-382.
10. Galmiche I. The expression of p16 is not correlated with HPV status in CIN1. Histopathology. 2006; 48: 764-765.
11. Yildiz IZ, Usubütin A, Firat P et al. Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesion grading and review of the p16 literature. Pathol. Res. Pract. 2007: 203(6): 445-449.
12. Nair HB, Luthra R, Kirma N. et al. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. Cancer Res. 2005;65(23): 11164-73.
13. Kalof NA, Evants MF, Simmons-Arnold L., Beatty B.G. p16<sup>INK4a</sup> Immunoexpression and HPV in Situ Hybridization Signal Patterns. Am.J. Surg. Pathol. 2005; 29: 674-679.

Работа поступила в редакцию 08.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.145-089.87-06:618.14-006.6

*А. И. Рыбин, В. В. Музыка*

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ ПОСЛЕ ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЧЕСКОЙ АБЛЯЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Одесский национальный медицинский университет

**Summary.** Rybin A. I., Muzyika V. V. **CLINICAL CASES OF ENOMETRIAL CANCER AFTER HYSTEROREZECTOSCOPIC ENOMETRIAL ABLATION.** – *Odessa National Medical University, e-mail: [andriy.rybin@gmail.com](mailto:andriy.rybin@gmail.com).* The article presents clinical cases of endometrial cancer in patients after hysteroscopic resection of the uterine mucosa. Clinical and anamnestic characteristics and long-term results of treatment of such patients are described in detail. The authors express the opinion that the effectiveness of ablation / resection of the

endometrium for the treatment of hyperplastic processes (polyposis) of the uterine mucosa in patients with an increased risk of oncological pathology is far from as high as it is commonly believed, and the probability of relapse is 15 to 30%. Consequently, the dynamic observation and alertness of specialists in the remote postoperative period plays a significant role in the early detection of possible recurrences of the disease and secondary prevention of endometrial cancer.

**Key words:** endometrial hyperplasia, endometrial ablation, endometrial resection, endometrial cancer, relapse.

**Реферат.** Рыбин А. И., Музыка В. В. **КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ ПОСЛЕ ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЧЕСКОЙ АБЛЯЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ.** В статье представлены клинические случаи возникновения рака эндометрия у больных после проведенной гистероскопической резекции слизистой оболочки матки. Подробно описаны клиничко-анамнестические характеристики и отдаленные результаты лечения таких пациенток. Авторы выражают мнение, что эффективность абляции/резекции эндометрия для лечения гиперпластических процессов (полипозов) слизистой оболочки матки у пациенток с повышенным риском развития онкологической патологии далеко не так высока, как принято считать, а вероятность развития рецидива составляет от 15 до 30%. Следовательно, динамическое наблюдение и настороженность специалистов в отдаленном послеоперационном периоде играет весомую роль в раннем выявлении возможных рецидивов заболевания и вторичной профилактики рака эндометрия.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, абляция эндометрия, резекция эндометрия, рак эндометрия, рецидив.

**Реферат.** Рибін О. І., Музыка В. В. **КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ВИНІКНЕННЯ РАКУ ТІЛА МАТКИ ПІСЛЯ ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЧНОЇ АБЛЯЦІЇ ЕНДОМЕТРИЯ.** У статті представлені клінічні випадки виникнення раку ендометрія у хворих після проведеної гістероскопічних резекції слизової оболонки матки. Докладно описані клініко-анамнестичні характеристики і віддалені результати лікування таких пацієнток. Автори висловлюють думку, що ефективність абляції / резекції ендометрія для лікування гіперпластических процесів (поліпозів) слизової оболонки матки у пацієнток з підвищеним ризиком розвитку онкологічної патології далеко не така висока, як прийнято вважати, а ймовірність розвитку рецидиву становить від 15 до 30%. Отже, динамічне спостереження і настороженість фахівців у віддаленому післяопераційному періоді відіграє вагомую роль в ранньому виявленні можливих рецидивів захворювання і вторинної профілактики раку ендометрія.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрію, абляція ендометрія, резекція ендометрія, рак ендометрія, рецидив.

С внедрением в гинекологическую практику гистерорезектоскопических технологий стало возможным выполнение органосохраняющих операций – абляции эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия (ГПЭ). По данным разных авторов эффективность этой операции составляет 70–98%, а процент рецидива чрезвычайно мал 7-10%. При этом вероятность развития рака эндометрия после гистерорезектоскопии составляет 0,4-1,3% [1, 2, 4]. В то же время в последние годы в литературе появились сообщения о возможности регенерации эндометрия после проведенной абляции [5, 7]. Это явление получило название "синдрома трубных углов", так как рост ткани эндометрия в подавляющем большинстве случаев отмечают именно в этой области, т.е. из устьев и, возможно, интерстициальных отделов маточных труб, что чрезвычайно важно, учитывая возможность развития злокачественной трансформации участков эндометрия, изолированных за счет внутриматочных синехий.

Отсутствие 100% эффективности абляции эндометрия, выражающейся в сохранении ткани эндометрия, требует изучения строения, патоморфологических особенностей и возможностей клинических методов диагностики патологических процессов ИОМТ для уточнения критериев отбора больных, подлежащих абляции слизистой оболочки матки. На сегодняшний день считается, что величина матки более 7 нед, глубокие трубные углы матки, сопутствующий аденомиоз I степени, миома матки, возраст моложе 50 лет,

железистые и аденоматозные полипы, железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия в области устьев маточных труб, патологические процессы в интерстициальных отделах маточных труб являются факторами, снижающими эффективность проводимого гистерорезектоскопического лечения [3, 6].

Внедрение гистерорезектоскопической абляции, широко и эффективно применяемой в гинекологической практике для лечения доброкачественных заболеваний эндометрия, позволило применить этот метод для лечения начального рака эндометрия. Под термином «абляция» подразумевают любой вид деструкции эндометрия с полным уничтожением его базального слоя и подлежащего миометрия на глубину 3-4 мм и более.

Абляция эндометрия приводит к возникновению аменореи и гипоменореи у 83-86% пациенток. Однако, по мере увеличения периода наблюдения за пациентками после абляции эндометрия существует возможность регенерации слизистой оболочки тела матки с возобновлением менометроррагии, возникновением рецидивов полипов эндометрия. При анализе результатов лечения после абляции показано, что с увеличением времени после операции результаты ухудшаются, увеличивается число рецидивов маточных кровотечений, увеличивается возможность регенерации эндометрия [1, 2].

Отсутствие эффекта от абляции эндометрия, а именно циклические и ациклические маточные кровотечения, обусловленные регенерацией эндометрия, проявляется через 6 месяцев после проведения этой процедуры и наблюдается в течение первых двух лет. На сегодняшний день проблема возникновения рака тела матки является одной из самых актуальных в онкогинекологии.

Рак тела матки (рак эндометрия, РЭ) является самым распространенным типом гинекологического рака и четвертым по частоте возникновения у женщин. РЭ составляет 95% всех случаев злокачественных опухолей матки. Аденокарцинома эндометрия может возникать как у репродуктивном и пременопаузальном (25%) так и в постменопаузальном возрасте (75%) [5].

Общее количество случаев РЭ в 2013 году в Украине составило 7.777. Заболеваемость РЭ была на уровне 33.8 на 100.000 женщин. Общее количество умерших от РЭ в 2013 году - 2.028. Не прожили 1 года из числа впервые заболевших в 2013 г. 11.7%.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Украины в 2013 году рак тела матки занимает 4-е место - 9,0%. В структуре смертности от злокачественных новообразований женского населения Украины 2013 году - 7 место (5,6%). Средний возраст больных составил приблизительно 55 лет.

Первый клинический случай – яркий пример возникновения рака тела матки после проведенной гистерорезектоскопической абляции эндометрия за 6 лет до этого.

Пациентка А. 54 лет, обратилась в поликлиническое отделение Одесского областного онкологического диспансера в феврале 2017 года с жалобами на периодические боли внизу живота тянущего характера, усиливающиеся при физической нагрузке, периодические кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе. Из семейного анамнеза известно, что у отца был рак поджелудочной железы. Подробный гинекологический анамнез показал, что женщина в прошлом лечила хронический двусторонний аднексит с 24 лет, а в 1988 г. и 1991 г. перенесла кесарево сечение. Кроме того, выяснилось, что 21.12.2006 пациентке выполнено лечебно-диагностическое выскабливание в связи с установленным диагнозом - полип эндометрия. Гистологическое заключение: смешанная форма железисто-полипозной гиперплазии эндометрия, железисто-полипозный полип цервикального канала, а в 2010 году – обнаружен рецидив полипов, в связи с чем был установлен диагноз: полип эндометрия, рецидивирующий. Больной была произведена гистероскопия, резекция эндометрия с последующим назначением гормонотерапии (Депо-Провера).

В июле 2016 г., когда впервые появились и стали нарастать вышеуказанные жалобы, пациентка обратилась в женскую консультацию по месту жительства, после чего была направлена в амбулаторно-поликлиническое отделение Одесского областного онкологического диспансера, где при дообследовании установлен диагноз: Подозрение на рак эндометрия. Женщине было рекомендовано фракционное диагностическое выскабливание матки по месту жительства. В связи с прекращением кровянистых выделений больная за медицинской помощью по месту жительства не обратилась. Однако в феврале 2017 года в связи с возобновлением жалоб обратилась в ЦРБ, где 15.02.2017г. было

произведено фракционное лечебно-диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки и цервикального канала. Гистологическое заключение №2880-826/17: в соскобе из полости матки фрагменты низкодифференцированной (G3) АК серозно-папиллярного строения. Данные дополнительных методов исследования подтвердили предварительный диагноз и помогли установить стадию заболевания:

1) УЗИ органов малого таза и брюшной полости от 27.01.17г.: Печень по СКЛ 134 мм, паренхима с незначительным фиброзом, без объемных образований. Холедох не расширен. Желчный пузырь 60x30 мм, грушевидной формы. Почки не увеличены, в типичном месте. ЧЛС не расширена, корковый слой однородной эхоструктуры, без объемных образований. Мочевой пузырь с ровными контурами, содержимое однородное, эхонегативное. Матка 64x48x56 мм. Отклонено кпереди, контур четкий. М-эхо до 3-6 мм, линейное, структура неоднородная. Яичники не увеличены, без объемных образований. Шейка матки 20 на 23 мм с фиброзом. Эхотени патологических подвздошных не визуализируются;

2) Рентгенография органов грудной клетки: Органы грудной клетки без патологических теней. Корни структурны, синусы свободны. Сердечная тень – б/о;

3) Консультация уролога: Признаков инвазии в слизистой мочевого пузыря не выявлено.

На основании клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также результата гистологического исследования больной установлен следующий диагноз: Cr corporis uteri. IV. T1bNxMoG3. Кл. гр. Па. После проведения консилиума с участием радиолога, химиотерапевта и онкогинеколога, 28.02.2017г. больной была выполнена операция: нижнесрединная лапаротомия. Экстирпация матки с придатками. Резекция большого сальника. Дренирование брюшной полости. Послеоперационное гистологическое исследование: первично-множественная синхронная опухоль тела матки в виде: 1) G2 эндометриальной АК серозно-папиллярного строения, с диффузным замещением эндометрия и с глубиной инвазии в миометрий до ½ толщины стенки матки; 2) узловые фибролейомиомы тела матки с наличием в одном из узлов клеточного варианта строения, с малигнизацией в виде G1 лейомио-Sa, с умеренно выраженной митотической активностью. Хронический атрофический эрозивный кистозный цервицит. В яичниках – рубцовые тела, очаговый гипертекоз. Атрофия и склероз маточных труб. В сальнике - острые циркуляторные расстройства, гиперплазия мезотелия. Таким образом, заключительный клинический диагноз был следующим: первично-множественный синхронный Cr: 1) Cr corporis uteri. St IV. pT1bN0MOG2. Состояние после операции; 2) Sa uteri St I. Состояние после операции. Кл.гр. II. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной был показан курс послеоперационной лучевой терапии. На сегодняшний день пациентка находится под динамическим мониторингом и диспансерным наблюдением в Одесском областном онкологическом диспансере.

Во втором клиническом случае пациентка И., в возрасте 68 лет, поступила в онкогинекологическое отделение ООД в апреле 2017 года с жалобами на периодические кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе, боли внизу живота и пояснично-крестцовой области схваткообразного характера. В ходе подробного опроса пациентки, из семейного анамнеза стало известно, что у матери и бабашки был рак эндометрия. Из гинекологического анамнеза - хронический сальпингооофорит. Больная рассказала, что в 2012 г. по месту жительства была выполнена гистерорезектоскопическая абляция эндометрия в связи с установленным диагнозом рецидивирующий- полип эндометрия. Метроррагия. Гистологическое заключение: смешанная форма железисто-полипозной гиперплазии эндометрия. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2 степени, II стадия. Риск 3. Дислипидемия. Ожирение 1 степени.

После дообследования, больной в онкогинекологическом отделении было выполнено фракционное выскабливание матки. Гистологическое заключение № 4417-196: в цервикальном канале – хронический цервицит, в полости матки – G2-3 аденокарцинома эндометрия.

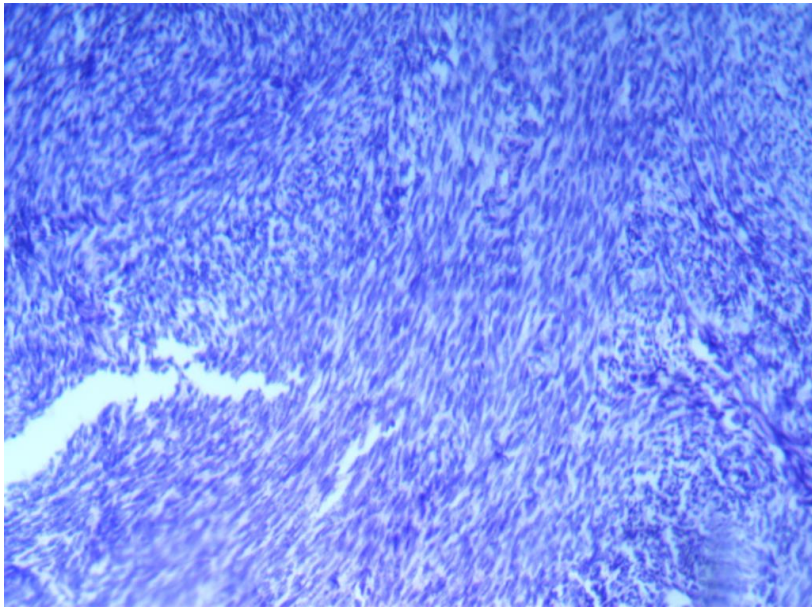


Рис.1 Микропрепарат. Лейомиосаркома на фоне рака эндометрия.

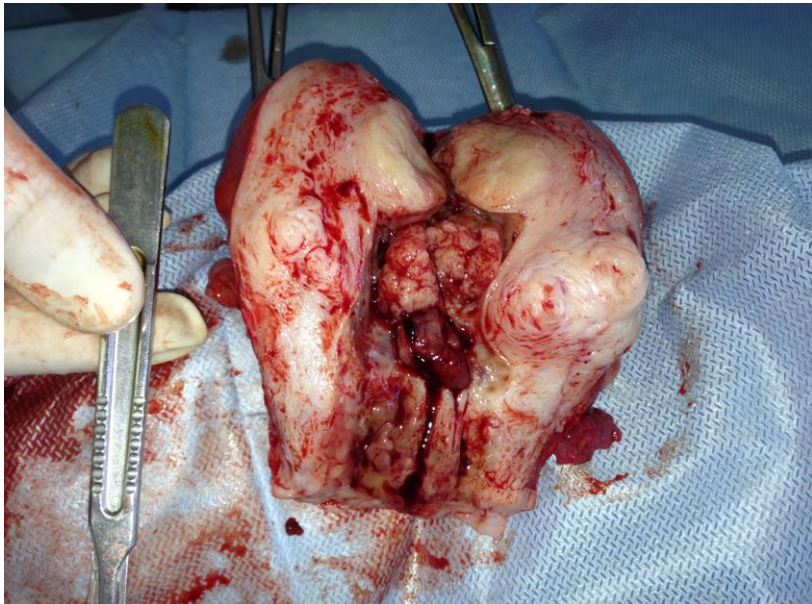


Рис. 2. Удаленные матки с придатками пациентки А.

Данные дополнительных методов исследования: 1) УЗИ органов малого таза и брюшной полости: Печень по СКЛ 128 мм. Холедох не расширен. Желчный пузырь 64x27 мм, грушевидной формы. Почки не увеличены, в типичном месте. ЧЛС не расширена, корковый слой однородной эхоструктуры, без объемных образований. Мочевой пузырь с ровными контурами, содержимое однородное, эхонегативное. Матка 69x52x60 мм. Отклонено кпереди, контур четкий. М-эхо до 3-7 мм, линейное, структура неоднородная. Яичники не увеличены, без объемных образований; 2) Рентгенография органов грудной клетки: Органы грудной клетки без патологических теней. Корни структурны, синусы свободны. Сердечная тень – б/о; 3) Консультация уролога: Признаков инвазии в слизистой мочевого пузыря не выявлено.

На основании клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных, а также результата гистологического исследования больной установлен следующий

диагноз: Cr corporis uteri. IB. T1bNxMoG2. Кл. гр. Па.

15.06.2017 больной была выполнена операция: нижнесрединная лапаротомия. Экстирпация матки с придатками. Резекция большого сальника. Дренирование брюшной полости. Послеоперационное гистологическое исследование: G2-3 эндометриальная аденокарцинома полиповидный вариант 2,0 см в поперечнике в области одного из углов и дна тела матки с прорастанием в миометрий до  $\frac{1}{2}$  толщины стенки, на фоне атрофичного эндометрия, с кистозной трансформацией желез. В стенке цервикального канала и придатках – признаков опухолевого роста нет. Хронический атрофический цервицит. Очаговый гипертекоз яичников. Атрофия и склероз маточных труб.

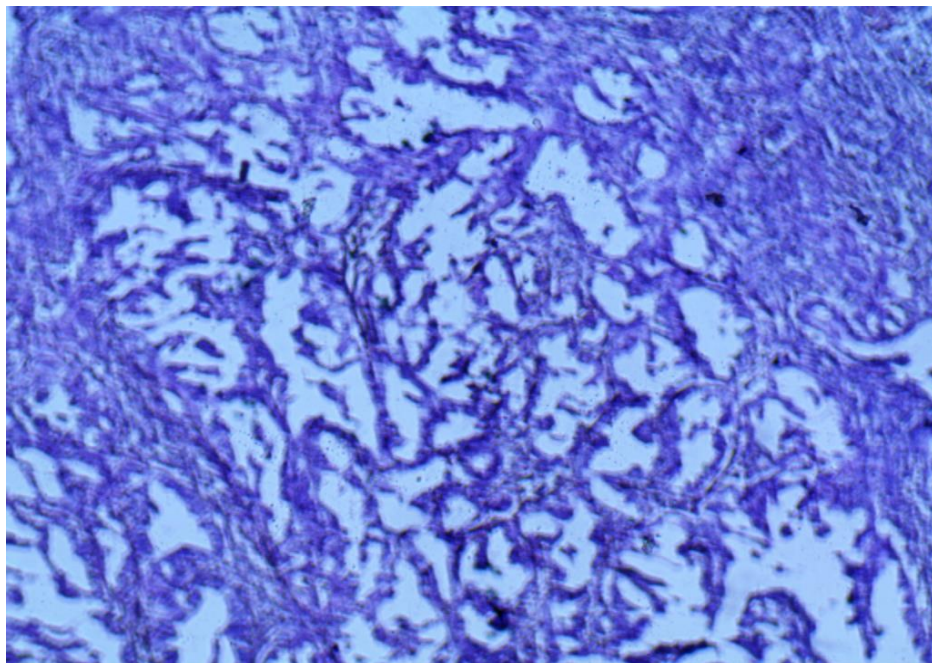


Рис. 3. Микропрепарат. Аденокарцинома эндометрия

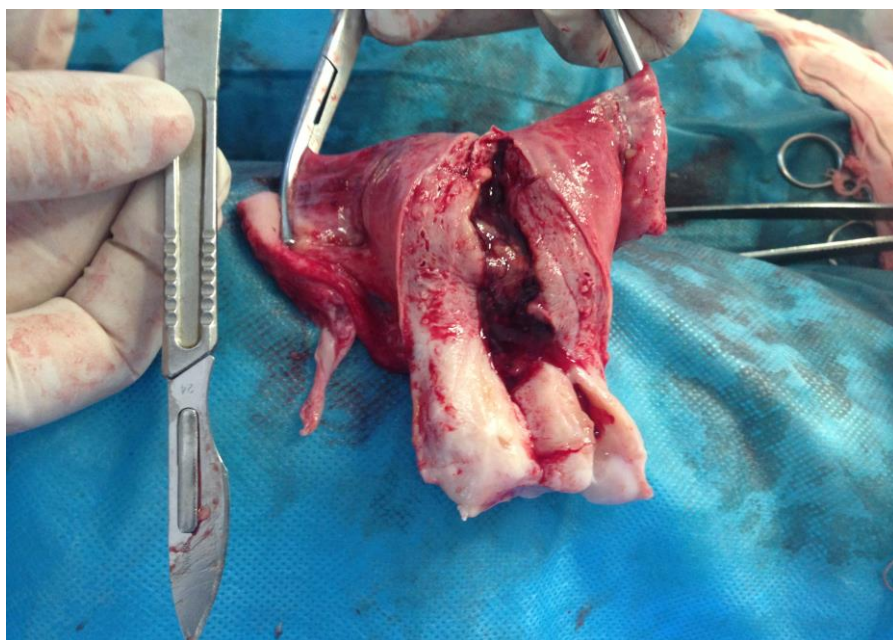


Рис. 4. Макропрепарат. Удаленные матки придатками пациентки И.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что все клинические случаи свидетельствуют о высокой вероятности развития рецидива после гистерорезектоскопической абляции эндометрия в виде рака тела матки. При этом, вероятность такого рецидива намного выше, чем ее принято считать. Следовательно, эффективность данной процедуры далеко не так высока, а вероятность развития рецидива составляет от 15 до 30%. Поэтому динамическое наблюдение настороженность специалистов в отдаленном послеоперационном периоде играет весомую роль в раннем выявлении возможных рецидивов заболевания.

**Литература:**

1. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. В кн.: Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней, под ред. В.И.Кулакова, Л.В.Адамян. М., 2000; 484–500.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.: ил.
3. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология. В двух книгах. – К.: Здоров'я, 2001. – 820 с., ил.
4. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Акушерство та гінекологія. - К.: Здоров'я, 1996. - 240 с.
5. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. Посібник. – Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2002. – 308с.
6. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.
7. Серов В.Н., Табакман Ю.Ю. Проблемы пери- и постменопаузального периода. Материалы симпозиума. М., 1996; 68–71.

Работа поступила в редакцию 23.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.895.8-06:616.89-008.454]-055.1-085.851

*К. О. Стаханов*

## **ІНДИВІДУАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З ПОСТШИЗОФРЕНІЧНОЮ ДЕПРЕСІЄЮ**

Одеський національний медичний університет, Україна

**Summary.** Stakhanov K. O. **INDIVIDUAL-PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MEN AND WOMEN WITH POST-SCHIZOPHRENIC DEPRESSION (PSD).** – *Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: [stahanovkirill@gmail.com](mailto:stahanovkirill@gmail.com).* Currently, there are difficulties associated with differential diagnosis between schizophrenia and PSD, but it is known that the presence on the latter requires the introduction of specific measures of medical and social support for this category on patients, including the issues of adaptation and rehabilitation, improving the patients' under examination quality of life and social functioning. Therefore, complex psychodiagnosis is an important stage in the program for helping persons with PSD. 173 patients with PSD (68 men and 73 women) were examined. Defective individual psychological characteristics that negatively affect the social adaptation of patients and worse their quality of life were identified. Allocated characteristics will

become targets of psycho-correction interventions which will be used within the frame work of complex medical and psychological support.

**Key words:** post-schizophrenic depression, psychodiagnosis, individual psychological characteristics.

**Реферат.** Стаханов К. О. **ИНДИВИДУАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ПОСТШИЗОФРЕНИЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИЕЙ.** В настоящее время существуют сложности, связанные с дифференциальной диагностикой между шизофренией и постшизофренической депрессией, однако известно, что наличие последней требует внедрения специфических мероприятий медико-социального сопровождения данной категории больных, включая вопросы адаптации и реабилитации пациентов, повышения качества их жизни и социального функционирования. Поэтому комплексная психодиагностика является важным этапом программы помощи лицам с постшизофренической депрессией. В ходе работы было обследовано 173 больных постшизофренической депрессией (68 мужчин и 73 женщины). Определены дезадаптивные индивидуально-психологические характеристики, которые негативно влияют на социальную адаптацию пациентов и снижают их качество жизни. Выделенные характеристики в дальнейшем станут мишенями психокоррекционных вмешательств, которые будут использоваться в рамках комплексного медико-психологического сопровождения.

**Ключевые слова:** постшизофреническая депрессия, психодиагностика, индивидуально-психологические характеристики.

**Резюме.** Стаханов К. О. **ИНДИВИДУАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З ПОСТШИЗОФРЕНІЧНОЮ ДЕПРЕСІЄЮ.** В наш час існують складнощі, пов'язані з диференційною діагностикою між шизофренією та постшизофренічною депресією (ПШД), проте відомо, що наявність останньої потребує впровадження специфічних заходів медико-соціального супроводу даної категорії хворих, включаючи питання адаптації та реабілітації пацієнтів, підвищення якості їх життя та соціального функціонування. Тому комплексна психодіагностика є важливим етапом програми допомоги особам з ПШД. В ході дослідження було обстежено 173 хворих на ПШД (68 чоловіків та 73 жінки). Визначено дезадаптивні індивідуально-психологічні характеристики, які негативно впливають на соціальну адаптацію пацієнтів та знижують їх якість життя. Виділені характеристики в подальшому стануть мішенями психокорекційних втручань, які використовуватимуться в межах комплексного медико-психологічного супроводу.

**Ключові слова:** постшизофренічна депресія, психодіагностика, індивідуально-психологічні характеристики.

**Вступ.** Дані про поширеність депресій при шизофренії в літературі досить суперечливі: за результатами досліджень, проведених різними авторами, коморбідні депресії зустрічаються у 10-70 % пацієнтів зі встановленим діагнозом шизофренія [1]. Серед категорії пацієнтів з ПШД відмічається підвищений ризик самогубства, зниження тривалості життя, ймовірність рецидиву гострого психозу, зниження адаптивних можливостей, рівня соціального функціонування [3]. Серед соціальних проблем, з якими стикаються хворі на шизофренію – безробіття, низький матеріальний рівень, відсутність житла [7].

В Україні та інших країнах світу діагноз «Постшизофренічна депресія» медичні працівники не часто використовують, залишаючись в рубриці «Шизофренія». В зв'язку з цим виникає питання про диференційну діагностику між шизофренією та депресивним розладом, як необхідну умову для впровадження специфічних заходів медико-соціального супроводу даної категорії хворих, включаючи питання адаптації та реабілітації пацієнтів, підвищення якості їх життя та соціального функціонування [9].

**Контингенти та методи дослідження.** Дослідження проходило на протязі 2011-2017 р. р. на базі КУ «Одеський обласний медичний центр психічного здоров'я».

Критеріями включення до груп дослідження були:

- встановлений діагноз постшизофренічної депресії (F 20.4) [12];
  - термін захворювання від встановлення діагнозу більше ніж один рік;
  - відібрані для дослідження хворі мали досвід лікування два та більше разів;
  - хворі усвідомлювали зміст пропонованих методик, були в змозі їх виконати;
  - не мали коморбідних важких соматичних захворювань;
  - мали принаймні одного родича, який був зацікавлений в участі у запропонованій лікувально-реабілітаційній програмі;
  - свідомо надали письмову згоду на проведення дослідження.
- Критеріями виключення з дослідження були наступні:
- вперше діагностований психотичний епізод;
  - пацієнт мав інший виражений соматичний або психіатричний діагноз в стадії загострення;
  - хворий не мав родини або близьких родичів;
  - пацієнт мав виразний когнітивно-вольовий дефект, який заважав йому в достатній мірі слідувати інструкціям запропонованих методик;
  - відмова самого хворого або задіяного в дослідженні його родича, на будь-якому з етапів дослідження;
  - невідповідність будь-якому з критеріїв включення до дослідження.

На основі вищенаведених критеріїв, до участі було включено 141 хворих на ПШД (32 особи було виключено з подальшого дослідження). Всі обстежувані були розділені на дві групи за гендерною ознакою: 68 чоловіків склали першу групу (Г1), а 73 жінки – другу групу (Г2). Умови проведення роботи відповідали загальноприйнятим нормам етики та моралі, вимогам дотримання прав людини, особистісних інтересів всіх учасників дослідження. Хворі та їх родичі були ознайомлені з темою, метою та методами даного дослідження.

Методи дослідження, які використовувались в дослідженні: теоретичний, соціально-демографічний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, катамнестичний, статистичний.

Психодіагностичне дослідження хворих включало: шкалу HADS/HARS, для вивчення психоемоційних особливостей пацієнтів з ПШД; опитувальник Басса-Дарки. Для вивчення соціально-психологічних особливостей використовували: опитувальник вольового самоконтролю — ВСК (Зверков А. Г., Эйдеман Е. В.), опитувальник суїцидального ризику (в модифікації Т. Н. Разуваєвої). Когнітивна сфера оцінювалась за допомогою методик: «10 слів» за А. Р. Лурією (1995), «Коректурна проба» Б. Бурдона (1995) та метод піктограм. Дослідження якості життя пацієнтів проводилось за допомогою методики Mezzich, Coher, Rupezer, Liu&Yoon (1999) [13].

**Результати дослідження, їх обговорення.** Серед психоемоційних особливостей пацієнтів з ПШД вивчали рівень тривоги та депресії, також агресивні тенденції.

Дані, отримані за тестом «Госпітальна шкала тривоги та депресії» наведено в табл. 1. Таблиця 1

Розподіл досліджених за рівнем тривоги та депресії (n, %)

Рівень	Г1 (n=68)		Г2 (n=73)	
	n	%	n	%
<b>Рівень тривоги (HARS)</b>				
високий рівень	29	42,65	41	56,16
середній рівень	31	45,59	27	36,99
низький рівень	8	11,76	5	6,85
<b>Рівень депресії (HADS)</b>				
високий рівень	42	61,76	39	53,42
середній рівень	26	38,24	34	46,58
низький рівень	0	0,00	0	0,00

Як свідчать дані, що наведені на табл. 1, серед чоловіків та жінок з ПШД переважали особи з середні та високим рівнем тривоги (Г1 – 88, 24 %; Г2 – 93,15 %). При цьому осіб з високим рівнем тривожності було більше серед жінок, у порівнянні з групою чоловіків ( $p \leq 0,05$ ). Зважаючи на діагноз досліджених, природньо, що за результатами тесту, серед них

не було осіб без ознак депресії. Більшість пацієнтів, як Г1, так і Г2 мали високий рівень депресії (Г1 – 61,76 %; Г2 – 53,42 %), при цьому серед осіб з високим рівнем депресії достовірна більшість були представниками чоловічої статі ( $p \leq 0,05$ ).

Додатково для дослідження депресивних тенденцій у досліджених використовували шкалу депресії А. Бека (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл досліджених за рівнем депресії (тест Бека) (n, %)

Рівень депресії	Г1 (n=68)		Г2 (n=73)	
	N	%	N	%
відсутність депресивних симптомів	0	0,00	0	0,00
легка депресія	5	7,35	6	8,22
субдепресивний стан	25	36,77	32	43,84
Депресивний стан	38	55,88	35	47,94

За допомогою методики А. Бека, дані якої наведені в таблиці 3.3, також не виявлено осіб без проявів депресії. Більшість пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі мали ознаки депресивного або субдепресивного стану (Г1 – 92,65 %; Г2 - 91,78 %).

Надалі вивчали наявність агресивних тенденцій у пацієнтів з ПШД (табл.3).

Таблиця 3

Структура і вираженість форм агресивної поведінки у обстежених (середні бали)

Форми агресивної поведінки	Середній бал	
	Г1 (n=68)	Г2 (n=73)
фізична агресія	56,4↑	46,2*
Вербальна агресія	62,9↑	54,0↑
непряма агресія	66,1↑↑	58,7↑↑
негативізм	73,6↑↑	65,4↑↑
роздратування	85,3↑↑	83,9↑↑
підозрілість	82,5↑↑	74,2↑↑
образа	61,8↑↑	72,5↑↑*
почуття провини	69,4↑↑	81,3↑↑*

*Примітки:* ↑↑ – високий рівень, ↑ – підвищений рівень.

\* – різниця між групами є достовірною,  $p \leq 0,05$ .

Майже за всіма шкалами опитувальника в групах Г1 та Г2 отримано високі або підвищені значення. Найвищі значення в групі чоловіків отримано за шкалами роздратування (85,3 бала), підозрілості (82,5 бала) та негативізму (73, 6 бала); в групах жінок – за шкалами роздратування (83,9 бала), почуття провини (81,3 бала), підозрілості (74,2 бала) та образи (72,5 бала). Чоловіки достовірно частіше, у порівнянні з жінками, використовували фізичну агресію ( $p \leq 0,05$ ). Жінки частіше, порівняно з чоловіками, почували образу та мали почуття провини ( $p \leq 0,05$ ). Взагалі дослідження виявляє тенденцію до придушення прямого прояву агресії у вербальній або фізичній формі та схильність до використання проявів непрямої агресії, що може призводити до виникнення ауто агресивних тенденцій, в тому числі, суїцидальних думок та намірів.

Таким чином, проведене дослідження психоемоційних особливостей виявляє у досліджених чоловіків та жінок з ПШД підвищений рівень тривоги та депресії у сполученні з проявами непрямої агресії, що дозволяє віднести пацієнтів з ПШД до групи ризику щодо проявів суїцидальної поведінки та свідчить про необхідність організації постійного медико-психологічного супроводу з метою профілактики аутоагресивних дій серед даного контингенту.

Далі, серед індивідуально-психологічних особливостей пацієнтів з ПШД вивчали когнітивні характеристики: особливості уваги, пам'яті, мислення.

Дослідження особливостей запам'ятовування було здійснено за допомогою методики «10 слів» А. Р. Лурії. Висновки були зроблені на основі побудови кривих запам'ятовування, а усі отримані результати дослідження зображені на рис. 1

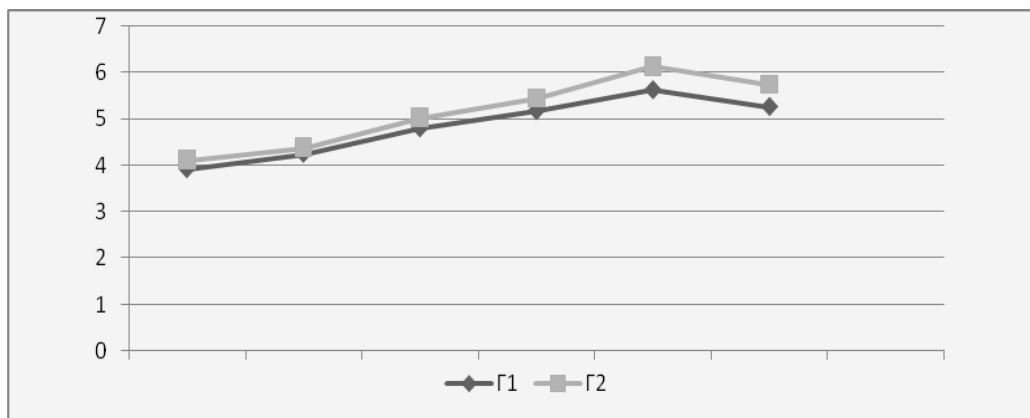


Рис. 1. Крива запам'ятовування 10 слів за тестом А. Р. Лурії в досліджених групах чоловіків та жінок з ПШД

Середні значення (зі стандартною похибкою середнього) кількості відтворених слів у чоловіків з ПШД при першому пред'явленні склали 5,06±0,12, при другому – 6,01±0,11, при третьому – 6,87±0,10, при четвертому – 7,03±0,11, при п'ятому – 6,78±0,11, при шостому – 6,36±0,16, при сьомому – 6,07±0,13. Середні значення (зі стандартною похибкою середнього) кількості відтворених слів у хворих на ПШД жінок при першому пред'явленні склали 5,06±0,16, при другому – 6,01±0,12, при третьому – 6,74±0,10, при четвертому – 7,05±0,11, при п'ятому – 6,63±0,13, при шостому – 6,52±0,13, при сьомому – 6,02±0,12.

Крива запам'ятовування у осіб обох груп, хворих на ПШД спочатку збільшувалася, а потім спадала вниз, що свідчило про виснажуваність уваги, астенію та зниження ефективності запам'ятовування вербального матеріалу. Достовірної різниці між групами Г1 та Г2, за даними тесту «10 слів» А. Р. Лурія не відмічалось ( $p > 0,05$ ).

За допомогою методики «Коректурна проба» було досліджено такі параметри уваги, як стійкість, концентрація, розподіл і переключення уваги (табл. 4).

Таблиця 4

Розподіл досліджених за особливостями уваги (n,%)

Параметри уваги	Рівень	Г1 (n=68)		Г2 (n=73)	
		n	%	n	%
Стійкість	Низький	43	63,24	51	69,86
	Середній	25	36,76	22	30,14
	Високий	0	0,00	0	0,00
концентрація	Низький	44	64,71	55	75,34
	Середній	24	35,29	18	24,66
	Високий	0	0,00	0	0,00
Розподіл	Низький	51	75,00	53	72,60
	Середній	17	25,00	20	27,40
	Високий	0	0,00	0	0,00
переключення	Низький	42	61,76	44	60,27
	Середній	26	38,24	29	39,73
	Високий	0	0,00	0	0,00

За результатами вивчення параметрів уваги у всіх пацієнтів з ПШД виявлено зниження показників уваги. Так, зниження стійкості уваги визначено у 63,24 % чоловіків Г1 та 69,86 % жінок Г2; порушення концентрації уваги спостерігались у 64,71 % хворих Г1 та 75,34 % пацієнок Г2; зниження можливостей розподілу уваги характеризувало 75,00 % чоловіків Г1 та 72,60 % досліджуваних Г2; низький рівень переключення уваги зустрічався у 61,76 % хворих Г1 та 60,27 % пацієнтів Г2.

