
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

№ 4 (73)
(жовтень - грудень)

Одеса 2016

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), М. Ф. Ізмеров (Москва), С. Іонані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), О. О. Коваль (Київ), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), О. М. Кочет (Київ), Т. Л. Лебедева (Одеса), 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@mail.ru
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 26.12.16 р.. Підписано до друку 28.12.16 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

УДК 616-002.5-036.22.-085

Н. А. Мацегора, О. А. Бабуріна

ЧИ ПОДОЛАЄМО МИ ТУБЕРКУЛЬОЗ?

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Summary. Matsegora N. A., Baburina O. A. **WILL WE BREAK THE BACK OF TUBERCULOSIS?** – *Odessa National Medical University, e-mail: profpat@ukr.net.* According to WHO data in 2015 there were 10.4 million new cases of tuberculosis (56 % men, 34% women and 10 % of children) worldwide, and 1.4 million people died. In 2014, the planet became infected with tuberculosis, approximately 9.6 million, in 2013 this figure was \$ 9.0 million, in 2012 8.6 million Since 2000 number of deaths decreased by 22 %, but TB remains one of the ten leading causes of death worldwide. The tuberculosis situation in Ukraine remains tense despite of the annual decrease of incidence since 2005. The following components of the TB epidemic, as HIV prevalence in the country, cases rise of drug resistant tuberculosis, the social situation of patients, the inadequacy of health care institutions to the requirements of infection control Standard are uneasiness. Tuberculosis control in Ukraine includes both socio-economic measures and coordinated work of all health institutions and social organizations which take part in struggle against epidemics of infectious socially dangerous diseases with the execution of orders and instructions for the management of patients with TB and HIV, training of staff of primary care for early detection and prevention of tuberculosis.

Key words: tuberculosis epidemic, co-infection TB/HIV, drug resistant tuberculosis.

Реферат. Мацегора Н. А., Бабуріна Е. А. **ПОБЕДИМ ЛИ МЫ ТУБЕРКУЛЕЗ?** По данным ВОЗ в 2015 году в мире было зарегистрировано 10,4 млн. новых случаев заболевания туберкулезом (56 % мужчин, 34 % женщин и 10 % детей), умерло 1,4 млн. людей. В 2014 году на планете заболело туберкулезом примерно 9,6 млн., в 2013 году эта цифра составляла 9,0 млн, в 2012 г. - 8,6 млн. С 2000 года количество смертей уменьшилось на 22 %, но туберкулез остается одной из десяти основных причин смерти в мире. Ситуация по туберкулезу в Украине остается напряженной несмотря на ежегодное уменьшение заболеваемости, начиная с 2005 года. Вызывают беспокойство такие составляющие эпидемии туберкулеза, как распространенность ВИЧ-инфекции в стране, рост случаев химиорезистентного туберкулеза, социальное положение больных, несоответствие учреждений здравоохранения требованиям Стандарта инфекционного контроля. Контроль за туберкулезом в Украине предусматривает как социально-экономические мероприятия так и слаженную работу всех учреждений здравоохранения и общественных организаций в сфере преодоления эпидемий инфекционных социально опасных болезней с выполнением приказов и инструкций по ведению больных туберкулезом и ВИЧ-инфицированных, обучение работников учреждений первичной медицинской помощи по вопросам своевременного выявления и профилактики туберкулеза.

Ключевые слова: эпидемия туберкулеза, ко-инфекция ТБ/ВИЧ, химиорезистентный туберкулез.

Реферат. Мацегора Н. А., Бабуріна О. А. **ЧИ ПОДОЛАЄМО МИ ТУБЕРКУЛЬОЗ?** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я в 2015 році у всьому світі зареєстровано 10,4 млн. нових випадків захворювання на туберкульоз (56 % чоловіків, 34 % жінок і 10 % дітей), померло 1,4 млн. людей. У 2014 році на всій планеті захворіло на туберкульоз приблизно 9,6 млн., у 2013 році ця цифра складала 9,0 млн, у 2012р. - 8,6 млн.

Кількість хворих за ці роки приблизно однакова, але спостерігається тенденція до зростання. З 2000 року кількість смертей зменшилась на 22 %, але туберкульоз залишається однією із десяти основних причин смерті в усьому світі. Ситуація з туберкульозу в Україні залишається напруженою не зважаючи на щорічне зменшення захворюваності починаючи з 2005 року. Викликають занепокоєння такі складові епідемії туберкульозу, як поширеність ВІЛ-інфекції в країні, зростання випадків хіміорезистентного туберкульозу, соціальний стан хворих, невідповідність закладів охорони здоров'я вимогам Стандарту інфекційного контролю. Контроль за туберкульозом в Україні передбачає як соціально-економічні заходи так і злагоджену роботу всіх закладів охорони здоров'я та громадських організацій в сфері подолання епідемій інфекційних соціально небезпечних хвороб з виконанням наказів і інструкцій щодо ведення хворих на туберкульоз та ВІЛ-інфікованих, навчання працівників закладів первинної медичної допомоги з питань своєчасного виявлення та профілактики туберкульозу.

Ключові слова: епідемія туберкульозу, ко-інфекція ТБ/ВІЛ, хіміорезистентний туберкульоз.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я в 2015 році у всьому світі зареєстровано 10,4 млн. нових випадків захворювання на туберкульоз (56 % чоловіків, 34 % жінок і 10 % дітей), померло 1,4 млн. людей. У 2014 році на всій планеті захворіло на туберкульоз приблизно 9,6 млн., у 2013 році ця цифра складала 9,0 млн, у 2012 р. - 8,6 млн. Кількість хворих за ці роки приблизно однакова, але спостерігається тенденція до зростання. З 2000 року кількість смертей зменшилась на 22 %, але туберкульоз залишається однією із десяти основних причин смерті в усьому світі [1, 2, 3].

Якщо розглядати ситуацію з туберкульозу в Україні, то, починаючи з 2005 року, захворюваність на туберкульоз почала поступово зменшуватися, з 83,2 на 100 тис. населення (вперше виявлених хворих) до 70,5 (вперше виявлених і рецидивів) у 2015 р. Та чи дає така картина підставу для спокою? Частка ВІЛ-інфікованих серед захворілих на туберкульоз зростає з року в рік. Так, в 2011 році вона становила 13,4%, а в 2015 р. вже 18,5 % [4].

Україна залишається лідером в Європі за масштабом розповсюдженості ВІЛ-інфекції. Починаючи з 90-х років 20 століття епідемія ВІЛ/СНІД в Україні набиравала оберти і тільки в 2012 році за даними офіційної статистики показники вперше виявилися нижчими, ніж у 2011 році. Це стало результатом національних програм по роботі з уразливими групами і масштабних інформаційних кампаній по профілактиці ВІЛ/СНІДу.

Війна на Сході України та ситуація в Криму суттєво вплинули на моніторинг епідемічної ситуації в країні. За даними Українського центру контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України кількість ВІЛ-інфікованих осіб, які прибули з окупованих територій Донбасу та Криму, склала 1045 осіб. Це ті, що офіційно зареєструвалися і стали на облік в спеціалізованих закладах. До початку конфлікту в Донецькій і Луганській областях було зареєстровано 33205 осіб, у тому числі неповнолітні та 538 ув'язнених. Що зараз відбувається з більшістю із них – невідомо У зв'язку з цим експерти прогнозують зростання показників по ВІЛ-інфекції. Головний лікар Київського центру профілактики і боротьби зі СНІДом Олександр Юрченко заявив, що ситуація на Сході України призведе до зростання епідемії. Так, у Києві вже відмічається зростання кількості ВІЛ-інфікованих людей [5]. За даними Українського центру контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України у 2015 році було зареєстровано 15808 нових випадків ВІЛ-інфекції, з них 2961 дитина до 14 років. Найвищі рівні поширеності ВІЛ-інфекції реєструються в Одеській (791,7 на 100 тис. населення), Дніпропетровській (751,8), Миколаївській (658,6), Херсонській (369,9) областях та у м. Києві (395,7) [6].