За даними методики «Піктограма» визначено характерний шизофренічний симптомо

комплекс, який включає в себе: недостатнє або спотворене розуміння сенсу завдання (15,60 % досліджуваних Г1 та 18, 23 % пацієток Г2) – при цьому хворі часто трактували дослідження відповідно до змісту своїх зверх цінних ідей; зниження числа адекватних образів (47, 47 % досліджуваних Г1 та 41,38 % жінок Г2) – при цьому визначались три типи неадекватних образів: неадекватні за змістом (Г1 – 37, 24 %; Г2 – 32,62 %); неадекватні за процесом структурування (Г1 – 29,83 %; Г2 – 31,43 %) – що було обумовлено порушенням динаміки психічних процесів; неадекватні за суб'єктивною значущістю і (Г1 – 27,65 %; Г2 – 29,64 %) – при цьому спостерігалась надмірна егоцентричність образів, або їх холодність, формальність, відчуженість; зниження числа стандартних образів (Г1 – 43, 23 %; Г2 – 39,63 %); наявність персеверативних тенденцій малюнків ( Г1 – 25, 18 %; Г2 – 28,32 %).

Також було проведено аналіз гендерних особливостей піктограм. У більшості чоловіків (67, 32%) простежується збільшення числа атрибутивних образів, які є економічними у відношенні образотворчих засобів. Також досить часто зустрічаються конкретні образи (23,38 %), загальна властивість цих образів – їх відповідність конкретній ситуації. Водночас у жінок спостерігалось більше метафоричних (53,32 %) та графічних (46,32 %) образів (різниця між Г1 та Г2 є достовірною,  $p < 0,05$ ).

Важливим критерієм якості життя є рівень соціального функціонування пацієнтів з ПШД. Тому в рамках дослідження вивчали особливості соціальної адаптації хворих.

Вивчали рівень вольової саморегуляції, під яким розуміли міру оволодіння власною поведінкою в різних ситуаціях, здатність свідомо керувати власними діями, станами і спонуканнями. Дані наведено у табл. 5.

Таблиця 5

Опитувальник ВСК (середній бал)

Шкали	Г1 (n=68)	Г2 (n=73)
Загальна (В)	6,5	6,8
Наполегливість (Н)	3,9	3,7
Самовладання (С)	2,4	2,6

Як свідчать дані, наведені в таблиці, середні бали за всіма шкалами опитувальника ВСК були низькими (Г1 – 6,5 бала, Г2 – 6,8 бала). Низький бал за загальною шкалою вольової саморегуляції спостерігався у людей чутливих, емоційно нестійких, ранимих, невпевнених у собі. Рефлексивність у них була невисокою, а загальний фон активності, як правило, зниженим. Їм властива імпульсивність і нестійкість намірів.

Субшкала «наполегливість» характеризує силу намірів людини – її прагнення до завершення розпочатої справи. Низькі значення за даною шкалою (Г1 – 3,9 бала, Г2 – 3,7 бала) свідчили про підвищену лабільність, невпевненість, імпульсивність, що може призводити до непослідовності поведінки. Знижений фон активності і працездатності, як правило, компенсувався у таких осіб підвищеною чутливістю, гнучкістю, винахідливістю, а також тенденцією до вільного трактуванні соціальних норм.

Субшкала «самовладання» відображає рівень довільного контролю емоційних реакцій і станів. Низькі бали, отримані за шкалою, характеризують досліджених як схильних до спонтанності та імпульсивності у поведінці в поєднанні з високою уразливістю.

Як вже вказувалось раніше, для пацієнтів з ПШД існує ризик реалізації аутоагресивних тенденцій у вигляді суїцидальної поведінки. Тому на психодіагностичному етапі дослідженням було запропоновано опитувальник суїцидального ризику (в модифікації Т.Н. Разуваєвої) для визначення ризику реалізації суїцидальних намірів. Дані наведено в табл. 6.

По кожному субшкальному діагностичному концепту опитувальника суїцидального ризику було підраховано загальний бал, з метою визначення рівня сформованості суїцидальних намірів і конкретних факторів суїцидального ризику.

За даними, наведеними на табл. 6, у чоловіків з ПШД ризик суїцидальної поведінки найчастіше був пов'язаний з факторами «соціальний песимізм» (5,9 бала), «неспроможність» (5,6 бала), «часова перспектива» (5,5 бала), «афективність» (5, 2 бала).

Розподіл досліджених за ступенем ризику суїцидальної поведінки (середні бали)

Шкали	Г1 (n=68)	Г2 (n=73)
Демонстративність	3,0	5,3
Афективність	5,2	5,0
Унікальність	2,3	2,7
Неспроможність	5,6	4,1
Соціальний песимізм	5,9	3,8
Злам культурних бар'єрів	2,8	1,7
Максималізм	4,6	2,4
Часова перспектива	5,5	3,2
Антисуїцидальний фактор	2,1	3,3

Соціальний песимізм – це фактор, що полягає в негативній концепції навколишнього світу. Світ сприймається такими особами як ворожий, не відповідає уявленням про нормальні або задовільні відносини з оточуючими. Соціальний песимізм тісно пов'язаний з екстрапунітивним стилем каузальної атрибуції.

Сутність фактору неспроможність – негативна концепція власної особистості, почуття власної неспроможності, некомпетентності, непотрібності. Неспроможність відображає інтрапунітивний радикал. Високі показники за фактором тимчасової перспективи, отримані в групі чоловіків з ПШД свідчать про неможливість конструктивного планування майбутнього.

Високі значення за фактором афективності були притаманними як жінкам з ПШД, так і чоловікам. Даний фактор свідчить про домінування емоцій над інтелектуальним контролем при оцінюванні ситуації, готовність реагувати на психотравматичну ситуацію безпосередньо емоційно. В крайньому варіанті може відбуватись афективна блокада інтелекту.

У жінок ризик суїцидальної поведінки був достовірно меншим, у порівнянні з чоловіками, про що свідчили і низькі значення за більшістю шкал опитувальника, а також вищий (порівняно з Г1) показник за антисуїцидальним фактором ( $p \leq 0,05$ ).

Суїцидальний ризик у жінок з ПШД здебільшого був пов'язаний з факторами «демонстративність» (5,3 бала) та «афективність» (5,0 бала).

Поведінкові прояви пов'язані з фактором «демонстративність» – це бажання привернути увагу оточуючих до власних негараздів, намагання домогтися співчуття і розуміння. На зовнішньому плані така поведінка може виглядати як «шантаж», «істероїдне підкреслювання труднощів», демонстративна суїцидальна поведінка.

Таким чином, підвищення значень за деякими шкалами опитувальника при поєднанні з високими значеннями за антисуїцидальним фактором свідчить про ризик реалізації суїцидальних намірів серед контингенту осіб з ПШД чоловічої та жіночої статі.

Важливим критерієм ефективності/неефективності наданої допомоги є зміни показників якості життя пацієнтів, тому на етапі психодіагностики використовували опитувальник якості життя (табл. 7).

Таблиця 7

Показники якості життя пацієнтів з ПШД (сер. бал)

Шкали	Г1 (n=68)	Г2 (n=73)
фізичне благополуччя	4,9	4,3
психологічне/емоційне благополуччя	4,5	4,0
самообслуговування та незалежність в діях	5,0	4,4
Працездатність	4,8	4,5
міжособистісна взаємодія	4,6	4,1
соціо-емоційна підтримка	4,2	3,8
громадська та службова підтримка	3,9	3,6
Самореалізація	3,4	3,0
духовна реалізація	3,2	2,9
загальне сприйняття якості життя	3,8	3,5

Як свідчать дані, наведені в таблиці, показники якості життя в цілому знаходились в діапазоні середніх значень. Найнижчі бали як у чоловіків, так і у жінок з ПШД, були пов'язані з факторами «громадська та службова підтримка» (Г1 – 3,9 бала, Г2 – 3,6 бала), «самореалізація» (Г1 – 3,4 бала, Г2 – 3,0 бала), «духовна реалізація» (Г1 – 3,2 бала, Г2 – 2,9 бала), «загальне сприйняття якості життя» (Г1 – 3,8 бала, Г2 – 3,5 бала). При цьому пацієнти відмічали, що мають проблеми з професійною реалізацією в зв'язку з наявністю діагнозу, не відчують підтримки з боку суспільства, постійно стикаються з нетолерантністю та стигматизацією в громаді, що негативно впливає на якість життя.

### **Висновки**

1. Визначено характерні психоемоційні особливості пацієнтів з ПШД. Серед чоловіків та жінок з ПШД переважали особи з середні та високим рівнем тривоги, при цьому осіб з високим рівнем тривожності було більше серед жінок, у порівнянні з групою чоловіків ( $p \leq 0,05$ ). Більшість пацієнтів, як Г1, так і Г2 мали високий рівень депресії, при цьому серед осіб з високим рівнем депресії достовірна більшість були представниками чоловічої статі ( $p \leq 0,05$ ). Дослідження виявляє тенденцію до придушення прямого прояву агресії у вербальній або фізичній формі та схильність до використання проявів непрямой агресії, що може призводити до виникнення аутоагресивних тенденцій, в тому числі, суїцидальних думок та намірів.

2. Серед когнітивних особливостей, притаманних хворим на ПШД, слід зазначити: виснажуваність уваги, астенію та зниження ефективності запам'ятовування вербального матеріалу, зниження концентрації, розподілу та переключення уваги, специфічні особливості мислення, характерні для шизофренічного симптомокомплексу.

3. В рамках дослідження описано специфічні соціально-психологічні особливості хворих. Показники рівня самоконтролю у пацієнтів з ПШД були низькими (Г1 – 6,5 бала, Г2 – 6,8 бала); ризик суїцидальної поведінки у жінок був достовірно меншим, у порівнянні з чоловіками ( $p \leq 0,05$ ); показники якості життя в цілому знаходились в діапазоні середніх значень: найнижчі бали як у чоловіків, так і у жінок з ПШД, були пов'язані з факторами «громадська та службова підтримка» (Г1 – 3,9 бала, Г2 – 3,6 бала), «самореалізація» (Г1 – 3,4 бала, Г2 – 3,0 бала), «духовна реалізація» (Г1 – 3,2 бала, Г2 – 2,9 бала), «загальне сприйняття якості життя» (Г1 – 3,8 бала, Г2 – 3,5 бала).

### **Література:**

1. Кожина А. М. Современные подходы к терапии депрессивных расстройств / А. М. Кожина, Е. А. Зеленская // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21. – № 4 (77). – С. 90-93.
2. Козидубова В. М. Связанные с возрастным фактором особенности патопсихологических симптомокомплексов при депрессивных состояниях различного генеза / В. М. Козидубова // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2013. – № 2. – С. 35-37.
3. Аймедов К. В. Исследование системности индивидуально-типологических особенностей личности у больных маниакально-депрессивным психозом и шизофренией (сетчато-топологическая модель психики) / К. В. Аймедов, Б. А. Лобасюк, И. О. Примачек, А. П. Савостин // Journal of Health Sciences. – 2014. – 04 (01). – Р. 427 - 440.
4. Бессмертный А. В. Особенности катамнеза внутренней картины болезни в контексте автобиографических воспоминаний у больных шизофренией / А. В. Бессмертный, И. Ф. Пирогов, С. Г. Гринвальд // Медична психологія. – 2013. – №2. – С.32-38.
5. Буздиган О. Г. Диференційовані підходи до психосоціальної реабілітації хворих на шизофренію з урахуванням клініко-функціональних гендерних особливостей / О. Г. Буздиган // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, № 4 (89). – С. 47-53.
6. Вербенко В. А. Нейрокогнітивні розлади при шизофренії: патогенез, клініка, діагностика, терапія. автореф. д-ра мед. наук.14.01.16 / В. А. Вербенко.-Укр. НДІ соц. і суд. психіатрії та наркології. – К., 2008. – 34 с.
7. Аширбеков Б. М. Социальное функционирование и качество жизни больных с постшизофреническими депрессиями / Б. М. Аширбеков // Вопросы ментальной медицины и экологии. – 2008. – Т.14. – № 1. – С. 37-53.
8. Гуменюк Л.Н. Клинико-социальная характеристика страдающих психическими расстройствами с ограниченной способностью интеграции в сообщество

(бездомные) / Л. Н. Гуменюк // Український вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 1. – С. 9-12.

9. Гурович И. Я. Выздоровление при шизофрении. Концепция «Recovery» / И. Я. Гурович, Е. Б. Любов, Я. А. Сторожакова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 7-14.

10. Маркова М. В. Психосвітня сімейна психотерапія в комплексному лікуванні хворих на параноїдну шизофренію / М.В. Маркова, А.М. Кожина // Український вісник психоневрології. – 2012. – № 3 (72). – С. 198.

11. Марута Н. А. Восстановление социального функционирования – основная цель терапии депрессии / Н. А. Марута // НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия. – 2013. – № 8 (53). – С. 16-20.

12. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями). – К.: Сфера, 2000. – 464 с.

13. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д. Я. Райгородский. – Самара: Бахрах-М, 2002. – 672 с.

### **References:**

1. Kozhina A. M., et al. Modern approaches to the therapy of depressive disorders // Ukr Herald Psychoneurol. – 2013. – Vol. 21. – № 4 (77). – P. 90 – 93 (Rus.).

2. Kozidubova VM. Age-related peculiarities of pathopsychological symptomocomplexes at depressive conditions of different genesis // Probl contin medical education and science. – 2013. – № 2. – P. 35-37 (Rus.).

3. Aymedov KV., et al. Investigation of systemacity individual-typological peculiarities of a personality in manic-depressive psychosis and schizophrenia patients (cancelled-topological model of psychic) // Journal of Health Sciences. – 2014. – 04 (01). – P. 427 – 440 (Rus.).

4. Bessmertny AV., et al. Peculiarities of catamnesis of disease inner picture in the context of autobiographical reminiscences in schizophrenia patients // Med Psychol. – 2013. – №2. – P. 32-38 (Rus.).

5. Buzdigan OG. Differentiated approaches to psycho-social rehabilitation of schizophrenia patients with taking into account of clinical-and-funcntional gender features // Ukr herald psychoneurol. – 2016. – Vol. 24, № 4 (89). – P. 47-53 (Ukr.).

6. Verbenko VA. Neurocognitive disorders at schizophrenia: pathogenesis, clinics, diagnosis, therapy: Synopsis of a doctorial thesis in medicine; spec. 14.01.16.- Kiev, 2008. – 34 p. (Ukr.)

7. Ashirbekov BM. Social functioning and quality of life of patients with post-schizophrenia depressions // Probl Mental Med Ecol. – 2008. – Vol. 14. – № 1. – P. 37-53 (Rus.).

8. Gumenuck LN. Clinical-and-social features of the persons with psychic disorders and limited possibility to integrate into society (homeless persons // Ukr J Psychoneurol. – 2008. – Vol. 16, iss. 1. – P. 9-12 (Rus.).

9. Gurovich IYA., et al. Recovery at schizophrenia. Conception «Recovery» // Soc Clin Psychiatry. – 2008. – Vol 18, № 2. – P. 7-14 (Rus.).

10. Markova MB., et al. Psychoeducational family psychotherapy in the complex treatment of paranoid schizophrenia patients // Ukr Herald Psyconeuro. – 2012. – № 3 (72). – P. 198- 203 (Rus.).

11. Maruta NA. Renewval of social functioning – the main objective of depressions' therapy // NeuroNEWS: Psychoneurol Neuropsychiatry. – 2013. – № 8 (53). – P. 16-20 (Rus.).

12. Pocket guide to ICD-10: Classification of psychic and behavioral disorders (with glossary and researches diagnostic criteria). – Kiev: Sphera, 2000. – 464 p. (Rus.)

13. Raygorodsky DYa. Practical Psychodiagnosics. Methods and Tests. –Samara: Bakhrakh-M, 2002. –672 p. (Rus.).

Работа поступила в редакцию 03.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

О. М. Носенко<sup>1</sup>, К. П. Головатюк<sup>1</sup>, В. Е. Дорошенко<sup>2</sup>, Г. В. Рутинська<sup>1</sup>

## ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ ДО СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ ЙОГО НЕАТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЯК ПРИЧИНА РОЗЛАДІВ ЖІНОЧОЇ ФЕРТИЛЬНОСТІ ТА НЕВДАЧ ГОРМОНОТЕРАПІЇ

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет Министерства здравоохранения Украины;

<sup>2</sup>Медичний центр іляа (Іляя), м. Київ.

**Summary.** Nosenko O. M., Golovatyuk K. P., Doroshenko V. E., Rutinskaya G. V. **EXPRESSION OF RECEPTORS TO STEROID HORMONES IN ENDOMETRIUM WITH ITS NON-ATYPICAL HYPERPLASIA AS THE CAUSE OF IMPAIRED WOMEN'S FERTILITY AND FAILURE OF HORMONOTHERAPY.** – *Odessa National Medical university, e-mail:office@odmu.edu.ua; Medical Centre Ilyaya, Kiev.* In non-atypical hyperplasia of endometrium (GE) in women of reproductive age in 94,4% cases infertility is observed, in 31,5% - miscarriages. The aim of the study was to assess the status of the steroid receptor expression in the endometrium with its non-atypical hyperplasia in patients with impaired fertility. 72 women with GE and fertility disorders and 30 healthy women were examined. The expression of estrogen- $\alpha$  (RE- $\alpha$ ) and progesterone (RP) receptors in the endometrium was determined by the immunohistochemical method on the day of the implantation window. It was found that at the non-atypical ET a significant increase in the expression of receptors to RE- $\alpha$  and RP in the endometrial glands is noticeably uneven in intensity and concentration, compared with the stroma, with an increase in the expression of RP. But in 27.78% of women with non-atypical GE there is a lack or traces of immune staining in the endometrial glands RE- $\alpha$  and in 15,28% - RP, in the stroma - 41,67% and 45,83% respectively. The authors conclude that the violation of the expression of RE- $\alpha$  and RP in non-atypical GE can lead to violations of decidualization, implantation and placentation, as well as failure of hormone therapy.

**Key words:** non-atypical endometrial hyperplasia, fertility disorders, receptors for estrogens- $\alpha$ , receptors for progesterone, failure of hormone therapy.

**Реферат.** Носенко Е. Н., Головатюк Е. П., Дорошенко В. Э., Рутинская А. В. **ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ ЕГО НЕАТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЙ ЖЕНСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ И НЕУДАЧ ГОРМОНОТЕРАПИИ.** При неатипической гиперплазии эндометрия (ГЭ) у женщин репродуктивного возраста в 94,4% наблюдается бесплодие, в 31,5% - невынашивание беременности. Целью исследования стала оценка состояния стероидного рецепторного статуса эндометрия при его неатипической гиперплазии у пациенток с нарушениями фертильности. Обследовано 72 женщин с ГЭ и нарушениями фертильности и 30 здоровых женщин. Проведено определение экспрессии рецепторов эстрогенов- $\alpha$  (RE- $\alpha$ ) и прогестерона (RP) в эндометрии иммуногистохимическим методом в день предполагаемого окна имплантации. Обнаружено, что при неатипической ГЭ наблюдается значимое, неравномерное по интенсивности и концентрации увеличение экспрессии рецепторов к RE- $\alpha$  и RP в железах эндометрия по сравнению со стромой, при этом преобладает повышение экспрессии RP. Но у 27,78% женщин с неатипической ГЭ наблюдается отсутствие или следы иммунного окрашивания в железах эндометрия RE- $\alpha$  и у 15,28% – RP, в строме – соответственно – у 41,67% и у 45,83%. Авторы делают вывод о том, что нарушение экспрессии RE- $\alpha$  и RP при неатипической ГЭ может приводить к нарушениям децидуализации, имплантации и плацентации, а также неудачам гормонотерапии.

**Ключевые слова:** простая неатипическая гиперплазия эндометрия, нарушения фертильности, рецепторы к эстрогенам- $\alpha$ , рецепторы к прогестерону, неудачи гормонотерапии.

**Реферат.** Носенко О. М., Головатюк К. П., Дорошенко В. Е., Рутинська Г. В. **ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ ДО СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ ЇЇГО НЕАТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЯК ПРИЧИНА РОЗЛАДІВ ЖІНОЧОЇ ФЕРТИЛЬНОСТІ ТА НЕВДАЧ ГОРМОНОТЕРАПІЇ.** При неатиповій гіперплазії ендометрія (ГЕ) у жінок репродуктивного віку в 94,4 % спостерігається безпліддя, в 31,5 % – невиношування вагітності. Метою дослідження стало оцінка стану стероїдного рецепторного статусу ендометрія при його неатиповій гіперплазії у пацієток з порушеннями фертильності. Обстежено 72 жінки з ГЕ і розладами фертильності і 30 здорових жінок. Проведено визначення експресії рецепторів естрогенів- $\alpha$  (RE- $\alpha$ ) і прогестерону (RP) в ендометрії імуногістохімічним методом в день передбачуваного вікна імплантації. Виявлено, що при неатиповій ГЕ спостерігається значуще, нерівномірне по інтенсивності та концентрації збільшення експресії рецепторів до RE- $\alpha$  і RP в залозах ендометрія, ніж в стромі, при цьому переважає підвищення експресії RP. Але у 27,78 % жінок з неатиповою ГЕ спостерігається відсутність або сліди імунозабарвлення в залозах ендометрія RE- $\alpha$  і 15,28 % – RP, в стромі – відповідно 41,67% і 45,83 %. Автори роблять висновок, що порушення експресії RE- $\alpha$  і RP при неатиповій ГЕ може приводити до порушень децидуалізації, імплантації та плацентації, а також невдач гормонотерапії.

**Ключові слова:** проста неатипова гіперплазія ендометрія, порушення фертильності, рецептори до естрогенів- $\alpha$ , рецептори до прогестерону, невдачі гормонотерапії.

**Введення.** Гіперплазія ендометрію (ГЕ) – це передракова нефізіологічна неінвазивна проліферація ендометрія, що призводить до збільшення об'єму тканини ендометрія зі змінами залозистої архітектури (форма та розмір) та співвідношення ендометріальні залози до стромі більше 1 : 1 [6]. Відповідно сучасній класифікації, виділяють ГЕ без атипії та атипову ГЕ / ендометріюїдну інтраепітеліальну неоплазію [7]. Неатипова ГЕ представляє собою нормальний поліклональний ендометрій, який відповідає на аномальні гормональні впливи [3-7]. При неатиповій ГЕ у жінок репродуктивного віку в 94,4 % спостерігається безпліддя, в 31,5 % – невиношування вагітності (22,6%) [1, 3]. Тому актуальним є вивчення рецепторного статусу ендометрія при цій патології.

Метою дослідження стало оцінка стану стероїдного рецепторного статусу ендометрія при його неатиповій гіперплазії у пацієток з порушеннями фертильності.

#### **Матеріал і методи**

Основну групу І склали 72 жінки репродуктивного віку з неатиповою ГЕ. Контрольну групу К склали 30 умовно здорових жінок з регулярним овуляторним менструальним циклом (МЦ), що обстежувалися в програмах ДРТ. Всім жінкам виконували трансвагінальну ехографію в динаміці МЦ з доплерівським картуванням і визначенням кутнезалежних індексів (пульсаційний індекс, індекс резистентності, систоло-діастолічне співвідношення) кровотоку в маткових, аркуатних, радіальних, базальних та спіральних артерій. Гістероскопія виконувалася на 22-й день МЦ в день передбачуваного вікна імплантації.

Отриманий гістологічний матеріал фіксували в 10% розчині холодного нейтрального формаліну протягом 24 годин. Після дегідратації матеріал заливали у високо очищений парафін з полімерними добавками (Richard-Allan Scientific, США) при  $t \leq 60^\circ\text{C}$ . Визначення стероїдних рецепторів проводили на депарафінізованих і дегідратованих зрізах товщиною 5 мкм проводили імуногістохімічним (ІГХ) методом з використанням тест-систем «Pakocytomation En Vision» (США), пероксидази хрину по інструкціях фірми. Використовували мишині моноклональні антитіла (МАТ) до рецепторів естрогенів- $\alpha$  (RE- $\alpha$ ) (клон 1D5, «ДАКО», Данія), рецепторів прогестерону (RP) (клон 16&SAN27, «Novocastra»). Для візуалізації гістологічної структури ендометрія ІГХ препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра та вміщували в канадський бальзам. Для оцінки експресії рецепторів розраховували індекс імунореактивності за формулою  $IRS = SI \times PP$ , де IRS – індекс імунореактивності, SI – оптична інтенсивність фарбування, PP – відсоток позитивно

пофарбованих ядер. Вивчення препаратів в світлі проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus AX70 (Японія) з цифровою відеокамерою Olympus DP50, з персональним комп'ютером. Мікрофотографування і морфометричне вивчення препаратів виконувалося з використанням програми ANALYSIS Pro 3.2 (SoftImaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми EXCEL на комп'ютері IBM PC/AT Pentium.

#### **Результати та їх обговорення**

Середній вік жінок з ГЕ склав  $31,94 \pm 0,23$  років, контролю –  $32,05 \pm 0,37$  ( $p > 0,05$ ). Пацієнтки не відрізнялися за антропометричними даними, характером менструальної функції, соматичним та інфекційним анамнезом. Серед жінок групи I у 40 (55,56%) спостерігали безпліддя і у 32 (44,44%) – невиношування вагітності.

Аналіз даних ехографії ендометрія показав, що у пацієток з неатиповою ГЕ була збільшена товщина М-ехо порівняно з контролем на 7-й день МЦ в 1,51 раза ( $p < 0,05$ ) ( $9,52 \pm 0,23$  проти  $6,31 \pm 0,15$  мм,  $p < 0,01$ ), а на 22-й день – в 1,33 ( $16,43 \pm 0,21$  проти  $12,14 \pm 0,26$  мм,  $p < 0,015$ ). У групі I при доплерографії ендометрія відмічали зниження індексу пульсативності, індексу резистентності кровотоку та систоло-діастолічного відношення в маткових та радіальних артеріях, і в більшості випадків реєстрували інтраендометріальний кровоплин (рис. 1).

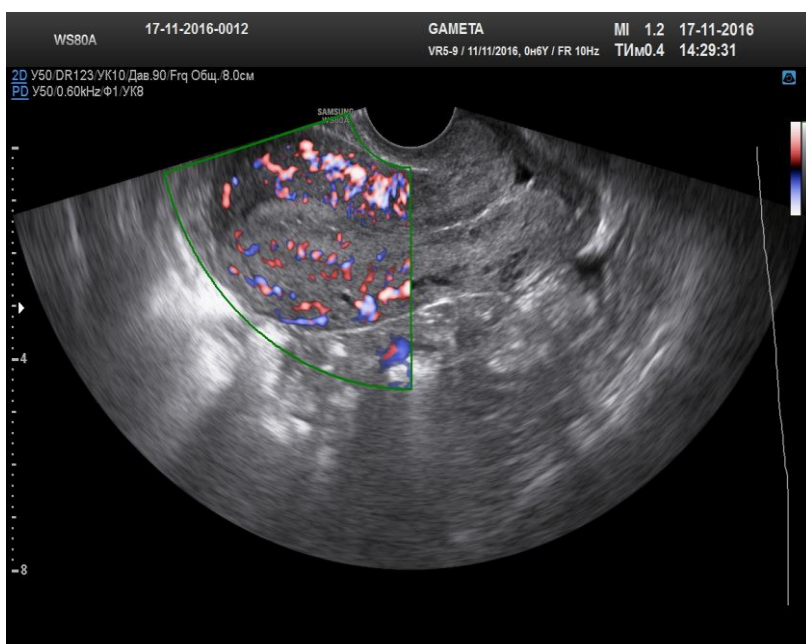


Рис. 1 Кольорова доплерограма матки пацієнтки з гіперплазією ендометрія на 5-у добу МЦ з ендометріальним кровоплином.

Отримані результати за наявність доплерівської реєстрації інтраендометріального кровоплину при ГЕ співпадають з даними дослідження В.Г. Дубініної, К.М. Візір (2016) [2]. Виявлені зміни кровотоку можуть лежати в основі порушень фертильності.

При вивченні експресії рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії у групі К в період передбачуваного вікна імплантації виявлено, що кількість імунореактивних клітин до МАТ до RE- $\alpha$  в залозах варіювала від 7,01 до 21,20 %, в стромі – від 24,49 до 97,20 % і в середньому склала відповідно  $14,68 \pm 0,65$  % і  $51,19 \pm 3,36$  %; до RP – в залозах коливалася від 10,60 до 29,78 %, в стромі – від 38,20 до 96,70 % і в середньому дорівнювала відповідно  $24,16 \pm 0,81$  % і  $61,56 \pm 2,87$  %.

У пацієток з ГЕ кількість імунореактивних клітин до МАТ к RE- $\alpha$  в залозах варіювала від 0,00 до 77,70 %, в стромі – від 0,00 до 61,40% і в середньому склала відповідно  $32,54 \pm 2,39$  % ( $p < 0,01$ ) і  $24,72 \pm 1,58$  % ( $p < 0,01$ ) (рис. 2А, 2В); до RP – в залозах коливалася від 0,00 до 88,00 %, в стромі – від 0,00 до 66,00 % і в середньому дорівнювала відповідно  $48,46 \pm 1,95$  % ( $p < 0,01$ ) і  $36,98 \pm 1,63$  % ( $p < 0,01$ ) (рис. 2Б, 2Г).

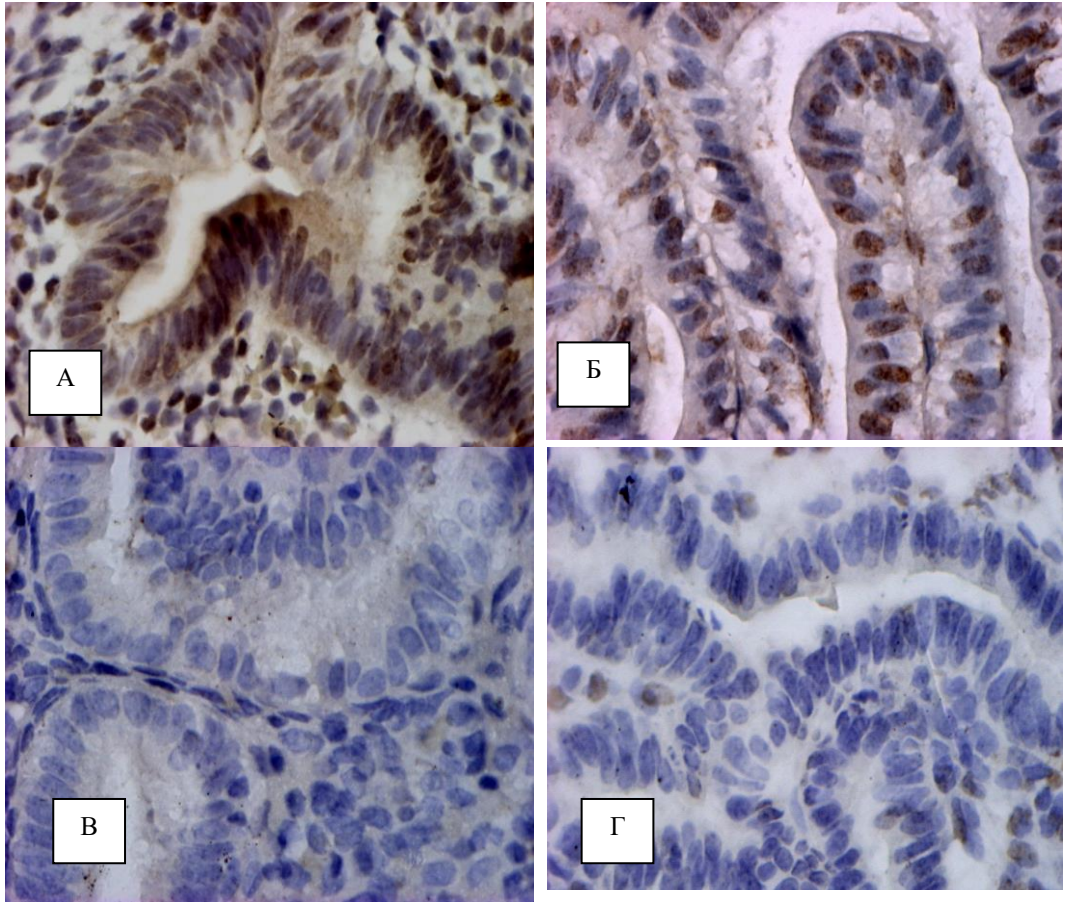


Рис. 2 Від відсутності до інтенсивної нерівномірної експресія рецепторів RE- $\alpha$  (А) і RP (Б) та відсутність імунозабарвлення клітин MAT до RE- $\alpha$  (В) та RP (Г) в залозах і в стромі ендометрія на 22-й день МЦ. ІГХ-забарвлення MAT до RE- $\alpha$  та RP.  $\times 400$ .

Слід зазначити, що рівень IRS стероїдних рецепторів при ГЕ широко варіював як у різних залозах, і в різних ділянках стромі ендометрія. Відзначено мозаїцизм імунозабарвлення і значне коливання відсотка позитивних клітин і інтенсивності фарбування як у різних пацієнток, так і в межах одного випадку, як в залозах, так і в стромі. Найчастіше характер розподілу позитивних клітин був нерівномірний, відрізнявся за інтенсивністю забарвлення і за кількістю імунозабарвлених клітин в окремих залозах (див. рис. 2 А, 2Б).

В окремих спостереженнях у жінок з ГЕ відзначалося осередкове забарвлення епітелію залоз з високою інтенсивністю в ділянках багатозаровості епітеліальних клітин при іноді повній відсутності забарвлення в залозах з однорядним епітелієм. У частини пацієнток спостерігали виражене порушення стану рецепторного апарату ендометрія з відсутністю або слідами імунозабарвлення рецепторів в залозах до RE- $\alpha$  – в 27,78 % випадках і до RP – в 15,28 % (рис. 2В і 2Г), в стромі – відповідно 41,67% і 45,83 %.

Наявність експресії RP призводить до зниження ризику персистенції / прогресії ГЕ після прогестинової терапії, має клінічний і біологічний зміст. ГЕ стимулюється естрогенами. Хоча складний механізм дії прогестинів на молекулярному рівні невідомий, прогестини можуть потенціювати регресію ГЕ через антагонізм естроген-індукованої проліферації за рахунок зниження синтезу RE- $\alpha$  та / або сприяння ферментативному перетворенню естрадіолу в естрон [9]. Прогестини також можуть діяти через естроген-незалежні шляхи. Ці можливі біологічні ефекти прогестинів вимагають наявності RP. Слабка експресія RP може ідентифікувати неопластичну субпопуляцію ендометріальних клітин, схильну до стійкості до прогестинів [9], і пояснити невдачі гормональної терапії. Ця

думка підтверджується даними метааналізу С.С. Gunderson et al. (2012) [8], за результатами якого показано, що лише 77,7 % пацієток з ГЕ демонструють відповідь на гормональну терапію.

#### **Висновки**

1. Для кожної пацієнтки характерна своя індивідуальна експресія рецепторів статевих гормонів в ендометрії при його гіперплазії.

2. Порушення рецепторного статусу ендометрія при неатиповій гіперплазії ендометрія характеризуються нерівномірною експресією рецепторів до статевих стероїдів як у різних пацієток, так і в різних залозах і ділянках стромі, як в різних залозах, так і в межах однієї залози, тобто характерна мозаїчність експресії рецепторів до стероїдних гормонів, що грає безпосередню роль в порушеннях децидуалізації, імплантації та плацентації і приводить до порушень фертильності.

3. При неатиповій гіперплазії ендометрія спостерігається значуще збільшення порівняно із здоровими жінками експресії рецепторів до RE- $\alpha$  і RP в залозах ендометрія, чим в стромі, при цьому переважає підвищення експресії RP. Але у 27,78 % жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія спостерігається відсутність або сліди імунозабарвлення в залозах ендометрія RE- $\alpha$  і 15,28 % пацієток до RP, в стромі – відповідно 41,67% і 45,83 %, що може привести до невдач лікування таких пацієток гормональними препаратами.

#### **Література:**

1. Гюльмамедова И. Д. Значение эндометриального фактора при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008; 9(4): 496-500.

2. Дубініна В.Г., Візір К.М. Стан маткового кровотоку при гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. Здоровье женщины. 2016; 7: 141-143.

3. Носенко Е.Н., Саенко А.И., Постолук И.Г. Рецепторный статус эндометрия у бесплодных женщин с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 16(2); 2 (62): 80-82.

4. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии. Журнал Гроденского государственного медицинского университета. 2015; 2(50):123-7.

5. Чумак З.В., Зелинский А. А., Шаповал Н. В., Истерин Н. С. Оценка гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. Одеський медичний журнал. 2014; 2: 66-70.

6. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2016; 27(1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.

7. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Feb; 75(2): 135–136. doi: 10.1055/s-0034-1396256. Trimble CL, Method M, Lu K, et al. Management of Endometrial Precancers. Obstet Gynecol. 2012; 120(5): 1160-1175.

8. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol. 2012; 125(2):477-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.

9. Upton K, Allison KH, Reed SD et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207(1): 36.e1-36.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.012.

#### **References:**

1. Gulmamedova ID. Importance of the endometrial factor in the treatment of infertility by methods of assisted reproduction. Herald of urgent and reconstructive medicine. 2008; 9 (4): 496-500.

2. Dubinina VG, Vizir KM Condition of uterine blood flow in hyperplasia of endometrium in women of reproductive age. Health of a woman. 2016; 7: 141-143.

3. Nosenko OM, Sayenko AI, Postoluk I.G. Receptor status of endometrium in infertile women with unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies. *Taurian Medical and Biological Journal*. 2013; 16 (2); 2 (62): 80-82.
4. Pavlovskaya MA. Hyperplasia of the endometrium in women of fertile age: clinic, diagnosis, pathogenesis and treatment options. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2015; 2 (50): 123-7.
5. Chumak ZV, Zelinsky AA, Shapoval NV, Isterin NS Estimation of the hormonal-receptor status and proliferative activity of hyperplastic endometrium. *Odessa medical journal*. 2014; 2: 66-70.
6. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27(1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
7. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(2): 135–136. doi: 10.1055/s-0034-1396256. Trimble CL, Method M, Lu K, et al. Management of Endometrial Precancers. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(5): 1160–1175.
8. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(2): 477-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.
9. Upson K, Allison KH, Reed SD et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(1): 36.e1–36.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.012.

Робота поступила в редакцію 25.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-006-036.66-053.4-071:4-071:616-036.82:615.838

*Г. А. Шаповалова*

### **КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЩО ЗНАХОДИЛИСЬ НА РЕАБІЛІТАЦІЇ В УМОВАХ ДИТЯЧОГО САНАТОРІЮ м. ТРУСКАВЕЦЬ**

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ  
України», м. Одеса

**Summary.** Shapovalova G. A. **CLINICAL FEATURES OF CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASES WHO HAD REHABILITATION IN CHILDREN SANATORIUM OF TRUSKAVETS.** – *Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology*”, Odessa. – e-mail: [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com). Urgency of the research: the comorbid pathology in the children at remission of oncodiseases is numerous and it requires differential approach during health resort treatment. The objective: to gloss clinically over the children with oncological diseases who had been rehabilitated in children sanatorim of Truskavets. Methods: general clinical examination, definition of leukocytal intoxication index (LII), cardiac output, nonspecific adaptive response (NAR), psychological testing. Results: boys and girls (equally) of

13-17 y.o. prevailed. They had stable remission of 5 years and more after the main treatment finishing. Acute leucosis prevailed among oncohematological pathology (51,8%); the majority of solid tumors were renal neoplasms (27,8 %). Among comorbid pathology prevailed damages of hepatobiliar system and gastro-intestinal tract (58,1 % among oncohematological patients and 44,4 % among children with solid tumors), nervous system (32,2 and 38,9 %, correspondingly). The main complaints speak for the presence of asteno-vegetative, dyspeptic and pain syndromes. Coefficient of subjective symptoms presence in the groups under examination did not differ. Reaction of tranquil and high arousal reaction did not differ greatly as well. The decrease of blood minute volume (67,9 and 71,4 %) was registered. LII was in the limits of norma in 74,7 % of children and in 25,3 % of children it was decreased. Psychological testing showed the mean indexes of the quality of life at the level  $43,93 \pm 0,86$ . Conclusion: The data obtained indicate the necessary of dynamic examination of the children's functional state at different periods of oncological diseases remission with taking into account comorbid pathology. This is the base for effective complexes of sanatorium-and resort rehabilitation administration.

**Key words:** children, oncological pathology, comorbid pathology, sanatorium-and-resort rehabilitation.

**Реферат. Шаповалова А. А. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, КОТОРЫЕ НАХОДИЛИСЬ НА РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕТСКОГО САНАТОРИЯ г. ТРУСКАВЕЦ.**

Актуальность работы объясняется многочисленностью сопутствующей патологии у детей в периоде ремиссии онкологических заболеваний, что требует дифференцированных подходов в процессе санаторно-курортного лечения (СКЛ). Цель работы: дать клиническую характеристику детей с онкологическими заболеваниями, которые находились на реабилитации в условиях детского санатория г. Трускавец. Методы исследований: общее клиническое обследование; определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), минутного объема крови; оценка неспецифических адаптационных реакций организма (НАРО); психологическое тестирование. Результаты. Доминирующей возрастной группой были мальчики и девочки (поровну) от 13 до 17 лет, которые поступили на СКЛ в стадии стойкой ремиссии с давностью заболевания больше 5 лет после завершения специального лечения. Среди онкогематологических заболеваний преобладали острые лейкозы — 58,1 %; большинство солидных опухолей составили новообразования почек (27,8 %). В структуре сопутствующих заболеваний преобладали поражения гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта (58,1 % среди онкогематологических больных, 44,4 % среди детей с солидными опухолями), а также нервной системы (32,2 и 38,9 % соответственно). Основные жалобы свидетельствовали о наличии астено-вегетативного, диспепсического и болевого синдромов. Коэффициент насыщенности субъективной симптоматикой в данных группах практически не отличался. Реакции спокойной и повышенной активации также существенно не отличались (81,4 и 91,7 % соответственно). Установлено снижение значения минутного объема крови (67,9 и 71,4 % соответственно). Лейкоцитарный индекс интоксикации у 74,7 % детей имел нормальные и в 25,3 % детей сниженные значения. Анализ психологического тестирования показал средние показатели уровня качества жизни —  $43,93 \pm 0,86$ . Вывод: полученные данные свидетельствуют о необходимости динамических исследований функционального состояния больных детей в различные периоды ремиссии онкозаболевания с учетом сопутствующей патологии, что является основой для назначения эффективных комплексов санаторно-курортной реабилитации.

**Ключевые слова:** дети, онкологические заболевания, сопутствующая патология, санаторно-курортная реабилитация.

**Реферат. Шаповалова Г. А. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЩО ЗНАХОДИЛИСЬ НА РЕАБІЛІТАЦІЇ В УМОВАХ ДІТЯЧОГО САНАТОРІЮ м. ТРУСКАВЕЦЬ.**

Актуальність роботи пояснюється численною супутньою патологією у дітей в періоді ремісії онкологічних захворювань, що вимагає диференційованих підходів в процесі санаторно-курортного лікування. Мета роботи полягала у клінічній характеристиці дітей з онкологічними захворюваннями, що знаходились на реабілітації в умовах дитячого

санаторію м. Трускавець. Методи досліджень: загальне клінічне обстеження; визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), хвилинного об'єму крові; оцінка неспецифічних адаптаційних реакцій організму (НАРО); психологічне тестування. Результати. Переважаючою віковою групою були хлопці та дівчата (порівно) від 13 до 17 років, які надійшли на лікування у стадії стійкої ремісії з давністю захворювання більше 5 років після завершення спеціального лікування. Серед онкогематологічних захворювань превалювали гострі лейкози — 58,1 %; більшість солідних пухлин склали новоутворення нирок (27,8 %). У структурі супутніх захворювань превалювали ураження гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту (58,1 % серед онкогематологічних хворих, 44,4 % серед дітей з солідними пухлинами), а також нервової системи (32,2 та 38,9 % відповідно). Основні скарги свідчили про наявність астено-вегетативного, диспепсичного та больового синдромів. Коефіцієнт насиченості суб'єктивною симптоматикою в даних групах практично не відрізнявся. Реакції спокійної та підвищеної активації теж суттєво не відрізнялися (81,4 та 91,7 % відповідно). Встановлено зниження значення хвилинного об'єму крові (67,9 та 71,4 % відповідно). Лейкоцитарний індекс інтоксикації у 74,7 % дітей мав нормальні і у 25,3 % дітей знижені значення. Аналіз психологічного тестування показав середні показники рівня якості життя —  $43,93 \pm 0,86$ . Висновок: отримані дані свідчать про необхідність динамічних досліджень функціонального стану хворих дітей у різні періоди ремісії онкозахворювання з урахуванням супутньої патології, що є основою для призначення ефективних комплексів санаторно-курортної реабілітації.

**Ключові слова:** діти, онкологічні захворювання, супутня патологія, санаторно-курортна реабілітація.

**Вступ.** Поліхіміотерапія, променеве лікування онкологічних захворювань (ОЗ) у дітей викликають різні порушення з боку фізичного розвитку дитини, серцево-судинної, ендокринної, імунної систем, психовегетативної сфери. Довготривалі курси спеціального лікування і вся ситуація в цілому, яка пов'язана з лікуванням смертельно небезпечного захворювання, є травматичною для психіки дитини. Порушується становлення соціального досвіду, зокрема комунікативні навички, адаптаційні реакції організму [1].

Для застосування немедикаментозних методів у процесі відновлювального лікування розроблено клінічні протоколи санаторно-курортного лікування (СКЛ) дітей з онкологічними захворюваннями за використанням загального комплексу з клімато-, водолікуванням, дозованим руховим режимом, лікувальним харчуванням [2, 3]. Обґрунтовано програми санаторно-курортної реабілітації з виразним впливом на регуляцію психовегетативних реакцій організму у цих дітей за призначенням водолікування, психологічної підтримки хворого та його родини, а також програми реабілітації дітей з ураженням печінки та шлунково-кишкового тракту [4, 5].

**Мета дослідження.** Клінічна характеристика дітей з онкологічними захворюваннями, що знаходились на реабілітації в умовах дитячого санаторію м. Трускавець.

**Матеріали та методи.** Фрагмент алгоритму обстеження дітей з ОЗ на етапі реабілітації в умовах санаторію без супроводу батьків м. Трускавець включав загальне клінічне обстеження (анамнез хвороби, наявність супутньої патології, скарги, клінічний огляд); визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), хвилинного об'єму крові; оцінку неспецифічних адаптаційних реакцій організму (НАРО); психологічне тестування [6].

**Результати та їх обговорення.** У дитячому санаторію «Джерело» м. Трускавець знаходились на реабілітації 98 дітей без супроводу батьків у періоді ремісії онкозахворювань більше 5 років. Онкогематологічні захворювання перенесли 62 дитини, солідні пухлини — 36 дітей.

Хлопчики та дівчатка розподілилися у віці від 8 до 17 років (табл. 1).

Таблиця 1.

## Розподіл хворих дітей за віком і статтю

Осіб	Вік, роки					Стать	
	7—8	9—10	11—12	13—14	15—17	хлопчики	дівчатка
абс.	5	6	13	24	50	49	49
%	5,1	6,1	13,3	24,5	51,0	50,0	50,0

Всі діти надійшли на лікування у стадії стійкої ремісії з давністю захворювання більше 5 років після завершення спеціального лікування (табл. 2).

Таблиця 2.

## Давність онкозахворювання у обстежених дітей

Давність захворювання, роки	Онкогематологічні n=62		Солідні пухлини n=36	
	осіб	частота, %	Осіб	частота, %
6—7	30	48,4	13	36,1
8—10	18	29,0	11	30,6
Більше 10 років	14	22,6	12	33,3

Клінічна характеристика дітей з онкозахворюваннями представлена у табл. 3.

Таблиця 3.

## Клінічна характеристика дітей з онкозахворюваннями

Онкогематологічні захворювання	Осіб	%
Гострий лейкоз	36	58,1
Лімфогранулематоз	15	24,2
Неходжкинська лімфома	10	16,1
Гістіоцитоз клітин Лангерганса	1	1,6
Солідні пухлини		
ЗН органів сечовивідної системи (нефробластома, мезобластична нефрома, світло клітинний рак нирки)	10	27,8
ЗН головного мозку (астроцитомою головного мозку)	5	13,9
ЗН м'яких тканин заочеревинного простору та очеревини (ембріональна рабдоміосаркома черевної порожнини, нейробластома позачеревинного простору, лімфангіома очеревини)	3	8,3
ЗН жіночих статевих органів (дисгерміома, тератобластома яєчника)	5	13,9
ЗН наднирника (нейробластома наднирника, феохромоцитомою наднирника)	3	8,3
ЗН кісток (карцинома крижово-куприкової області)	2	5,6
ЗН щитовидної залози (фолікулярна карцинома)	1	2,8
ЗН печінки (гепатоцелюлярний рак печінки)	2	5,6
ЗН легень (карциноід легені)	2	5,6
ЗН ока (ретінобластома)	3	8,3

*Примітка:* ЗН – злюкисні новоутворення

Як видно із представлених даних, серед онкогематологічних захворювань превалювали гострі лейкози — 58,1 %.

Більшість солідних пухлин склали новоутворення нирок (27,8 %). В 13,9 % зустрічались пухлини головного мозку, в 13,9 % – жіночих статевих органів, в 8,3 % — м'яких тканин заочеревинного простору та очеревини. В поодиноких випадках визначали злоякісні новоутворення наднирника, кісток, щитовидної залози, печінки, легень та ока.

У більшості дітей встановлено поєднанні супутні захворювання гепатобіліарної системи та функціональні порушення з боку шлунково-кишкового тракту (58,1 % серед онкогематологічних хворих, 44,4 % серед дітей з солідними пухлинами) (табл. 4).

Таблиця 4.

Частота виявлення супутньої патології органів травлення у онкохворих дітей в умовах дитячого санаторію

Захворювання	Онкогематологічні n=62		Солідні пухлини n=36		Загальна група n=98	
	осіб	%	осіб	%	осіб	%
Дискінезія жовчовивідних шляхів	20	32,3	11	30,6	31	31,6
Хронічний вірусний гепатит В, С, Д, синдром Жильбера	12	19,4	4	11,1	16	16,3
Хронічний холецистохолангіт	3	4,8	4	11,1	7	7,1
Хронічний гастрит, гастродуоденіт	5	8,1	7	19,4	12	12,2
Реактивний панкреатит	–	–	2	5,6	2	2,0

Серед інших органів та систем частіше за все визначали захворювання нервової системи у вигляді вегетативної дисфункції, астеноневротичного та церебрастенічного синдромів, що супроводжували 32,3 % онкогематологічних захворювань і 38,9 % солідних пухлин (табл. 5).

Таблиця 5.

Супутні захворювання у дітей з онкозахворюваннями, що знаходилися на реабілітації в умовах дитячого санаторію

Захворювання	Онкогематологічні n=62		Солідні пухлини n=36		Загальна група n=98	
	осіб	%	осіб	%	осіб	%
Нервова система (астеноневротичний синдром, церебрастенічний синдром, вегетативна дисфункція, нейросенсорна туговухість, геміпарез, енурез)	20	32,3	14	38,9	34	34,7
Сечовивідна система (хронічний пієлонефрит, дисметаболічна нефропатія)	3	4,8	9	25,0	12	12,2
Опорно-руховий апарат (диспластичний сколіоз, порушення постави, деформація грудної клітки, плоскостопість)	8	12,9	2	5,6	10	10,2
Органи дихання (хронічний тонзиліт, бронхіальна астма)	3	4,8	2	5,6	5	5,1
Ендокринна система (дифузний зоб щитовидної залози, ожиріння)	1	1,6	2	5,6	3	3,1
Серцево-судинна система (вторинна кардіоміопатія)	2	3,2	1	2,8	3	3,1

Захворювання сечовивідної системи превалювали серед дітей з солідними пухлинами (25,0 %), що пов'язано з основним захворюванням. Ураження опорно-рухового апарату, в основному у вигляді порушень постави, мали 12,9 % онкогематологічних хворих і 5,6 % з солідними пухлинами. Рідше надходили на лікування діти з порушеннями органів дихання,

ендокринної та серцево-судинної систем. Наявних негативних наслідків хіміотерапії, променевої терапії на момент обстеження не виявлено.

Основні скарги дітей при надходженні до санаторію характеризували наявність астеноневротичного і психовегетативного синдромів в 41,9 % випадків у дітей з онкогематологічними захворюваннями і в 36,1 % після лікування солідних пухлин. Серед дітей онкогематологічної групи 27,4 % скаржились на диспепсичні порушення, аналогічні скарги мали 22,2 % дітей в стійкій ремісії солідних пухлин (табл. 6).

**Больовий синдром в анамнезі виявляли серед дітей з онкогематологічними захворюваннями та солідними пухлинами в 24,4 % та 30,6 % випадків відповідно.**

Таблиця 6.

Характер скарг у дітей з онкозахворюваннями, які знаходились на реабілітації в умовах дитячого санаторію м. Трускавець

Скарги	Онкогематологічні, n=62		Солідні пухлини, n=36		Загальна група, n=98	
	осіб	%	осіб	%	осіб	%
<b>Астеноневротичний синдром</b>						
Слабкість, швидка стомлюваність	13	21,0	4	11,1	17	17,3
Тривожність	17	27,4	9	25,0	26	26,5
Дратівливість, емоційна лабільність	13	21,0	8	22,2	21	21,4
Поганий апетит	9	14,5	5	13,9	14	14,3
Порушення сну	6	9,7	3	8,3	9	9,2
Головні болі	8	12,9	6	33,3	14	14,3
Запаморочення, нестерпність транспорту, духоти	11	17,7	2	5,6	13	13,3
Відчуття «грудки» в горлі	6	9,7	1	2,8	7	7,1
Холодні та вологі долоні	13	21,0	7	19,4	20	20,4
<b>Короткочасні болі в області серця</b>	10	16,1	4	11,1	14	14,3
<b>Тахікардія</b>	3	4,8	–	–	3	3,1
<b>Диспепсичний синдром</b>						
Нудота	10	16,1	2	5,6	12	12,2
Сухість та гіркота у роті	13	21,0	2	5,6	15	15,3
Відрижка	6	9,7	3	8,3	9	9,2
<b>Больовий синдром</b>						
Болі в правому підребер'ї	15	24,2	11	30,6	26	26,5
Болі в епігастрію	13	21,0	8	22,2	21	21,4
Болі в м'язах	2	3,2	1	2,8	3	3,1

Дана суб'єктивна симптоматика однаково визначалась серед дітей онкогематологічної групи та після радикального лікування солідних пухлин в стійкій ремісії онкозахворювання. Це підтверджувалось перерозподілом коефіцієнту насиченості суб'єктивною симптоматикою, який практично не відрізнявся в даних групах (табл. 7).

Таблиця 7.

Коефіцієнт насиченості суб'єктивною симптоматикою у дітей в ремісії онкогематологічних і солідних новоутворень, (M±m)

Характер скарг	Онкогематологічні захворювання, n=62	Солідні пухлини, n=62
Астеноневротичний синдром	2,94±0,26	2,41±0,30
Диспепсичний синдром	0,96±0,14	1,09±0,19
Больовий синдром	0,72±0,11	0,76±0,14

Лейкоцитарний індекс інтоксикації у 74,7 % дітей мав нормальні і у 25,3 % дітей знижені значення. Зниження ЛІІ відбувалося внаслідок залишкового запального процесу

після вірусної інфекції.

При оцінці неспецифічних адаптаційних реакцій організму (НАРО) в більшості випадків визначено реакції спокійної та підвищеної активації, як серед дітей в ремісії онкогематологічних захворювань (81,4 %), так і солідних пухлин (91,7 %) (табл. 8).

Таблиця 8.

Показники реакцій адаптації у дітей з онкозахворюваннями

Реакції	Онкогематологічні захворювання n=54		Солідні пухлини n=36	
	осіб	%	осіб	%
Тренування	9	16,7	1	2,8
Спокійна активація	31	57,4	23	63,9
Підвищена активація	13	24,0	10	27,8
Стрес	1	1,9	2	5,6

Знижені значення хвилинного об'єму крові (ХОК) було встановлено у 67,9 % дітей в періоді ремісії онкогематологічних захворювань та у 71,4 % дітей в ремісії солідних пухлин, що обумовлено зниженням систолічного об'єму крові (таблиця 9).

Таблиця 9.

Показники хвилинного об'єму крові у дітей з онкозахворюваннями, (M±m)

Хвилинний об'єм крові	Онкогематологічні захворювання	Солідні пухлини
Знижений, л/хв	2,2±0,1*	2,2±0,1*
В межах норми, л/хв	3,4±0,1	3,0±0,1

*Примітка:* \* —  $p < 0,05$  — вірогідність різниці по відношенню до групи із значеннями ХОК в межах норми

Аналіз психологічного тестування показав середні показники рівня якості життя —  $43,93 \pm 0,86$ . До санаторно-курортного лікування відзначали високий рівень «якості життя» за всіма складовими, проте він дещо нижче за психологічною складовою ( $13,40 \pm 0,37$ ) балів, ніж за іншими (фізична складова —  $14,80 \pm 0,60$  балів; соціальна складова —  $15,73 \pm 0,37$  балів).

### **Висновок**

Клінічна характеристика дітей з онкологічними захворюваннями, які знаходились в умовах дитячого санаторію м. Трускавець, показала превалювання серед онкогематологічних захворювань гострих лейкозів, серед солідних пухлин — новоутворень центральної нервової системи та нирок. Всі діти надходили на санаторно-курортне лікування з ремісією онкозахворювань більше 5 років. Серед супутніх захворювань переважали поєднані захворювання з боку гепатобіліарної системи, вегетативні дисфункції, астеноневротичні прояви та захворювання дихальних шляхів. Зважаючи на високий відсоток (34,7 %) супутніх захворювань нервової системи, слід вважати за доцільне поглиблене дослідження хворих дітей (ЕЕГ, ЕхоЕГ, УЗДГ). Однаковий характер скарг у більшості дітей є ознакою наявності подібних астеноневротичних, психовегетативних розладів, вегетативної дисфункції, а також супутніх захворювань гепатобіліарної системи у різні періоди ремісії, як у дітей онкогематологічної групи, так і після радикального лікування солідних пухлин. Це свідчить про необхідність динамічних досліджень функціонального стану хворих дітей у різні періоди ремісії онкозахворювання з урахуванням супутньої патології, що є основою для призначення ефективних комплексів санаторно-курортної реабілітації.

### ***Література:***

1. Санаторно-курортний комплекс реабілітації дітей з психовегетативними синдромами після завершення спеціального лікування онкологічних захворювань / Р.О. Моїсеєнко, К.Д. Бабов, В.О. Поберська [та ін.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2011. – №3. – С. 7 – 10.
2. Клінічні протоколи санаторно-курортного лікування дітей / За заг. ред. К.Д. Бабова. – Одеса: Вид. М.П. Черкасов, 2010. – 360 с.
3. Основні принципи організації та методології реабілітації дітей з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями в Україні / В.В. Лазоришинець, Р.О. Моїсеєнко, В.О. Поберська [та ін.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2010. – №2. – С. 3 – 7.
4. Порівняльна оцінка відновлювального лікування дітей з онкологічними захворюваннями на амбулаторному та санаторно-курортному етапах реабілітації / В.О. Поберська, Т.С. Янченко, С.В. Євсєєва [та ін.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2010. – №1. – С. 3 – 7.
5. Лагунова Н.В. Патогенетичне обґрунтування санаторно-курортної реабілітації дітей з онкогематологічними захворюваннями // Автореф. дисс. докт. мед. наук. – С. – 2005. – 38 с.
6. Реабілітація дітей із онкогематологічними захворюваннями в санаторно-курортних умовах. Посібник / За ред. К.Д. Бабова, В.О. Поберської // Одеса, Optimum. – 2010. – 160 с.

### ***References:***

1. Sanatorium and resort complex of rehabilitation of children with psycho-vegetative syndromes after the completion of special treatment of oncological diseases / R.O. Moiseenko, KD Babov, VO Poberskaya [et al.] // Medical rehabilitation, health resort, physiotherapy. - 2011. - No. 3. - P. 7 - 10.
2. Clinical protocols of the sanatorium-and-spa treatment for children / According to the commissions. Ed. KD Baby - Odessa: View. MP Cherkasov, 2010. - 360 p.
3. Basic principles of organization and methodology of rehabilitation of children with oncological and oncohematological diseases in Ukraine / V.V. Lazorishinets, R.O. Moiseenko, VO Poberskaya [and others] // Medical rehabilitation, health resort, physiotherapy. - 2010. - No. 2. - P. 3 - 7.
4. Comparative assessment of the rehabilitation of children with cancer in the outpatient and sanatorium-resort stages of rehabilitation / VA Poberskaya, T.S. Yanchenko, SV Evseeva [and others] // Medical Rehabilitation, Resorts, Physiotherapy. - 2010. - №1. - P. 3 - 7.
5. Lagunova N.V. Pathogenetic substantiation of sanatorium and resort rehabilitation of children with oncohematological diseases // Author's abstract. diss doc. honey. sciences - S. - 2005. - 38 p.
6. Rehabilitation of children with oncohematological diseases in sanatorium and resort conditions. Manual / Ed. KD Babova, VO Poberskaya // Odessa, Optimum. - 2010 - 160 p.

Работа поступила в редакцию 01.09.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 577.15(088.8)

М. А. Остафійчук<sup>1</sup>, А. І. Фурдычко<sup>2</sup>, Г. З. Борис<sup>2</sup>, О. Е. Успенський<sup>3</sup>

**ВЛИЯНИЕ В/ЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛИЗОЦИМА-ФОРТЕ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС**

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы)

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

<sup>3</sup>Харьковский национальный медицинский университет

**Summary.** Ostafiichuk M. A., Furdychko A. I., Boris G. Z., Uspenskii O. E. **INFLUENCE INTRAGASTRUM INTRODUCTION OF LYSOZYME-FORTE ON THE STATE OF RAT ORAL MUCOSA.** – D. Galitsky Lvov National Medical University, e-mail: [flavan.ua@gmail.com](mailto:flavan.ua@gmail.com). Aim: To determine of influence intragastrum introduction of lysozyme-forte on the state of rat oral mucosa. Materials and methods: Lysozyme-forte (lysozyme + gelatin + quercetin) introduced intragastrum of rats in dose 4 mg/kg (on pure lysozyme) during 10 days. The activity of urease, lysozyme, elastase, catalase and content of MDA were determined in oral tissues (cheek, tongue, gum). Results: The activity of urease and elastase and the degree of dysbiosis into oral tissues were reduced by lysozyme-forte. The activity of elastase and the content of bilirubin were reduced into serum by lysozyme-forte. Conclusion: Lysozyme-forte after intragastric introduction possesses the antidysbiotic and antiinflammation actions on oral tissues.

**Key words:** lysozyme-forte, cheek, tongue, gum, dysbiosis, inflammation.

**Реферат.** Остафійчук М. А., Фурдычко А. І., Борис Г. З., Успенський О. Е. **ВЛИЯНИЕ В/ЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛИЗОЦИМА-ФОРТЕ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС.** Лизоцим-форте (яичный лизоцим + желатин + кверцетин) снижает микробную обсемененность тканей полости рта (щека, язык, десна) и оказывает противовоспалительное действие.

**Ключевые слова:** лизоцим-форте, щека, язык, десна, дисбиоз, воспаление.

**Реферат.** Остафійчук М. А., Фуздычко А. І., Борис Г. З., Успенський О. Є. **ВПЛИВ В/ШЛУНКОВОГО ВВЕДЕННЯ ЛИЗОЦИМА-ФОРТЕ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ.** Лизоцим-форте (яєчний лизоцим + желатин + кверцетин) знижує мікробне обсіменіння тканин ротової порожнини (щока, язик, ясна) та здійснює антизапальну дію.

**Ключові слова:** лизоцим-форте, щока, язик, ясна, дисбіоз, запалення..

**Введение.** Лизоцим является одним из факторов неспецифического иммунитета [1, 2] и относится к гидролитическим ферментам (КФ 3.2.1.17), расщепляющим 1,4-β-связи между остатками п-ацетилмурамовой кислоты и 2-ацетамидо-2-дезоксид-глюкозы в мукополисахаридах и мукопептидах клеточных стенок ряда бактерий [3, 4]. Установлено, что лизоцим обладает также и цитопротекторными свойствами [5, 6], что послужило основанием для его клинического применения в качестве лечебно-профилактического средства [7-9].

Несмотря на широкое применение лизоцима в медицине, многие его биологические эффекты остаются неизученными, что не позволяет в полной мере определить его лечебно-профилактические возможности.

Так, до сих пор не изучена его фармакокинетика при разных путях введения в организм, не исследованы пути его метаболизма в организме и возможные иные, неантимикробные, механизмы влияния на органы и ткани.

**Целью** настоящей работы стало определение влияния в/желудочного введения лизоцима-форте на состояние слизистой оболочки полости рта [10].

#### **Материалы и методы исследования**

В работе был использован яичный лизоцим «Afilact» производства фирмы «Chr. Hansen» (Дания) с активностью 35 тыс. ед/мг белка. Лизоцим использовали в комплексе с желатином и кверцетином, которые защищали его от протеолиза (лизоцим-форте) [11].

Эксперименты были проведены на 10 белых крысах линии Вистар (самцы, 4 месяца, средняя живая масса  $240 \pm 12$  г), распределенных в 2 равных группы: 1-ая – интактная; 2-ая получала в/желудочно лизоцим-форте (в пересчете на лизоцим 4 мг/кг) в течение 10 дней.

Эвтаназию животных осуществляли на 11-й день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали слизистую щеки, языка, десну и получали сыворотку крови. В сыворотке крови определяли активность уреазы (маркер микробного обсеменения) [12], лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [4], эластазы (биохимический маркер воспаления) [13], а также печеночные маркеры: билирубин [14] и аланинаминотрансферазу (АлАТ) [14]. В гомогенатах слизистой щеки, языка и десны определяли активность уреазы, лизоцима, эластазы, антиоксидантного фермента каталазы [13] и содержание малонового диальдегида (МДА), который является маркером перекисного окисления липидов и еще одним маркером воспаления [13]. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [13], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по Левицкому [15].

Результаты исследований подвергали стандартной статобработке [16].

#### **Результаты и их обсуждение**

В таблице 1 представлены результаты определения ряда биохимических показателей сыворотки крови крыс, получавших лизоцим-форте. Как видно из этих данных, введение лизоцима-форте слабо повышает уровень лизоцима в сыворотке (всего на 4,4 %), однако достоверно (на 13 %) снижает активность эластазы, т. е. снижает уровень маркера системного воспаления [13], и достоверно снижает уровень билирубина, свидетельствующее о снижении печеночного холестаза. Лизоцим-форте показывает тенденцию к снижению степени дисбиоза в сыворотке крови.

Таблица 1

Влияние в/желудочного введения лизоцима-форте на биохимические показатели сыворотки крови крыс ( $M \pm m$ , $n=5$ )		
Показатели	Интактные	Лизоцим-форте
Уреаза, мк-кат/л	$0,16 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$ $p > 0,05$
Лизоцим, ед/л	$68 \pm 4$	$71 \pm 2$ $p > 0,3$
Эластаза, мк-кат/л	$271 \pm 11$	$236 \pm 9$ $p < 0,05$
Билирубин, ммоль/л	$5,12 \pm 0,37$	$4,03 \pm 0,38$ $p < 0,05$
АлАТ, мк-кат/л	$0,18 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$ $p = 1$
Степень дисбиоза	$1,00 \pm 0,15$	$0,77 \pm 0,18$ $p > 0,3$

В таблице 2 представлены результаты определения ряда биохимических показателей в слизистой щеки. Из этих данных следует, что введение лизоцима-форте почти в 3 раза снижает активность уреазы, что свидетельствует о существенном снижении микробной обсемененности этой ткани и, как следствие, снижении степени дисбиоза. Снижается также и активность эластазы, что указывает на снижение уровня провоспалительного состояния слизистой щеки. Показатели прооксидантной (МДА) и антиоксидантной (каталаза) систем существенно не изменяются в слизистой щеки крыс, получавших лизоцим-форте.

Таблица 2

Влияние в/желудочного введения лизоцима-форте на показатели слизистой щеки крыс (M±m, n=5)		
Показатели	Интактные	Лизоцим-форте
Уреаза, мк-кат/кг	1,80±0,28	0,65±0,11 p<0,01
Лизоцим, ед/кг	295±13	264±29 p>0,1
Эластаза, мк-кат/кг	35,2±0,3	33,6±0,9 p<0,05
МДА, ммоль/кг	26,2±1,1	26,6±1,1 p>0,3
Каталаза, мкат/кг	5,2±0,4	5,9±0,4 p>0,3
АПИ	1,98±0,22	2,07±0,21 p>0,3
Степень дисбиоза	1,00±0,15	0,40±0,15 p<0,05

Аналогичные изменения наблюдаются и в слизистой языка: почти 3-кратное снижение активности уреазы и степени дисбиоза, достоверное снижение активности эластазы и практически неизменные уровни показателей антиоксидантной и прооксидантной систем (табл. 3).

Таблица 3

Влияние в/желудочного введения лизоцима-форте на показатели слизистой языка крыс (M±m, n=5)		
Показатели	Интактные	Лизоцим-форте
Уреаза, мк-кат/кг	0,98±0,09	0,35±0,02 p<0,01
Лизоцим, ед/кг	97±15	97±17 p=1
Эластаза, мк-кат/кг	53±2	47±2 p<0,05
МДА, ммоль/кг	6,3±0,3	5,9±0,2 p>0,1
Каталаза, мкат/кг	2,9±0,1	3,0±0,1 p>0,5
АПИ	4,60±0,3	5,08±0,41 p>0,05
Степень дисбиоза	1,00±0,14	0,36±0,17 p<0,05

В таблице 4 представлены результаты определения ряда биохимических показателей в десне крыс, получавших в/желудочно лизоцим-форте. Видно, что введение лизоцима в 2,5 раза снижает активность уреазы и в 2 раза степень дисбиоза, на 20 % снижается активность лизоцима и на 14 % активность эластазы (p<0,05). В то же время, повышается уровень МДА (на 11 %).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что введение в/желудочно лизоцима, защищенного от протеолиза желатином и кверцетином (лизоцим-форте), оказывает антидисбиотическое и противовоспалительное действие на ткани полости рта. Удивительно, что при этом активность лизоцима в этих тканях мало отличается от контроля (за исключение десны, в которой активность лизоцима даже снижается). Учитывая, что уреаза имеет исключительно микробное происхождение [17], можно полагать, что в/желудочное введение лизоцима-форте снижает каким-то образом транслокацию бактерий из кишечника [18]. Следствием снижения микробной обсемененности тканей полости рта является и снижение уровня ее провоспалительного состояния, о чем свидетельствует достоверное снижение активности эластазы, наблюдаемое

во всех исследованных биообъектах.

Таблица 4

Показатели	Интактные	Лизоцим-форте
Уреаза, мк-кат/кг	3,73±0,37	1,52±0,25 p<0,01
Лизоцим, ед/кг	350±22	280±14 p<0,05
Эластаза, мк-кат/кг	43±2	37±2 p<0,05
МДА, ммоль/кг	15,0±0,4	16,7±0,7 p<0,05
Каталаза, мкат/кг	7,5±0,5	6,8±0,4 p>0,1
АПИ	5,00±0,31	4,07±0,40 p>0,05
Степень дисбиоза	1,00±0,15	0,51±0,13 p<0,05

### **Выводы**

1. В/желудочное введение лизоцима-форте снижает уровень микробного обсеменения и степень дисбиоза в тканях полости рта.
2. Возможно, экзогенный лизоцим каким-то образом подавляет транслокацию бактерий из кишечника.
3. Лизоцим-форте оказывает противовоспалительное действие на ткани полости рта, что дает основания рекомендовать его применение с лечебной целью при стоматитах и пародонтитах.

### **Литература:**

1. Добротина Н. А. Лизоцим как модулятор иммунологических реакций / Н. А. Добротина, Ж. А. Казацкая, Т. Ю. Емельянова // Вопросы медицинской химии. – 1987. – т. 33. – С. 66-69.
2. Бровкина И. Л. Иммунометаболические эффекты, вызываемые лизоцимом при острой кровопотере / И. Л. Бровкина, В. Н. Рыбников // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 2. – С. 14-16.
3. Бухарин О. В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине / О. В. Бухарин, Н. В. Васильев. – Томск, 1974. – 120 с.
4. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
5. Маянский Д. Н. Влияние лизоцима на резистентность гепатоцитов / Д. Н. Маянский, С. Н. Кутина, Э. Г. Щербакова // Антибиотики и химиотерапия. – 1988. – т. 33, № 2. – С. 128-131.
6. Уровень лизоцима в слюне и крови как фактор устойчивости больных нейрциркулярной дистонией к развитию воспалительных процессов в ротовой полости и ротоглотке / Л. Ю. Орехова, И. Н. Антонова, М. Я. Левин [и др.] // Georg. Med. News. – 2004. – № 78. – С. 43-45.
7. Левицкий А. П. (ред.). Лечебно-профилактические зубные эликсиры (учебное пособие) / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 246 с.
8. Эффективность применения таблеток «Тексализ» для снижения воспалительных явлений в тканях пародонта / И. И. Лысенкова, Б. Ф. Абдусаламова, Т. Ш. Саикян [и др.] // Dental Forum. – 2008. – № 1. – С. 63-66.
9. Применение иммунобиологических препаратов в комплексном лечении и профилактике кандидозных стоматитов / А. К. Николишин, А. П. Левицкий, Е. П. Ступак [и др.] // Клиническая стоматология в Украине. – 2010. – № 4(6). – С. 12-15.
10. Барабаш А. Д. Ферментативные механизмы антимикробной защиты ротовой полости / А. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // Вопросы медицинской химии. – 1978. – т. 24, № 3. – С. 291-310.

11. Добавка дієтична «Лізосим-форте». ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Гігієнічний висновок № 602-123-20-2/5734 від 22.12.2016.
12. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.
13. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Денга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
14. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
15. Патент на корисну модель № 43140. МПК 2009 G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Левицький А. П., Денга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. № у 2008 15092 від 26.12.2008. Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.
16. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
17. Нижевич А. А. Уреаза *Helicobacter pylori*: введение в патогенез и патобиохимию гастритов / А. А. Нижевич, Р. Ю. Хасанов // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*, 18 мая 1999 г. – Уфа. – С. 1-9.
18. Бондаренко В. М. Роль транслокации кишечной бактериальной аутофлоры и ее токсических биомолекул в патологии человека / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 5. – С. 86-93.

### *References*

1. Dobrotina N. A., Kazatskaia Zh. A., Emelianova T. Iu. Lysozyme as immunological modulator. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1988; 33: 66-69.
2. Brovkina I. L., Rybnikov V. N. Immunometabolic effects, caused by lysozyme at acute hemorrhage. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2004; 2: 14-16.
3. Bukharin O. V., Vasilyev N. V. Lizotsim I ego rol v biologii I meditsine [Lysozyme and his role in biology and medicine]. Tomsk, 1974:120.
4. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005:74.
5. Maianskii D. N., Kutina S. N., Shcherbakova E. G. Influence of lysozyme on hepatocytes resistance. *Antibiotiki i khimioterapii*. 1988; 33(2): 128-131.
6. Orekhova L. Yu., Antonova I. N., Levin M. Ya. [i dr.]. The level of lysozyme in saliva and blood as the factor of the resistance of patients with neurocirculatory dystonia to the development of the inflammatory processes in oral cavity and oropharynx. *Georg. Med. News*. 2004; 78: 43-45.
7. Levitsky A. P. *Lechebno-profilakticheskie zubnye eliksiry* [The therapeutic and preventive dental waters: the manual / ed. by Levitskiy A.P.]. Odessa, KP OGT, 2010: 246.
8. Lysenkova I. I., Abdusalamova B. F., Saakyan T. Sh. [et al.]. The effectiveness of the use of “Hexalys” pills for the reduction of inflammatory phenomena in periodontal tissues. *Dental Forum*. 2008; 1: 63-66.
9. Nikolishin A. K., Levitsky A. P., Stupak E. P. [et al.]. The application of immunobiological preparations in the complex treatment and prevention of oral moniliasis. *Klinicheskaya stomatologiya v Ukraine*. 2010; 4(6): 12-15.
10. Barabash A. D., Levitsky A. P. Enzymatic mechanisms of antimicrobe defence of at oral cavity. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1978; 24(3): 291-310.
11. ТУ У 10.8-37420386-004:2016 «The diet supplementary «Liposan» (vitamin F)». The diet supplementary «Lizotsim-forte». ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Conclusion of the Ministry of Healthcare of the Ukraine from 22.12.2016.
12. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 22.
13. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

14. Goryachkovskiy A. M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3<sup>rd</sup> ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005: 616.

15. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.

16. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskiye metody v medicobiologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiyev, Morion, 2000: 320.

17. Nizhevich A. A., Khasanov R. Iu. Urease Helicobacter pylori: introduce in pathogenesis and pathbiochemistry of gastritis. Materialy VIII tematicheskoi sessii Rossiiskoi gruppy po izucheniiu Helicobacter pylori, 18.5.1999. – Ufa: 1-9.