ВІЛ-інфікування значно підвищує ймовірність захворіти на туберкульоз людям з латентною туберкульозною інфекцією. Так, шанс захворіти туберкульозом у інфікованих мікобактеріями туберкульозу ВІЛ-негативних людей складає 7 - 10% протягом усього життя, тоді як у ВІЛ-позитивних – 50 % протягом 1 року. Враховуючи це, можна припустити, що якщо ситуація з ВІЛ-інфекції не зміниться на краще, слід очікувати зростання захворюваності на туберкульоз найближчим часом. Захворюваність на ТБ/ВІЛ в Україні в 2013, 2014 роки становила по 12,1 на 100 тис. населення, в 2015р. – 13,0. Найвища

захворюваність на туберкульоз відмічається в тих же областях України, де високі показники розповсюдженості ВІЛ інфекції: Одеська обл. 123,8 на 100 тис. населення, Дніпропетровська – 99,6, Миколаївська – 86,1. Захворюваність на ТБ/ВІЛ в цих регіонах складає: Одеська обл. – 43,8, Дніпропетровська – 29,1, Миколаївська (23,0) (Україна -13,0) [4].

Які ж профілактичні заходи зменшують ризик розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих? Це –антиретровірусна терапія (АРТ) та профілактичне лікування ізоніазидом[7]. Антиретровірусна терапія є обов'язковою складовою комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим. Метою АРТ є максимальне пригнічення реплікації ВІЛ, відновлення функції імунної системи, подовження та підвищення якості життя ВІЛ-інфікованих, попередження розвитку СНІД-асоційованих захворювань та передачі ВІЛ. АРТ повинна призначатися для усіх пацієнтів, які мають медичні показання та висловили бажання лікуватися, не обмежуючи доступ до лікування цілої низки пацієнтів, у тому числі на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ [8].

Станом на 01.07.2015 у закладах охорони здоров'я служби профілактики та боротьби зі СНІДом під медичним наглядом перебувало 124279 ВІЛ-позитивних громадян України, АРТ лікування отримують 62590 із 67681 осіб, які пройшли критерії відбору [6]. Основною причиною смерті у хворих на СНІД залишається туберкульоз. На ефективність лікування хворих з поєднаною патологією ТБ/ВІЛ впливає показник охоплення їх АРТ. Цей показник на сьогодні залишається низьким і складає по країні 64,2 % (рекомендований ВООЗ – 100%) [4].

Профілактичне лікуванням ізоніазидом в 2015 році було призначене лише 54,2% ВІЛ-інфікованим (рекомендовано ВООЗ 100 %). В Одеській області ця цифра становить 51,0 %, тоді як в Житомирській обл. 100 %, Чернігівській 94,9 %, Закарпатській 89,8 % [4]. Такі розбіжності, на нашу думку, пов'язані з кількістю ВІЛ-інфікованих в цих областях. Як вказано вище поширеність ВІЛ-інфекції в Одеській області складає 791,7 на 100 тис. населення, тоді як в Чернігівській 318,0 Житомирській 216,6, Закарпатській 31,7 [4]. На жаль, багато хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ не могли отримувати профілактичне лікування ізоніазидом, так як ВІЛ-інфікування у них виявлено після встановлення діагнозу туберкульозу. Тому санітарно-освітня робота серед населення з питань профілактики ВІЛ-інфекції має пряме відношення до контролю за туберкульозом в країні.

Які ще чинники впливають на епідемічну ситуацію? За даними ВООЗ в Україні у 2014 році розрахункова захворюваність на туберкульоз складала 94,0 на 100 тис. населення (за даними рутинного епіднагляду - 71,2), Таким чином, в Україні своєчасно не виявилось 23% випадків захворювання на туберкульоз, що сприяє подальшому поширенню цієї недуги серед населення [4].

Велика роль у виявленні хворих на туберкульоз відводиться закладам, що надають первинну медичну допомогу. Це і активне виявлення туберкульозу в групах ризику шляхом призначення скринінгового флюорографічного обстеження 1 раз на рік, і пасивне виявлення при зверненні громадян в медичні заклади за будь-якою медичною допомогою при наявності симптомів, що можуть свідчити про туберкульоз, а також інформування населення з питань профілактики туберкульозу, відстеження контактів в осередках туберкульозної інфекції, проведення профілактичних заходів в групах ризику щодо захворювання на туберкульоз [9]. Для злагодженої роботи працівників закладів первинної медичної допомоги в питаннях своєчасного виявлення та профілактики туберкульозу велике значення має навчання їх на передатестаційних курсах та курсах тематичного удосконалення лікарів.

Серед пацієнтів, які вперше захворіли на туберкульоз, майже 75 % становлять представники соціально незахищених верств населення (58,4 % - непрацюючі працездатного віку, 12,2 % - пенсіонери, 1% - особи, які повернулися з місць позбавлення волі, 2,5% - без постійного місця проживання). Хворі, які зловживають алкоголем становлять 12,5 % та 3,0 % – споживачі ін'єкційних наркотиків, що свідчить про нагальну потребу подальшого розвитку в країні освітньо-профілактичних програм та заходів із соціальної підтримки пацієнтів із забезпеченням активної участі інститутів громадянського суспільства [4].

Ще одна негативна складова епідемії туберкульозу – хіміорезистентний туберкульоз. У 2014 році Україна стала однією з п'яти країн світу з найвищим тягарем

мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). У 2015 році виявлено 8440 таких хворих в Україні, їх кількість останніми роками значно зросла, що, з одного боку, пояснюється застосуванням новітніх методик діагностики МРТБ, з іншого - дефіцитом у забезпеченні протитуберкульозними препаратами (ПТП) для хворих на МРТБ, недостатнім безпосереднім контролем за лікуванням, відсутністю системи соціально – психологічної підтримки хворих під час лікування та управління побічними реакціями на ПТП [4]. На сьогодні в Україні рівень МРТБ серед хворих, яким вперше в житті встановлено діагноз ТБ, складає 24,3 % (2011 р. - 16 %), серед хворих з повторними випадками ТБ - 58,2 % (2011 р. - 44 %) [10]. Питома вага випадків з розширеною лікарською стійкістю (РРТБ) становить 13,9 % від загальної кількості хворих на МРТБ. Кошти, які витрачаються на індивідуальні схеми лікування хворих на МРТБ у десятки, а іноді і сотні разів перевищують лікування туберкульозу стандартними схемами (туберкульозу, викликаного мікобактеріями чутливими до протитуберкульозних препаратів).

Стурбованість викликає захворюваність на туберкульоз медичних працівників. Якщо в часи, коли епідемія туберкульозу в Україні набирала оберти, з року в рік збільшувалася і захворюваність медичних працівників. З введенням в дію наказу МОЗ України від 16.08.2010 № 684 „Про затвердження Стандарту інфекційного контролю за туберкульозом у лікувально-профілактичних закладах, місцях довгострокового перебування людей та проживання хворих на туберкульоз” (далі Стандарт ІК) кількість захворілих працівників закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) почала зменшуватися з 719 у 2011 році до 447 у 2014 р., але в 2015 році таких випадків було вже 461.