18. Bondarenko V. M., Ryabichenko E. V. The role of translocation of intestinal bacterial autoflora and its toxic biomolecules in human pathology. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2007; 5: 86-93.

Работа поступила в редакцию 27.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

**МАТЕРІАЛИ ЮВІЛЕЙНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ,  
присвяченої 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології Одеського  
Національного Медичного Університету (м. Одеса, 5 - 6 жовтня 2017 року)**

УДК 616-002

*Н. А. Мацегора, В. Д. Смоквін, О. А. Бабуріна, І. М. Смольська*

**НАУКОВІ ДОСЯГНЕННЯ З ФТИЗИАТРІЇ ОДЕСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО  
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Одеський національний медичний університет, Україна

**Summary.** Matsegora N. A., Smokvin V. D., Baburina O. A., Smolska I. M. **PROGRESS IN THE FIELD OF PHTHISIOLOGY IN ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY.** - *Odessa National Medical University, e-mail: [kaftu@mail.ru](mailto:kaftu@mail.ru).* The main stages of phtthisiology scientific school development in Odessa Region are shown. The main directions in the field of tuberculosis researches both in the past and now are under consideration.

**Key words:** phtthisiology, ONMedU, scientific directions.

**Реферат.** Мацегора Н. А., Смоквін В. Д., Бабуріна Е. А., Смольская И. Н. **НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ПО ФТИЗИАТРИИ ОДЕССКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.** В статье освещаются основные этапы развития научной фтизиатрической школы в Одесском регионе. Рассматриваются направления научных исследований, касающихся проблем туберкулеза как в прошлом, так и в настоящем.

**Ключевые слова:** фтизиатрия, ОНМедУ, научные направления.

**Реферат.** Мацегора Н. А., Смоквін В. Д., Бабуріна О. А., Смольська І. М. **НАУКОВІ ДОСЯГНЕННЯ З ФТИЗИАТРІЇ ОДЕСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ.** В статті висвітлений розвиток наукової фтизіатричної школи в Одеському регіоні. Наведені основні напрями наукових досліджень, які торкаються проблем туберкульозу, в минулому та сьогодні.

**Ключові слова:** фтизіатрія, ОНМедУ, наукові напрямки.

Проблема туберкульозу існує стільки ж часу, скільки відома історія людства. З часів відкриття німецьким вченим Робертом Кохом мікобактерії туберкульозу 24 березня 1882 р. принцип «без мікобактерії немає туберкульозу» став провідним у фтизіатричній службі.

Багато досліджень було присвячено цій проблемі в тривалій історії туберкульозу і на теперішній час вони все ще залишаються актуальними.

Епідемічна ситуація з туберкульозу в Одеському регіоні як і на території всієї України завжди була складною.

Згідно даних Екеля з 1904 до 1924 р. захворюваність активними формами туберкульозу в Україні зростає в 2 рази і становила 1009 на 100 тис. населення, а в Херсонській губернії, куди входила Одеса та Одеська область, становила 926, що в 20 разів перевищувало епідемічний поріг!

Перша в Україні обласна клінічна протитуберкульозна лікарня на 75 ліжок, на базі якої в 1922 році організований тубінститут ім. Р. Коха, була розгорнута у 1921 р. на Слобідці. Директором інституту став Дарій Львович Меєрсон. У тому ж, 1922 році,

заснована кафедра туберкульозу Одеського медінституту, її очолив Д. Л. Меєрсон, а директором тубінституту став Яків Ізраїлевич Розенбліт. Тубінститут був переведений на вул. Белінського, 11. Протягом 10 років діяльності і розвитку в складі тубінституту функціонував великий експериментальний відділ - 7 лабораторій, відділ соціальної гігієни, поступово відкривалися клінічні відділення різного призначення: легенево-терапевтичні, легенево-хірургічне, ларингологічний, кістково-туберкульозне, а також шкірно-туберкульозне відділення з люпозорієм в селі Крива Балка. Інститут мав у своєму розпорядженні 4 рентген-діагностичні кабінети, фізіотерапевтичний і кабінет лікувальної фізкультури, інгаляторій, аерарій. На базі цих відділень виконувалися науково-дослідні роботи співробітниками кафедри туберкульозу. До 1940 р. в інституті працювали 13 докторів і 26 кандидатів медичних наук.

У 1924 р. в Одесі пройшов перший в Україні з'їзд фтизіатрів, він зіграв велику роль у діяльності протитуберкульозної служби.

Перший завідувач кафедри доцент Дарій Львович Меєрсон був автором більше ніж 50 наукових робіт, присвячених соціальним проблемам туберкульозної інфекції, діагностиці та клініці туберкульозу, дієто- і кліматотерапії, а також нетуберкульозним захворюванням легень.

Одеська фтизіатрична школа за довгі роки свого існування розробила і впровадила чимало прогресивних форм і методів протитуберкульозної роботи, серед яких: особливості фтизіогенеза (Д.Л. Меєрсон, М.М. Альперін), показання і методика ведення штучного пневмотораксу (Д.Л. Меєрсон, С.Н. Вайнер, М.П. Максимчук, А.Н. Велетнів, М.А. Меламуд), функціональні порушення в патофізіології туберкульозу (Л.Б. Аксельрод, Л.С. Вайнер та ін.), клініка і діагностика малих форм туберкульозу (Є.Р. Кричевська, М.Г. Зальцберг), вплив ендокринних порушень і деяких супутніх захворювань на перебіг туберкульозу (Д.Л. Меєрсон, Ф.А. Александрова, М.Л. Борщевський, Л.В. Лучинська). Вперше у фтизіатрії були впроваджені у лікувальну практику та удосконалені методики використання тканинних препаратів (Д.Л. Меєрсон, М.І. Тараненко, Г.І. Васильєва, Н.Ф. Бандурівський). Серйозна увага приділялася нейрогуморальним процесам і динаміці функціональних порушень з боку різних органів і систем у хворих на туберкульоз при використанні в комплексній терапії різних патогенетичних препаратів (С.В. Кофман, А.А. Фельдман, М.С. Розенблат, Б.Л. Гольдштейн), а також різних аспектів фтизіохірургії. Імунологічні проблеми туберкульозу займали традиційне місце в дослідницькій роботі (І.Г. Шиллер, Л.Г. Авербух, Н.А. Сотникова, Л.М. Шведов). Співробітники кафедри на чолі з Д.Л. Меєрсоном і науковці тубінституту одними з перших в Україні почали втілювати методику специфічної профілактики. Вже до 1930 р. всі діти з осередків туберкульозу прищеплювалися вакциною БЦЖ.

Разом з кафедрою туберкульозу медінституту тубінститут був організатором активної діяльності Одеського відділення наукового товариства фтизіатрів, регулярно проводив змістовні наукові засідання та конференції.

Протягом десятиріч в Одесі та області була створена струнка система профілактики, виявлення та лікування туберкульозу, певна соціальна стабільність, цілеспрямовані зусилля загальнолікувальної мережі, санепідслужби та, насамперед, спеціалізованої протитуберкульозної служби, що дозволило в довоєнні та повоєнні роки домогтися вираженого зниження показників поширеності туберкульозу. Протягом багатьох років Одеська фтизіатрична школа затверджувалася школою передового досвіду. Співробітники удостоювалися премій за впровадження нових форм роботи, виступали на з'їздах і конференціях, було опубліковано десятки науково-практичних розробок, методичних рекомендацій.

Багато фахівців фтизіатрів Одеси нагороджені орденами і медалями, знаками «Відмінник охорони здоров'я». А колишні головні лікарі А.М. Кальєва, М.П. Бабін і завідувачий диспансерним відділенням Л.Г. Авербух удостоєні почесного звання «Заслужений лікар України».

У 1957 році кафедру очолила професор М.І. Тараненко, яка продовжувала розвивати наукові напрямки кафедри, закладені її вчителем, доц. Д. Л. Меєрсоном. Марія Іванівна – автор більше 200 наукових праць, 2-х винаходів, 3-х колективних монографій. Основні теми досліджень присвячені питанням хіміотерапії на тлі патогенетичного лікування хворих на туберкульоз. Під керівництвом М.І.Тараненко на кафедрі розроблений і впроваджений у

медичну практику метод тканинної терапії по В.П.Філатову, а також метод подвійної тканинної терапії, вивчалися імунологічні зміни у хворих на туберкульоз легень та шляхи їх корекції. Протягом багатьох років проф. М.І.Тараненко очолювала обласне наукове товариство фтизіатрів і пульмонологів, 8 років – студентський науковий гурток. Соротниками по роботі в той період були доценти М.П. Максимчук, Г.Д. Попов, А.А. Ярощук, Е.П. Цибань, О.І. Кудринська, С.В. Пекур, М.І. Степула.

У 1987 році проф.Тараненко М.І. передала керівництво кафедрою своєму учневі, професору Ованесу Нерсесовичу Нерсесяну, автору 165 наукових робіт, однієї монографії, 4-х винаходів. Основні напрямки його наукової діяльності присвячені способам діагностики, диференціальної діагностики та лікування уражень лімфатичної системи у хворих на туберкульоз легень. Під керівництвом Нерсесяна О.Н. захистив докторську дисертацію Мастеров Г.Д. «Особливості перебігу та лікування хворих на туберкульоз легень з супутнім цукровим діабетом», а також впроваджувалося в практику використання апітерапії в комплексному лікуванні туберкульозу легенів.

У 1995 р за ініціативою професора О.Н. Нерсесяна кафедра туберкульозу була перейменована в кафедру фтизіопульмонології.

З 1999 р по 2013 р. кафедру очолив заслужений діяч науки і техніки, професор О.К. Асмолов. Він автор біля 200 наукових праць, 3-х монографій, співавтор 3-х підручників та посібника, 13-ти винаходів. Наукові роботи присвячені вивченню діагностики та лікування бронхолегеневої патології, адаптаційним механізмам організму. За період керівництва кафедрою Д.Л. Меєрсоном, М.І. Тараненко, О.Н. Нерсесяном, О.К. Асмоловим на кафедрі підготовлено і захищено 34 кандидатських і 4 докторських дисертації.

З грудня 2013 р. кафедру фтизіопульмонології очолила професор Ніна Анатоліївна Мацегора, досвідчений фахівець у патології внутрішніх органів. Вона розробила новий напрямок роботи кафедри - вивчення епідеміології хіміорезистентних форм туберкульозу, а також форм туберкульозу, асоційованих з ВІЛ-інфекцією та/або гепатитом, пошук шляхів підвищення якості лікування, попередження розвитку ускладнень захворювання та його лікування. Сьогодні на кафедрі проводиться науково-дослідна робота «Аналіз епідеміологічних факторів ризику розвитку дизрегуляторних станів і коморбідної патології при хіміорезистентному туберкульозі та шляхи їх подолання». За три роки під керівництвом проф. Н.А.Мацегори кафедрою отримано 4 патенти на винахід та 9 патентів на корисну модель.

Доценти, які нині працюють на кафедрі вирішували такі проблеми фтизіатрії: Смоквін В.Д.«Перебіг вперше виявленого туберкульозу легенів при комплексній терапії з урахуванням показників реактивності організму»; Смольська І.М. «Ефективність лікування хворих на туберкульоз із супутнім алкоголізмом»; Бабурина О.А. «Ефективність комплексної хіміотерапії з використанням мареполімієлу у вперше виявлених хворих на туберкульоз легень», Лекан О.Я. «Ефективність білково-вуглеводного концентрату із мідій БВК-М в комплексному лікуванні хронічного бронхіту», Леоненко-Бродецька О.М. «Виявлення, клінічний перебіг та лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД». Теми дисертаційних робіт асистентів кафедри: Шпоти О.Є. «Функціональні зміни слізової оболонки бронхів у хворого на ХНЗЛ із синдромом низького трійодтироніну та їх лікування»; Полякової С.О. «Ефективність лімфотропної терапії в комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень». Виконана та подана до захисту дисертаційна робота асистента Бєсєди Я.В., вона присвячена ранній діагностиці захворювань нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і вивченню шляхів профілактики нефропатії.

Проблеми туберкульозу вивчаються також іншими кафедрами ОНМедУ. Так, на кафедрі акушерства і гінекології успішно виконані та захищені дисертації, присвячені особливостям діагностики та комплексного лікування залізодефіцитної анемії у вагітних, хворих на туберкульоз легень; профілактиці післяпологових ускладнень та лікувальній тактиці ведення пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень; перебігу вагітності та пологів у жінок, що хворіють на туберкульоз. Кафедрами клінічної імунології, клінічної фармакології та фтизіопульмонології більше 10 років проводилися наукові дослідження, які торкалися вивчення поширення *M.tuberculosis* родини Beijing на півдні України (Миколаївська та Одеська області) та профілю резистентності цих мікобактерій до

протитуберкульозних препаратів. Останніми роками вивчаються особливості перебігу туберкульозу легенів в залежності від поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків *GSTT1*, *GSTM1* та вплив поліморфізму генів людини на функціональний стан нирок та печінки у хворих на туберкульоз, вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у людини.

Протягом останніх років науковцями кафедри фізіопульмонології вивчаються такі актуальні науково-практичні питання:

1) Ретроспективний аналіз поширеності та деяких епідеміологічних особливостей ко-інфекції у хворих на хіміорезистентний (ХРТБ) туберкульоз в Одеській обл. (за 2011-2014 роки);

2) Вивчення патоморфологічних змін органів дихання та кровообігу при ізольованому ХРТБ та ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ/СНІД;

3) Вивчення патоморфологічних особливостей змін органів травлення та нирок при ізольованому ХРТБ та ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ/СНІД;

4) Порівняльна оцінка прижиттєвих та посмертних змін з боку внутрішніх органів у хворих на ХРТБ;

5) Порівняльний аналіз показників ендогенної інтоксикації у хворих на ізольований ХРТБ та у сполученні із вірусним гепатитом С;

6) Вивчення поширеності ВІЛ/СНІД, вірусного гепатиту С та ко-інфекції ВІЛ/вірусний гепатит С у хворих на туберкульоз в залежності від чутливості мікобактерій туберкульозу;

7) Вивчення аналізу крові у хворих на різні клінічні форми туберкульозу з їх аналізом та практичними рекомендаціями.

Кафедра донині залишається одним із лідерів української фізизіатричної науки і практики.

УДК 616.25-002

*І. Д. Дужий, Л. А. Бондаренко, В. О. Олещенко, І. Я. Гресько*

## **ТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ПЛЕВРИТ – ЯК ДЖЕРЕЛО КОНТАКТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

Сумський державний університет

**Summary.** I. D. Duzhiy, L. A. Bondarenko, V. O. Oleshchenko, I. Ya. Gresko. **TUBERCULOUS PLEURISY – AS A SOURCE OF CONTACT TUBERCULOSIS.** - *Sumy State University, e-mail: [gensurgery@med.sumdu.edu.ua](mailto:gensurgery@med.sumdu.edu.ua).* Tuberculosis epidemic is not yet stopped. Tuberculous pleurisy is one of the most common forms of extrapulmonary tuberculosis. Regarding the presence of mycobacteria in such patients in the known literature data are not available. Among 42 patients with a "family" TB authors have established in 6 (14,3%) of them contact with family members suffering from tuberculous pleurisy which in the process of diagnosis and treatment «were not bacillary». The authors recommend in order to establish hits for preventive measures to analyze washing waters of bronchial tree for MBT by microscopic, genetic and culture techniques.

**Key words:** tuberculosis pleurisy, «family» tuberculosis.

**Реферат.** И. Д. Дужий, Л. А. Бондаренко, В. А. Олещенко, И. Я. Гресько **ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПЛЕВРИТ – КАК ИСТОЧНИК КОНТАКТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА.** Эпидемию туберкулеза на данном этапе остановить не удалось. Туберкулезный плеврит является одной из наиболее распространенных форм внелегочного

туберкулеза. В доступній літературі дані стосовно бацилярності таких хворих відсутні. Серед 42 хворих з «сімейним» туберкульозом у 6 (14,3%) з них встановлено контакт з членами сім'ї, хворими туберкульозним плевритом, які в процесі діагностики та лікування «не були бацилярними». З метою встановлення показань для проведення протиепідемічних заходів автори рекомендують лаваж бронхіального дерева для дослідження промивних вод на МБТ мікроскопічним, молекулярно-генетичним та культуральним методами.

**Ключові слова:** туберкульозний плеврит, «сімейний» туберкульоз.

**Реферат.** Дужий І. Д., Бондаренко Л. А., Олещенко В. О., Гресько І. Я. **ТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ПЛЕВРИТ – ЯК ДЖЕРЕЛО КОНТАКТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ.** Епідемію туберкульозу поки-що не вдалося зупинити. Туберкульозний плеврит є однією з найбільш поширених форм позалегенового туберкульозу. Відносно бацилярності таких хворих у відомій літературі дані відсутні. Поміж 42 хворих на «сімейний» туберкульоз автори встановили у 6 (14,3 %) з них контакт із членами сім'ї, хворими на туберкульозний плеврит, які у процесі діагностики та лікування «не були бацилярними». Автори рекомендують з метою встановлення показань для проведення протиепідемічних заходів лаваж бронхіального дерева з дослідженням промивних вод на МБТ мікроскопічним, молекулярно-генетичним та культуральним методом.

**Ключові слова:** туберкульозний плеврит, «сімейний» туберкульоз.

За останні роки захворюваність на туберкульоз дещо зменшилася. Якщо у 2001 році вона становила 72 на 100 тис. населення, то у 2010 році – 62. Проте хворобливість залишається майже на попередньому рівні, що можна пояснити недостатньою ефективністю антибактеріальної терапії, незважаючи на її потужність та контрольованість. Ефективність закриття порожнин розпадає на перевищує ту, що була 10–12 років тому, хоча забезпеченість протитуберкульозними засобами значно перевершує попередню. Поряд із цим абацілювання має ту ж тенденцію. Найбільш важливою характеристикою сучасного туберкульозу залишається зростаюча резистентність мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів. Остання проявляється як кількісно, так і якісно. Все частіше виявляється множинна резистентність. Найбільше значення має розвиток мультирезистентності, оскільки рифампіцин та ізоніазид є базовими препаратами при лікуванні як легеневих, так і позалегенових форм туберкульозу. За більшістю авторів, ефективність абацілювання хворих на мультирезистентний туберкульоз не перевершує 70,0–73,3 %, а закриття каверн – у 27,8–29,8 %, незважаючи на величезне антибактеріальне навантаження, як у період основного курсу терапії (до 6–7 протитуберкульозних препаратів) так і у фазу її продовження, що без наслідків залишатися не зможе [1, 4]. Зазначимо лише два аспекти. Стосовно хворого вони торкаються поліорганної токсичної дії антибіотиків та хіміопрепаратів. У загально-біологічному аспекті така хіміотерапія терапія туберкульозу не може не впливати на зміну біоценозу як у організмі хворих, так і у загально біологічному відношенні. Одним із проявів такого впливу відомі порушення взаємовідносин у мікросвіті на рівні збільшення активності умовно-патогенної мікрофлори, вірусів та грибів. Результати цього вже проявляються сьогодні, а що буде у близькому майбутньому поки-що не зрозуміло.

З іншого боку, хворі на невилікуваний мультирезистентний туберкульоз на певному етапі спостереження за відповідними наказами МОЗ переводяться на паліативну терапію, і «виводяться» зі стаціонарів під нагляд медиків мережі загальної охорони здоров'я. З огляду на це кількість джерел туберкульозної інфекції збільшується, оскільки жодне з цих джерел не залишається ізольованим, вони у більшості випадків, залишаючись у соціальному середовищі, так чи інакше контактують зі здоровими особами, інфікованими мікобактеріями чи ні. Це «середовище» за сьогоднішніми уявленнями носить назву осередка туберкульозної інфекції. А за Л. В. Громашевським, епідеміологічний процес включає три ланцюги, а саме: джерело туберкульозної інфекції, шляхи її передачі та відповідна чутливість організму людини до інфекції. Джерело ж туберкульозної інфекції стає власне таким при виділенні мікобактерій туберкульозу в оточуюче середовище. За узагальненими даними хвора людина має симптоми захворювання вже за один місяць до

виявлення захворювання (констатації – верифікації) у  $33,8 \pm 2,3$  %; за 2–3 місяці до виявлення – у  $25,2 \pm 2,1$  %; за 4–6 місяців до діагностики захворювання – у  $30,1 \pm 3,2$  % [9]. Отже, у цей період хворий може виділяти мікобактерії і вести до первинного інфікування чи «додаткового», яке може виявитися вирішальним у розвитку «контактного» туберкульозу. Л. П. Костроміна (1978) повідомляла про повну асимптомність перебігу туберкульозу легень у 5–10 % хворих. Подібні дані наводять й фахівці далекого зарубіжжя [12]. Більше того, існують повідомлення, за якими 25 % померлих від туберкульозу про своє захворювання за життя не знали і, отже, на обліку у медичних закладах не перебували. Чи були вони бацилярними та небезпечними для оточуючих? – Важко сказати. Але варто згадати, що за даними один хворий протягом року інфікує від 13–15 до 28 осіб [9]. Небезпеку джерела інфекції для оточуючих можна визначити за захворюваністю осіб в осередку туберкульозної інфекції. Встановлено, що така небезпека у 10 разів менша за «культуральної бацилярності», ніж за «мікроскопічної» [9].

За іншими даними у осередках туберкульозу з постійним виділенням мікобактерій туберкульозу захворюваність «контактів» у 2,5 разу більша, ніж при періодичному бактеріовиділенні [7].

З іншого боку відомо, що в організмі хворих людей на різних етапах процесу існують і можуть бути виділеними персистуючі мікобактерії, серед яких L-форми, кокоподібні та фільтрівні. Найбільше значення мають L-форми, характерною особливістю яких є здатність реверсувати, перетворюючись у активні особини, здатні визвати захворювання. Але виявити такі збудники важко, оскільки у процесі свого «переживання» вони втрачають оболонку, а разом із цим і здатність окрашуватися [5]. Отже, ці мікроорганізми хворий може виділяти, але наші методи не є достатніми для їх виявлення, а, попадаючи в організм контактних осіб, вони можуть призвести до захворювання [9].

Накінець, не можна не наголосити, що існуючі методики можуть виявити МБТ лише за їх достатньої кількості. Так, мікроскопічно мікобактерії виявляють за їхнього вмісту в 1 мл у кількості 70–100 тис екземплярів [6, 10]. З огляду на це мікобактерії в організмі хворої людини, тобто джерела інфекції, можуть існувати, але за обмеженою можливістю їх виявити існуючими методами вони залишаються поза нашою увагою, а відтак – несуть небезпеку контактуючим з ними особам загрозу розвитку контактного, – «сімейного» туберкульозу. Безумовно, підсилити слабкі ланки діагностичного алгоритму по встановленню мікобактерій туберкульозу у тих чи інших виділеннях хворої особи, допомагають генетично-молекулярні дослідження. Проте пам'ятаємо, що ці методики набули широкого застосування в останні роки. Але і сьогодні трапляються ситуації, коли лабораторії не мають змоги виконати ці дослідження.

**Невирішені частини проблеми.** За Л. В. Громашевським кожній соціально-історичній формації властивий певний епідемічний процес. У розвинених країнах Заходу і Америки легеневий туберкульоз значно поступається позалегеневому, питома вага якого у цих регіонах серед уперше діагностованого туберкульозу досягає 94–96 %. В умовах України має місце зворотний процес. Проте частка туберкульозу плеври, яку можна інтерпретувати як проміжну форму між легеневим і позалегеневим туберкульозом, поміж вперше виявленими хворими на туберкульозом складає 9–11 %. Стосовно бацилярності таких хворих існують поодинокі праці торкаються вони поєднаних процесів. Отже, говорити за епідемічну небезпеку для оточуючих хворих на туберкульозний плеврит важко, хоча відомо, що недостатньо лікований туберкульозний плеврит може призвести у свого «носія» до туберкульозу легень у 26–40 і більше відсотків випадків [10, 11].

**Актуальність проблеми** полягає у невирішеності питання щодо впливу туберкульозного плевриту на можливий розвиток будь-якої форми контактного туберкульозу, у тому числі й сімейного та, що найважливіше, можливості попередити подальший епідемічний процес.

**Мета роботи.** Вивчити частоту контактного «сімейного» туберкульозу легень, коли першоджерелом інфекції був туберкульозний плеврит за відсутності легеневого туберкульозу та ознайомити широкий медичний загал з випадками розвитку такого туберкульозу, наголосивши на можливій епідемічній небезпеці туберкульозу плеври, що ставить перед лікарем загальної мережі медичних закладів завдання своєчасної діагностики синдрому плеврального випоту і верифікації плеврального процесу, захворювання, що до нього призвело.

**Матеріали і методи.** Згідно з метою роботи нами проаналізована епідемічна ситуація з туберкульозу у Сумській області за 2012–2016 роки.

**Отримані результати та їх обговорення.** Поміж вперше виявлених дорослих хворих легеневої туберкульозний процес було зафіксовано у 2776 (89,0 %) осіб. Позалегеновий туберкульоз при цьому встановлено у 376 (11,0 %). Між останніми хворими туберкульозний плеврит мав місце у 184 (48,9 %) осіб. Отже, всього виявлено 3152 хворих на туберкульоз. На всю кількість вперше виявлених хворих контактний «сімейний» туберкульоз встановлено у 42 (1,3 %) хворих. Із цієї кількості вперше виявлених хворих контакт з хворими на туберкульозний плеврит мали 6 (0,2 %) осіб. До всіх хворих на туберкульозний плеврит (184 особи) частота контакту склала 3,3 %. Джерел, з якими контактували вперше виявлені хворі було 5 (2,7 %). Дві особи інфікувалися і захворіли від одного джерела. Ці джерела при їх виявленні і у процесі лікування бацилярними не були. Четверо хворих із такого контакту були сільськими мешканцями, два – містянами. «Контакти» мали такі форми туберкульозу: 2 особи жіночої статі – вогнищевий туберкульоз легень, 2 особи чоловічої статі – інфільтративний туберкульоз легень, у одного хворого – дисемінований туберкульоз, іще у одного – туберкульозний плеврит.

Першоджерелом туберкульозу (туберкульозний плеврит) були особи чоловічої статі. Тривалість перебігу захворювання від маніфестації процесу до встановлення діагнозу у цих осіб тягнувся протягом 4–6 тижнів, у середньому – 4,5 тижні. Усі «джерела» палили і 3 з них – були схильними до зловживання алкоголю. Отже, можна думати, що тривалість захворювання у них була щонайменше удвічі тривалішою від «відчуття» своєї хвороби, яка наведена вище, оскільки наркотичні засоби для того і вживаються, аби «знівелювати» дійсний стан свого здоров'я. З огляду на наведене тривалість контакту у вперше виявлених хворих з їх джерелом інфекції була саме такою, як тривалість діагностичного процесу у цих джерел.

З іншого боку туберкульозний плеврит як своєрідна форма дисемінованого туберкульозу легень, що підтверджується ендоскопічними даними, отриманими при торакоскопії, частіше своїм джерелом має лімфатичні вузли внутрішньогрудної локалізації [2]. Бацилярність таких хворих може бути зумовлена наявністю бронхо-нодулярних нориць [8]. Отже, такі хворі можуть бути бацилярними при відкритих норицях. Оскільки наші «першоджерела» «не були бацилярними» на час їх виявлення, можна припустити їхню олігобацилярність, яка зумовлюється враженням внутрішньолегенових лімфовузлів, які розташовуються у розгалуженнях сегментарних, субсегментарних і дрібних бронхів та мають незначні розміри, що не сприяє їх виявленню на оглядових рентгенограмах. З огляду на це, МБТ із таких артефактів виділяються не постійно, а періодично [10]. На якому етапі перебігу хвороби першоджерела контактери отримали «розрішачу» дозу МБТ сказати важко. Для нас головним є факт, що вперше виявлені нами хворі були контактерами «сімейного» туберкульозу. Знаючи ціможливості щодо бацилярності захворювання безумовно можна було попередити. Проте на цьому потрібно було наголосити, що не було зроблено дільничними фтизіатрами, оскільки «джерела не були бацилярними» і не мали легеневого процесу. Окрім цього під час бронхоскопії цим хворим додаткових маніпуляцій за типом промивання бронхів з наступним мікроскопічним та бактеріологічним і, відповідно, молекулярно-генетичним дослідженнями не проводилося.

### **Висновки**

1. Хворі на туберкульозний плеврит можуть бути бацилярними, а відтак – джерелом «сімейного» туберкульозу.
2. Для визначення бацилярності таких хворих окрім бронхоскопії потрібно у обов'язковому порядку виконувати лаваж бронхіальної системи з дослідженням промивних вод мікроскопічно, молекулярним-генетичним методом (IcenXpert) та посівом.
3. Особам, які контактували із хворим на туберкульозний плеврит, у разі його бацилярності потрібно проводити профілактичне лікування та застосовувати інші протиепідемічні заходи.

**Перспективи подальших досліджень.** Усім хворим на плевральний випіт дослідити вміст промивних вод бронхів на МБТ. У разі встановлення бацилярності таким хворим доцільне проведення КТ високої розрішачої здатності для встановлення показань до застосування спеціальних методів лікування, якими можуть бути і оперативні (хірургічні) втручання.

### *Література:*

1. Бялик И. Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулёзом легких при одновременном и равномерном в течение дня приёме противотуберкулёзных препаратов / И. Б. Бялик // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3 (18). – С. 11–15.
2. Дужий І. Д. Труднощі діагностики хвороб плеври. Монографія. – Суми: видавничо-виробниче підприємство «Мрія-1» ТОВ, 2008. – 560 с.
3. Дужий І. Д. Хірургія туберкульозу легень і плеври: Монографія. К.: Здоров'я. – Суми: ВАТ «СОД», вид-во «Козацький вал», 2003. – 360 с.
4. Литвиненко Н. А. Лікування хворих на мультирезистентний туберкулез та туберкулез із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів / Н. А. Литвиненко, Ю. І. Фещенко, М. В. Погребна та ін. // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2 (25). – С. 22–29.
5. Петренко В. І. Порівняльні результати лікування хворих на туберкулез (неуточненої локалізації, рифампіцинорезистентний легень, мультирезистентний легень, міліарний і мультирезистентний нервової системи) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією / В. І. Петренко, О. В. Панасюк, Г. В. Радиш, О. Б. Голуб, Я. В. Лопатіна, Л. С. Ничипоренко // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 1 (28). – С. 21–26.
6. Пилипчук Н. С. Туберкулез легких, плевры и средостения / Н. С. Пилипчук, Е. Ф. Харченко, О. М. Иванюта. – К. : Здоров'я, 1979. – 129 с.
7. Рудой Н. М. Туберкулез и бацилловыделение. М., 1975 г.
8. Семенов Ю. Л., Горбулин. А. Е. Плевриты. – К.: Здоров'я, 1983. – 181 с.
9. Фещенко Ю. І. Туберкулез: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко, С. В. Лірник. –К.: Здоров'я, 2010. –448 с.
10. Хоменко А. Г. Выявление, диагностика и химиотерапия туберкулёза органов дыхания в современных эпидемиологических условиях / А. Г. Хоменко, В. И. Чуканов, В. Ю. Мишин // Методическое пособие для врачей. – Москва, 2000. – 36 с.
11. Эйнис В. Л. Туберкулез / В. Л. Эйнич. – М. : Медицина, 1965. – 246 с.
12. Crofton J. Clinical Tuberculosis / J.Crofton, N.Horne, F.Miller. – London: Macmillan press LTD, 1992. – 210 p.

### *References:*

1. Bialyk I. B. The efficacy and tolerance of the intensive anti-tuberculosis treatment at multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis patients with simultaneous and equable during the day administration of antituberculous drugs / I.B. Bialyk// Tuberculosis, lung diseases, HIV infection. – 2014. – № 3 (18). – P. 11–15.
2. Duzhiy I. D. Difficulty of diagnosing of pleural diseases. Sumy: «Mriya-1» TOV, 2008. – 560 p.
3. Duzhiy I. D. Surgery of pulmonary and pleural tuberculosis: a monograph. K. : Zdorov'ya. – Sumy: VAT «SOD», 2003. – 360 p.
4. Lytvynenko N. A. Efficacy of treatment MDR and XDR tuberculosis: the main reasons for poor results / N. A. Lytvynenko, Yu. I. Feshchenko, M. V. Pogrebna at al.// Tuberculosis, lung diseases, HIV infection. – 2016. – № 2 (25). – P. 22–29.
5. Petrenko V. I. Comparative results of treatment of patients with TB (unspecified localization, rifampicin resistant of lungs, multiresistant of lungs, milliar and multiresistant of nervous system) combined with HIV infection / V. I. Petrenko, O. V. Panasyuk G. V. Radysh et al.// Tuberculosis, lung diseases, HIV infection. – 2017. – № 1 (28). – P. 21–26.
6. Pylypchuk N. S. Tuberculosis of the lungs, mediastinum and pleura / N. S. Pylypchuk, E. F. Kharchenko, O. M.Ivanyuta. - Kyiv: Zdorov'ya, 1979. - 129 p.
7. Rudoy N. M. Tuberculosis and excretion of bacilli. M., 1975.
8. Semenenkov Yu. L., Horbulyn A. E. Pleurisy. – K.: Zdorov'ya, 1983. – 181 p.
9. Feshchenko Yu. I. Tuberculosis: organization of diagnosis, treatment, prevention and control of mortality / Yu. I. Feshchenko, V. M. Melnyk, L. V. Turchenko, S. V. Lirnyk. –K.: Zdorov'ya, 2010. – 448 p.

10. Khomenko A. G. Detection, diagnosis and chemotherapy of tuberculosis of respiratory organs in modern epidemiological conditions / A. G. Khomenko, V. I. Chukanov, V. Yu. Mishin // Methodical manual for doctors. – Moscow, 2000. – 36 p.
11. Eynis V. L. Tuberculosis / V.L. Eynis. – M. : Medicine, 1965. – 246 p.
12. Crofton J. Clinical Tuberculosis / J.Crofton, N.Horne, F.Miller. – London: Macmillan press LTD, 1992. – 210 p.

УДК 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

*A. B. Капрош, Н. А. Мацегора*

## **ОСОБЛИВОСТІ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ З ГЛИБОКОЮ ІМУНОСУПРЕСІЄЮ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ЇМ ІМУНОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ**

Одеський національний медичний університет

**Summary.** Kaprosh A. V., Matsegora N. A. **PECULIARITIES OF CHEMOREFRACTORY TUBERCULOSIS IN HIV - INFECTED PATIENTS WITH DEEP IMMUNOSUPPRESSION AND SUBSTANTIATION OF ADMINISTRATION TO THEM IMMUNOSEPTIC THERAPY.** - *Odessa National Medical University, e-mail: nmatsegora@ukr.net.* The objective: to increase the effectiveness of treatment of patients with MDR TB/HIV at the background of deep immunosuppression by administering immunosuppressive therapy. The study of the gender distribution of the patients with co-infection MDR TB/HIV, the risk factors leading to the development of MDR TB, the distribution of pulmonary and extrapulmonary forms of TB in patients with a CD4 + lymphocyte level of <200 cells/ $\mu$ L and CD4 <50 cells/ $\mu$ l. The use of intravenous IgG is suggested as a variant of pathogenetic treatment.

**Key words:** drug resistant tuberculosis, HIV, CD4+ lymphocytes, Ig G.

**Реферат.** А. В. Капрош, Н. А. Мацегора. **ОСОБЕННОСТИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ И ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ИМ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.** Цель исследования: повысить эффективности лечения больных с ХРТБ/ВИЧ на фоне глубокой иммуносупрессии, путем назначения иммунозаместительной терапии. В работе изучены гендерное распределение больных с ко-инфекцией ХРТБ/ВИЧ, факторы риска, приводящие к развитию ХРТБ, распределение легочных и внелегочных форм ТБ у больных с уровнем CD4+ лимфоцитов <200 кл/мкл и CD4+ <50 кл/мкл. Предложено применение внутривенного иммуноглобулина класса Ig G, как варианта патогенетического лечения.

**Ключевые слова:** химиорезистентный туберкулез, ВИЧ, CD4+ лимфоциты, Ig G.

**Реферат.** Капрош А. В., Мацегора Н. А. **ОСОБЛИВОСТІ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ З ГЛИБОКОЮ ІМУНОСУПРЕСІЄЮ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ЇМ ІМУНОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ.** Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ на тлі глибокої імуносупресії, шляхом призначення імунозамісної терапії. В роботі вивчений гендерний розподіл хворих на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ, фактори

ризик, які призводять до розвитку ХРТБ, розподіл легеневих та позалегеневи форм ТБ у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів <200 кл/мкл и CD4+ <50 кл/мкл. Запропоновано застосування внутрішньовенного імуноглобуліну класу Ig G, як варіанту патогенетичного лікування.

**Ключові слова:** хіміорезистентний туберкульоз, ВІЛ, CD4+ лімфоцити, Ig G.

**Актуальність проблеми.** Україна входить до п'ятірки країн світу з найвищим тягарем мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та посідає друге місце за поширеністю ко-інфекції ТБ/ВІЛ у Європейському регіоні [1, 3].

За результатами першого національного епідеміологічного дослідження рівень МРТБ серед хворих України, яким вперше в житті встановлено діагноз туберкульозу (ТБ), склав 24,3 %; серед осіб з повторними випадками ТБ – більш, ніж у двічі (58,2 %) вище. Питома вага від усіх резистентних випадків припадає на форми із розширеною резистентністю (РРТБ) – 13,9 %. Рівень МРТБ серед нових випадків значно вищий у південно-східних регіонах в порівнянні з центральною та західною Україною.

Заслуговує на особливу увагу безперервне зростання поширеності ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС) і РРТБ поряд з прогресуючим розповсюдженням ВІЛ - інфекції, що ускладнює як клінічний перебіг цієї коморбідної патології, так й знижує ефективність лікування таких хворих. Тому лікарсько-стійкий ТБ і ВІЛ-інфекція є смертельно небезпечною поєднаною патологією, що перебігає на тлі виразної імуносупресії [2, 5].

**Мета дослідження.** На підставі дослідження епідеміологічних даних, клініко-рентгенологічних та імунологічних показників хворих на ХРТБ, асоційований з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії, обґрунтувати доцільність призначення імунозамісної терапії на тлі стандартних схем лікування задля підвищення ефективності терапії.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконувалися на базі Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру з 2012-2016 рік. Діагноз встановлювався на підставі комплексного клініко-рентгенологічного та лабораторного досліджень відповідно до Наказу МОЗ № 620 від 4.09.2014р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз» [1]. Згідно з Протоколом, хворим до госпіталізації і в процесі лікування проводили дослідження харкотиння на наявність МБТ шляхом прямої бактеріоскопії, молекулярно-генетичного методу із використанням тест-систем Gene Xpert MTB/Rif, культурального дослідження на рідкому поживному середовищі в автоматизованій мікробіологічній системі Bactec MGIT-960 та на щільному поживному середовищі Левенштейна-Йенсена. Діагностика виконувалася сертифікованою лабораторією ООПТД, сертифікат №003415 від 10.02.13 р.

Для імунозамісної терапії використовувався внутрішньовенний Ig G (розчин 5 % для внутрішньовенно-краплинного введення 50 мл, Біофарма, Україна) [12,13].

**Результати досліджень.** Усього досліджено 104 хворих на ХРТБ/ВІЛ. Пацієнти знаходилися у віці від 20 до 55 років, переважали чоловіки (57 – 54,8%) у порівнянні з жінками (47 – 45,2%). Слід відмітити, що у всіх хворих першочергово було діагностовано ВІЛ-інфекцію, до якої пізніше (через 2 – 15 років) приєднався ХРТБ.

Відповідно результатів імунологічного дослідження хворі на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ були розподілені наступним чином:

1 група (контрольна) – 26 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 50 кл/мкл та які отримували стандартне лікування препаратами другого ряду з антиретровірусною терапією (АРВТ).

2 група (основна) – 26 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 50 кл/мкл, та які отримували в комплексній терапії ХРТБ внутрішньовенний Ig G.

3 група (контрольна) – 26 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 200 кл/мкл та які отримували стандартне лікування препаратами другого ряду з АРВТ.

4 група (основна) – 26 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 200 кл/мкл та які отримували в комплексній терапії ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією внутрішньовенний Іg G.

Серед факторів ризику, що сприяли виникненню та розвитку ХРТБ (табл.1), переважало паління 78,8% (82 пацієнти), на другому місці – малозабезпеченість пацієнтів 70,2% (73 хворих), далі – контакт з хворими на ХРТБ 64,4% (67 хворих), зловживання алкоголем – 37,5 % (39 хворих), наркотична залежність та перебування в МПВ – по 34,6% (36 хворих).

Таблиця 1

**Фактори ризику захворювання на ХРТБ у обстежених хворих**

Фактори ризику	ЛГ-1 (CD4<50 без ВІГ) n=26		ЛГ-2 (CD4<50 + ВІГ) n=26		ЛГ-3 (CD4<200 без ВІГ) n=26		ЛГ-4 (CD4<200 +ВІГ) n=26		Разом n=104	
	абс	%	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Контакт з хворими на ТБ	21	80,8	11	42,3	22	84,6	13	50,0	67	64,4
Паління	20	76,9	16	61,5	25	96,2	21	80,8	82	78,8
Зловживання алкоголем	8	30,8	6	23,1	17	65,4	8	30,8	39	37,5
Наркоманія в анамнезі	14	53,8	5	19,2	8	30,8	9	34,6	36	34,6
Звільнені з МПВ	15	57,7	4	15,4	10	38,5	7	26,9	36	34,6
Малозабезпеченість	19	73,1	16	61,5	18	69,2	20	76,9	73	70,2

У хворих на ХРТБ/ВІЛ на тлі глибокої імуносупресії були зареєстровані різні легеневі та позалегеневі локалізації туберкульозу (табл.2).

Таблиця 2

**Розподіл хворих за клінічними формами легеневого туберкульозу**

Клінічні форми легеневого туберкульозу	ЛГ-1 (CD4<50 без ВІГ) n=26		ЛГ-2 (CD4<50 + ВІГ) n=26		ЛГ-3 (CD4<200 без ВІГ) n=26		ЛГ-4 (CD4<200 + ВІГ) n=26		Разом n=104	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Вогнищевий	0	0	0	0	0	0	2	7,7	2	1,9
Інфільтративний	3	11,5	0	0	6	23,1	6	23,1	15	14,4
Дисемінований	18	69,2	14	53,8	17	65,4	16	61,5	65	62,5
Генералізований	5	19,2	12	46,2	3	11,5	2	7,7	22	21,2

Встановлено, що найбільш часто (62,5%) зустрічався дисемінований туберкульоз; друге місце (21,2 %) посідали генералізовані форми туберкульозу, що характеризувалися ураженням більш, ніж 2-х органів; 14, 4% випадків склали інфільтративні форми туберкульозу; менш за все (1,9 %) реєструвався вогнищевий туберкульоз (табл. 2).

Важкість перебігу визначалась розповсюдженістю, ступенем активності та спектром резистентності туберкульозного процесу й відповідала виразності імуносупресії.

При порівнянні клінічних форм у хворих з рівнем CD4+ <200 кл/мкл з пацієнтами, в яких CD4+ <50 кл/мкл, ми відмітили, що в першій групі частота генералізованих форм туберкульозу зустрічалася в 3, 4 рази рідше, ніж у других (у 5 випадках проти 17).

Практично однаково часто діагностувалися дисеміновані форми туберкульозу як у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів <200 кл/мкл, так і з рівнем CD4<50 кл/мкл (33 та 32 випадки відповідно).

Отже, інфільтративні форми в 4 рази частіше зустрічалися у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів <200 кл/мкл, ніж у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл (12 випадків проти 3). Вогнищевий туберкульоз був відмічений тільки у 2 хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів <200

кл/мкл.

Просліджено залежність локалізації туберкульозного процесу (легенева, позалегенева) від ступеню імуносупресії. Так, було визначено, що у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл значно частіше діагностувалися позалегеневі форми, ніж у хворих з рівнем CD4<200 кл/мкл.

ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів був зареєстрований у 31 хворого (59,6%) з рівнем CD4<50 кл/мкл, та у 12 хворих (23,07%) з рівнем CD4<200 кл/мкл (в 2,6 рази більше). Причому, ураження внутрішньочеревних лімфовузлів відмічено тільки у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл – 17,3% (9 випадків). Відповідно, периферичні лімфовузли були залучені у 4 хворих (7,69%) з рівнем CD4<50 кл/мкл, та лише у 1 хворого (1,92%) з іншої групи.

ТБ кишківника зустрічається тільки у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл – 9,62% (5 випадків).

Ураження статевої системи реєструвалося в 3 рази частіше у хворих з CD4<50 кл/мкл: туберкульозний епідіміорхіт – 3,85%, ТБ простати – 1,92% (загалом 3 випадки у порівнянні з 1).

У хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл ТБ опорно-рухового апарату зустрічається в 1,92 % випадків ТБ суглобів та 1,92% - ТБ хребта; менінгоенцефаліт – у 5,77 % хворих; ТБ шкіри – в 1,92 %, що відрізнялося в 2 рази у бік зменшення в хворих з CD4<200 кл/мкл.

ТБ плеври, навпаки, в 1,6 рази частіше зустрічається у хворих з рівнем CD4<200 кл/мкл – 21,2 % (в 11 хворих порівняно з 7 хворими).

Деструктивні форми туберкульозу в 2,5 рази частіше відмічалися у хворих з рівнем CD4<200 кл/мкл – 14,4% (у порівнянні з 5,8% хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл).

Проте, відсутність деструктивних змін переважала в 1,2 рази у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл та спостерігалася у 42,3% (44 випадки) у порівнянні з 35,6% (37 хворих) другої групи.

У хворих з позалегеневими формами ТБ частіше діагностувалися ознаки вираженого синдрому інтоксикації (лихоманка, зниження маси тіла, слабкість), що ускладнювало перебіг хвороби.

Для лікування пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ з глибокою імуносупресією, згідно нормативно-правових рекомендацій, використовують етіотропну протитуберкульозну терапію (ПТТ) відповідно до спектру резистентності ХРТБ у поєднанні з АРВТ [1,8]. Однак, за клінічними даними [6, 9, 10] ступінь зникнення проявів ТБ є низьким, розвиток синдрому відновлення імунної системи (СВІС) спостерігається у кожного ко-інфікованого хворого. Так, на початку ПТТ у 100 % хворих на ТБ на тлі вираженого імунодефіцитного стану виникали парадоксальні реакції (погіршення стану, лихоманка, лімфаденіт, менінгоенцефаліт, приєднання опортуністичних інфекцій), що пов'язується з відновленням імунітету [7, 17].

В останні роки в літературі зустрічаються лише поодинокі повідомлення про позитивний вплив внутрішньовенного імуноглобуліну G (ВІГ) на клінічний перебіг імунодефіцитних станів [11, 12, 15], до яких відносяться первинні, вторинні форми їх, у тому числі, ВІЛ [13, 14, 16]. Але, даних про використання цих препаратів при ХРТБ/ВІЛ зовсім відсутні.

Імунологічно активною білковою фракцією є препарат, що містить Ig G [13]. Діючим компонентом його є антитіла, які володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, в тому числі, гепатиту А і В, герпесу, вітряної віспи, грипу, корі, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококів, мікобактерії туберкульозу [13]. Вищевказане дає підставу для призначення ВІГ задля проведення пасивної імунозамісної терапії з метою зниження ризику виникнення СВІС, який найчастіше зустрічається у хворих на ХРТБ/ВІЛ із глибокою імуносупресією.

### **Висновки**

1. У хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл у порівнянні з хворими з рівнем CD4<200 кл/мкл кількість генералізованих форм ТБ зустрічається в 3,4 рази частіше.

2. У хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл частіше зустрічаються позалегеневі форми, ніж у хворих з рівнем CD4<200 кл/мкл. з ураженням внутрішньогрудних та внутрішньочеревних лімфовузлів.

3. При генералізованих та позалегенових ураженнях туберкульозом на тлі глибокої імуносупресії ускладнюється перебіг захворювання, та можливість призначення ПТТ та АРВТ.

4. Після призначення АРВТ хворим на генералізований та позалегеновий ТБ при рівні CD4<50 кл/мкл та CD4<200 кл/мкл спостерігається розвиток СВІС, який знижує ефективність лікування та може призвести до летального наслідку.

5. Поліпшення імунного стану ВІЛ-інфікованих хворих на ХРТБ при застосуванні ВІГ дозволить покращити якість життя хворих та попередити розвиток СВІС, що, у свою чергу, збільшить коплайенс до призначеного лікування та зменшить показник смертності від ВІЛ серед хворих на ХРТБ.

### *Література:*

1. Наказ МОЗ № 620 від 4.09.2014 р «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз».

2. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник): Укр. центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України, Центр медичної статистики МОЗ України: К., 2016 р. — 235 с

3. Туберкулез [Електронний ресурс]. Информационный бюллетень ВОЗ, Октябрь 2016 г. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>.

4. Петренко В.І. Медико-соціальні проблеми ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2010. - № 2. - С.5-9.

5. Бабаева И.Ю., Фролова О.П., Деминова О.В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции// Проблемы туберкулеза. - 2006. - № 10. - С. 20-25.

6. Валиев Р.Ш., Хаертынова И.М., Романенко О.М. и др. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией //Проблемы туберкулеза. - 2005. - № 10. - С. 31-34.

7. Колочева, Т.И., Решетников С.С. Уровни иммуноглобулинов в сыворотках крови ВИЧ-инфицированных // Иммунология инфекций. - 2007. - Т. 9, № 2-3. - С.62

8. Наказ МОЗ №1039 від 31.12.2014 «Про Затвердження та впровадження медико-технологічних інструментів зі стандартизації медичної допомоги при ко-інфекції (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)».

9. Гоженко А.И., Гойдык В.С., Гойдык Н.С., Михальчук В.Н. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы – состояние, возникающее в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов // Журнал Національної Академії Медичних Наук. – 2011, том 17. – №3. – С. 227 – 234.

10. Гойдык В.С. Особливості клініки, патогенезу та прогнозування перебігу окремих соматичних захворювань на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції : Автореф. Дис. док. мед. наук: спец. «Інфекційні хвороби». – Вінниця, 2015. – С. 8-14.

11. Мальцев Д.В. Иммуноглобулинотерапия сепсиса //Хірургія України. - 2016. - № 2. – С. 120-127.

12. Підгірний Я.М. Імуноterapia: стратегічний напрямок лікування хворих з тяжким сепсисом // Клінічна хірургія. 2005. - № 7 - С.32-37.

13. Казмирчук В.Е., Мальцев Д. В. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия //Монография, издание 2-е, дополненное и переработанно. К., 2013. – С. 56-61

14. Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H., Kienast J., Cornely O., Salat C., Ubelacker R., Buchheidt D., Behre G., Hiddemann W., Schiel X.: Ig M, A - enriched immunoglobulin neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, multiple-center trial. Crit.Care.Med.- 2006, 34:1319–1325.

15. Pildal J., Gotzsche P.C.: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. Clin.Infect.Dis. - 2004, 39:38–46.

16. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A.: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Crit.Care.Med. - 2007, 35:2686–2692.

17. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: areappraisal / Clin. Infect. Dis. – 2009, 48: 101 – 7.

### **References:**

1. Nakaz MOZ № 620 vid 4.09.2014 r«Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi) ta tretinnoi (visokospecializovanoi) medicnoi dopomogi hvorim na tuberkul'oz».
2. Tuberkul'oz v Ukraïni (Analitichno-statistichnij dovidnik): Ukr. centr kontrolju za social'no nebezpečnimi hvorobami MOZ Ukraïni, Centr medicnoi statistiki MOZ Ukraïni: K., 2016 r. — 235 s
3. Tuberkulez [Elektronnij resurs]. Informacionnyj bjulleten' VOZ, Oktjabr' 2016 g.— <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>.
4. Petrenko V.I. Mediko-social'ni problemi VIL-infekcii/SNIDu v Ukraïni //Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. - 2010. - No 2. - S.5-9.
5. Babaeva I.Ju., Frolova O.P., Deminova O.V. Rentgenologicheskie osobennosti disseminirovannogo tuberkuleza legkih na pozdnih stadijah VICH-infekcii// Problemy tuberkuleza. - 2006. - № 10. - S. 20-25.
6. Valiev R.Sh., Haertynova I.M., Romanenko O.M. i dr. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techenija tuberkuleza v sochetanii s VICH-infekciej //Problemy tuberkuleza. - 2005. - № 10. - S. 31-34.
7. Kolocheva, T.I., Reshetnikov S.S. Urovni immunoglobulinov v syvorotkah krovi VICH-inficirovannyh // Immunologija infekcij. - 2007. - T. 9, № 2-3. - S.62
8. Nakaz MOZ №1039 vid 31.12.2014 «Pro Zatverdzhennja ta vprovadzhennja mediko-tehnologichnih instrumentiv zi standartizacii medicnoi dopomogi pri ko-infekcii (tuberkul'oz/VIL-infekcija/SNID)».
9. Gozhenko A.I., Gojdyk V.S., Gojdyk N.S., Mihal'chuk V.N. Vospalitel'nyj sindrom vosstanovlenija immunnoj sistemy – sostojanie, vznikajushhee v otvet na vysokoaktivnuju antiretrovirusnuju terapiju u VICH-inficirovannyh pacientov // Zhurnal Nacional'noi Akademii Medicnih Nauk. – 2011, tom 17. – №3. – S. 227 – 234.
10. Gojdik V.S. Osoblivosti kliniki, patogenezu ta prognozuvannja perebigu okremih somatichnih zahvorjuvan' na piznih stadijah VIL-infekcii : Avtoref. Dis. dok. med. nauk: spec. «Infekcijni hvorobi». – Vinnicja, 2015. – S. 8-14.
11. Mal'cev D.V. Immunoglobulioterapija sepsisa //Hirurgija Ukraïni. - 2016. - № 2. – S. 120-127.
12. Pidgirnij Ja.M. Imunoterapija: strategichnij naprjamok likuvannja hvorih z tjazhkim sepsisom // Klinichna hirurgija. 2005. - № 7 - S.32-37.
13. Kazmirchuk V.E., Mal'cev D. V. Immunoglobuliny i immunoglobulioterapija //Monografija, izdanie 2-e, dopolnennoe i pererobotanno. K., 2013. – S. 56-6114. Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H., Kienast J., Cornely O., Salat C., Ubelacker R., Buchheidt D., Behre G., Hiddemann W., Schiel X.: Ig M, A - enriched immunoglobulin neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. Crit.Care.Med.- 2006, 34:1319–1325.
15. Pildal J., Gotzsche P.C.: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. Clin.Infect.Dis. - 2004, 39:38–46.
16. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A.: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Crit.Care.Med. - 2007, 35:2686–2692.
17. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: areappraisal / Clin. Infect. Dis. – 2009, 48: 101 – 7.

*Н. А. Мацегора, С. О. Полякова, М. Н. Єлісейдіс*

**ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА КРОВООБІГУ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ ХРТБ ТА КО-ІНФЕКЦІЇ ХРТБ/ВІЛ/СПІД, ЩО СПРИЯЮТЬ ФОРМУВАННЮ "COR PULMONALE"**

Одеський національний медичний університет,  
КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня»

**Summary.** Matsegora N. A., Polyakova S. O., Yeliseidis M. N. **PATHOMORPHOLOGIC CHANGES OF RESPIRATORY ORGANS AND BLOOD CIRCULATION AT THE ISOLATED DRTB AND THE COINFECTIONS OF DRTB/HIV/AIDS PROMOTING FORMATION OF "COR PULMONALE".** – *Odessa National Medical University, Odessa Regional Tuberculosis Clinical Hospital, e-mail: [kaftub@mail.ru](mailto:kaftub@mail.ru)*. The most common complication of the active pulmonary tuberculosis is development of pulmonary heart and a pulmonary heart disease. Patients with chronic forms of tuberculosis in 50,0 % of cases have clinical signs of chronic pulmonary heart, from them in 58,6 % the death of patients comes owing to a decompensation of "cor pulmonale". The work purpose - on the basis of the retrospective analysis to study features of pathomorphologic changes of respiratory organs and blood circulation at patients with the isolated drug-resistant tuberculosis (DRTB) and DRTB in combination with HIV/AIDS for the purpose of increase in effectiveness of early diagnostics of a pulmonary heart, well-timed differentiated adequate treatment and improvement of the forecast of this contingent of patients. Were used retrospective analysis of 55 medical records and protocols mortem examination of patients with DRTB and DRTB/HIV/AIDS. Results. At sick DRTB the chronic heart failure developed at the expense of a developed pneumosclerosis, emphysema of lungs, obstructive pathology which is treated as chronic pulmonary heart. Chronic heart failure at DRTB/HIV/AIDS was formed due to the prevalence of degenerative processes in the cardiomyocytes and an interstition of heart. Existence in intima of aorta of atherosclerotic plaques with a calcification and ulcer more than at a third surveyed and lack of coronary complaints testifies to the latent course of coronary heart disease and vessels that adds a hypoxemic component to development of an oxygen failure and formation of "cor pulmonale". The difference of pathogenetic links of formation of a chronic heart failure at DRTB and DRTB/HIV/AIDS demands differentiated approach to its treatment, along with therapy of the basic infectious diseases which is carried out according to the protocols of the Ukrainian Ministry of Health Care.

**Key words:** pathological changes in the respiratory system and blood circulation, drug-resistant tuberculosis, co-infection, HIV/AIDS, chronic heart failure.

**Реферат.** Мацегора Н. А., Полякова С. А., Єлісейдіс М. Н. **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ХРТБ И КО-ИНФЕКЦИИ ХРТБ/ВИЧ/СПИД, СПОСОБСТВУЮЩИХ ФОРМИРОВАНИЮ "COR PULMONALE"**. Наиболее частым осложнением активного туберкулеза легких является развитие легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности. У больных хроническими формами туберкулеза в 50,0% случаев есть клинические признаки хронического легочного сердца, из них в 58,6% смерть пациентов наступает вследствие декомпенсации "cor pulmonale". Цель работы - на основании ретроспективного анализа изучить особенности патоморфологических изменений органов дыхания и кровообращения у больных с изолированным химиорезистентным туберкулезом (ХРТБ) и ХРТБ в сочетании с ВИЧ/СПИДом с целью повышения эффективности ранней диагностики легочно-сердечной

недостаточности, своевременного дифференцированного адекватного лечения и улучшения прогноза данного контингента больных. Материалы и методы. Для исследования были использованы методы ретроспективного анализа 55 медицинских карт и протоколов патологоанатомического исследования больных ХРТБ и ХРТБ/ВИЧ/СПИД. Результаты. У больных ХРТБ хроническая сердечная недостаточность развилась за счет развитого пневмосклероза, эмфиземы легких, обструктивной патологии, которая трактуется как хроническое легочное сердце. Хроническая сердечная недостаточность при ХРТБ/ВИЧ/СПИД сформировалась за счет преобладания дистрофических процессов в кардиомиоцитах и интерстиции сердца. Наличие в интима аорты атеросклеротических бляшек с кальцинозом и язвой более чем у трети обследованных и отсутствие коронарных жалоб свидетельствует о латентном течении ишемической болезни сердца и сосудов, что добавляет гипоксический компонент в развитие кислородной недостаточности и формирование "cor pulmonale". Разница патогенетических звеньев формирования хронической сердечной недостаточности при ХРТБ и ХРТБ/ВИЧ/СПИД требует дифференцированного подхода к ее лечению, наряду с терапией основных инфекционных заболеваний, которая проводится согласно протоколам МЗ Украины.

**Ключевые слова:** патоморфологические изменения органов дыхания и кровообращения, химиорезистентный туберкулез, коинфекция, ВИЧ/СПИД, хроническая сердечная недостаточность.

**Реферат.** Мацегора Н. А., Полякова С. О., Єлісейдіс М. Н. **ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА КРОВООБІГУ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ ХРТБ ТА КО-ІНФЕКЦІЇ ХРТБ/ВІЛ/СНІД, ЩО СПРИЯЮТЬ ФОРМУВАННЮ "COR PULMONALE"**. Найбільш частим ускладненням активного туберкульозу легень є розвиток легеневого серця і легенево-серцевої недостатності. У хворих на хронічні форми туберкульозу в 50,0 % випадків є клінічні ознаки хронічного легеневого серця, з них у 58,6 % смерть пацієнтів настає внаслідок декомпенсації "cor pulmonale". Мета роботи - на підставі ретроспективного аналізу вивчити особливості патоморфологічних змін органів дихання та кровообігу у хворих на ізолюваний хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) та ХРТБ у сполученні з ВІЛ/СНІДом з метою підвищення ефективності ранньої діагностики легенево-серцевої недостатності, своєчасного диференційованого адекватного лікування та покращення прогнозу даного контингенту хворих. Матеріали та методи. Для дослідження були використані методи ретроспективного аналізу 55 медичних карток та протоколів патолого-анатомічного дослідження хворих на ХРТБ та ХРТБ/ВІЛ/СНІД. Результати. У хворих на ХРТБ хронічна серцева недостатність розвинулася за рахунок розвинутого пневмосклерозу, емфіземи легень, обструктивної патології, трактується як хронічне легеневе серце. Хронічна серцева недостатність при ХРТБ/ВІЛ/СНІД сформувалася за рахунок переважання дистрофічних процесів в кардіоміоцитах та інтерстиції серця. Наявність в інтимі аорти атеросклеротичних бляшок з кальцинозом і виразкою більш ніж у третини обстежених та відсутність коронарних скарг свідчить про латентний перебіг ішемічної хвороби серця та судин, що додає гіпоксичний компонент для розвитку кисневої недостатності та формування "cor pulmonale". Різниця патогенетичних ланок формування хронічної серцевої недостатності при ХРТБ та ХРТБ/ВІЛ/СНІД потребує диференційованого підходу до її лікування, поряд з терапією основних інфекційних захворювань, яка проводиться згідно протоколів МОЗ України.

**Ключові слова:** патоморфологічні зміни органів дихання та кровообігу, хіміорезистентний туберкульоз, коінфекція, ВІЛ/СНІД, хронічна серцева недостатність.

**Вступ.** За даними багатьох дослідників сучасний пацієнт став поліморбідним. Туберкульоз часто розвивається на тлі цілого ряду хронічних захворювань, зокрема, шлунково-кишкового тракту, бронхо-легеневої, ендокринної систем, алкоголізму, наркоманії, у осіб, що тривало приймають кортикостероїди, цитостатики, а також у ВІЛ-інфікованих.

Найбільш частим ускладненням активного туберкульозу легень є розвиток легеневого серця і легенево-серцевої недостатності [3]. У хворих на хронічні форми туберкульозу в 50,0 % випадків є клінічні ознаки хронічного легеневого серця, з них у 58,6

% смерть пацієнтів настає внаслідок декомпенсації "cor pulmonale" [1, 2, 4].

Іншим частим ускладненням туберкульозу з розвитком серцевої недостатності є перикардит. Туберкульозний перикардит переносять до 1/10 хворих на легеневий туберкульоз. Перикард (його зовнішній фіброзний шар) запобігає міогенній дилатації серця і вирівнює діастолічний тиск в камерах серця. Різні форми туберкульозного перикардиту супроводжуються порушеннями функцій серця і гемодинаміки. Іноді перикардит стає ведучим в клінічній картині хвороби, його виявлення може сприяти діагностиці основного захворювання, оцінці його активності.

Таким чином, поширеність і небезпека розвитку серцевої недостатності і хронічного легеневого серця (ХЛС) у хворих на туберкульоз легень визначають актуальність вивчення патофізіологічних механізмів її формування, а значний вплив інтеркуррентних захворювань на перебіг туберкульозного процесу диктує необхідність підвищення уваги до питань діагностики, лікування і профілактики супутньої легенево-серцевої патології при туберкульозі.

**Мета роботи** - на підставі ретроспективного аналізу вивчити особливості патоморфологічних змін органів дихання та кровообігу у хворих на ізольований хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) та ХРТБ у сполученні з ВІЛ/СНІДом з метою підвищення ефективності ранньої діагностики легенево-серцевої недостатності, своєчасного диференційованого адекватного лікування та покращення прогнозу даного контингенту хворих.

**Матеріали та методи.** Для дослідження були використані методи ретроспективного аналізу 55 медичних карток та протоколів патолого-анатомічного дослідження хворих на ХРТБ та ХРТБ/ВІЛ/СНІД, які знаходились на стаціонарному лікуванні в КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня» та померли в період 2011-2014 років. Встановлення діагнозу та призначення лікування хворим здійснювались у відповідності з "Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим «Туберкульоз»" № 1091 від 21.12.2012 року. Матеріали були оброблені методами варіаційної статистики.

**Результати та їх обговорення.** Серед померлих 55 хворих 37 пацієнтів (67,3%) мали тільки ХРТБ (1 група), 18 (32,7%) – ХРТБ/ВІЛ/СНІД (2 група).

За статеву ознакою хворі розподілилися таким чином: усього жінок серед пацієнтів 1 групи було 7 (18,9%), чоловіків – 30 (81,1%); серед пацієнтів 2 групи – 6 (33,3%) та 12 (66,7%) відповідно. Мешканцями села були 25 пацієнтів (67,6%) з ХРТБ та 11 (61,1%) - з ХРТБ/ВІЛ/СНІД. За показниками працевлаштування та інвалідизації в обох групах була схожа картина: в 1 групі працювали 2 пацієнти (5,4%) та 5 (13,5%) були інвалідами II групи, в 2 групі – 1 (5,6%) та 2 (11,1%) пацієнти відповідно. Інші пацієнти не працювали в основному з причини їх низького соціального статусу. Середній вік хворих на ХРТБ був (47,8±8,8) років, а хворих на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ/СНІД – (39,2±7,1) років. На лікарняному ліжку пацієнти 1 групи в середньому провели (100,3±31,6) днів, а пацієнти 2 групи – (90,0±14,3) днів.

У обстежених хворих переважали дисеміновані форми туберкульозу: в 73,0 % при ХРТБ та 83,3 % при конфекції ХРТБ/ВІЛ/СНІД, що свідчило про активний характер перебігу патологічного процесу (табл.1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за наявністю клінічних форм туберкульозу

Клінічні форми ТБ	ХРТБ, n=37		ХРТБ/ВІЛ/СНІД, n=18	
	абс.	%	абс.	%
Інфільтративний ТБ	2	5,4	3	16,7
Дисемінований ТБ	27	73,0	15	83,3
Міліарний	4	10,8	0	
Фіброзно-кавернозний ТБ	4	10,8	0	

Поряд з тим, слід відмітити, що у 4 (10,8 %) хворих на ХРТБ з клінічним діагнозом інфільтративний туберкульоз по смертно після патоморфологічного дослідження виявився дисемінований процес, у хворих на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ/СНІД аналогічна картина була у 6 (33,3 %) хворих, тобто мали місце розходження клінічного та патоморфологічного

діагнозів у напрямку переважання розповсюдженого туберкульозного процесу.

Всі пацієнти обох груп мали наступні зміни в органах дихання: дифузний пневмосклероз, фібринозно-гнійна пневмонія, вогнищева емфізема, хронічний бронхіт в стадії загострення, фібринозно-гнійний плеврит, мікозна пневмонія, набряк легень, гемосидероз, ателектази та септичний васкуліт легень, зрощення обох плевральних порожнин, однобічне зрощення плевральної порожнини, осумкована рідина в плевральній порожнині, однобічний та двобічний плеврити (рис. 1).

У хворих на ХРТБ переважав дифузний пневмосклероз – у 32 (86,5 %) пацієнтів проти 4 (22,2 %) з ко-інфекцією ХРТБ/ВІЛ/СНІД.

Вогнищева емфізема відмічалася у 30 (81,1 %) пацієнтів 1 групи проти 1 (5,6 %) пацієнта 2 групи.

Мікозна пневмонія зустрічалася у 10 (55,6 %) пацієнтів 2 групи проти 1 (2,7 %) пацієнта 1 групи.

Набряк легень був у 11 (61,1 %) пацієнтів 2 групи проти жодного в 1 групі.

Фібринозно-гнійна пневмонія зустрічалась однаково у пацієнтів обох груп: у 34 (91,9 %) пацієнтів з ХРТБ та у 16 (88,9 %) пацієнтів з ко-інфекцією ХРТБ/ВІЛ/СНІД.

У 36 (97,3 %) пацієнтів 1 групи переважало зрощення обох плевральних порожнин проти 12 (66,7 %) у хворих 2 групи, що свідчило про значну давність перебігу туберкульозного процесу.

Наявність двобічного плеврити відмічена у 4 (22,2 %) пацієнтів 2 групи та жодного пацієнта 1 групи, що вказувало на виражений ексудативний компонент запалення та швидко прогресуючий перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ/СНІД.

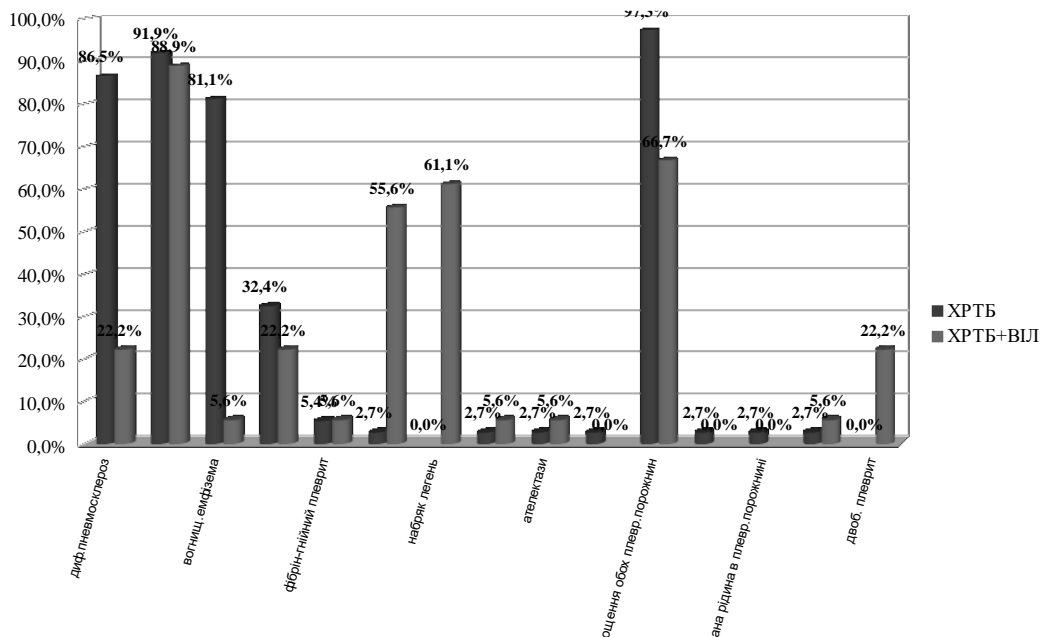


Рис. 1. Патологія органів дихання

З боку органів кровообігу 32 (86,5 %) пацієнти з ХРТБ та 16 (88,9 %) хворих на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ/СНІД при патоморфологічному дослідженні мали наступні патологічні зміни: дистрофія кардіоміоцитів, дифузний кардіосклероз, розширення порожнин серця, бляшки в інтимі аорти, потовщення стінок та звуження просвіту коронарних артерій, септичний васкуліт, присутність спор й міцелію грибів в вінецьких артеріях та рідина в порожнині перикарду (рис. 2).

Дистрофія кардіоміоцитів спостерігалась з однаковою частотою: у 30 (81,1 %) хворих 1 групи та у 16 (88,9 %) хворих 2 групи, що пояснюється не тільки специфічними, але й параспецифічними реакціями організму на мікобактерії туберкульозу та ВІЛ.

Дифузний кардіосклероз в 2,5 рази частіше був у хворих на ізольований ХРТБ (у 15 (40,5 %) хворих 1 групи та у 3 (16,7 %) хворих 2 групи). Також у хворих 1 групи частіше знаходили бляшки в інтимі аорти (у 13 (35,1 %) проти 5 (27,8 %)).

Потовщення стінок та звуження просвіту коронарних артерій, септичний васкуліт та спори й міцелій грибів в вінцевих артеріях спостерігалися тільки у хворих на ХРТБ: у 4 (10,8 %), 1 (2,7 %) та 1 (2,7 %) пацієнтів відповідно, що пояснювалося більш молодим віком пацієнтів, яких вражає ВІЛ.

У хворих на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ/СНІД в 2 рази частіше відмічали розширення порожнин серця – у 8 (44,4 %) хворих проти 8 (21,6 %) хворих 1 групи).

Показник присутності рідини в порожнині перикарду був майже однаковий в обох групах: 32 (86,5 %) пацієнти 1 групи та 13 (72,2 %) 2 групи.

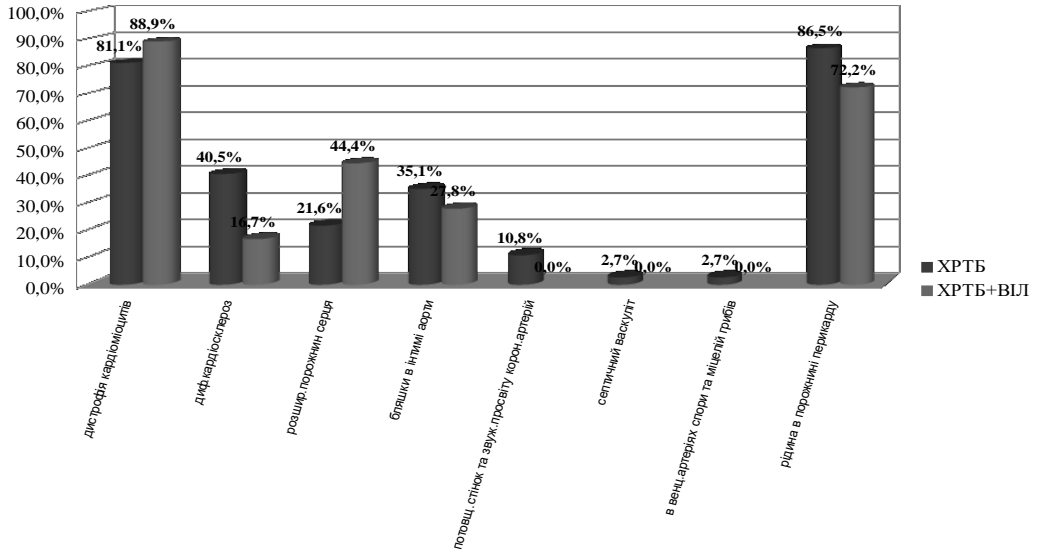


Рис. 2. Патологія органів кровообігу

### Заключення

Патологія органів дихання маніфестує як при ХРТБ, так і при ХРТБ/ВІЛ/СНІД, проте, мають місце відмінності.

Зрощення обох плевральних порожнин переважає при ХРТБ (97,3 % проти 66,7 % випадків при ХРТБ/ВІЛ/СНІД), при близькому відсотку випадків фібринозно-гнійної пневмонії (91,9 % і 88,9 % в групах порівняння).

Дифузний пневмосклероз у хворих на ХРТБ складає 86,5 %, а у хворих на ХРТБ/ВІЛ/СНІД - усього 22,2 %.

Емфізема легень реєструється у 81,1 % хворих на ХРТБ і лише у 5,6 % хворих на ХРТБ/ВІЛ/СНІД, що свідчить про первинність туберкульозу у хворих 1 групи і первинний характер ВІЛ-інфекції та пізніше приєднання внаслідок зростаючого імунodefіциту ХРТБ у хворих 2 групи.

При ХРТБ переважає одностороннє накопичення осумкованої рідини в плевральній порожнині, або плеврити (2,7 %), а при ХРТБ/ВІЛ/СНІД - двосторонні плеврити (22,2 %).

Мікозна пневмонія (55,6 %) і набряк легень (61,1 %) розвинулися у хворих на ХРТБ/ВІЛ/СНІД і не зареєстровані у хворих 1 групи спостереження.

Зміни серцево-судинної системи виявлені з високою частотою у більшості обстежених: за показником випадків частоти дистрофії кардіоміоцитів з переважанням у хворих на ХРТБ/ВІЛ/СНІД (81,1 % і 88,9 % в 1 та 2 групі відповідно), що служило підставою та фоном для розвитку кардіоміопатії, а також накопичення прозорої жовтуватої рідини в перикарді в 86,5 % і 72,2 % відповідно.

Істотними є відмінності за показником розширення порожнин серця - в 21,6 % при ХРТБ і 44,4 % при ХРТБ/ВІЛ/СНІД, що, вочевидь, слід трактувати як більш виражену кардіоміопатію при ХРТБ/ВІЛ/СНІД.

Наявність в інтимі аорти бляшок з кальцинозом і виразкою у 35,1 % і 27,8 % хворих 1 і 2 груп відповідно, свідчить про супутній атеросклеротичний процес у обстежених хворих.