Захворюваність на туберкульоз працівників протитуберкульозних закладів (ПТЗ) в 2011 році становила 110,7 на 100 тис. відповідної групи населення, 2012 р. – 83,7, 2013р.– 84,8, 2014 р. – 240,4, 2015 р. – 248,4. У 2015 р. найвища захворюваність на туберкульоз серед медпрацівників ПТЗ спостерігалась у Миколаївській – 663,1 (2014 – 530,5), Чернігівській – 520,8 (2014 – 173,6), Дніпропетровській – 514,4(2014 – 257,2), Вінницькій – 461,3 (2014 – 184,5) Житомирській – 444,4(2014 – 114,0), Сумській – 416,7 (2014 – 208,3) областях. Моніторинг заходів інфекційного контролю за туберкульозом в Україні показав, що лише 64 % ЗОЗ відповідають вимогам санітарно-епідеміологічних нормативів та Стандарту ІК за туберкульозом. [4].

Ситуація з туберкульозу, насамперед, залежить від рівня економіки та добробуту населення, але велике значення має налагодження роботи за такими напрямками:

- виконання наказів та інструкцій щодо ведення хворих на туберкульоз, ВІЛ-інфікованих, поєднану патологію ТБ/ВІЛ, Стандарту ІК ;

- співпраця протитуберкульозних закладів, закладів ПМСД з регіональними центрами СНІДу та громадськими організаціями в сфері подолання епідемій інфекційних соціально небезпечних хвороб;

- санітарно-освітня робота серед населення з питань профілактики туберкульозу та ВІЛ-інфекції;

- психологічна та соціальна підтримка хворих на туберкульоз, формування у них прихильності до лікування;

- навчання працівників закладів первинної медичної допомоги з питань своєчасного виявлення та профілактики туберкульозу на передатестаційних курсах та курсах тематичного удосконалення лікарів;

Література/ References:

1. Anstee Q. M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q.M. Anstee, G. Targher, C.P. Day // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2013. - Vol. 10. - P. 330-344.
2. Bellentani S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Bellentani, G. Saccoccio, F. Masutti et al. // *Ann Intern Med.* - 2000. - Vol.132. - P. 112-117.
3. Finucane M. M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants / M.M. Finucane, G.A. Stevens, M.J. Cowan et al. // *Lancet.* - 2011. - Vol. 377. - P. 557-567.
4. Fontaine K. R. Years of life lost due to obesity / K.R. Fontaine, D.T. Redden, C.

Wang et al. // *Jama*. - 2003. - Vol. 289. - P. 187-193.

5. Hsiao T. J. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients / T.J. Hsiao, J.C. Chen, J.D. Wang // *Int J Obes Relat Metab Disord*. - 2004. - Vol. 28. - P. 167-172.

6. Lonardo A. Cardiovascular and systemic risk in nonalcoholic fatty liver disease - atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD / A. Lonardo, S. Sookoian, M. Chonchol et al. // *Curr Pharm Des*. - 2013. - Vol. 19. - P. 5177-5192.

7. Mavrogiannaki A. N. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data / A.N. Mavrogiannaki, I.N. Migdalis // *Int J Endocrinol*. - 2013. - Vol. 2013. - P. 450 - 639.

8. Thamer C. Intrahepatic lipids are predicted by visceral adipose tissue mass in healthy subjects / C. Thamer, J. Machann, M. Haap et al. // *Diabetes Care*. - 2004. - Vol. 27. - P. 2726-2729.

9. Vanni E. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? / E. Vanni, E. Bugianesi, A. Kotronen et al. // *Dig Liver Dis*. - 2010. - Vol. 42. - P. 320-330.

10. Williams C. D. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C.D. Williams, J. Stengel, M.I. Asike et al. // *Gastroenterology*. - 2011. - Vol. 140. - P. 124-131.

11. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins / Feingold KR, G. C. - City: MDText.com, Inc., 2015.

Работа поступила в редакцию 12.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-071-036-084 + 614.2 : 658

К. О. Талалаев

ВІД ЛІКУВАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ ДО ПРЕДИКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ. ОЗНАКИ РОЗВОРОТУ ТРЕНДУ

Одеський національний медичний університет

Summary. Talalayev K. O. **FROM MEDICAL CARE TO PREDICTIVE MEDICINE. THE SIGNS OF A REVERSAL TREND.** – *Odessa National Medical University*. – e-mail: profpat@ukr.net. In current terms the basis of preclinical diagnosis should be relevant basic algorithms that differ significantly from issued clinical approach. This will apply the structural components of the first level or family doctors care to target mass predictive surveys. Predictive (prognostic) diagnosis is considered as the basis for targeted preventive measures and as a result of individualized approaches to effective future of health and treatment, which is a more productive way of interaction between patient and doctor.

Keywords: predictive medicine, prevention, health care management, medical genetic, diagnosis, quality of life.

Реферат. Талалаев К. А. **ОТ ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ К ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ. ПРИЗНАКИ РАЗВОРОТА ТРЕНДА.** В современных условиях основой доклинической диагностики могут стать актуальными базовые алгоритмы, которые существенно отличаются от существующего клинического подхода. Это позволит

применить структурные составляющие первого уровня оказания медицинской помощи или семейных врачей для массовых целевых предиктивных обследований. Предиктивная (прогностическая) диагностика рассматривается как основание для целенаправленных превентивных мероприятий и как следствие развития индивидуализированных подходов к будущему эффективному сохранению здоровья и лечения, что являет собою более продуктивный способ взаимодействия между пациентом и врачом.

Ключевые слова: предиктивная медицина, профилактика, менеджмент системы здравоохранения, медицинская генетика, качество жизни.

Реферат. Талалаєв К. О. **ВІД ЛІКУВАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ ДО ПРЕДИКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ. ОЗНАКИ РОЗВОРОТУ ТРЕНДУ.** В сучасних умовах основою доклінічної діагностики мають стати актуальними базові алгоритми, які істотно відрізняються від існуючого клінічного підходу. Це дозволить застосовувати структурні складові першого рівня надання медичної допомоги або сімейних лікарів для масових цільових предиктивних обстежень. Предиктивна (прогностична) діагностика розглядається як підґрунтя для цілеспрямованих превентивних заходів і як наслідок розвитку індивідуалізованих підходів до майбутнього ефективного збереження здоров'я та лікування, що являє собою більш продуктивний спосіб взаємодії між пацієнтом та лікарем.

Ключові слова: предиктивна медицина, профілактика, менеджмент системи охорони здоров'я, медична генетика, діагностика, якість життя.

Актуальність проблеми. Бурхливий розвиток генетичної науки відкрив перед людством необмежені можливості діагностики та лікування багатьох спадково зумовлених захворювань, розкриття механізмів постарішання та потенційного збільшення тривалості якісного життя. Можливості діагностики помітно випереджають прогрес у галузі радикального лікування генетично зумовлених захворювань. Складними є питання готовності пацієнта довідатися про високу вірогідність або неминучність розвитку в нього в майбутньому якогось тяжкого або смертельного захворювання [1]. Генетичний код людини часто є ключем до його здоров'я та хвороб [2]. Сьогодні нема ніякого сумніву в тому, що чутливість до інфекційних і неінфекційних захворювань з великою ймовірністю визначається взаємодією чи комплексом генетичних факторів господаря або патогену і навколишнього середовища [3].