### **Висновки**

1. У хворих на ХРТБ хронічна серцева недостатність розвинулася за рахунок розвинутого пневмосклерозу, емфіземи легенів, обструктивної патології (ХОЗЛ), трактується як хронічне легеневе серце.
2. Хронічна серцева недостатність при ХРТБ/ВІЛ/СНІД сформувалася за рахунок переважання дистрофічних процесів в кардіоміоцитах та інтерстиції серця.
3. Наявність в інтимі аорти атеросклеротичних бляшок з кальцинозом і виразкою більш ніж у третини обстежених та відсутність коронарних скарг свідчить про латентний перебіг ішемічної хвороби серця та судин, що додає гіпоксичний компонент для розвитку кисневої недостатності та формування "cor pulmonale".
4. Різниця патогенетичних ланок формування хронічної серцевої недостатності при ХРТБ та ХРТБ/ВІЛ/СНІД потребує диференційованого підходу до її лікування, поряд з терапією основних інфекційних захворювань, яка проводиться згідно протоколів МОЗ України.

### **Література**

1. Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце: мифы и реальность [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова // Здоров'я України. – 2014. - № 5 (330). – С. 50-51.
2. Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце: механизмы патогенеза и принципы терапии [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. - № 4. – С. 6-13.
3. Пилипчук Н. С. Методика лечения больных туберкулезом, осложненным хроническим легочным сердцем с учетом фармакокинетики антибактериальных препаратов [Текст] / Н. С. Пилипчук, В. И. Петренко, Р. Г. Процюк // Пробл. туберкулеза. – 1988. - № 12. – С. 16-21.
4. Ячник А. І. Хронічне легеневе серце: критерії діагностики та сучасні підходи до лікування : Навчальний посібник [Текст] / А. І. Ячник, Л. Н. Приступа. – Суми : Вид-во СумДУ, 2009. – 50 с.

УДК 616-02 + 616.24

*М. М. Островський, К. В. Швець*

## **ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ПОШИРЕНІСТЬ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У 2011-2015 РОКАХ НА ПРИКАРПАТТІ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Summary.** Ostrovskii M. M., Shvets K. V. **THE INCIDENCE AND PREVALENCE OF RESPIRATORY CARCINOIDOSIS IN 2011-2015 YEARS IN THE CARPATHIAN REGION.** - SHEI "Ivano-Frankivsk National medical University". E-mail: [nmatsegora@ukr.net](mailto:nmatsegora@ukr.net). The research work is related to the problem of sarcoidosis in Ivano-Frankivsk region. **The objective** of the research work was to study the prevalence and incidence of sarcoidosis. **Results.** The average incidence index made up 2,83 cases per 100 thousand people, while the prevalence index was – 20,14 cases per 100 thousand people. The highest indices were recorded in Kalush and Kolomyia districts, which are considered as the territories with increased anthropogenic load. The morbidity rate in the regions with well-developed wood-working industry was sub-average in the region, though the incidence was considerably higher in males, who are actually engaged in this field of industry. The study found that the peak incidence in male population was from 20 to 29 years of age, and females more often developed the disease at the age from 40 to 49.

**Key words:** sarcoidosis, etiology, prevalence.

**Реферат.** Островский Н. Н., Швець К. В. **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В 2011-2015 ГОДУ НА ПРИКАРПАТЬЕ.** Данная работа посвящена изучению проблемы саркоидоза в Ивано-Франковской области. **Цель работы.** Исследование распространенности и заболеваемости саркоидоза. **Результаты.** Показатель заболеваемости по области составил 2,83 на 100 тысяч населения, распространенности – 20,14 на 100 тысяч населения. Самые высокие показатели отмечены в Калушском и Коломыйском районах, территориях с повышенной техногенной нагрузкой. В регионах с развитой деревообрабатывающей промышленностью уровень заболеваемости ниже среднего по области, но среди больных значительно преобладают мужчины, которые задействованы в этой отрасли. Женщины чаще всего болеют в возрасте 40-49 лет, у мужчин пик заболеваемости в 20-29 лет.

**Ключевые слова:** саркоидоз, этиология, распространенность.

**Реферат.** Островський М. М., Швець К. В. **ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ПОШИРЕНІСТЬ САРКОІДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У 2011-2015 РОКАХ НА ПРИКАРПАТТІ** Дана робота присвячена вивченню проблеми саркоїдозу в Івано-Франківській області. **Мета роботи.** Вивчення поширеності та захворюваності саркоїдозу. **Результати.** Середній показник захворюваності склав 2,83 на 100 тисяч населення, поширеності – 20,14 на 100 тисяч населення. Найвищі показники відмічено в Калуському та Коломиїському районах, територіях з підвищеним техногенним навантаженням. В регіонах з розвинутою деревообробною промисловістю рівень захворюваності нижче середнього по області, але серед хворих значно переважають чоловіки, які задіяні в цій галузі. У чоловіків пик захворюваності в 20-29 років, а жінки частіше хворіють у віці 40-49 років. Серед супутніх захворювань переважають патології дихальної та серцево-судинної систем.

**Ключові слова:** саркоїдоз, етіологія, поширеність.

#### *Постановка проблеми і аналіз останніх даних*

Серед різноманітних патологій органів дихання інтерстиційні захворювання продовжують привертати пильну увагу науковців через постійний ріст захворюваності (на інтерстиційні процеси припадає близько 20% всіх захворювань легень), проблеми діагностики та лікування. Прогресуючий фіброз легеневого інтерстицію призводить до дихальної недостатності та легеневої гіпертензії з формуванням хронічного легеневого серця та безальтернативною втратою працездатності [5].

Інтерстиційні захворювання легень – гетерогенна група захворювань, частіше невідомої етіології, які характеризуються прогресуючим ураженням легень із наявністю запально-склеротичних змін у структурі легеневого інтерстицію. Згідно прогнозів ВООЗ, у ХХІ столітті кількість втрачених років життя від ІЗЛ буде співставима з такими при раку легень [4].

На даний час, саркоїдоз одне з найбільш поширених інтерстиційних захворювань легень невстановленої природи. Для прикладу, в Бельгії дана патологія становить 27% усіх випадків ІЗЛ, у Греції – 34,1%, в Італії – 33,7% [12].

Численні епідеміологічні дослідження показують, що одним із визначних факторів у епідеміології саркоїдозу є кліматичний фактор [13]. Відомо, що дана патологія найбільш поширена у географічних зонах із помірним і холодним кліматом. Відповідно, найвищі показники розповсюдженості спостерігаються в країнах Північної Європи та скандинавського півострову (на 100 тисяч населення в Данії – 10,1; Фінляндії – 11,4; Норвегії – 15,4 та Швеції – 24,0) [6].

Одні з найнижчих показників захворюваності фіксуються в країнах південної Європи, Східної Азії та латинської Америки: на 100 тисяч населення в Іспанії – 1,37; в Японії – 1,01, в Сингапурі – 0,56 [12, 14].

За даними досліджень В. К. Гаврисюка та співавторів, вважається, що найнижчі в Україні показники захворюваності (1,1 на 100 тис.) та поширеності (4,6 на 100 тис.) в АР Крим, а найвищі в Житомирській області ( захворюваність - 2,62 на 100 тис., поширеність – 7,9 на 100 тис.) [1, 2].

Згідно з літературними даними відмічається висока захворюваність та більш важкий перебіг захворювання серед темношкірого населення, так у Лондоні захворюваність серед

афроамериканців у 12 разів вище ніж серед білого населення [9,10]. Темношкірі військові ВМС США хворіють у 10-17 разів частіше в порівнянні з світлошкірими [7].

Саркоїдозом хворіють частіше жінки (55-65%). Серед хворих переважають особи віком 20-49 років. У чоловіків – піковий період захворюваності 20-39 років, у жінок - 40-60 років.

Аналіз сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури свідчить, що у світі переважає саркоїдоз внутрішньогрудної локалізації. Проте у 30%-50% випадків зустрічаються і позалегеневі прояви захворювання, серед яких найпоширенішими є саркоїдоз шкіри, очей, ураження печінки, селезінки, центральної нервової системи.

Численні епідеміологічні дослідження демонструють, що в світі переважають хронічні форми саркоїдозу, так у Польщі пацієнти із синдромом Лефгрена становлять всього 9%, в Україні – 8,3%, на Балканах – 24%. З іншого боку, в Іспанії та Португалії, країнах з найнижчим в Європі рівнем захворюваності, практично у 50% пацієнтів діагностують гострий варіант захворювання [3, 8].

Саркоїдоз органів дихання зустрічається у всіх вікових, расових та етнічних групах, а поліморфізм клінічних проявів тісно пов'язаний з кліматичними, географічними, гендерними та професійними факторами. Зважаючи на це, на сьогоднішній день залишається актуальним вивчення епідеміології саркоїдозу.

**Завдання.** Вивчення вікових, гендерних характеристик, коморбідності, захворюваності та поширеності саркоїдозу в Івано-Франківській області у 2011-2015 роках.

### **Результати**

З метою вивчення структури хворих на саркоїдоз в Івано-Франківській області, нами опрацьовано 450 карт стаціонарних хворих у період із 2011 по 2015рр. Всього в Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр, де концентруються такі пацієнти, за допомогою зверталось 278 осіб із встановленим діагнозом саркоїдозу віком від 18 років.

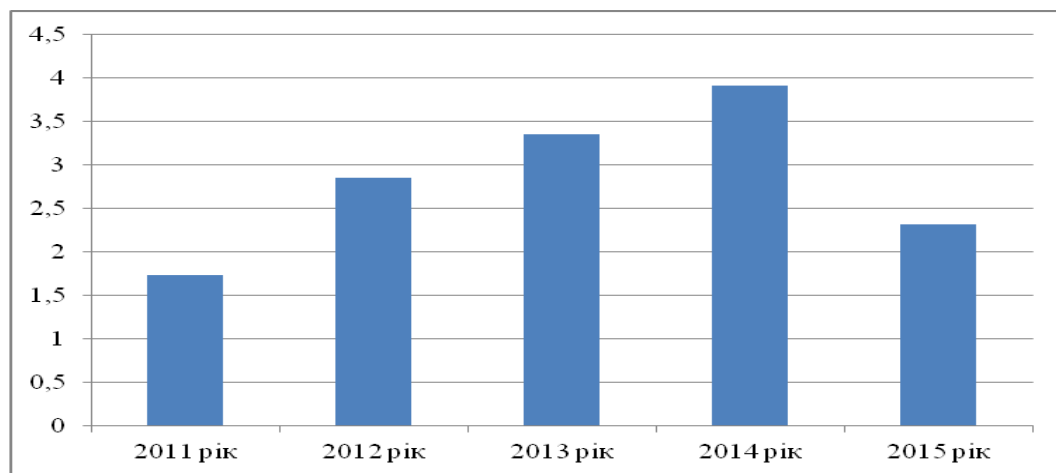


Рис. 1. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в Івано-Франківській області (на 100 тисяч населення)

В середньому показник захворюваності склав 2,83 на 100 тисяч населення та засвідчив певну тенденцію до зростання від 1,73 у 2011 році до 3,92 на 100 тис. населення у 2014 році. Динаміка захворюваності представлена на рисунку 1.

Рівень поширеності саркоїдозу в Івано-Франківській області значно перевищує показники по Україні. Кількість хворих із активним саркоїдозом коливалась від 4,27 до 5,50 на 100 тисяч населення (див. рисунок 2), та в середньому на протязі 5-ти років становила 4,97 на 100 тисяч населення.

Всього за 5-річний період виявлено 278 хворих, тому можна вважати, що показник поширеності саркоїдозу в різних фазах активності складає 20,14 на 100 тисяч населення та в 2,54 рази перевищує максимальний в Україні (7,9 на 100 тисяч населення).

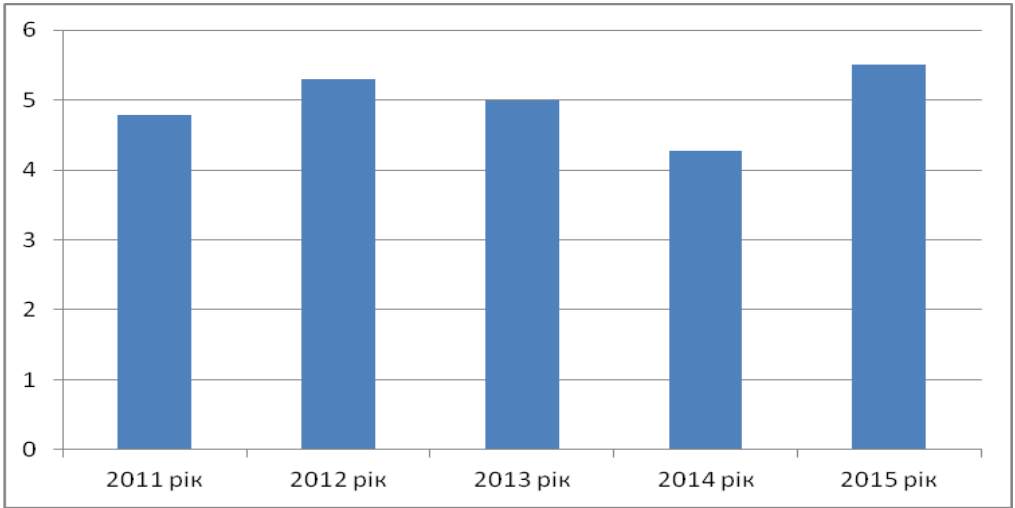


Рис. 2. Поширеність активного саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області (на 100 тисяч населення)

Проаналізувавши детально показники по районах області встановлено, що найбільша захворюваність була в Калуському (7,03 на 100 тисяч населення) та Коломийському районах (6,87 на 100 тисяч населення), найнижча – в Снятинському (0,42 на 100 тисяч населення) та Галицькому (0,38 на 100 тисяч населення).

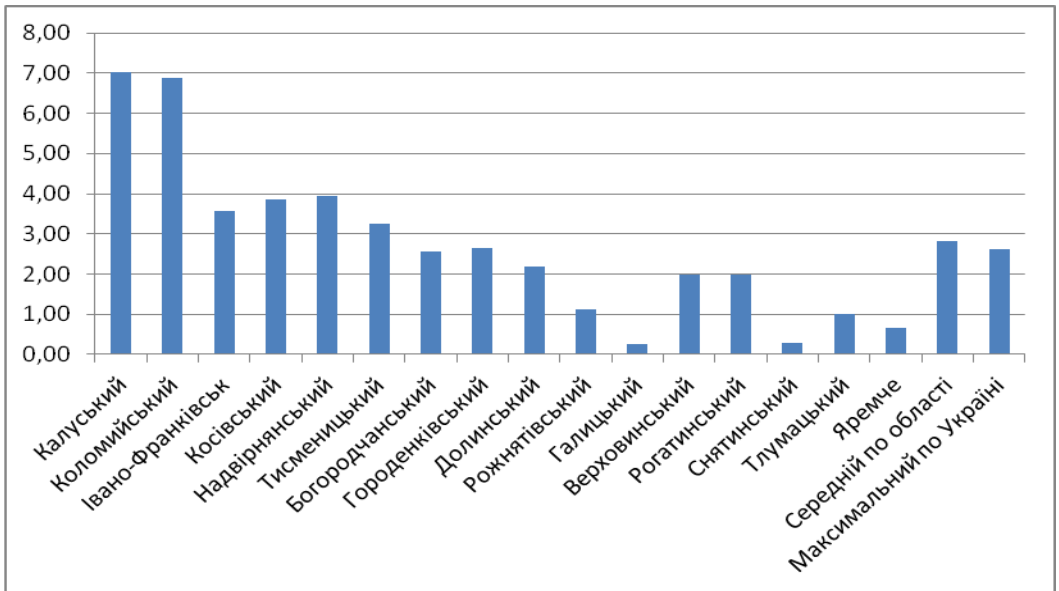


Рис. 3. Захворюваність в районах Івано-Франківської області (на 100 тисяч населення)

Як бачимо на рисунку 4, при аналізі поширеності активного саркоїдозу в районах області, найвищі показники зафіксовано в Калуському та Коломийському районах, 9,80 та 10,00 на 100 тисяч населення відповідно, а найнижчі – в Снятинському та Тлумацькому – 0,86 та 1,33 на 100 тисяч населення.

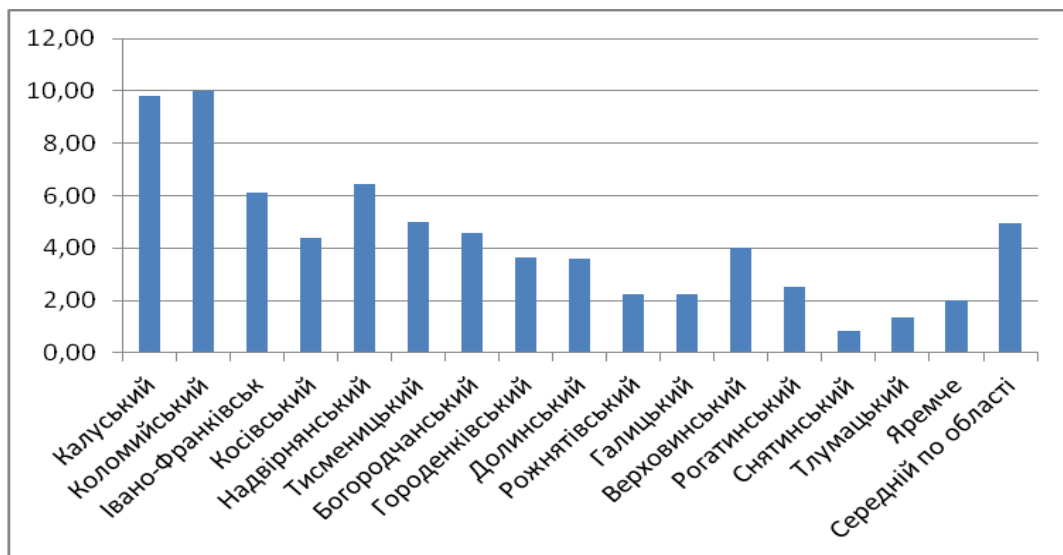


Рис. 4. Поширеність активного саркоїдозу у районах Івано-Франківської області (на 100 тисяч населення)

Калуський та Коломийський райони, відомі своїми хімічними виробництвами, газонафтовидобувною та машинобудівною промисловістю, за даними управління охорони навколишнього природного середовища області, вважаються територіями з підвищеним техногенним навантаженням, оскільки там щорічно в атмосферному повітрі виявляють високі вмісти таких речовин, як діоксид азоту, оксид вуглецю, формальдегід, які в рази перевищують гранично допустимі концентрації [10]. Середній показник захворюваності в цих районах становить 6,95 на 100 тисяч населення, що в 2,45 рази перевищує середній по області ( $p < 0,05$ ).

За даними літератури, одним із етіологічних неінфекційних факторів саркоїдозу є деревний пил. На Прикарпатті широко розвинена деревообробна промисловість. В області нараховується близько 40 великих і середніх та 300 малих підприємств, які зосереджені в основному в Надвірнянському, Рожнятівському, Косівському та Верховинському районах. Середній показник захворюваності тут склав 2,73 на 100 тисяч населення, що дещо нижче середнього показника по області, зі значною перевагою чоловіків, які власне і задіяні в деревообробній галузі.

При оцінці кліматичного фактору, який вважається одним з провідних в розвитку захворювання, встановлено: в північній частині області (Рогатинський, Галицький та Калуський райони) середнє значення показника захворюваності становило 3,10 на 100 тисяч населення, а в південній (Снятинський, Косівський та Верховинський райони) – 2,05 на 100 тисяч населення. В північних регіонах показник в 1,51 рази вищий ( $p < 0,05$ ), що відповідає тенденціям в Україні та світі. Як відомо, в країнах Африки та Азії показники захворюваності найнижчі, а скандинавських країнах – найвищі [3, 22]. За даними досліджень В.К. Гаврисюка, в Україні найнижчі показники в АР Крим (1,1 на 100 тисяч населення), найвищі – в Житомирській області (2,62 на 100 тисяч населення) [3, 4, 6, 7].

В більшості пацієнтів саркоїдоз діагностовано на основі проведеної спіральної



комп'ютерної томографії органів грудної клітки (85,26%) і лише у 41 випадку (14,74%) підтверджено гістологічно.

Діагноз саркоїдозу встановлено 148 жінкам (53,23%) та 130 чоловікам (46,77%). Переваження захворюваності в осіб жіночої статі узгоджується з літературними даними [3, 4].

Поглянувши на рисунок 5, можна відмітити, що у жінок захворюваність зростає від 18 до 40 років та стрімко знижується після 49 років. У чоловіків пік захворюваності припадає на 20-29 років і знижується до 60 – річного віку.

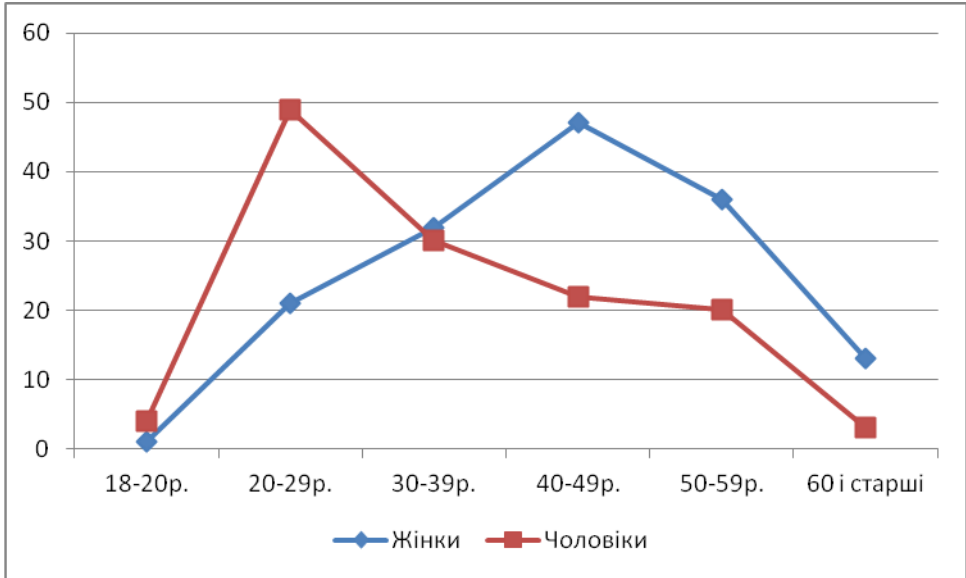


Рис. 5. Розподіл хворих на саркоїдоз в окремих вікових групах в Івано-Франківській області

Як бачимо в таблиці 1, дана патологія рідко виявляється у літніх людей, а у віці 18-20 років зустрічаються лише поодинокі випадки саркоїдозу.

Таблиця 1  
Розподіл хворих на саркоїдоз по вікових групах (Івано-Франківська обл.)

Вік	Жінки		Чоловіки	
	Абс.	%	Абс.	%
18-20р.	1	0,35	4	1,43
20-29р.	21	7,55	49	17,62
30-39р.	32	11,51	30	10,79
40-49р.	47	16,9	22	7,91
50-59р.	36	12,94	20	7,19
60 і старші	13	4,67	3	1,07

Гостру форму захворювання (синдром Лефгрена) захворювання діагностовано лише у 15,82% випадків (44 пацієнти), а в 84,18% випадків (234 пацієнти), захворювання проявлялось хронічним перебігом. Найбільша кількість хворих із гострою формою захворювання – 56,81% випадків по області, виявлено в м. Калуш (15 випадків) та в м. Коломия (10 випадків).

Серед хворих 82,6% не курять і ніколи не курили, тому не прослідковується ніякого

зв'язку між тютюнопалінням та захворюваністю на саркоїдоз [11].

В таблиці 2 наведено розподіл пацієнтів по рентгенологічних стадіях захворювання. Найрідше діагностували III стадію саркоїдозу – 10,79% випадків (30 пацієнтів), а найчастіше виявляли хворих з другою стадією – 56,10% (156 пацієнтів). У понад 80% випадків відмічено ураження паренхіми легень.

Таблиця 2

Розподіл хворих на саркоїдоз в Івано-Франківській області в залежності від стадії

Стадія	Жінки		Чоловіки	
	абс.	%	абс.	%
I	27	9,71	25	8,99
II	84	30,21	72	25,89
III	14	5,03	16	5,76
IV	23	8,28	17	6,13

Окрім того, нами було вивчено розподіл за групами крові (система АВО) та резус фактором у хворих на саркоїдоз. Отримані результати подано в таблиці 3.

Таблиця 3

Розподіл груп крові (за системою АВО) у хворих на саркоїдоз (Івано-Франківська обл.)

Група крові	Кількість хворих	
	абс.	%
I	74	26,61
II	125	44,96
III	57	20,50
IV	22	7,91

Стосовно резус-фактора: 243 хворих (87,41%) – з резус-позитивною, 35 (12,59%) – з резус-негативною кров'ю.

У 91 пацієнта (32,73%) діагностовано легеневу недостатність, причиною якої у 64 пацієнтів (70,32%) став саме саркоїдоз.

Позалегеневі прояви саркоїдозу діагностовано у 31 пацієнта – 11,15% від загальної кількості пацієнтів. Серед було 18 чоловіків (58,06%) та 13 жінок (41,94%). Найчастіше діагностували ураження периферійних лімфатичних – 29 випадків (93,54% хворих). Не виявлено жодного випадку саркоїдозу нервової та сечовидільної систем. Детально структура екстрапульмональних проявів представлена таблиці 4.

Одним із найважливіших етапів нашого ретроспективного дослідження було вивчення супутньої патології у хворих на саркоїдоз.

У 93 пацієнтів (33,45%) діагностували ожиріння різного ступеня. Більшість цих хворих (69 - 75,82%) ще не отримували лікування системними кортикостероїдами.

На рисунку 6 представлено розподіл супутніх патологій. Можна відмітити, що найчастіше зустрічається ураження серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) та захворювання органів дихання (хронічні бронхіти, ХОЗЛ).

Частота позалегеневих уражень у хворих на саркоїдоз (Івано-Франківська обл.)

Локалізація ураження	Частота виявлення (кількість випадків)	
	абс.	%
Периферійні лімфатичні вузли	29	93,54
Селезінка	6	19,35
Очі	4	12,90
Шкіра	3	9,67
Печінка	3	9,67
Серце	1	3,22
Слинні залози	1	3,22
Суглоби	1	3,22
Плевра	2	6,45

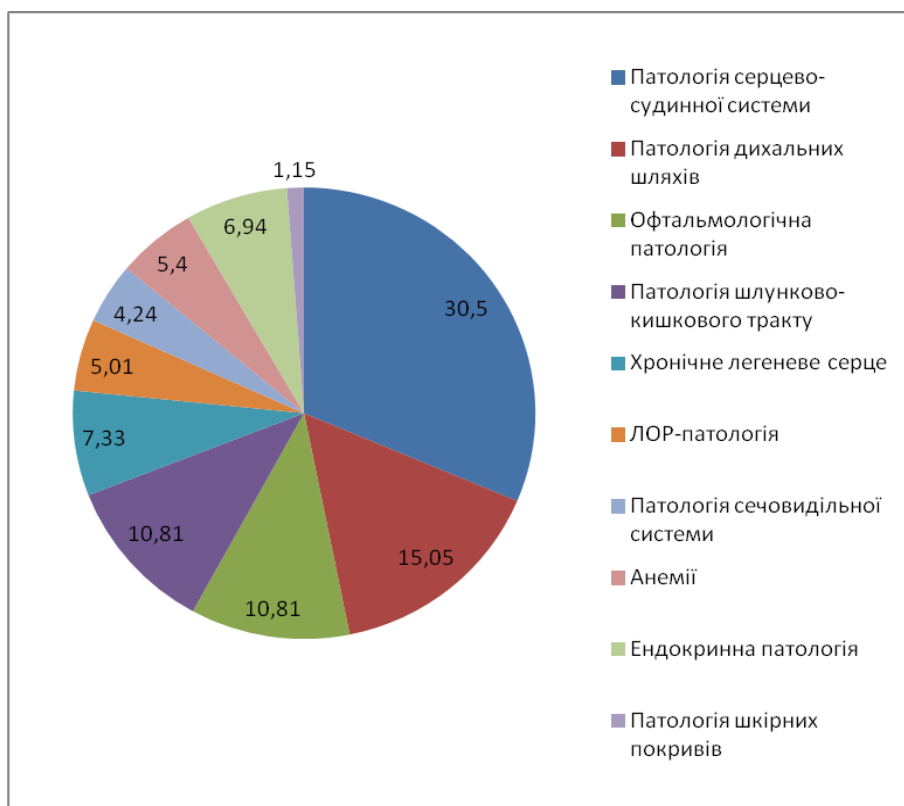


Рис. 6. Структура супутньої патології у хворих на саркоїдоз в Івано-Франківській області

Потрібно зазначити, що дані цифри відображають ситуацію тільки серед офіційно зареєстрованих пацієнтів.

## **Висновки**

1. В Івано-Франківській області показник захворюваності на саркоїдоз перевищує максимальний в Україні та складає 2,83 на 100 тисяч населення, а поширеність саркоїдозу в прикарпатському регіоні сягає 20,14 на 100 тисяч населення.

2. У північних районах області показник захворюваності в 1,10 рази вищий ніж середній по регіону, та в 1,51 рази перевищує показники в південних частинах Прикарпаття.

3. При оцінці гендерних та вікових закономірностей поширеності саркоїдозу встановлено, що частіше хворіють жінки – 53,23%, а пік захворюваності у них припадає на 40-49 років. У чоловіків дану патологію виявляють найчастіше у віці 20-29 років. У осіб до 20 років та старше 60 років виявлено лише поодинокі випадки саркоїдозу.

4. Позалегеневі прояви саркоїдозу виявляли частіше у чоловіків – 93,54% всіх випадків. У більшості випадків діагностували ураження периферійних лімфатичних вузлів – 93,54%, рідше зустрічались випадки ураження серця, суглобового апарату, слинних залоз.

5. Серед супутніх патологій найчастіше зустрічається серцево-судинна (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) та легенева (хронічні бронхіти, ХОЗЛ). У 91 пацієнта (32,73%) діагностовано легеневу недостатність, причиною якої у 64 пацієнтів (70,32%) став саме саркоїдоз.

**Перспектива подальших досліджень.** Оцінка епідеміологічних факторів, структури хворих, вивчення вікових особливостей, позалегеневих проявів та супутньої патології дає можливість поглибити розуміння етіологічних та патогенетичних аспектів саркоїдозу, а відтак – допоможе зконцентрувати діагностичні зусилля для вчасного виявлення та лікування хворих.

## **Література:**

1. Гаврисюк В. К. Саркоидоз органів дихання [Текст] / В.К. Гаврисюк// Здоров'я України. – 2010. - №2. – С. 29-31.
2. Гаврисюк В. К. Заболевимость саркоидозом органов дыхания: частота новых случаев в зависимости от географической широты [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова О. В. Шадрина, Е. А. Беренда, В. В. Куц // Український пульмонологічний журнал. – 2013.- №2. – С. 36-40.
3. Гаврисюк В. К. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, клинические формы и стадии, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. О. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрина // Здоров'я України. – 2014. - №1(25). – С. 32-33.
4. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — Санкт- Петербург: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
5. Фещенко Ю. І. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. М. Процик, Ю. О. Чередник // Український пульмонологічний журнал. – 2006. - №3. – С. 5-10.
6. Byg, K.E. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients [Text] / K.E. Byg, N. Milman, S. Hansen et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. - 2003. - Vol. 20 (1). - P. 46-52.
7. Cozier, Y. C. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study et. al. [Text] / Y. C. Cozier, J. S. Berman, J. R. Palmer et. al. // Chest. – 2011. – Vol. 139. – P. 144–150.
8. Djuric, B. Sarcoidosis in Eastern Europe [Text] / B. Djuric // Sarcoidosis. — 1985. — Vol. 2 (1). — P. 35–37.
9. Duncan, M.E. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England [Text] / M.E. Duncan, M.J. Goldacre // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16 (1). – P. 38–42.
10. Gribbin, J. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK [Text] / J. Gribbin, R. B. Hubbard, I. Le Jeune et. al. // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 980–985.
11. Gupta, D. Is tobacco smoking protective for sarcoidosis? A case-control study from North India [Text] / D. Gupta, A. D. Singh, R. Agarwal et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2010. — Vol. 27 (1). — P. 19-26.

12. Hunninghake, G. W. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis [Text] / G. W. Hunninghake et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol. 16. – P. 149–173.
13. Kurata, A. Hygiene hypothesis: why south/north geographical differences in prevalence of asthma and sarcoidosis [Text] / Kurata A. // *Med. Hypotheses.* – 2012. – 79(3). – P.363–364.
14. Mana, J. Sarcoidosis in Spain [Text] / J. Mana, F. Badrinas, J. Morera et al. // *Sarcoidosis.* — 1992. — Vol. 9 (2). — P. 118–122.

УДК 616.24-002.5:616.36/.37]:575.113

*I. О. Сем'янів, В. О. Степаненко, М. М. Вакарюк, М. М. Сем'янів,  
М. В. Ільчишин*

**ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ФЕРМЕНТА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ  
КСЕНОБІОТИКІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСУ T (GSTT1) У ХВОРИХ  
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИЯВЛЕНОЇ СУПУТНЬОЇ  
ПАТОЛОГІЇ Г-П-Б СИСТЕМИ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний  
університет»

**Summary.** Semianiv I. O., Stepanenko V. O., Wakaruk M. M., Semianiv M. M., Ilchishin M. V.. **PROMOTION OF POLYMORPHISM GENE OF METHABOLISM XENOBIOTICS GLUTATHION-S-TRANSFERASE CLASS T (GSTT1) IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON DETECTED ACCOMPANYING PATHOLOGY G-P-B SYSTEMS.** – *Higher State Educational Institution "Bukovina state medical university", e-mail: [nmatsegora@ukr.net](mailto:nmatsegora@ukr.net).* The theoretical problem of determination of the association between the presence of gene polymorphism of glutathione-S-transferase (GSTT1, GSTM1) and course of pulmonary tuberculosis with concomitant pathology hepato-pancreatic-biliary system. Clarified the negative impact of GSTM-null i GSTT-null genotype in patients with tuberculosis in the detoxification process and the accumulation of metabolites in the body that cause toxicity and allergy of the body [3, c. 4]. Further research in this direction will set new pathogenesis of pulmonary tuberculosis with concomitant pathology hepato-pancreatic-biliary system, knowledge of which may be important to develop methods of prevention and better treatment of tuberculosis.

**Key words:** glutathione-S-transferase, GSTT1, GSTM1, genetic polymorphism, multiplexed polymerase chain reaction.

**Реферат.** Сем'янів І. А., Степаненко В. А., Вакарюк М. Н., Сем'янів М. Н., Ільчишин Н. В. **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФЕРМЕНТА МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ КЛАССА T (GSTT1) У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕННОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ Г-П-Б СИСТЕМЫ.** Исследованы теоретические вопросы определения ассоциации между наличием полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы (GSTT1, GSTM1) и течением туберкулеза легких с сопутствующей патологией гепато-панкреато-билиарной системы. Выяснено негативное влияние GSTM-null i GSTT-null генотипов у больных туберкулезом на процессы детоксикации и накопления в организме метаболитов, обуславливающих интоксикацию и алергизации организма [3, с. 4]. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят

установити нові зв'язки патогенезу легочного туберкульозу з супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи, знання яких можуть мати значення для розробки методів профілактики і більш ефективного лікування хворих туберкульозом.

**Ключеві слова:** глутатіон-S-трансфераза, GSTT1, GSTM1, генний поліморфізм, мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція.

**Реферат.** Сем'янів І. О., Степаненко В. О., Вакарюк М. М., Сем'янів М. М., Ільчишин М. В. **ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ФЕРМЕНТА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСУ Т (GSTT1) У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИЯВЛЕНОЇ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ Г-П-Б СИСТЕМИ.** Досліджено поширеність поліморфізму гену фермента біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класу Т (GSTT1) у хворих на ТБ легень залежно від виявленої супутньої патології Г-П-Б системи. Вивчено питання визначення асоціації між наявністю поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (GSTT1) та перебігом туберкульозу легень із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи. Виявлено негативний вплив GSTT-null генотипу в хворих на туберкульоз на процеси детоксикації та нагромадження в організмі метаболітів. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу легеневого туберкульозу із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на туберкульоз, у т.ч. і мультирезистентний.

**Ключові слова:** глутатіон-S-трансфераза, GSTT1, GSTM1, генний поліморфізм, мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція.

**Постановка проблеми.** При туберкульозі легень (ТБ) перебіг захворювання залежить від дії значної кількості чинників. Суттєву роль при цьому відіграють генетичні чинники як хворого, так і патогенного збудника. Результати окремих досліджень показали, що потенційними генами-модифікаторами для ТБ-інфекції є гени метаболізму ксенобіотиків [1].

Особливої актуальності набуває питання досліджень системи генів метаболізму ксенобіотиків, у зв'язку з тим, що ферментами цієї системи здійснюється метаболізм не тільки більшості різноманітних за хімічною структурою екзогенних молекул, але й багатьох ендогенних речовин, зокрема, медіаторів запалення та лікарських препаратів.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Аналіз цілого ряду досліджень показав, що найважливішими ферментами метаболізму ксенобіотиків є сімейство глутатіонтрансфераз [2]. Глутатіон-S-трансферази (GST) – це родина ферментів II фази детоксикації, які каталізують детоксикацію значної частини ксенобіотиків, інтермедіатів запальних процесів та відіграють важливу роль у забезпеченні резистентності клітин до пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Легеневі GST відіграють важливу роль у первинному метаболізмі багатьох речовин (атмосферні полютанти, тютюновий дим тощо), які потрапляють в організм через дихальні шляхи. Цілий ряд досліджень виявив кореляцію між ступенем забрудненості атмосферного повітря та характером перебігу туберкульозу з підвищенням деструктивних та бацилярних форм серед хворих з вперше діагностованим туберкульозом [5]. Беручи до уваги зазначене вище, можна сформулювати робочу гіпотезу, яка передбачає, що наслідки активації процесів перексидного окиснення ліпідів при токсичній дії атмосферних сполук та пошкоджуючого впливу активних форм кисню, що утворюються при оксидативному вибуху в процесі реалізації імунної відповіді, у хворих з нулевим алелем корегується менш ефективно. Суттєві відмінності в розподілі делеційних варіантів гена GSTM1 у хворих з наявністю та відсутністю деструктивних процесів у легенях, які виявили в обстежених хворих, дозволяють розцінювати делецію гена ферменту GSTM1 як фактор ризику розвитку деструкції легень [4].

Система ферментів метаболізму ксенобіотиків – це сформований у процесі еволюції механізм адаптації організму до дії токсичних екзогенних і ендогенних речовин [1].