Накопичені в останні десятиліття наукові факти про біологічну сутність людини та її стосунки з навколишнім матеріальним світом дозволили сформулювати принципово нові підходи до діагностики, лікування та профілактики багатьох відомих захворювань. Вони базуються на застосуванні складових так званої багатовимірної біології (high dimensional biology) - геноміки, епігеноміки, транскриптоміки, РНоміки, протеоміки, метаболоміки, біоінформатики, можливості якої виводять медицину на новий рівень та дозволяють змінити філософію та концепцію практичної охорони здоров'я. Якщо існуюча медицина приділяє увагу переважно лікуванню захворювань людини та їх діагностиці, то багатовимірна біологія надає можливість визначити на молекулярному рівні індивідуальну схильність до захворювань [4]. Загалом, застосування багатовимірної біології в медицині дозволить перейти від системи охорони здоров'я, орієнтованої в першу чергу на лікування хворих людей, до системи збереження індивідуального здоров'я, що буде створена базуючись на вивченні особливостей певного організму, індикаторів прихованої генетичної патології, початкових (доволі часто ще латентних) функціональних змін, молекулярної фармакотерапії з корекцією епігеномних метаболічних змін мікробіоти. Наразі ми знаходимося на межі суттєвих змін, які вже демонструють впевнений тренд глобальної переорієнтації від систем охорони здоров'я, що орієнтовані на лікування хвороб (diseases care), до систем, що будуть спрямовані на допомогу в захисті здоров'я кожного індивідуума шляхом профілактики зараження та попередження розвитку конституціонально закладених природою хвороб. Саме в наші часи, в століття молекулярної генетики, почався активний розвиток концепції геномної медицини [5, 6] що була обґрунтована Нобелівським лауреатом Жаном Доссе (Jean Dausset), в новаторській роботі якого по опису системи антигенів тканинної сумісності (HLA, human leucocyte antigens) зазначено кілька принципів, які згодом були відображені в проекті генома людини та сприяли формулюванню основних

ідей у предиктивній, превентивній, персоналізованій та партисипативній медицині (4P-медицина). Для ефективного розвитку системи сучасної медицини в Україні ми маємо скористатися досвідом дослідників, наголошуючи на важливості вивчення науки за допомогою системи принципів, інноваційних розробок нових технологій і створення спільних біологічних і інформаційних ресурсів [7].

Інструментарій сучасної доклінічної предикції. Основою доклінічної предикції мають стати актуальні базові алгоритми, що істотно відрізняються від домінуючого нині клінічного підходу, та дозволять застосовувати структурні складові першого рівня надання медичної допомоги або сімейних лікарів для масових цільових діагностичних обстежень [8]. Що ж мають робити “доклінічні діагности” для вирішення поставлених завдань? По-перше, вміти своєчасно передбачати генетичну схильність до виникнення конкретної патології в ймовірного пацієнта в майбутньому. По-друге, з високою вірогідністю визначати кількісний показник ризику виникнення патології ще на її доклінічному (і, як правило, безсимптомному або прихованому) етапі. По-третє, в ході спостереження за зміною кількісних показників вмісту біомаркерів і біопредикторів контролювати відповідні реакції осіб з групи ризику на таргетні фармако-превентивні заходи [9, 10].

Результати генетичних тестувань, у випадку їх доступності, можуть мати суттєвий вплив на планування подальшого життя пацієнтів завдяки пріоритезації обов'язків та відповідальностей, обрання певного роду діяльності в майбутньому, діти, способу життя тощо. Це доволі нова перспектива, що збільшує унікальність кожної людини та спирається на її індивідуальний медико-генетичний “профіль”. В той же час, ця обставина може стати тягарем для пацієнтів – після отримання інформації про потенційну можливість розвитку невиліковної патології на людину покладається більша відповідальність за подальше збереження особистісного здоров'я та така людина має отримувати підтримку як від лікарів, так і від фахівців соціально-психологічної служби. Важливим виглядає також фактор великої вартості лікування, яке людина має покрити після отримання інформації про її “хворобливий” генетичний профіль. Отже, страхові компанії не завжди можуть бути зацікавлені у впровадженні 4P-медицини, особливо в популяціях з високим рівнем захворюваності та низьким рівнем доходів.

Нові стратегічні тенденції в розвинутих країнах. Предиктивна (прогностична) діагностика розглядається як підґрунтя для цілеспрямованих превентивних заходів і як наслідок розвитку індивідуалізованих підходів до майбутнього ефективного лікування [11]. Першорядне значення в створенні нової філософії та зміні теоретико-методологічної моделі від лікувальної до прогностичної має зайняти спілкування серед професіоналів (лікарів, біотехнологів) та потенційних пацієнтів. Зміна напрямку розвитку системи охорони здоров'я в Україні може бути досягнута за науково-обґрунтованої координації таких складових:

- ✓ ринкове регулювання галузі охорони здоров'я та забезпечення потреб пацієнтів,
- ✓ сучасна вища медична освіта та застосування ефективних медичних технологій,
- ✓ впровадження міжнародних стандартів в галузі забезпечення якості медичної допомоги,
- ✓ створення баз даних та захищених систем обміну інформацією між клініками та дослідницькими організаціями,
- ✓ популяризація змін серед фахівців та населення.

Висновки. Дослідники вважають, що саме про XXI сторіччя нащадки будуть казати як про час, коли лікування стало превентивним та персоніфікованим, а його результати передбачуваними та гарантованими [12]. Найбільш важливими очікуваними бенефітами від впровадження 4P-медицини в Україні можна вважати такі:

- 1) зміна наголосів від малоефективного лікування або медико-соціальної адаптації при тяжких хворобах до ранньої діагностики – предикція та превенція на початку життя замість малоефективних та дороговартісних рятівних заходів при передчасному кінці;
- 2) впровадження програм здорового способу життя з огляду на результати генетичної діагностики;
- 3) завдяки попередній оцінці генів, що призводять до неефективного метаболізму

ліків, зменшення побічних реакцій лікарських засобів;

4) збільшення тривалості якісно-задовільного життя хворих.

Література:

1. Запорожан В. М., Аряев М. Л. Біоетика. – К.: Здоров'я, 2005. - 168 с.
2. Garassino M., et al. Effect of tumor-specific KRAS mutational status // *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7564)
3. Бажора Ю. І. Молекулярна епідеміологія та її роль у сучасній медицині // *Одеський медичний журнал*. – 2008. - №4 (108). – С. 61 - 68.
4. Шендеров Б. А. Индигенная микробиота и эпигеномика человека. Молекулярные основы клинической медицины: Материалы II Российского конгресса 18—20 мая 2012 г. - СПб., 2012. - С. 86—88.
5. Бодрова Т., Голубничая О., Розе Н. и др. Наследственные болезни обмена веществ с поражением нервной системы: Сборник тезисов российского конгресса с международным участием. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». – 2012. – С. 36–37.
6. Hood, L., Heath, J.R., Phelps, M.E., Lin B. Systems Biology and New Technologies Enable Predictive and Preventative Medicine // *Science*. – 2004. – Vol. 306. – P. 640– 643.
7. Auffray C., Charron D., Hood L. Predictiv, preventive, personalized and participatory medicine: back and the future // *Genom Med*. – 2010. – Vol. 26; 2(8). – P. 57.
8. Saubermann A.J., Lagasse R.S. Prediction of rate and severity of adverse perioperative outcomes: «normal accidents» revisited // *Mt. Sinai J. Med*. – 2012.- Vol. 79, N 1, - P. 46–55. doi: 10.1002/msj.21295.
9. Farra N., Manickaraj AK, Ellis J., Mital S. Personalized medicine in the genomics era: highlights from an international symposium on childhood heart disease // *Future Cardiol*. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 157-160.
10. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств: монография / В. Й. Кресюн, Ю. И. Бажора.– Одесса : Одесский медуниверситет, 2007.– 164 с.
11. Bousquet J., Anto J., Sterk P. Et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases // *Genome Medicine*. - 2011. – Vol. 3, N 43 DOI: 10.1186/gm259.
12. Бодрова Т. А., Костюшев Д. С., Антонова Е. Н. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего // *Вестник РАМН*. – 2013. - N 1. - С. 63 -68

References

1. Zaporozhan V.M., Ariaev M.L. Biortika. – K.: Zdorovya, 2005. - 168 p.
2. Garassino M., et al. Effect of tumor-specific KRAS mutational status // *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7564)
3. Bazhora Yu.I. Molecular epidemiology and it role in modern medicine // *Odessa medical J.*- 2008.- №4 (108). – P. 61 - 68.
4. Shenderov B.A. Inogenic microbiota and human epigenomic. Molecular basis of clinical medicine: Materials of II Russian congress, 18—20, May, 2012. – StPb, 2012. - P.: 86—88.
5. Bodrova T., Golubnichaya O., Rose H. et al. Hereditary metabolic diseases with lesions of the nervous system: Abstracts of the Russian Congress with international participation – S-Pb. : Publishing house "Man and his health", 2012. - P. 36-37.
6. Hood, L., Heath, J.R., Phelps, M.E., Lin B. Systems Biology and New Technologies Enable Predictive and Preventative Medicine // *Science*. – 2004. – Vol. 306. – P. 640– 643.
7. Auffray C., Charron D., Hood L. Predictiv, preventive, personalized and participatory medicine: back and the future // *Genom Med*. – 2010. – Vol. 26; 2(8). – P. 57.
8. Saubermann A.J., Lagasse R.S. Prediction of rate and severity of adverse perioperative outcomes: «normal accidents» revisited // *Mt. Sinai J. Med*. – 2012. – Vol. 79 (1).-P. 46–55. doi: 10.1002/msj.21295.
9. Farra N., Manickaraj AK, Ellis J., Mital S. Personalized medicine in the genomics era: highlights from an international symposium on childhood heart disease// *Future Cardiol*. – 2012.- Vol. 8 (2). – P. 157-160.
10. Pharmacogenetical basis of interaction among body and drugs: a monograph / V.J. Kresyun, Yu.I. Bazhora. - Odessa: Odessa Medical University, 2007.- 164 p.

11. Bousquet J., Anto J., Sterk P. Et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases // *Genome Medicine*. - 2011. – Vol. 3. – N 43 .

12. Bodrova T.A., Kostyushev D.S., Antonova E. N. Introduction to predictive-preventive care: the experience of the past and the realities of tomorrow // *J RAMS*. – 2013. - N 1. - P. 63-68

Работа поступила в редакцию 12.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.311.2-002.153-085

Е. В. Диев

К ВОПРОСУ ОБЪЕКТИВНОГО УСТАНОВЛЕНИЯ НОРМ ТРУДА СТОМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ И КОРРЕКЦИИ ГРАНИЦ «КРАСНО-БЕЛОЙ ЭСТЕТИКИ» ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины»

Summary. Diev E. V. **ABOUT THE OBJECTIVE SETTING OF THE DENTIST-ORTHOPEDIST LABOR STANDARDS IN THE FORMATION AND CORRECTION OF THE "RED-WHITE AESTHETICS" BORDERS IN DENTAL IMPLANTATION.** - SE "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery NAMS of Ukraine», Odessa, e-mail:

In prosthetics of the patients using dental implants are often needed some orthopedic measures in order to adjust the boundaries of the "red-white aesthetics" at the stages before, during and after surgical intervention. To resolve this problem, plastic crowns screwed to the implants, based on the plastic abutments are used. However, to date, this type of dental prosthetic care hasn't got a full legal implementation in practical public health of our country, primarily because of the lack of the departmental rules for experts working on its implementation. The traditional establishment of such time standards for the average rate of duration of the Protocol does not reflect the real labor costs of experts and can not serve as a basis for an objective determination of the UET value.

Key-words: dental implants, standard time, the plastic abutments, standard units of labor input (UET), the red-white aesthetics.

Реферат. Диев Е. В. **К ВОПРОСУ ОБЪЕКТИВНОГО УСТАНОВЛЕНИЯ НОРМ ТРУДА СТОМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ И КОРРЕКЦИИ ГРАНИЦ «КРАСНО-БЕЛОЙ ЭСТЕТИКИ» ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ.** - ДУ «Институт стоматології та щелепно-ліцевої хірургії НАМН України», Одеса. При протезировании пациентов с использованием дентальных имплантатов зачастую необходимы ортопедические мероприятия с целью корректировки границ «красно-белой эстетики» на этапах до, во время и после хирургического вмешательства. Для решения этой проблемы используются прикручиваемые к имплантатам пластмассовые коронки на основе пластиковых абатментов. Однако сегодня данный вид стоматологической ортопедической помощи не имеет полноценного правового внедрения в практическое здравоохранение нашей страны из-за отсутствия, в первую очередь, ведомственных норм труда специалистов на его исполнение. Традиционное установление таких норм времени по усредненному показателю продолжительности протокола не отражает реальных трудозатрат специалистов и не может служить основанием для объективного определения величины УЕТ.

Ключевые слова: дентальные имплантаты, нормы времени, пластиковые абатменты, условные единицы трудоемкости, красно-белая эстетика

Реферат. Дієв Є. В. **ДО ПИТАННЯ ОБ'ЄКТИВНОГО ВСТАНОВЛЕННЯ НОРМ ТРУДА СТОМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА ПРИ ФОРМУВАННІ ТА КОРЕГУВАННІ МЕЖ «ЧЕРВОНО-БІЛОЇ ЕСТЕТИКИ» ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ.** - ДУ «Інститут стоматології та щелепно-ліцевої хірургії НАМН України», Одеса. При протезуванні пацієнтів із застосуванням дентальних імплантатів часто потрібні ортопедичні заходи з метою корегування меж «червоно-білої естетики» на етапах до, під час та після хірургічного втручання. Для вирішення цієї проблеми використовуються пластмасові коронки на основі пластикових абатментів, які фіксуються за допомогою гвинта. Однак, на сьогоднішній день, даний вид стоматологічної ортопедичної допомоги не має повноцінного правового впровадження в практичній охороні здоров'я нашої країни через відсутність, в першу чергу, відомчих норм часу на його виконання. Традиційне встановлення таких норм часу по усередненим показникам тривалості протоколів не відображає реальних трудовитрат фахівців та не може служити підставою для об'єктивного визначення показника УОТ.

Ключові слова: дентальні імплантати, норми часу, пластикові абатменти, умовні одиниці трудомісткості, червоно-біла естетика.

Актуальність. В практической стоматологии при протетической реабилитации пациентов с использованием методик дентальной имплантации возникает необходимость в корректировке границ так называемой «красно-белой эстетики». Данный вид стоматологической ортопедической помощи достаточно широко распространен в практическом здравоохранении и используется врачами-стоматологами на этапах до, после и во время хирургического вмешательства с целью протезирования на имплантатах [1, 2].