За результатами багатьох досліджень поліморфізм GST, зокрема, гомозиготна делеція (null-алель) GSTT1 є однією з причин підвищеної чутливості до шкідливої дії факторів оточуючого середовища, легеневої системи [3].

Отже, вивчення поліморфізму генів GST, що відповідають за метаболізм лікарських

препаратів, який проявляється різною ефективністю хіміотерапії і наявністю різноманітних побічних ефектів медикаментозного навантаження, є достатньо перспективними в практичному застосуванні у хворих на ТБ легень з різною чутливістю до МБТ.

**Невирішені раніше частини загальної проблеми.** Не вивчено вплив поліморфізму за генами глутатіонтрансфераз GSTT1 на особливості перебігу туберкульозу легень із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи.

**Мета роботи.** Дослідити вплив поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази на перебіг туберкульозу легень із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи.

**Викладення основного матеріалу.** У вивченні питань еволюції патоморфозу туберкульозу легень і, зокрема, формування хіміорезистентності, одним із завдань є дослідження поліморфізму відомих генів-кандидатів, а також пошук нових генів, білкові продукти яких беруть участь у патогенетичних механізмах розвитку не тільки захворювання, але й супутньої патології травної системи, що значно ускладнює перебіг і лікування цієї недуги [7].

На даний час відомо вісім класів розчинних цитоплазматичних ізоформ ферменту GST:  $\alpha$ -,  $\zeta$ -,  $\theta$ -,  $\kappa$ -,  $\mu$ -,  $\pi$ -,  $\sigma$ -, і  $\omega$ -, які належать до цитозольної, мітохондріальної і мікосомальної фракцій [1,6]. З активністю II фази детоксикації асоціює ген  $\theta$ (тета)-1 GST (GSTT1), котрий експресується на хромосомі 22q11.23 і кодує амінокислотну послідовність відповідного ферменту тета, бере участь в "очищенні" організму від ксенобіотиків. Клас тета (T) GSTs включає ферменти GSTT1 і GSTT2, з яких функціонально важливим є GSTT1. Ген GSTT1 (22q11.2) займає близько 8000 п.н. і складається з 5 екзонів і 4 інтронів [2].

У випадку делеції функціональної зони гена GSTT1, за даними ряду досліджень, фермент тета-1 глутатіон-S-трансфераза не утворюється, через що здатність організму звільнитись від "шкідливих" сполук значно зменшується, що підвищує ризик розвитку хронічних захворювань печінки, недостатньої активності дезінтоксикаційних систем, спричинює дисфункцію внутрішньоклітинної системи протиоксидантного захисту.

Супутня патологія у хворих на туберкульоз легень з урахуванням наявності / відсутності делеції функціональної зони гена GSTT1 наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

**Частота нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи**

Супутня патологія		Відсутність 0-генотипу, n=83 (%)	0-генотип, n=13 (%)	ВШ [95% ДІ]	$\chi^2$ p
Хронічний гепатит, n=21 (%)		15 (71,43)	6 (28,57)	6,25 [1,64-23,84]	$\chi^2=7,71$ p=0,005
Хронічний панкреатит, n=19 (%)		18 (94,74)	1 (5,26)	-	-
Хронічний некалькульозний холецистит, n=37 (%)		33 (89,19)	4 (10,81)	68,06 [15,7-195,3]	$\chi^2=45,46$ p<0,001
Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій, n=19 (%)		17 (89,47)	2 (10,53)	72,25 [9,10-373,8]	$\chi^2=23,68$ p<0,001
$\chi^2$ p	ХГ-ХП	p>0,05	-	-	-
	ХНХ-ХГ	$\chi^2=9,50$ p=0,002	p>0,05		
	ХНХ-ХП	$\chi^2=6,37$ p=0,012	-		
	ПП-ХГ	p>0,05	p>0,05		
	ПП-ХП	p>0,05	-		
	ПП-ХНХ	$\chi^2=7,33$ p=0,007	p>0,05		
Контроль, n=50 (%)		44 (88,0)	6 (12,0)	53,78 [16,09-179,7]	$\chi^2=57,76$ p<0,001

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. p – вірогідність різниць показників.

Серед пацієнтів із наявним 1 алелем вірогідно частіше супутнім є хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), аніж хронічний гепатит (ХГ) у 2,2 рази ( $\chi^2=9,50$ ,  $p=0,002$ ), хронічний панкреатит (ХП) – у 1,83 ( $\chi^2=6,37$ ,  $p=0,012$ ), чи поєднання 2-х, 3-х патологій одночасно – у 1,94 рази ( $\chi^2=7,33$ ,  $p=0,007$ ). Тоді, як серед носіїв мутантного генотипу гена GSTT1 частіше наявним є ХГ, чи ХНХ - у 3,33 рази, ніж ХП, чи полі/мультиморбідні стани ( $\chi^2=7,54$ ,  $p=0,006$ ). Незалежно від виду супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи домінував функціональний алель - у 2,5-18 разів ( $p\leq 0,005-0,001$ ) відповідно.

**Висновки.** Серед хворих на туберкульоз легень несприятливий гомозиготний делеційний генотип гена GSTT1 (rs17856199) наявний у 13,54 % випадків, без чіткої асоціації із наявністю супутньої патології гепато-панкреато-біліарної системи (дещо частіше виявлявся ХГ, чи ХНХ (у 3,33 рази;  $\chi^2=7,54$ ,  $p=0,006$ ).

#### **Література:**

1. Бажора Ю.І. Зв'язок поліморфізму генів GST та NAT2 з типом перебігу туберкульозного процесу / Ю.І. Бажора, О.О. Сметюк // Журнал Інтегративна Антропологія. – 2011. – № 2 (18). – С. 7-10.
2. Коржов В.И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) / В.И. Коржов, В.Н. Жадан, М.В. Коржов // Журнал АМН Украины. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 3-19.
3. Поліморфізм в генах человека, асоціюючихся с биотрансформацией ксенобиотиков / В.А. Спицын, С.В. Макаров, Г.В. Пай, Л.С. Бычковская // Вестник ВОГиС. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 97-105.
4. Шано В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1(25). – С. 3-8.
5. Das P. Meta-analysis study of glutathione-S-transferases (GSTT1, GSTM1) gene polymorphisms and risk of acute myeloid leukemia / P. Das, A.P. Shaik, V.K. Bammidi // Leuk. Lymphoma. – 2013. – Vol. 50, № 8. – P. 1345-1351.
6. Huang Y.S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury / Y.S. Huang // Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 1-8.
7. Role of glutathione S-transferase GSTM1, GSTM3, GSTP1 and GSTT1 genotypes in modulating susceptibility to smoking-related lung cancer / N. Jourenkova-Mironova, H. Wikman, C. Bouchardy et al. // Pharmacogenetics. – 2013. – Vol. 8. – P. 495-502.

#### **References:**

1. Bazhора Yu.I. Relationship between polymorphism of GST and NAT2 genes with type of tuberculosis process / Yu.I. Bazhора, O.O. Smetyk // Journal of Integrative Anthropology. – 2011. – № 2 (18). – pp. 7-10.
2. Korzhov V.I. The role of the glutathione system in the processes of detoxification and antioxidant defense (review of literature) / V.I. Korzhov, V.N. Zhadan, M.V. Korzhov // Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. – 2012. – Т.13, № 1. – P. 3-19.
3. Polymorphism in human genes associated with biotransformation of xenobiotics / V.A. Spitsyn, S.V. Makarov, G.V. Pai, L.S. Bychkovskaya // Vestnik VOGiC. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 97-105.
4. Shano V. P. The syndrome of endogenous intoxication / V.P. Shano // Acute and urgent states in the practice of the doctor. – 2011. – № 1 (25). – P. 3-8.
5. Das P. Meta-analysis study of glutathione-S-transferases (GSTT1, GSTM1) gene polymorphisms and risk of acute myeloid leukemia / P. Das, A.P. Shaik, V.K. Bammidi // Leuk. Lymphoma. – 2013. – Vol. 50, № 8. – P. 1345-1351.
6. Huang Y.S. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury / Y.S. Huang // Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 1-8.

7. Role of glutathione S-transferase GSTM1, GSTM3, GSTP1 and GSTT1 genotypes in modulating susceptibility to smoking-related lung cancer / N. Jourenkova-Mironova, H. Wikman, C. Bouchardy et al. // Pharmacogenetics. – 2013. – Vol. 8. – P. 495-502.

УДК 616.24+616.33+616-071

*У. І. Шевчук-Будз, М. М. Островський*

## **ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ У ПОЄДНАННІ ІЗ СУПУТНЬОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**

ДВНЗ «Івано–Франківський національний медичний університет»

**Summary.** Shevchuk–Budz U. I., Ostrovskij M. M. **STUDY OF THE SPREAD AND COURSE OF CHRONIC BRONCHITIS IN ASSOCIATION WITH CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE.** – *State Higher Educational Institution "Ivano-Frankivs National Medical University", e-mail: [starui007@mail.ru](mailto:starui007@mail.ru).* The article covers the problem of the spread and course of chronic bronchitis in patients with concomitant gastroesophageal reflux disease, clinical manifestations.

**Key words:** chronic bronchitis, gastroesophageal reflux disease.

**Реферат.** У. І. Шевчук-Будз, Н. Н. Островский. **ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА В СОЧЕТАНИИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ.** В статье освещена проблема распространения и течения хронического бронхита у пациентов с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, выявление клинических внепищеводных проявлений.

**Ключевые слова:** хронический бронхит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

**Реферат.** Шевчук-Будз У. І., Островський М. М. **ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ У ПОЄДНАННІ ІЗ СУПУТНЬОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ.** В статті висвітлено проблему поширення та перебігу хронічного бронхіту у пацієнтів із супутньою гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою, виявлення клінічних позастравохідних проявів.

**Ключові слова:** хронічний бронхіт, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба.

Хвороби захворювання бронхо-легеневої системи характеризуються значною поширеністю та в структурі загальної захворюваності лідирують за кількістю днів непрацездатності. Як показують результати численних епідеміологічних досліджень загострення хронічного бронхіту (ХБ) відмічається від 1 до 4 разів на рік, тому в останні 3-4 десятиліття відзначається зростання частоти хвороб органів дихання практично у всіх країнах світу, що вказує на актуальність проблеми та потребує удосконалення диференційно діагностичних методів обстеження (Дзюблик Я. О. 2014, Феценко Ю. І. 2015).

На сьогоднішній час багато уваги приділяється патології кишкового тракту, в тому числі гастроэзофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ), причому за даними досліджень, які проведені в різних країнах Європи та США, симптоми ГЕРХ відмічаються в 10,00-40,00%

населення [1, 2]. Тому, враховуючи таку високу розповсюдженість GERX, актуальним є діагностика і лікування кислотозалежної патології для зниження частоти рецидивуючого перебігу, що потребує значних витрат на лікування і призводить до стійкої втрати працездатності (Бабак О.Я., 2012, AchemS.R., DeVaultK.R., 2014).

За останній період виникла велика увага науковців до проблеми поза стравохідних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, оскільки це торкається різних спеціальностей, зокрема кардіологів, пульмонологів, стоматологів [3, 5, 7]. До позастравохідних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби відносяться легеневі (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, вторинні бронхоектази, аспіраційні пневмонії, абсцеси легень, пароксизмальне нічне апное), отоларингологічні (ларингіт, ларингіальний круп, виразки, гранулеми і поліпи голосових зв'язок, стеноз гортані, середній отит, оталгія, риніт), орофарингіальні (запалення носоглотки і під'язикової мигдалини, фарингіт, відчуття грудки в горлі, карієс, дентальні ерозії, періодонтит) і кардіальні (рефлекторна стенокардія, рефлекторні аритмії, рефлекторна гіпертензія) симптоми [10]. В практичній діяльності лікаря клінічні прояви ХБ оцінюються як рецидив захворювання, з посиленням кашлю та дискомфортом відчуттями у грудній клітці, або як захворювання ЛОР-органів, по типу ларингіту. В таких випадках сімейний лікар, як правило, про наявність GERX у хворого може не підозрювати.

Враховуючи значне поширення у пацієнтів хронічного бронхіту (ХБ) і супутньої GERX, наявністю численних позастравохідних проявів, що проявляються клінічно симптоми малопродуктивного кашлю, бронхообструктивного синдрому, а це - легеневі прояви GERX, потребує коректної діагностичної оцінки, терапевтичної і профілактичної корекції. Перебіг ХБ при супутній GERX супроводжується синдромом взаємного обтяження, що ускладнює клінічні та діагностичні прояви цієї поєднаної патології, знижує рівень якості життя пацієнтів, тому це питання набуває нового актуального погляду, під кутом вирішення проблеми вибору оптимальної стратегії серед альтернативних варіантів.

**Мета дослідження** - виявлення частоти позастравохідних проявів GERX у хворих на хронічний бронхіт.

#### **Матеріали і методи**

Проведено аналіз 87 історій хворіб пацієнтів на хронічний бронхіт у поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, які лікувались в обласному фтизіопульмонологічному центрі м. Івано-Франківська. Крім загальних клінічних і лабораторних досліджень у діагностичну програму включено оглядову рентгенографію органів грудної клітки, комп'ютерну спірографію, фібробронхоскопію, езофагогастродуоденоскопію.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

У групи позастравохідних симптомів провідне місце належить легенеvim симптомам. Для розвитку легневих ускладнень при GERX існує два основні патогенетичні механізми розвитку: вагусний або рефлекторний та аспіраційний. Характерним для вагусного механізму є подразнення рецепторів слизової оболонки дистальної частини стравоходу кислим вмістом шлунку, яке стимулює опосередкований парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи бронхоспазм, ваго-вагальний рефлекторний вплив на бронхи. При аспіраційному механізмі відбувається закид шлункового вмісту з проксимальних відділів стравоходу в трахею і бронхи, що є потужним стимулом для бронхоконстрикції, за допомогою активації рефлекторної дуги, яка складається з аферентних волокон, ядер блукаючого нерву і еферентних волокон, що приводить до появи хронічного кашлю і/або розвитку бронхоспазму. Макроаспірація кислого вмісту (pH < 2,5) може призводити до рефлекторного перекриття просвіту дихальних шляхів, пошкодження слизової оболонки бронхіального дерева, зниження активності сурфактанту, повітряноносних шляхів та альвеол.

При хронізації процесу та несвоєчасному проведенні діагностики та лікування відбуваються незворотні пневмосклеротичні зміни у бронхолегеневій системі, що обтяжує клінічний перебіг та призводить до збільшення кількості випадків загострення ХБ із супутньою GERX. Звуження бронхів, бронхоспазм, руйнування альвеолярних перетинок, зниження еластичних властивостей легень зменшує фізіологічні властивості бронхолегеневої системи, що призводить до прогресуючої хронічної легеневої недостатності, що визначається за допомогою проведення спірографічного контролю з визначенням

показників об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1).

У нашому дослідженні ми проаналізували 87 історій хворіб пацієнтів із діагнозом ХБ, діагноз ГЕРХ був діагностований у 37 хворих (42,5 %). При вивченні перебігу ХБ і ГЕРХ хворим на час загострення були притаманні скарги на посилення задишки та кашлю, появу кашлю в нічний час, відчуття дискомфорту в грудній клітці, загальну слабкість. При рентгенологічному обстеженні органів грудної клітки виявлені ознаки перибронхіального пневмосклерозу виявлені у 100% хворих. При оцінці функції зовнішнього дихання відзначено зниження показників життєвої ємності легень у 26 (70,2%) хворих. При фіброbronхоскопії у 17 (45,9%) хворих виявлені ознаки катарального запалення слизової оболонки бронхіального дерева. При ендоскопічному дослідженні стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки у всіх хворих діагностовані ознаки ГЕРХ, рефлюкс—езофагіту.

Після ретельного вивчення даних літератури, проведення глибокого вивчення та аналізу архівних матеріалів планується проведення практичної частини роботи з хворими на ХБ із супутньою ГЕРХ, яка включає і розробку практичних рекомендації щодо діагностики та лікування даної патології.

### **Висновки**

У всіх обстежених хворих жінок на хронічний бронхіт у поєднанні з ГЕРХ відзначали ознаки перибронхіального пневмосклерозу, зниження показників життєвої ємності легень, при проведенні фіброbronхоскопії виявлено зміни характерні для катарального запалення.

Таким чином, дуже важливою є рання діагностика та якісна своєчасна терапія ХБ у поєднанні з ГЕРХ, що дасть можливість обрати випереджувальну діагностичну та лікувальну тактику, здійснити профілактику передракових станів.

### **Література**

1. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Бабак О. Я., Фадеенко Г. Д. — К.: Интерфарма, 2000. — 175 с.
2. Градов А. П. Концептуальные основы определения медико-экономической эффективности лечебных процессов / Градов А. П., Гриневич В. Б. // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2000. — Выпуск 3. — С. 5-9.
3. Дегтярева И. И. Принципы классификации ингибиторов протонной помпы и место рабепразола в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Дегтярева И. И., Оседло Г. В., Куц Т. В. и др. // Сучасні аспекти військової медицини. — Київ, 2005. — Выпуск 10. — С. 497-504.
4. Острогляд А. В. Перший досвід вивчення епідеміології гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби в Україні // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 1. — С. 30-32.
5. Передерий В. Г. Кислотозависимые заболевания / Передерий В. Г., Ткач С. М., Кузенко Ю. Г., Скопиченко С. В.: монография. — К.: ООО «Тиса ЛТД», 2008. — 425 с.
6. Свиницкий А. С. Применение барола в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Свиницкий А. С., Соловьева Г. А., Ревенок Е. В., Кваченюк Е. Л // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 4. — С. 78-83.
7. Скрипник І. М. Роль резистентності слизового бар'єра верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в патогенезі ерозивно-виразкових уражень езофагогастродуоденальної зони у військовослужбовців / Скрипник І. М., Осьодло Г. В. // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 3. — С. 26-33.
8. Степанов Ю. М. Лечение кислотозависимых заболеваний: современный взгляд на проблему / Степанов Ю. М., Будзак И. Я., Лафтулина А. В., Заиченко Н. Г. // Здоров'я України. — 2015. — № 22 (131). — С. 34-35.
9. Чернобровий В. М. Новітні досягнення у вивченні патогенезу гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби за результатами експрес-гастро-рН-моніторингу / Чернобровий В. М., Зайка С. В., Колісник С. П., Кавка С. О., Морозова О. І. // Міжвід. збірник «Гастроентерологія». — 2007. — Вип. 38. — С. 183-191.
10. Колісник С. П. Гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба: актуальні питання сучасної діагностики, лікування та профілактики / С. П. Колісник, В. М. Чернобровий // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 1. — С. 93–96.
11. ГЕРХ: сучасні уявлення про етіопатогенез, діагностику та лікування (частина I) Л. В. Журавльова, [ та ін.]— 2011. — № 1. — С. 43–49.

## ПРОГНОЗУВАННЯ МАСИВНОСТІ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ГЕНОТИПОВИМ МЕТОДОМ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Обласний протитуберкульозний диспансер №1

[Hovardovska O. A.<sup>1</sup>, Schevchenko O. S.<sup>1</sup>, Novohatska M. F.<sup>2</sup>; **PREDICTION OF BACTERIOEXCRETION DIMENSION BY MOLECULAR-GENETIC METHOD IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS.** <sup>1</sup>*Kharkiv national medical university,* <sup>2</sup>*Regional tuberculosis dispensary №1*], e-mail: [nmatsegora@ukr.net](mailto:nmatsegora@ukr.net)

За туберкульозу (ТБ) легень масивність бактеріовиділення мікобактерій туберкульозу (МБТ) та їх резистентність до протитуберкульозних препаратів (ПТП) є основними факторами, що визначають небезпеку хворого. Ступінь такої небезпеки впливає на санітарні заходи у житлі пацієнта, тобто вогнищі туберкульозної інфекції, та на заходи інфекційного контролю у протитуберкульозному закладі. Масивність бактеріовиділення визначається за інтенсивністю росту колоній МБТ на твердому поживному середовищі Левенштейна - Йенсена. Згідно наказу МОЗ №250 від 21.05.2007 р. бактеріовиділення оцінюють: одиничні колонії – скудне, від 20 - до 100 колоній – помірне, від 100 та більше – масивне. Резистентність МБТ до ПТП оцінюють за результатами Тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ). Ці діагностичні методи визначають фенотипові ознаки МБТ і основним їх недоліком є довготривалий період очікування результату – 2-3 міс..

Сучасним методом діагностики у фізизіатрії є молекулярно-генетичний метод (МГ) за допомогою тесту Xpert MBT/RIF, що оснований на полімеразній ланцюговій реакції та має високу аналітичну чутливість щодо визначення генетичного матеріалу МБТ у патологічному матеріалі хворого на ТБ. Xpert MBT/RIF також визначає резистентність до одного з основних ПТП – рифампіцину. Основною перевагою МГ тесту є швидкість отримання результатів - 2 год. Окрім того, апарат Xpert MBT/RIF дає кількісну оцінку в залежності від кількості геномних копій ДНК МБТ – сліди, незначна, середня, велика кількість.

Метою дослідження було проведення кореляційного аналізу між результатами посіву на тверді поживні середовища та МГ тесту Xpert MBT/RIF, оцінка можливості прогнозування ступеню бактеріовиділення генотиповим методом.

Матеріали та методи: Проаналізовані результати фенотипового та генотипового досліджень 148 пацієнтів, які були зареєстровані у Харківській області у 2016 році з вперше діагностованим ТБ легень, підтвердженим позитивним посівом. Матеріалом для дослідження було мокротиння, зібране для діагностики нового випадку ТБ. Оцінювалися результати однієї першої порції. Кореляційний аналіз (за Спірменом та Кендаллом) проведено у статистичній програмі SPSS.

Результати культурального дослідження виявили скудне бактеріовиділення у 35,1%, помірне у 29,05%, масивне у 35,35% пацієнтів. МГ дослідження було негативним у 10,15% випадків. Сліди ДНК МБТ виявлені у 9,45%, незначна кількість - 25,7%, середня кількість – 28,4%, велика кількість - у 26,35% випадків. Кореляційний аналіз показав сильний та вагомий взаємозв'язок між вказаними результатами, оскільки кореляція за Спірменом становить 0,75, за Кендаллом – 0,66, з рівнем достовірності  $p < 0,01$ .

Таким чином, результати кореляційного аналізу дозволяють рекомендувати використання даних генотипового дослідження Xpert MBT/RIF з вказанням кількісної характеристики для прогнозування рівню бактеріовиділення, оцінки вогнища туберкульозної інфекції, планування заходів епідемічного нагляду та інфекційного контролю у лікувальних закладах.

**Key-words:** tuberculosis, infection control, molecular- genetic method, bacterioexcretion.  
**Ключевые слова:** туберкулез, инфекционный контроль, молекулярно-генетический метод, бактериовыделение.  
**Ключові слова:** туберкульоз, інфекційний контроль, молекулярно-генетичне дослідження, бактерiovиділення.

УДК 616.24-002.5-085:616.153.96:577.122.3

*В. І. Петренко, І. О. Галан, Г. Ф. Марченко*

## **ЭФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕБІОТИКУ (ЛАКТУЛОЗИ) В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ ПОРУШЕННЯХ БІЛКОВОГО ОБМІНУ**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

[Petrenko V. I., Galan I. O., Marchenko G. F. **EFFECTIVENESS OF APPLICATION OF PREBIOTICS (LACTULOSIS) IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH THE FIRST DIAGNOSIS OF LUNG TUBERCULOSIS AFTER DISABILITIES OF BALCONY EXCHANGE.** - *O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: [nmatsegora@ukr.net](mailto:nmatsegora@ukr.net)*]

**Вступ.** Пріоритетним напрямком у подоланні епідемії туберкульозу є реалізація державної політики, яка базується на принципах забезпечення загального та рівного доступу населення до якісних послуг з профілактики, діагностики та лікування туберкульозу. На сьогодні антимікобактеріальна терапія (АМБТ) являється пріоритетним напрямком в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз. Поряд з цим важливе значення зберігають і методи патогенетичної терапії спрямовані на відновлення та підвищення захисних сил організму. Застосування пребіотиків (лактозули) спрямоване на підвищення захисних сил організму, корекцію порушень обміну речовин при тривалому застосуванні протитуберкульозних препаратів, підвищення реактивності організму, стимуляцію репаративних процесів.

**Мета дослідження:** вивчити ефективність застосування пребіотику (лактозули) в комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) при порушеннях білкового обміну (БО).

**Матеріали і методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебувало 67 хворих на ВДТБ. Серед них переважали чоловіки - 53 (79,1%), жінок було 14 (20,9%). Середній вік хворих склав  $38,4 \pm 1,8$  років. Всі пацієнти були розподілені на дві групи: I група - 35 хворих, які отримували стандартну АМБТ в інтенсивній фазі лікування у поєднанні з пребіотиком (лактозула) по 20 мл 3 рази на день, протягом 2-х тижнів і II група - 32 хворих, що отримували стандартну АМБТ. Крім того, всім хворим проводилась нутриціологічна корекція процесів обміну за допомогою збагачення раціонів відповідними продуктами харчування, за основубралася дієта №11 (по Певзнеру). Для оцінки динаміки порушень БО у хворих на ВДТБ в процесі комплексного лікування ми визначали загальну суму незамінних амінокислот (ЗСНАК), загальну суму замінних амінокислот (ЗСЗАК) та загальну суму амінокислот (ЗСАК) сироватки крові (мг в 100 мл сироватки крові (СК)).

**Результати та обговорення.** До початку лікування в I і II групі виявлено зниження ЗСНАК в 1,2 - 1,3 рази (I група - до  $8,5 \pm 0,5$  мг в 100 мл СК і II група - до  $8,8 \pm 0,4$  мг в 100 мл СК), знижений рівень ЗСЗАК в 1, 2 рази (I група - до  $15,9 \pm 0,4$  мг в 100 мл СК і II група -

до  $15,9 \pm 0,4$  мг в 100 мл СК). Відповідно до початку лікування ЗСАК у пацієнтів обох груп була знижена в 1,2 - 1,3 рази (I група - до  $24,4 \pm 0,5$  мг в 100 мл СК і II група - до  $24,7 \pm 0,8$  мг в 100 мл СК).

Відповідно даних порівняльного аналізу клінічної ефективності лікування хворих після проведеного комплексного лікування у хворих в I групі інтоксикаційний синдром зникав швидше на  $10,8 \pm 0,97$  днів, респіраторні скарги у хворих I групи зникали швидше на  $8,95 \pm 1,68$  днів. У пацієнтів I групи, які в комплексному лікуванні ВДТБ отримували пребіотик (лактоза) та нутриціологічну корекцію харчового раціону, через 2 міс. лікування спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення ЗСНАК до  $10,1 \pm 0,1$  мг в 100 мл СК, в II групі ЗСНАК зростає до  $9,1 \pm 0,2$  мг в 100 мл СК (недостовірне підвищення у порівнянні з показником до лікування). У пацієнтів I групи спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення: ЗСЗАК до  $19,8 \pm 0,1$  мг в 100 мл СК та ЗСАК до  $29,9 \pm 0,2$  мг в 100 мл СК у порівнянні з показниками до лікування та показниками ЗСАК у пацієнтів II групи.

**Висновки.** АМБТ має позитивний вплив на динаміку порушень БО, але повної нормалізації не відбувається. Застосування пребіотику (лактози) та нутриціологічної корекції харчового раціону в комплексному лікуванні хворих на ВДТБ сприяє підвищенню ефективності лікування та достовірній нормалізації порушень БО.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, prebiotics (lactulose), protein metabolism

**Ключевые слова:** туберкулез легких, пребиотик (лактоза), белковый обмен.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, пребіотик (лактоза), білковий обмін

УДК 616.24-002.2-085.281.015.8-093.75-036.88

*О. М. Разнатовська, Г. В. Худяков*

## **ПРИЧИНИ СМЕРТІ ПАЛІАТИВНИХ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Запорізький державний медичний університет

[Raznatovskaya O.M., Khudiakov G.V. **CAUSES OF DEATH IN PALLIATIVE PATIENTS WITH CHEMOREFRATORY LUNG TUBERCULOSIS.** – *Zaporozhie State Medical University*, e-mail: [nmatsegora@ukr.net](mailto:nmatsegora@ukr.net)]

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень відноситься до клінічних станів, при яких хворим може потребуватися паліативна допомога, оскільки в багатьох випадках антимікобактеріальна терапія не може забезпечити адекватне лікування, а інші клініко-соціальні умови роблять неможливими вилікування пацієнта. Надання паліативної медичної допомоги хворим на ХРТБ легень має полягати насамперед у ранньому виявленні розвитку ускладнень основного захворювання і своєчасному застосуванні заходів, направлених на їх усунення, що буде сприяти покращенню якості життя пацієнтам по мірі прогресування туберкульозу і його переходу в термінальну стадію.

**Мета** – вивчити причини смерті паліативних хворих на ХРТБ легень, щоб встановити характер ускладнень основного захворювання для розробки в подальшому своєчасних методів їх корекції.

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено ретроспективний аналіз 18 історій хвороб хворих, які на момент смерті знаходилися у стаціонарі легеневого відділення № 3 клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в Комунальній установі

«Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» та померли від ХРТБ легень. Усі 18 хворих на ХРТБ легень знаходилися на паліативному лікуванні. Чоловіків було 14 (77,8 %), жінок було 4 (22,2 %), середній вік склав  $(38,4 \pm 1,7)$  років. Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

**Результати та їх обговорення.** Всі пацієнти на момент смерті були бактеріовиділювачами, а при розподілі за видом резистентності МБТ встановлено, що мали місце лише мультирезистентність та розширена резистентність, які діагностувалися майже з однаковою частотою (8 (44,4 %) та 10 (55,6 %), відповідно). Погана прихильність до антимікобактеріального лікування визначалась у 100 % випадків серед контингенту померлих від ХРТБ легень. При розподілі контингенту померлих за віком встановлено, що достовірно переважали хворі у віковому розрізі 31 – 40 років порівняно з віковими розрізами 18 – 30 років та старше 41 років (61,1 % проти 11,1 % та 27,8 %, відповідно;  $p < 0,05$ ). При розтині у 100 % випадків діагностовано фіброзно-кавернозна форма туберкульозу, яка у 88,9 % була у фазі прогресування, та з достовірним переважанням 2-х та більше каверн розмірами понад 4 см у діаметрі (83,3 %). У 72,2 % випадків встановлена кахексія, у 83,3 % - анемія хронічного хворого та легеневе серце. У всіх померлих визначалися супутні хронічні захворювання: у 66,6 % - гастродуоденіт, у 22,2 % - панкреатит, у 5,6 % - гепатит та у 5,6 % - пієлонефрит. Як бачимо, достовірно частіше у померлих основне захворювання супроводжувалося гастродуоденітом ( $p < 0,05$ ). Патологоанатомічне заключення свідчило про те, що у паліативних хворих на ХРТБ легень безпосередньою причиною смерті на тлі фіброзно-кавернозного процесу в легенях стало прогресуюче наростання легенево-серцевої недостатності, яка встановлена у всіх 100 % випадках та, яка у 22,2 % - супроводжувалась легеневою кровотечею.

**Висновки.** На момент смерті усі 100 % хворих на ХРТБ легень, які знаходилися на паліативному лікуванні, були бактеріовиділювачами з мультирезистентністю МБТ та розширеною резистентністю, фіброзно-кавернозною формою туберкульозу (у 88,9 % у фазі прогресування) з поширеним полікавернозним процесом у легенях (83,3 %). У 94,4 % специфічний процес супроводжувався ураженням травної системи. Переважна кількість померлих були у працездатному віці (61,1 %). Безпосередньою причиною смерті у всіх 100 % випадках стало прогресуюче наростання легенево-серцевої недостатності, яка у 72,2 % випадків виникла на тлі кахексії.

**Key words:** chemorefractory tuberculosis, palliative care.

**Ключевые слова:** химиорезистентный туберкулез, паллиативное лечение.

**Ключові слова:** хіміорезистентний туберкульоз, паліативне лікування.

## **ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Запорізький державний медичний університет

[Raznatovskaya O. M., Bobrovnich-Dvizova Yu. M. **FEATURES OF DIABETES MANIFESTATION IN CHEMOREFRATORY TUBERCULOSIS OF LUNGS.** - *Zaporozhie State Medical University*, e-mail: [nmatsegora@ukr.net](mailto:nmatsegora@ukr.net) ]

На сьогодні в усьому світі одне з провідних місць серед інфекційних захворювань займає хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень, а неінфекційних – цукровий діабет (ЦД). Ситуація ускладнюється тим, що збільшується кількість пацієнтів з поєднаним перебігом цих двох захворювань.

**Мета** – встановити особливості проявів цукрового діабету у хворих на ХРТБ легень.

**Матеріали і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети, у дослідження було включено 49 хворих з поєднаним перебігом туберкульозу легень та ЦД, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у легеневих відділеннях клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в Комунальній установі «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер». Основну групу склали 25 хворих з поєднаним перебігом ХРТБ легень та ЦД, у групу порівняння увійшли 24 хворих з поєднаним перебігом туберкульозу легень зі збереженою чутливістю та ЦД. За віком та статтю групи були зіставлені. Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

**Результати та їх обговорення.** При розподілі хворих за типами ЦД встановлено, що за частотою різних типів вони достовірно не відрізнялися: ЦД 1 типу в основній групі 64 %, у групі порівняння 62,5 %, ЦД 2 типу – 36 % та 37,5 %, відповідно. Проте в обох групах у 1,7 рази переважав ЦД 1 типу ( $p < 0,05$ ). При розподілі хворих за ступенем тяжкості та стадією ЦД встановлено, що серед хворих основної групи достовірно у 1,7 рази переважав ЦД з тяжким ступенем тяжкості (44 % проти 25 %;  $p < 0,05$ ) переважно у стадії декомпенсації (44 %). У групі порівняння визначала тенденція до переважання середнього ступеня тяжкості (75 % проти 52 %) з достовірним переважанням стадії субкомпенсації (62,5 % проти 32 %, відповідно;  $p < 0,05$ ).

Серед пацієнтів основної групи достовірно частіше діагностувалися супутні захворювання, ніж у групі порівняння (72 % проти 37,5 %, відповідно;  $p < 0,05$ ), з достовірним переважанням у 4,3 рази частоти гіпертонічної хвороби з легенево-серцевою недостатністю (ЛСН) (36 % проти 8,3 %, відповідно;  $p < 0,05$ ). Ускладнення ЦД у хворих обох груп мали діагностувалися майже з однаковою частотою: у 44 % випадків основної групи та у 45,9 % - групи порівняння. При цьому, у пацієнтів групи порівняння визначалася переважно діабетична ангіопатія сітківки ока (29,2 % проти 12 %, відповідно), а в основній групі – одночасна діагностика діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок та сітківки ока (20 % проти 8,3 %, відповідно).

**Висновки.** Не залежно від наявності резистентності чи чутливості МБТ, переважав ЦД 1 типу.

Проте, особливостями проявів ЦД у хворих на ХРТБ легень є:

- переважання ЦД з тяжким ступенем тяжкості у стадії декомпенсації;
- частішими у 1,2 рази супутніми захворювання з достовірним переважанням у 4,3 рази частоти гіпертонічної хвороби з ЛСН;

- переважним ускладненням ЦД у вигляді одночасної діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок та сітківки ока.

**Key words:** tuberculosis multidrug-resistant, tuberculosis pulmonary, diabetes mellitus.

**Ключевые слова:** химиорезистентный туберкулез легких, сахарный диабет.

**Ключові слова:** хіміорезистентний туберкульоз легень, цукровий діабет.

УДК 616-002.5-018.1-031.2-07-053.2

*О. М. Разнатовська, Ю. В. Мирончук*

## **СТАН ЦИТОКИНОВОГО ПРОФІЛЮ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД АНАТОМІЧНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ СПЕЦИФІЧНОГО ПРОЦЕСУ**

Запорізький державний медичний університет

[Raznatovskaya O. M., Mironchuck Yu. V. **STATE OF CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS DEPENDING ON ANATOMICAL LOCALIZATION OF THE SPECIFIC PROCESS.**- *Zaporozhie State Medical University*, e-mail: [nmatsegora@ukr.net](mailto:nmatsegora@ukr.net) ]

Однією з причин зниження ефективності лікування дітей хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) є порушення стану цитокінового профілю у сироватці крові.

**Мета** – дослідити показники цитокінового профілю у сироватці крові у дітей хворих на ВДТБЛ залежно від анатомічної локалізації специфічного процесу: легеневі форми туберкульозу (ЛТБ) та позалегеневі (ПЗТБ).

**Матеріали і методи дослідження.** Вивчення показників цитокінового профілю проведено у 28 дітей хворих на ВДТБЛ, віком від 1 до 16 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у дитячому відділенні клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в Комунальній установі «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер». Дівчаток було 16 (57,1 %), хлопчиків – 12 (42,9 %), середній вік склав (9,2±1,1) років. Основних груп було 2: у групу 1 увійшли 21 дітей хворих на ЛТБ, у групу 2 – 7 дітей хворих на ПЗТБ. У контрольну групу увійшли 30 здорових дітей, щеплених вакциною БЦЖ, не інфікованих мікобактерією туберкульозу. Показники цитокінового профілю вивчали шляхом дослідження рівнів інтерлейкінів (IL)-2, IL-6, IL-4, IL-10 у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладді імуноферментний рідер Sirio S із застосуванням набору «Bender MedSystems GmbH» (Austria), (пкг/мл). У всіх хворих дітей батьки підписали інформовану письмову згоду пацієнта на участь у дослідженні. Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

**Результати та їх обговорення.** Проведено вивчення вмісту цитокінів у сироватці крові залежно від анатомічної локалізації специфічного процесу (табл. 1). Як бачимо, у дітей обох основних груп у порівнянні з контрольною групою визначалося достовірне зниження у 3 рази вмісту протизапального цитокіну IL-4 та зростання вмісту прозапального цитокіну IL-2. При цьому, у дітей групи 1 рівень IL-2 перевищував такий у 7,7 рази

порівняно з контрольною групою та у 3,6 рази – з групою 2. Рівень ІЛ-6, який є одночасно, як про-, так й протизапальним цитокином, у дітей обох основних груп був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі: у групі 1 у 1,9 рази та у групі 2 – у 12,2 рази. При цьому, у групі 1 цей показник був достовірно вищим у 6,2 рази, ніж у групі 2. Рівень цитокину ІЛ-10 знаходився у межах норми у пацієнтів обох основних груп.