Смысл данной ортопедической манипуляции заключается в отдалении искусственной коронкой в нужном направлении десневого края вокруг установленного имплантата, формируя, тем самым, оптимальные для дальнейшего протезирования границы «красно-белой эстетики». Используются подобные методы как в ортопедическом протоколе немедленной нагрузки после имплантации, так и в протоколе отсроченной нагрузки имплантатов. Данный способ коррекции достаточно широко применяется в комбинации с хирургическими методиками пластики мягких тканей вокруг имплантатов [3, 4, 5, 6].

Однако, на сегодняшний день, ортопедические протоколы изготовления зубных протезов с опорой на имплантаты не имеют должного правового статуса к применению, в том числе и из-за отсутствия норм труда специалистов соответствующего профиля на их исполнение в виде показателей УЕТ [7].

Цель исследования – сравнить продолжительность общих затрат рабочего времени стоматолога-ортопеда на изготовление одиночных прикручиваемых пластмассовых коронок на основе пластиковых абатментов с опорой на имплантаты с целью формирования и коррекции границ «красно-белой эстетики» установленных на основании усредненных и фактических нормативных показателей трудозатрат специалистов с целью определения объективных ведомственных норм труда.

Материалы и методы. Аналитический метод - для определения структуры клинических процессов и характера трудовых затрат специалистов при их проведении, хронометраж и математический методы для установления нормативов времени, статистический - для обработки результатов исследования.

Норматив времени (официальная методика определения трудозатрат в ортопедической стоматологии в модификации Лабунца В. А., (1999 г.) определяется по формуле: $NB = Tп + K \times Tпп$, где

NB – норматив времени врача-стоматолога на изготовление необходимого количества однотипных конструкций одному пациенту;

Tп – постоянные затраты времени врача на изготовление однотипных зубных протезов, не зависящие от их количества и конструкции;

Tпп – переменные повторяемые затраты времени данного специалиста, всецело зависящие от конструкции и количества однотипных изделий;

K – количество однотипных конструкций у одного пациента [8].

Результаты исследования Анализ результатов хронометражных исследований клинических процессов изготовления 10 стоматологами-ортопедами 10 пациентам 19

одиночных прикручиваемых пластмассовых коронок на основе пластиковых абатментов с опорой на имплантаты с целью формирования и коррекции границ «красно-белой эстетики» и дальнейший расчет показали, что при показателях постоянных затрат рабочего времени стоматолога-ортопеда (Тп) в 130,18 минут, а переменного-повторяемых (Тпп) в 29,97 мин, фактические нормативы времени будут иметь следующие значения для количества однотипных протезных единиц в количестве от 1 до 8 одному пациенту:

НВизгот.1од.прикруч.кор.форм.границ = 130,18 мин + 1 кор. × 29,97 мин = 160,15 мин (в среднем 160,15 минуты на 1 коронку);

НВизгот.2од.прикруч.кор.форм.границ = 130,18 мин + 2 кор. × 29,97 мин = 190,12 мин (в среднем 95,06 минуты на 1 коронку);

НВизгот.3од.прикруч.кор.форм.границ = 130,18 мин + 3 кор. × 29,97 мин = 220,09 мин (в среднем 73,36 минуты на 1 коронку);

НВизгот.4од.прикруч.кор.форм.границ = 130,18 мин + 4 кор. × 29,97 мин = 250,06 мин (в среднем 62,52 минуты на 1 коронку);

НВизгот.5од.прикруч.кор.форм.границ = 130,18 мин + 5 кор. × 29,97 мин = 280,03 мин (в среднем 56,01 минуты на 1 коронку);

НВизгот.6од.прикруч.кор.форм.границ = 130,18 мин + 6 кор. × 29,97 мин = 310,00 мин (в среднем 51,67 минуты на 1 коронку);

НВизгот.7од.прикруч.кор.форм.границ = 130,18 мин + 7 кор. × 29,97 мин = 339,97 мин (в среднем 48,57 минуты на 1 коронку);

НВизгот.8од.прикруч.кор.форм.границ = 130,18 мин + 8 кор. × 29,97 мин = 369,94 мин (в среднем 46,24 минуты на 1 коронку).

Усредненный норматив времени, согласно применяемой нами методики, на изготовление одной одиночной прикручиваемой пластмассовой коронки с опорой на имплантаты с целью формирования и корректировки границ «красно-белой эстетики» будет равен:

$(160,15 \text{ мин} + 95,06 \text{ мин} + 73,36 \text{ мин} + 62,52 \text{ мин} + 56,01 \text{ мин} + 51,67 \text{ мин} + 48,57 \text{ мин} + 46,24 \text{ мин}) \div 8 = 74,20 \text{ минут}$.

Данные о продолжительности изготовления стоматологом-ортопедом прикручиваемых одиночных пластмассовых коронок с опорой на имплантаты с целью формирования и корректировки границ «красно-белой эстетики» приводим в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение продолжительности изготовления стоматологом-ортопедом одиночных прикручиваемых пластмассовых коронок на основе пластиковых абатментов и с опорой на имплантаты с целью формирования и корректировки границ «красно-белой эстетики», согласно норматива времени и усредненного показателя нормы времени

Вид зубного протеза	Количество протезных единиц у одного пациента (шт)	Усредненная продолжительность протокола (в мин)	Фактический норматив времени (в мин.)
Прикручиваемая пластмассовая коронка на основе пластикового абатмента с опорой на имплантат с целью формирования и корректировки границ «красно-белой эстетики»	1	74,20	160,15
	2	148,40	190,12
	3	222,60	220,09
	4	296,80	250,06
	5	371,00	280,03
	6	445,20	310,00
	7	519,40	339,97
	8	593,60	369,94
Шаг изменения*		74,20	29,97

*Шаг изменения – определенное значение величины отличия нормативных показателей процесса при изменении количества (но не качества) подобных входящих данных. В данном случае, при установлении усреднённой продолжительности ортопедического протокола используется показатель условной средней продолжительности

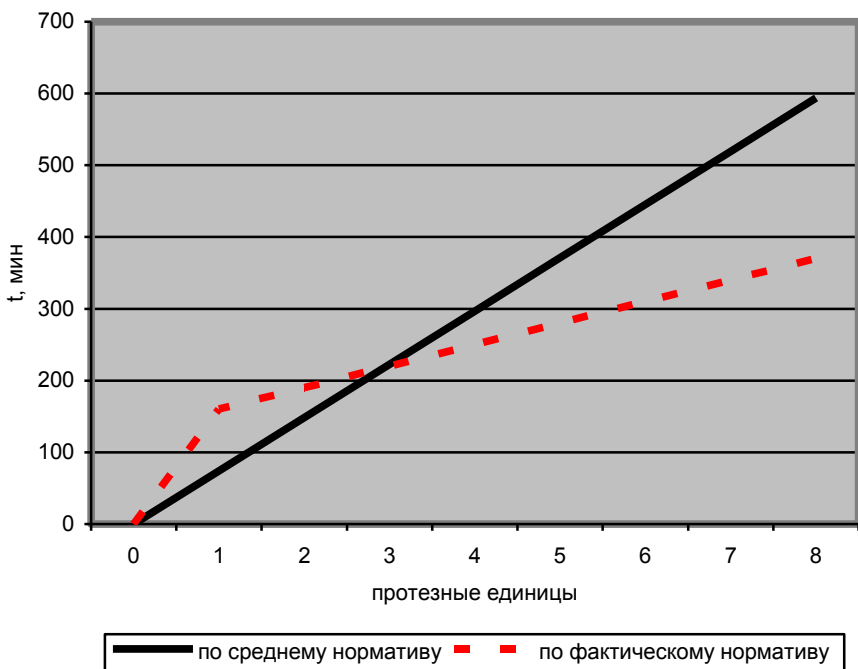
изготовления одной протезной единицы, а при установлении фактического норматива времени – показатель переменного повторяемых затрат времени стоматолога-ортопеда (Тпп) на изготовление подобной единицы изделия одному пациенту.

Обсуждение результатов Согласно методическим принципам установления трудозатрат в ортопедической стоматологии (Лабунец В.А., 1999), для определения ведомственных норм времени специалистов соответствующего профиля в качестве основы расчета используется усредненный норматив времени на проведение той или иной манипуляции.

Однако, как показывает анализ данных приведенных в таблице 1, усредненный показатель продолжительности ортопедического протокола изготовления одиночных прикручиваемых пластмассовых коронок на основе пластиковых абатментов с опорой на имплантаты с целью формирования и коррекции границ «красно-белой эстетики» объективно не соответствует его фактической продолжительности, что также находит своё подтверждение при анализе графика зависимости продолжительности изготовления определенного количества протезных единиц от времени их производства (закон Лапласа) [9].

Иными словами, условный средний показатель продолжительности ортопедического протокола совпадает с фактическим лишь при изготовлении одному пациенту трех подобных ортопедических конструкций. При другом количестве протезных единиц данные показатели не соответствуют.

На приведенном графике хорошо видно, что при использовании средних показателей продолжительности протокола функция зависимости времени изготовления протеза будет иметь линейную зависимость, а при фактических показателях продолжительности протокола – нелинейную, что говорит о том, что данный технологический процесс объективно не соответствует закону Гаусса-Ляпунова [10]. Проведенные нами ранее хронометражные исследования других подобных технологических процессов протезической реабилитации пациентов с использованием дентальных имплантатов также подтверждают данный постулат.



Вывод Полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что установление норм времени стоматолога-ортопеда при изготовлении одиночных

прикручиваемых пластмассовых коронок на основе пластиковых абатментов с опорой на имплантаты с целью формирования и коррекции границ «красно-белой эстетики» на основании усредненных данных продолжительности изготовления одной протезной единицы не отражает объективных показателей трудозатрат специалиста и не может служить основой для определения показателей УЕТ на данный вид стоматологической ортопедической помощи.

Литература:

1. Февралева А. Ю. Атлас пластической хирургии мягких тканей вокруг имплантатов / А. Ю. Февралева, А. Л. Давидян. - М., 2008. - 255 с.
2. Bereznicki Tom Протезирование на имплантатах. Естественность посадки // Дентальная имплантология и хирургия.-2013.-№2(11). - С. 30 - 34.
3. Di Alberti L., Негайне встановлення імплантатів і концепція створення ясенних сосочків в естетичній ділянці / Alberti Di L., M. Camerino, G. Perfetti, M. Dolci, P. Trisi // Імплантологія, Пародонтологія, Остеологія. - 2012. - №3 (27). - С. 44 - 46.
4. Дегасюк В. В. Применение свободных лоскутов для устранения рецессии десен и формирования эстетического контура около дентального имплантата / В. В. Дегасюк // Дентальная имплантология и хирургия. - 2015. - №1(18). - С. 78 - 84.
5. Иванов С. Ю. Использование «скользящего» лоскута для эстетического формирования десневого края при протезировании на одиночных имплантатах / С. Ю. Иванов, Ю. Е. Широков, А. И. Бычков, В. Г. Солодкий, О. М. Покровская // Клиническая стоматология.-№4.- 2004.- С.22-23.
6. Beagle J.R., Developing Keratinized Mucosa Around Nonsubmerged Dental Implants. Perio IQ.- 2006. - N 6. – P. 49 - 60.
7. Диев Е. В. Актуальные проблемы дентальной имплантации в контексте концепции оказания комплексной имплантологической помощи в Украине / Е. В. Диев, В. А. Лабунец, С.А. Шнайдер, Т.В. Диева // Інновації в стоматології. - 2014. - №2. - С.72 - 77.
8. Лабунец В. А. Методологічні аспекти уніфікованої системи обліку, контролю праці стоматологів-ортопедів і зубних техніків в України: методичні рекомендації / В.А. Лабунець, В.Р. Григорович. - Одеса, 1999. - 12 с.
9. Вентцель Е. С. Теория вероятностей. - 10-е изд., стер.-М.: Академия, 2005.- 576 с.
10. Диев Е. В. Особенности статистической обработки данных хронометражных измерений продолжительности изготовления зубных протезов при нормировании труда специалистов в стоматологии / Е.В. Диев, В.А.Лабунец, С.А. Шнайдер, Е.Е. Диева // Галицький лікарський вісник. - 2014. - №4, Т. 21. - С.107 - 109.

References:

1. Fevrалева А. Ju. Atlas plasticheskoj hirurgii mjagkih tkanej vokrug implantatov / А. Ju. Fevrалева, А. L. Davidjan.-M., 2008.- 255 p.
2. Bereznicki Tom Protezirovanie na implantatah. Estestvennost' posadki // Dental'naja implantologija i hirurgija.-2013.-№2(11).-P. 30 - 34.
3. Di Alberti L., Negajne vstanovlennja implantativ i koncepcija stvorennja jasennih sosochkiv v estetchnij diljanci / Alberti Di L., M. Camerino, G. Perfetti, M. Dolci, P. Trisi // Implantologija, Parodontologija, Osteologija. - 2012. - №3 (27). -P. 44-46.
4. Degasjuk V. V. Primenenie svobodnyh loskutov dlja ustraneniya recesii desen i formirovanija jesteticheskogo kontura okolo dental'nogo implantata / V. V. Degasjuk // Dental'naja implantologija i hirurgija. - 2015. - №1(18). - P. 78 - 84.
5. Ivanov S. Ju. Ispol'zovanie «skol'zjashhego» loskuta dlja jesteticheskogo formirovanija desnevoego kraja pri protezirovanii na odinochnyh implantatah / S. Ju. Ivanov, Ju. E. Shirokov, A. I. Bychkov, V. G. Solodkij, O. M. Pokrovskaja // Klinicheskaja stomatologija. - №4.- 2004.- P. 22-23.
6. Beagle J.R., Developing Keratinized Mucosa Around Nonsubmerged Dental Implants. Perio IQ 2006; 6, P. 49-60.
7. Diev E.V. Aktual'nye problemy dental'noj implantacii v kontekste koncepcii okazanija kompleksnoj implantologicheskogo pomoshhi v Ukraine / E.V. Diev, V.A.Labunec, S.A. Shnajder, T.V. Dieva // Innovacii v stomatologii.-2014.-№2.-P.72-77.
8. Labunec V.A. Metodologichni aspekti unifikovanoї sistemi obliku, kontrolju praci

stomatologiv-ortopediv i zubnih tehnikiv v Ukraïny: metodichni rekomendacii / V.A. Labunec', V.R. Grigorovich.-Odesa,1999.-12 p.