Таблиця 1

**Вміст цитокінів у сироватці крові у дітей хворих на ВДТБЛ залежно від анатомічної локалізації специфічного процесу (M ± m)**

Група	Кількість хворих	Рівні показників цитокінів у сироватці крові, пкг/мл			
		ІЛ-6	ІЛ-4	ІЛ-2	ІЛ-10
Група 1	21	0,81 ± 0,3* <sup>■</sup>	0,57 ± 0,1 <sup>■</sup>	3,33 ± 1,4* <sup>■</sup>	3,42 ± 1,0
Група 2	7	0,13 ± 0,05 <sup>■</sup>	0,55 ± 0,03 <sup>■</sup>	0,92 ± 0,12 <sup>■</sup>	2,52 ± 0,47
Контрольна група	30	1,59 ± 0,04	1,72 ± 0,05	0,43 ± 0,09	3,31 ± 0,09

*Примітки:*

1. \* – відмінність по вмісту одного цитокину між основними групами (p<0,05).
2. <sup>■</sup> – відмінність по вмісту одного цитокину між основною та групою порівняння (p<0,05).

**Висновки.** У дітей хворих на ВДТБЛ, не залежно від анатомічної локалізації специфічного процесу, визначаються достовірні різнонаправлені зміни між про- та протизапальними цитокинами у сироватці крові: зростання прозапального цитокину ІЛ-2 та зниження протизапального цитокину ІЛ-4, вказуючи на активізацію Th1-типу клітинної відповіді. На більш глибоку активізацію Th1-типу клітинної імунної відповіді у дітей хворих на ЛТБ вказував достовірно вищий рівень ІЛ-2 у 3,6 рази, ніж у хворих на ПЗТБ.

**Key words:** cytokines, children, tuberculosis.

**Ключевые слова:** цитокин, дети, туберкулез.

**Ключові слова:** цитокіни, діти, туберкульоз.

**THE CHANGING ECONOMIC STRUCTURE OF THE MARITIME INDUSTRY AND ITS ADVERSE EFFECTS ON SEAFARERS' HEALTH CARE RIGHTS.** Shannon Guillot

Wright - University of Texas Medical Branch, United States. **Background:** This review seeks to understand whether and how seafarers can exercise their human right to health care and the factors that facilitate or impede that exercise. The general focus is on a critical policy analysis of labour policies from the mid-twentieth century through today, with a specific focus on how Filipino seafarers access their health care rights. **Materials and methods:** The methodology includes a critical policy analysis of seafaring, focusing on mid-twentieth century political shifts in the recognition and regulation of health care rights. The analysis of international and United States policy provides the backbone for understanding the health care experiences of seafarers by laying the ideological, theoretical, and political foundations of labour rights and precarious employment. **Results:** Policy analysis shows that there are numerous laws, regulations, and human rights norms that have been established to protect seafarers, but uncertain and limited recourse to lay claim to such laws, regulations, and norms while at sea. Lack of recourse to policies and regulations, taken together with the changed conditions of labour and worker protections through technology and neoliberal policies, create the conditions that may increase the health inequity among seafarers'. **Conclusions:** Health policy discussions in the United States and internationally must not solely focus on the health of seafarers as an interruption to travel and trade, but policy makers should consider that their decisions may contribute to how seafarers can exercise their rights to health care. In this context, health is more than disease and access to care — economic and governance structures come to not only matter, but play an integral role in the facilitation or impediment of health care and to the health arrangements/conditions of workers.

(Int Marit Health 2017; 68, 2: 77-82)

**Key words:** health policy, medical humanities, seafarers, neoliberalism, labour practices

**RISK-TAKING BEHAVIOURS AMONG FISHERMEN IN MOROCCO BY THE EVALUATION OF "ORDALIQUE" FUNCTIONING.** - Omar Laraqui<sup>1</sup>, Salwa Laraqui<sup>2, 3</sup>,

Nadia Manar<sup>2,3</sup>, Mohammed Yassin Sahraoui<sup>3</sup>, Lamia Sebbar<sup>3</sup>, Tarik Ghailan<sup>3</sup>, Frederic Deschamps<sup>1</sup>, Chakib El Houssine Laraqui<sup>2,3</sup> Institut Universitaire De Medecine Et Sante Au Travail, Reims, France; <sup>2</sup>Ecole Superieure Dingenierie De La Sante, Casablanca, Morocco; Association Marocaine De Recherche En Sante Au Travail, 39, Bd Lalla Yacout, Casablanca, Morocco. **Background:** The aim was to investigate the potential fishermen's psychological functioning which induces risk-taking behaviours by evaluating the ordalique functioning. **Materials and methods:** This cross-sectional epidemiological study was conducted in three ports of northern Morocco in 2016 and concerned 1413 traditional fishermen working in small embarkations and 1049 administrative staff working in the maritime sector on land. Both groups were male, comparable for age and educational level. The survey support was an individual questionnaire covering socio-demographic characteristics, toxic habits and ordalique functioning questionnaire (le questionnaire de fonctionnement ordalique, QFO). It is composed of 42 items and four dimensions which are evaluated: risk-taking, transgression, positive representation of risk-taking and believes. **Results:** The prevalence of the ordalique behaviour and its four dimensions was significantly higher among traditional fishermen than administrative staff on land; 66.4% vs. 33.6% ( $p < 0.0001$ ) for risk-taking, 65.2% vs. 34.8% ( $p < 0.0001$ ) for transgression, 60.4% vs. 39.6% ( $p < 0.0001$ ) for positive representation, 59.8% vs. 51.2% ( $p < 0.0001$ ) for believes. For all range ages, the prevalence of ordalique functioning was higher among fishermen than administrative staff on land. Among fishermen, the prevalence of the was significantly higher among the under 40 years old (69.1% vs. 54.7%,  $p < 0.0001$ ). The prevalence of toxic habits among ordalique fishermen was significantly greater than no-ordalique ones: tobacco (54.5% vs. 48.6%,  $p < 0.035$ ), alcohol (42.8% vs. 32.4%,  $p < 0.0001$ ), cannabis (34.8% vs. 26.6%,  $p < 0.0001$ ), psychotropic drugs (13.8% vs. 10.4%,  $p < 0.081$ ) and a combination of toxic habits (27.7% vs. 19.6%,  $p < 0.0001$ ). **Conclusions:** Ordalique behaviour among fishermen may explain the partial failure of preventive measures in this sector. Risk-taking behaviours into account in the safety system could reduce occupational hazards in the fishery.

(Int Marit Health 2017; 68, 2:83-89)

**DECISION AID FOR THE USE OF ADDITIONAL TESTS DURING THE PRE-EMPLOYMENT MEDICAL EXAMINATION (PEME) OF SEAFARERS.- Alf Magne Homeland, Suzanne Louise Stannard.-** Haukeland University Hospital, Department of Occupational Medicine, Norwegian Centre for Maritime and Diving Medicine, Bergen, Norway. - No laboratory tests and imaging techniques are recommended for routine use in the ILO/IMO Guidelines on the Pre-Employment Medical Examination (PEME) of Seafarers that form the basis for statutory certification. However, they are widely used as components of the PEME protocols developed by insurers, employers and national maritime authorities in an attempt to predict and reduce the risks from illness whilst working at sea. This may be justified on scientific, safety, economic or professional grounds. We propose a rational approach for deciding if and when tests can be justified for routine use in assessing a seafarer's fitness for work at sea. This is based on well-established methods for determining the validity of screening tests in public health as well as the seafarer demographics. We do not address the well-established use of similar tests where illness is suspected but only when they are used for routine PEME screening of all seafarers.

(Int Marit Health 2017; 68,2:90-98)

**Key words: laboratory tests, imaging techniques, pre-employment medical examination, seafarers.**

**STANDARDS FOR QUALITY ASSURANCE OF PRE-EMPLOYMENT MEDICAL EXAMINATIONS OF SEAFARERS: THE IMHA QUALITY EXPERIENCE. - Tim Carter<sup>1</sup>, Sally Bell<sup>2</sup>, Alf Magne Homeland<sup>1</sup>, Suresh Idnani<sup>3</sup>.** - Norwegian Centre for Maritime Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; <sup>2</sup>Former Secretary IMHA Quality, United Kingdom; <sup>3</sup>Medical Consultant, MASSA Maritime Academy (affiliated to DG Shipping), India. - Standards to assess the quality of doctors and clinics performing pre-employment medical examinations (PEMEs) were developed for International Maritime Health Association (IMHA) Quality, a not for profit organisation, created to provide an ethically sound and professional accepted accreditation system that would benefit seafarers having PEMEs and employers, insurers and national maritime authorities seeking valid assessments of seafarers' fitness for duty. These standards followed a format widely used in other healthcare settings, where assessment of clinical performance is desirable. Uptake of these standards by doctors and clinics was not as expected, as they did not see sufficient business benefits coming from accreditation to justify the costs. This was, at least in part, because there was some antagonism to a professionally based accreditation system from commercial interest groups such as insurers, while national maritime authorities did not come forward to use the system as a recommendation or requirement for approval of doctors. The IMHA Quality accreditation system has now been closed and for this reason we are making the standards publicly available. Those who helped to develop them hope that doctors and clinics will now use them as a means of improving the quality of their practice when performing PEME.

(Int Marit Health 2017; 68, 2:99-101)

**Key words: pre-employment medical examinations, seafarers, quality assurance, accreditation**

**THE DESIGN OF HEALTH PROMOTION STRATEGIES FOR SEAFARERS. - Tim Carter<sup>1</sup>, Kimberly Karlshoej<sup>2</sup>** - Norwegian Centre for Maritime Medicine, Haukeland University Hospital. Bergen, Norway ^Seafarers' Trust, IIF House, SE11DR, London, United Kingdom. - Health promoting interventions among seafarers have, to date, been limited in scope and their effectiveness is questionable. There is good knowledge base from a wide range of onshore settings that indicates how best to structure health promotion initiatives in ways that are accepted by those affected by them and where their effectiveness has been fully evaluated. Here we identify the main lessons to be learnt from experience in other sectors and note the special features of the settings in which seafarers live and work as the basis for strategic development. The history of health promoting initiatives in seafarers is also summarized. The aim of this review is to foster debate about the best means to formulate seafarer health promotion initiatives and to introduce them in such ways that their effectiveness can be evaluated. The review has its origins as a scoping document for a strategic review of seafarer health promotion supported by the Seafarers' Trust.

(Int Marit Health 2017; 68, 2:102-107)

**Key words: health promotion, health education, seafarer, arterial disease, musculoskeletal disease**

**SEAFARERS' DEPRESSION AND SUICIDE.** - Alex Mellbye<sup>1</sup>. Tim Carter<sup>2-1</sup>-ITF Seafarers' Trust, United Kingdom Norwegian Centre for Maritime Medicine. Haukeland University Hospital, Bergen, Norway. This review assesses available evidence on the frequency of and trends in depression and suicide among seafarers. Investigations of depression and suicide are scarce and the findings are inconsistent, they do, nevertheless, show indications of improvement although some recent case series do indicate that suicide remains a problem. A review of additional indicators for mental distress and lack of wellbeing supports the decline in frequency of problems, but nuances this in terms of the relative risks in different groups of seafarers, showing internal variations in the frequency of mental health issues among seafarers, with markers such as rank, type of voyage, gender, age, nationality and crew multiculturalism being relevant variables. The methodological limitations that hinder the understanding of depression and suicide in the maritime sector are identified.

(Int Marit Health 2017; 68, 2:108-114)

**Key words:** seafarers, depression, suicide, social isolation, burnout, deep-sea, cultural distance, selection bias, medical examinations

**SELF-REPORTED EXERCISE BEHAVIOUR AND PERCEPTION OF ITS IMPORTANCE TO RECREATIONAL DIVERS.** - Christopher R. Kovacs<sup>1</sup>. Peter Buzzacott<sup>2</sup> department of Kinesiology, Western Illinois University, Macomb, IL, United States; <sup>2</sup>Divers Alert Network, Durham, NC, United States; <sup>3</sup>School of Sports Science, Exercise and Health, University of Western Australia, Perth, Australia. - **Background:** This study examined self-reported physical activity and perceptions of exercise importance among certified divers in two distinct age groups. **Materials and methods:** Questionnaires were distributed by hand at dive sites in three states of the United States, half to students from an academic programme in scuba diving at a regional university. The survey included questions about health status, dive history, certification levels, structured exercise activity levels and perceived importance of regular exercise to their health, diving ability, and safety. Also included was the Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire, a validated physical activity classification instrument for use among adults. **Results:** Non-students were older than the students and had greater diving experience. There was no detectable difference between groups in perceived exercise importance to health ( $p = 0.69$ ), diving ability ( $p = 0.75$ ), or diving safety ( $p = 0.25$ ). Fitting age, sex, occupation and number of dives to a generalised linear model to predict Godin-Shephard scores, number of dives was removed first ( $p = 0.43$ ), followed by student status ( $p = 0.33$ ). Remaining predictors of Godin-Shephard exercise scores were age ( $-0.004$  per year,  $p < 0.0001$ ) and sex (males = + 0.11, 95% CI 0.04-0.17,  $p = 0.0012$ ). Both groups reported similar structured exercise regularity, overall health and perceived importance of regular exercise for health, diving and safety. **Conclusions:** Despite acknowledging the importance of exercise, Godin-Shephard scores for physical activity decrease with age.

(Int Marit Health 2017; 68, 2:115-121)

**Key words:** Godin-Shephard, students, SCUBA, diving

**ADDED VALUE OF SENDING PHOTOGRAPH IN DIAGNOSING A MEDICAL DISEASE DECLARED AT SEA: EXPERIENCE OF THE FRENCH TELE-MEDICAL ASSISTANCE SERVICE.** - Emilie Dehours, Alexandre Saccavini, Pierre Roucolle, Patrick Roux, Vincent Bounes; Centre de Consultations Médicales Maritimes, French TMAS, SAMU 31, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, France. - The maritime medical tele-consultation carried out by a doctor from the Toulouse Tele-Medical Assistance Service is currently based on tele-consultation using radiotelegraphy and the complementary transmission of data (photographs, electrocardiogram) via the Internet. In a previous article, we presented the benefits of photograph transmission for trauma management in isolated areas. Through this new series of cases, we wanted to expose the aspect of the medical pathologies and the contribution of sending photographs in their management. Case reports: Case 1. Myocardial infarction. Case 2. Toxic epidermal necrolysis. Case 3. Tooth abscess. Case 4. Shingles. Case 5. Junctional tachycardia. The tele-transmission of photographs provides a real diagnostic and follow-up tool for patients suffering from medical pathologies. The constant increase in the number of tele-consultations with the exchange of photographs shows its necessity and the interest of the participants in the development of these technologies.

(Int Marit Health 2017; 68, 2:122-125)

**Key words:** French TMAS, tele-consultation, maritime, photograph, medical

**EXPLORING THE CORE OF CREW RESOURCE MANAGEMENT COURSE: SPEAK UP OR STAY SILENT. - Roar Espevik, Evelyn Rose Saus, Olav Kjellvold Olsen. - Royal Norwegian Naval Academy, Laksevag, Norway.** The Norwegian Coastal Express travels 24/7 along a coast considered as one of the most dangerous littoral areas of the world. It is crucial for safe voyage to speak up when one of the crewmembers discovers a discrepancy or vital new information to the passage that needs to be shared and acted upon. Crew resource management courses are intended to increase safety and we suggest that the key is to enhance the ability to speak up. Watch keepers valued a 4-h course intended to enhance the ability to speak up and improve listening skills as highly relevant (89%) and educational (69%). These high scores indicate that this type of training is necessary to improve safety.

(int Marit Health 2017; 68, 2:126-132)

**Key words: teamwork, communication, shared mental models, crew/bridge resource management**

## Шановного АНАТОЛІЯ ОЛЕКСАНДРОВИЧА ЛОБЕНКО поздоровляємоз Ювілеєм!



Відомий вчений, академік НАМН України, член Нью-Йоркської Академії наук, дійсний член Міжнародної академії інформатизації, Почесний член дорадчої Ради Міжнародного біографічного центру в Кембріджі, Заслужений лікар України, Заслужений діяч науки та техніки України, фундатор морської медицини в Україні та СНД Анатолій Олександрович Лобенко відзначає славетний ювілей - 80-річницю з дня народження.

Анатолій Олександрович Лобенко народився 17.07.1937 року в багатодітній сім'ї службовців с. Мостове Мостовського району Миколаївської області, був з дитинства привчений до праці та турботі про тих, хто живе поруч.

Усе своє життя А.О.Лобенко присвятив медицині. Закінчив військово-медичне училище у м. Одесі. У 1964 році закінчив лікувальний факультет Одеського медичного університету ім.М.І.Пирогова, працював судновим лікарем на судах Чорноморського морського пароплавства, поєднавши таким чином любов до медицини з морем.

З 1966 року очолює медико-санітарну частину Одеського торговельного порту, через 6 років призначається головним лікарем Чорноморської центральної басейнової клінічної лікарні на водному транспорті, яка об'єднала медичні заклади Чорноморського та Дунайського басейнів, виробничих об'єднань «Антарктика» та «Атлантика». В період 1992-2006 рр. - директор Державного підприємства "Український науково-дослідний інститут морської медицини".

Адміністративну та лікувальну діяльність А.О. Лобенко творчо поєднує з активною науковою та педагогічною роботою. У 1985 році з успіхом захистив докторську дисертацію на тему: «Медичні аспекти травматизму плавскладу морського транспортного флоту», вже в 1986 році вибраний за конкурсом завідуючим кафедрою морської медицини факультету удосконалення лікарів Одеського медичного інституту. В 1987 році став першим професором морської медицини в нашій країні, а 22.03.1993 року обраний академіком Національної академії медичних наук України за спеціальністю морська медицина. Голова спеціалізованої Вченої ради, головний редактор журналу "Вісник морської медицини".

Основні наукові дослідження спрямовані на вивчення механізмів фенотипової адаптації людини до умов трудової діяльності у Світовому Океані, причин дезадаптації та особливостей формування патології у моряків. Ним розроблені теоретичні основи рідкокристалічної термографії, методологія використання цього методу в медицині, вивчені хронобіологічні механізми змін серцево-судинної, дихальної, імунної та ендокринної систем людини під впливом суднових та рейсових факторів; розкриті біомеханізми функціонування опорно-рухового апарату та характер змін в організмі під час трансконтинентальних переходів, що дозволило розробити методологію прискорення адаптації до умов плавання, підвищення працездатності, профілактики та реабілітації моряків. В практику морської медицини введені нові діагностичні підходи та системи лікування захворювань серця, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи, опорно-рухового апарату.

А. О. Лобенко є автором понад 800 наукових праць, в т.ч. 19 монографій, 9 учбових посібників, 30 винаходів, науковим керівником 17 докторів та 46 кандидатів медичних наук. Фундатор Національної академії медичних наук України, член президії

Всеукраїнських товариств ортопедів-травматологів і соціал-гігієністів, експерт ВООЗ з питань морської медицини, член Всесвітньої ради морських медиків, член Всесвітньої організації хірургів ортопедів-травматологів, член редакційної ради журналу "Лікарська справа", член редакційних колегій ряду провідних наукових журналів.

У 1990 - 1994 р. р. – Народний депутат України двох скликань, член Комісії Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

*Редакційна колегія науково-практичного журналу «Вісник морської медицини», колектив кафедри професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету, Ваші учні від всього серця щиро вітають Вас, Анатолію Олександровичу, зі славним Ювілеєм та бажають Вам міцного здоров'я, сімейного благополуччя, натхнення та подальших творчих успіхів !*



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКИЙ НДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ  
МОЗ УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Вельмишановні колеги!*

Запрошуємо Вас взяти участь в роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю «Патофізіологія нирок та водно-сольового гомеостазу», яка присвячена **70-річному ювілею** доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки, Президента наукового товариства патофізіологів України **Гоженко Анатолія Івановича**, та відбудеться в Одесі на базі ДП УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України **15-16 лютого 2018 року**.

**Наукові напрямки Конференції:**

Експериментальні та клінічні дослідження у нефрології.

**Варіанти участі в Конференції**

- Усна доповідь з публікацією тез (статті) - до 15 хвилин;
- Коротка усна доповідь - до 7 хвилин;
- Постерна доповідь (стенд) з публікацією тез (статті);
- Публікація тез.

**Публікація матеріалів**

Тези будуть опубліковані в збірнику матеріалів науково-практичної конференції участю «Патофізіологія нирок та водно-сольового гомеостазу».

Статті будуть опубліковані в одному зі спеціальних наукометричних журналів «Актуальні проблеми транспортної медицини», «Вісник морської медицини», «Вода: гігієна та екологія», «Journal of Education, Health and Sport» (Польща) згідно рекомендації оргкомітету і за згодою авторів. Журнали внесені до переліку видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт. Статті для публікації в журналах повинні бути оформлені відповідно до вимог конкретного журналу. Рукопис повинен бути ретельно перевірений і відкоригований авторами. Оргкомітет не несе відповідальності за помилки авторів.

Матеріали (статті, тези) і реєстраційну картку учасника надсилати за електронною поштою - [kvasnevskaya\\_nf@ukr.net](mailto:kvasnevskaya_nf@ukr.net) - до **01.01.2018 року**.

**Організаційний внесок** - 300 грн., для молодих вчених - 100 грн. (очна участь).

**Внесок на видавничі та організаційні витрати перерахувати до 01.01.2018 року на рахунок:** 26006391961000 в АТ «Укрсиббанк», МФО 351005, ОКПО 01898233 з поміткою "На конференцію" та вказаним прізвищем, ініціалами автора.

Або за адресою: Квасневській Наталії Федорівні, УкрНДІ медицини транспорту, вул. Канатна, 92, 65039, м.Одеса.

**Просимо Вас до 01.01.2018 року** за контактним телефоном або електронною поштою повідомити в оргкомітет про участь в роботі конференції, а також про необхідність розміщення в готелі.

ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту  
вул. Канатна, 92, м. Одеса, 65039

Контактні телефони:

+38 (048) 722-53-64 Гоженко Анатолій Іванович – Головний редактор

+38 (048) 722-12-92 Квасневська Наталя Федорівна – відповідальний секретар

E-mail: [kvasnevskaya\\_nf@ukr.net](mailto:kvasnevskaya_nf@ukr.net)

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ  
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”;

„Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї.” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;  
б) ініціали та прізвище автора (-ів);  
в) назва статті;  
г) повна назва установи, де виконано роботу;  
д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);

й) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-почту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожную роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ	CONTENT
<p align="center"><b>ДО ЮВІЛЕЮ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ЖУРНАЛУ «ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»</b></p>	<p align="center"><b>FOR THE 20<sup>TH</sup> JUBILEE OF THE RESEARCH-&amp;-PRACTICE JOURNAL "HERALD FOR MARITIME MEDICINE"</b></p>
<p align="right">..... 3</p>	<p align="right">..... 3</p>
<p align="center"><b>ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ</b></p>	<p align="center"><b>ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE</b></p>
<p><b>ПЕРЕСМОТР УСТАВНЫХ НОРМ ИМХА ..... 9</b></p>	<p><b>REVIEW OF THE BYLAWS – LEGAL ASPECTS..... 9</b></p>
<p>Игнатъев О. М., Панюта О. І. Ярмула К. А., Опаріна Т. П. Добровольська О. О., Прутіян Т. Л. Єфременко Т. О. <b>СТІЙКА ВТРАТА ПРАЦЕЗДАТНОСТІ В НАСЛІДОК ВИРОБНИЧОГО ТРАВМАТИЗМУ АБО ПРОФЕСІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ПРАЦІВНИКІВ МОРЕ-ГОСПОДАРСЬКОГО КОМПЛЕКСУ УКРАЇНИ .....24</b></p>	<p>Ignatiev A. M., Panuta A. I. Yarmula K. A., Oparina T. M. Dobrovolskaya Ye. A., Prutian T. L. Yefremenko T. A. <b>SIGNIFICANT DISABILITY BECAUSE OF OCCUPATIONAL TRAUMATISM OR WORK-RELATED DISORDER IN MARINE FILED WORKERS OF UKRAINE ..... 24</b></p>
<p>Плевинскис П. В. <b>ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ КОНТАКТОМ АВТОМОБИЛЯ С ПЕШЕХОДОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ ТРАВМЫ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ТРУПОВ ПОСТРАДАВШИХ.. .....27</b></p>	<p>Plevinskis P. V. <b>THE BASIC PRINCIPLES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN THE CONTACT OF A CAR WITH A PEDESTRIAN AND OTHER MECHANISMS OF TRAUMA IN THE STUDY OF CORPSES OF VICTIMS .....27</b></p>
<p align="center"><b>МЕДИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПРИМОРСЬКИХ РЕГІОНІВ</b></p>	<p align="center"><b>MEDICAL AND ECOLOGIC PROBLES OF SEACOAST REGIONS</b></p>
<p>Чумак З. В. <b>ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И ЦИРКАДНЫЙ РИТМ .....32</b></p>	<p>Chumack Z. V. <b>FREQUENCY OF ENDOMETRIUM HYPERPALSTIC PROCESSES DETECTION AND CIRCADIAN BIORHYTHM .....32</b></p>
<p>Гришаківа А. М., Почтар В. М. Чабан Т. В. <b>СТАН І ДИНАМІКА КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ .....38</b></p>	<p>Grishakova A. N., Pochtar V. N. Chaban T. V. <b>STATE AND DYNAMICS OF CELLULAR AND HUMORAL LINKS OF IMMUNITY IN ACUTE HERPETIC STOMATITIS CHILDREN .....38</b></p>

Гоженко А. И., Ковалевская Л. А.  
Телятников А. В., Загородняя Л. И.  
**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И  
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК –  
ЕДИНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ  
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ  
СИСТЕМЫ** .....44

Ищук В. В.  
**ОСОБЛИВОСТІ НОЗОГЕННИХ  
ЧИННИКІВ ПСИХОТРАВМАТИЗАЦІЇ  
У ХВОРИХ ІЗ ПСИХОЕНДОКРИН-  
НИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ  
ГІПОГОНАДИЗМУ**  
.....49

Лесовой В. Н., Аркатов А. В.  
Авдосьев Ю. В., Книгавко А. В.  
Казиев С. Г.  
**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ДИСТАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО  
СБРОСА У ПАЦИЕНТОВ С  
ВЕНОЗНОЙ ФОРМОЙ  
ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ** .....54

Коломієць С. І.  
**ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ  
ЗАХИСНИХ ПОВЕДІНКОВИХ  
МЕХАНІЗМІВ У ПІДЛІТКІВ ІЗ  
ПОРУШЕННЯМИ ОПОРНО-  
РУХОВОГО АПАРАТУ** .....61

Гоженко А. И., Карпенко Ю. И.  
Левченко Е. М., Горячий А. В.  
Горячий В. В., Кузнецова М. А.  
Арапу М. И.  
**РОЛЬ МАТРИКСНОЙ  
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 В  
РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВОГО  
ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С  
МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ** .....68

Лесовой В. Н., Книгавко А. В.  
Аркатов А. В., Кривицкий В. А.,  
Горленко А. С., Майборода О. Ф.  
**ОСОБЕННОСТИ  
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ЭЯКУЛЯТОРНЫХ  
РАССТРОЙСТВ** .....73

Gozhenko A. I., Kovvalevskaya L. A.  
Teliatnikov A. V., Zagorodnya L. I.  
**ATRIAL FIBRILLATION AND  
CHRONIC KIDNEY DISEASE AS A  
SOLE CONSTITUENT OF  
PATHOPHYSIOLOGICAL SYSTEM**  
.....44

Ischuk V. V.  
**NOSOGENIC FEATURES OF  
PSYCHOTRAUMATIZATION FACTORS  
IN PATIENTS WITH PSYCHO-  
ENDOCRINE SYNDROME AT THE  
BACKGROUND OF HYPOGONADISM**  
.....49

Lesovoy V. N., Arkatov A. V.  
Avdosiev Yu. V., Knigavko A. V.  
Kaziye S. G.  
**SURGERY OF VENOUS REFLUX IN  
THE PATIENTS WITH VENOUS FORM  
OF ERECTILE DYSFUNCTION**  
.....54

Kolomiyets S. I.  
**INVESTIGATION OF PROTECTIVE  
BEHAVIORAL MECHANISMS  
FEATURES IN ADOLESCENTS WITH  
DISORDERS OF THE MUSCULO-  
SKELETAL APPARATUS** .....61

Gozhenko A. I., Karpenko Yu. I.  
Levchenko E. M., Goryachiy A. V.  
Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A.  
Arapu M. I.  
**MATRIX METALLOPROTEINASE-1  
ROLE IN LEFT ATRIUM  
REMODELING IN PATIENTS WITH  
ATRIAL FIBRILLATION**  
.....68

Lesovoy V. N., Knigavko A. V.  
Arkatov A. V., Krivitsky V. A.,  
Gorlenko A. S., Mayboroda O. F.  
**PECULIARITIES OF  
ETIOPATHOGENESIS TREATMENT  
OF PREMATURE EJACULATORY  
SYNDROME** .....73

Носенко О. М., Пацков А. А. Апанасенко Н. А. <b>ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67, p53 В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ...78</b>	Nosenko O. M., Patkov A. O. Apanasenko N. A. <b>IMMUNOGHISTOCHEMICAL DETERMINATION of p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 IN THE DIAGNOSIS OF UTERINE CERVICAL DISEASES OWING TO PAPILLOMAVIRAL INFECTION.....78</b>
Рыбин А. И., Музыка В. В. <b>КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ ПОСЛЕ ГИСТЕРОРЕЗЕКТО- СКОПИЧЕСКОЙ АБЛЯЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ .....84</b>	Rybin A. I., Muzyka V. V. <b>CLINICAL CASES OF ENOMETRIAL CANCER AFTER HYSTEROREZECTOSCOPIC ENOMETRIAL ABLATION .....84</b>
Стаханов К. О. <b>ІНДИВІДУАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З ПОСТШИЗОФРЕНІЧНОЮ ДЕПРЕСІЄЮ .....90</b>	Stakhanov K. O. <b>INDIVIDUAL-PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MEN AND WOMEN WITH POST-SCHIZO- PHRENIC DEPRESSION (PSD) .....90</b>
Носенко О. М., Головатюк К. П., Дорошенко В. Е., Рутинська Г. В. <b>ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ ДО СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ ЙОГО НЕАТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЯК ПРИЧИНА РОЗЛАДІВ ЖІНОЧОЇ ФЕРТИЛЬНОСТІ ТА НЕВДАЧ ГОРМОНОТЕРАПІЇ .....99</b>	Nosenko O. M., Golovatyuk K. P., Doroshenko V. E., Rutinskaya G. V. <b>EXPRESSION OF RECEPTORS TO STEROID HORMONES IN ENDOMETRIUM WITH ITS NON- ATYPICAL HYPERPLASIA AS THE CAUSE OF IMPAIRED WOMEN'S FERTILITY AND FAILURE OF HORMONOTHERAPY .....99</b>
Шаповалова Г. А. <b>КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЩО ЗНАХОДИЛИСЬ НА РЕАБІЛІТАЦІЇ В УМОВАХ ДИТЯЧОГО САНАТОРІУ М. ТРУСКАВЕЦЬ .....104</b>	Shapovalova G. A. <b>CLINICAL FEATURES OF CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASES WHO HAD REHABILITATION IN CHILDREN SANATORIUM OF TRUSKAVETS .....104</b>
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ</b>	<b>EXPERIMENTAL AND TEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE</b>
Остафийчук М. А., Фурдычко А. И. Борис Г. З., Успенский О. Е. <b>ВЛИЯНИЕ В/ЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛИЗОЦИМА-ФОРТЕ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС .....112</b>	Ostafiichuk M. A., Furdychko A. I. Boris G. Z., Uspenskii O. E. <b>INFLUENCE INTRAGASTRUM INTRODUCTION OF LYSOZYME- FORTE ON THE STATE OF RAT ORAL MUCOSA .....112</b>

Мацегора Н. А., Смоквін В. Д.  
 Бабуріна О. А., Смольська І. М.  
**НАУКОВІ ДОСЯГНЕННЯ З  
 ФТИЗИАТРІЇ ОДЕСЬКОГО  
 НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО  
 УНІВЕРСИТЕТУ** .....118

Matsegora N. A., Smokvin V. D.  
 Baburina O. A., Smolska I. M.  
**PROGRESS IN THE FIELD OF  
 PHTHYSIOLOGY IN ODESSA  
 NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY**  
 ..... 118

Дужий І. Д., Бондаренко Л. А.  
 Олещенко В. О., Гресько І. Я.  
**ТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ПЛЕВРИТ – ЯК  
 ДЖЕРЕЛО КОНТАКТНОГО  
 ТУБЕРКУЛЬОЗУ**.....121

Duzhiy I. D., Bondarenko L. A.  
 Oleshchenko V. O., Gresko I. Ya.  
**TUBERCULOUS PLEURISY – AS A  
 SOURCE OF CONTACT  
 TUBERCULOSIS** .....121

Капрош А. В., Мацегора Н. А.  
**ОСОБЛИВОСТІ  
 ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО  
 ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ  
 ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ З  
 ГЛИБОКОЮ ІМУНОСУПРЕСІЄЮ ТА  
 ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ  
 ЇМ ІМУНОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ**  
 .....126

Kaprosch A. V., Matsegora N. A.  
**PECULIARITIES OF  
 CHEMOREFRACTORY  
 TUBERCULOSIS IN HIV - INFECTED  
 PATIENTS WITH DEEP  
 IMMUNOSUPPRESSION AND  
 SUBSTANTIATION OF  
 ADMINISTRATION TO THEM  
 IMMUNOSEPTIC THERAPY** ..126

Мацегора Н. А., Полякова С. О.  
 Єлісейдіс М. Н.  
**ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ  
 ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА КРОВООБІГУ  
 ПРИ ІЗОЛОВАНОМУ ХРТБ ТА КО-  
 ІНФЕКЦІЇ ХРТБ/ВІЛ/СНІД, ЩО  
 СПРИЯЮТЬ ФОРМУВАННЮ "COR  
 PULMONALE"**  
 .....132

Matsegora N. A., Polyakova S. O.  
 Yeliseidis M. N.  
**PATHOMORPHOLOGIC CHANGES OF  
 RESPIRATORY ORGANS AND BLOOD  
 CIRCULATION AT THE ISOLATED  
 DRTB AND THE COINFECTIONS OF  
 DRTB/HIV/AIDS PROMOTING  
 FORMATION OF "COR PULMONALE"**  
 .....132

Островський М. М., Швець К. В.  
**ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА  
 ПОШИРЕНІСТЬ САРКОЇДОЗУ  
 ОРГАНІВ ДИХАННЯ У 2011-2015  
 РОКАХ НА ПРИКАРПАТТІ** .....137

Ostrovskii M. M., Shvets K. V.  
**THE INCIDENCE AND PREVALENCE  
 OF RESPIRATORY CARCINOIDOSIS IN  
 2011-2015 YEARS IN THE CARPATHIAN  
 REGION** .....137

Сем'янів І. О., Степаненко В. О.  
 Вакарюк М. М., Сем'янів М. М.,  
 Ілчишин М. В.  
**ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ  
 ГЕНУ ФЕРМЕНТА  
 БІОТРАНСФОРМАЦІЇ  
 КСЕНОБІОТИКІВ ГЛУТАТІОН-S-  
 ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСУ T (GSTT1) У  
 ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ  
 ЗАЛЕЖНО ВІД ВИЯВЛЕНОЇ  
 СУПУТНОЇ ПАТОЛОГІЇ Г-П-Б  
 СИСТЕМИ** .....146

Semianiv I. O., Stepanenko V. O.  
 Wakaruk M. M., Semianiv M. M.,  
 Ilchishin M. V..  
**PROMOTION OF POLYMORPHISM  
 GENE OF METHABOLISM  
 XENOBIOTICS GLUTATHION-S-  
 TRANSFERASE CLASS T (GSTT1) IN  
 PATIENTS WITH PULMONARY  
 TUBERCULOSIS DEPENDING ON  
 DETECTED ACCOMPANYING  
 PATHOLOGY G-P-B SYSTEMS**  
 .....146

Шевчук-Будз У. І., Островський М. М. <b>ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО БРОНХИТУ У ПОЄДНАННІ ІЗ СУПУТНЬОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ</b> .....150	Shevchuk–Budz U. I., Ostrovskij M. M. <b>STUDY OF THE SPREAD AND COURSE OF CHRONIC BRONCHITIS IN ASSOCIATION WITH CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE</b> .....150
Говардовська О. О., Шевченко О. С. Новохатська М. Ф. <b>ПРОГНОЗУВАННЯ МАСИВНОСТІ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ГЕНОТИПОВИМ МЕТОДОМ</b> .....153	Hovardovska O. A., Schevchenko O. S. Novohatska M. F. <b>PREDICTION OF BACTERIO-EXCRETION DIMENSION BY MOLECULAR-GENETIC METHOD IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS</b> .....153
Петренко В. І., Галан І. О. Марченко Г. Ф. <b>ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕБІОТИКУ (ЛАКТУЛОЗИ) В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ ПОРУШЕННЯХ БІЛКОВОГО ОБМІНУ</b> .....154	Petrenko V. I., Galan I. O. Marchenko G. F. <b>EFFECTIVENESS OF APPLICATION OF PREBIOTICS (LACTULOSIS) IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH THE FIRST DIAGNOSIS OF LUNG TUBERCULOSIS AFTER DISABILITIES OF BALCONY EXCHANGE</b> .....154
Разнатовська О. М., Худяков Г. В. <b>ПРИЧИНИ СМЕРТІ ПАЛІАТИВНИХ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ</b> .....155	Raznatovskaya O.M., Khudiakov G.V. <b>CAUSES OF DEATH IN PALLIATIVE PATIENTS WITH CHEMOREFRAC-TORY LUNG TUBERCULOSIS</b> .....155
Разнатовська О. М. Бобровнича-Двізова Ю. М. <b>ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ЦУКРОВО-ГО ДІАБЕТУ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕ-ЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ</b> .....157	Raznatovskaya O. M. Bobrovnichka-Dvizova Yu. M. <b>FEATURES OF DIABETES MANIFES-TATION IN CHEMOREFRACTORY TUBERCULOSIS OF LUNGS</b> .....157
Разнатовська О. М., Мирончук Ю. В. <b>СТАН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД АНАТОМІЧНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ СПЕЦИФІЧНОГО ПРОЦЕСУ</b> .....158	Raznatovskaya O. M., Mironchuck Yu. V. <b>STATE OF CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS DEPENDING ON ANATOMICAL LOCALIZATION OF THE SPECIFIC PROCESS</b> .....158

**СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ,  
ЩО НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ  
«INTERNATIONAL MARITIME  
HEALTH»**

.....160

**ЮБІЛЕЇ**

.....164

**ІНФОРМАЦІЯ**

.....166

**ABSTRACTS FROM  
«INTERNATIONAL  
MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....160

**JUBILEES**

..... 164

**INFORMATION**

.....166