9. Ventcel' E.S. Teorija verojatnostej.- 10-e izd., ster..-M.: Akademija, 2005.- 576 p.

10. Diev E. V. Osobennosti statisticheskoj obrabotki dannyh hronometrazhnyh izmerenij prodolzhitel'nosti izgotovlenija zubnyh protezov pri normirovanii truda specialistov v stomatologii / E.V. Diev, V.A. Labunec, S.A. Shnajder, E.E. Dieva // Galic'kij likars'kij visnik.-2014. - №4, Vol. 21.-P.107-109.

Работа поступила в редакцию 06.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Е. Г. Куринная

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ
И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ОЖИРЕНИЕМ**

ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМНУ», г. Харьков

Summary. Kurinnaya Ye. G.. **THE RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATION MARKERS AND LIPID METABOLISM PARAMETERS IN PATIENTS WITH NAFLD AND OBESITY.** – SE “L. T. Malaya National Institute for Therapy of National Academy of Medicine”, Kharkov, Ukraine. – e-mail: olena_kurinna@yahoo.com. The formation and progression of NAFLD is closely related to the presence of overweight and obesity. The aim of this work was to study the relationship of systemic markers of inflammation - interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) –with a lipid metabolism in patients with NAFLD and concomitant obesity. There were 105 patients with NAFLD enrolled to this study, 52 of which had concomitant obesity. Results: NAFLD patients have changes in the lipid profile, which progressively worsened with concomitant obesity. The concentration of apolipoprotein A1 (Apo-A1) was minimal in patients with NAFLD and concomitant obesity and inversely dependent on BMI, WC, and the degree of steatosis. In addition, an inverse correlation concentration of apo-A1 on the levels of IL-6 and CRP. In the group of patients with NAFLD and concomitant obesity was also observed maximum content of apolipoprotein B (apo-B), the concentration of which is directly dependent on the BMI, WC, WC/HC, as well as the degree of hepatic steatosis. A direct correlation between the level of apo-B and IL-6 and CRP. Besides NAFLD patients, especially patients with concomitant obesity was found to have increased ratio of apo-A1 and apo-B. These data suggest a role of chronic low-grade inflammation in the progression of lipid metabolism changes associated with the development of obesity and related NAFLD.

Key words: chronic inflammation of the lowest gradation, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, non-alcoholic fatty liver disease, obesity.

Реферат. Куринная Е. Г. **ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ОЖИРЕНИЕМ.** Формирование и прогрессирование НАЖБП тесно связано с наличием избыточной массы тела и ожирения. Цель работы: изучить взаимосвязи маркеров системного воспаления – интерлейкинов 6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) – с показателями липидного обмена у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением. Обследовано 105 больных НАЖБП, у 52 из которых наблюдалось сопутствующее ожирение. Результаты: у пациентов НАЖБП наблюдаются изменения липидного профиля, которые прогрессивно ухудшались при сопутствующем ожирении. Концентрация аполипопротеина А1 (апо-А1) были минимальными у больных НАЖБП и сопутствующим ожирением, и обратно зависели от ИМТ, ОТ, а также степени стеатоза. Кроме того, выявлена обратная корреляционная зависимость концентрации апо-А1 от уровней ИЛ-6 и СРБ. В группе больных НАЖБП и сопутствующим ожирением также наблюдалось максимальное содержание аполипопротеина В (апо-В), концентрация которого напрямую зависела от ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, а также степени стеатоза печени. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем апо-В и ИЛ-6 и СРБ. Кроме того у

больных НАЖБП, а особенно пациентов с сопутствующим ожирением было выявлено повышение соотношения концентраций апо-А1 и апо-В. Полученные данные позволяют предположить роль хронического воспаления низкой градации в прогрессировании изменений липидного обмена, что ассоциировано с развитием НАЖБП и сопутствующим ожирением.

Ключевые слова: хроническое воспаление низкой градации, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение.

Реферат. Курінна Є. Г. **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ І ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ І ОЖИРІННЯМ.** Формування та прогресування НАЖБП тісно пов'язане з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння. Метою даної роботи стало вивчення взаємозв'язку маркерів системного запалення - інтерлейкінів 6 (ІЛ-6) і С-реактивного білка (СРБ) - з показниками ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП і супутнім ожирінням. У дослідження були включені 105 хворих НАЖХП, у 52 з яких спостерігалось супутнє ожиріння. Результати: у пацієнтів НАЖХП спостерігаються зміни ліпідного профілю, які прогресивно погіршувались при супутньому ожирінні. Концентрація аполипопротеина А1 (апо-А1) була мінімальною у хворих НАЖХП і супутнім ожирінням, і зворотно залежали від ІМТ, ОТ, а також ступеня стеатозу. Крім того, виявлено зворотня кореляційна залежність концентрації апо-А1 від рівнів ІЛ-6 і СРБ. У групі хворих з НАЖХП і супутнім ожирінням також спостерігався максимальний вміст аполипопротеїну В (апо-В), концентрація якого безпосередньо залежала від ІМТ, ОТ, ОТ / ОС, а також ступеня стеатозу печінки. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем апо-В і ІЛ-6 і СРБ. Крім того, у хворих на НАЖБП, а особливо пацієнтів з супутнім ожирінням було виявлено підвищення співвідношення концентрацій апо-А1 і апо-В. Отримані дані дозволяють припустити роль хронічного запалення низької градациі в прогресуванні змін ліпідного обміну, що асоційоване з розвитком НАЖБП і супутнім ожирінням.

Ключові слова: хронічне запалення низької градациі, аполипопротеїн А1, аполипопротеїн В, неалкогольнажирова хвороба печінки, ожиріння.

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным заболеванием [7]. Развитие НАЖБП ассоциировано повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, формированием резистентности тканей к инсулину (ИР), сахарным диабетом 2 типа (СД2), хроническим заболеванием почек, осложнениями после оперативных вмешательств и раком толстой кишки [1, 6, 9].

Формирование и прогрессирование НАЖБП тесно связано с наличием избыточной массы тела и ожирением. Так, распространенность жировой дистрофии печени у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² достигает 80%, в то время как у лиц с нормальным индексом массы тела (ИмТ) и без метаболических факторов риска она не превышает 16%. В свою очередь, ожирение - хроническое заболевание, распространенность которого увеличивается как среди взрослых, так и среди детей, и согласно данных ВОЗ достигла масштаба глобальной эпидемии. Данное патологическое состояние наблюдается у приблизительно 500 миллионов взрослых, а ИМТ или ожирением страдает до 1,5 млрд человек во мире [3]. Ожирение ассоциировано с возрастанием показателя общей смертности и снижением продолжительности жизни в среднем на 20 лет [4].

Результатами многих исследований продемонстрировано, что тяжесть стеатоза печени коррелирует с ИмТ, но более тесно ассоциирована с избыточным развитием висцеральной жировой ткани (что определяется при измерении окружности талии), так как висцеральная жировая ткань обладает более выраженной липолитической способностью в расчете на единицу веса, чем подкожная жировая ткань [5, 8].

Патофизиологической основой как НАЖБП, так и ожирения, является хроническое системное воспаление низкой градации, однако полностью биохимические последовательности, ассоциированные с развитием данных состояний полностью не ясны.

Учитывая взаимосвязь между нарушениями липидного обмена и хроническим системным воспалением низкой градации, целью данной работы стало изучение

взаимосвязи маркеров системного воспаления – интерлейкина 6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) – с показателями липидного обмена у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением.

Исследование было проведено в ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины» (отдел заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта) в рамках НИР «Выявление генетического полиморфизма гена ADIPOR2 и особенностей клинического течения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с кардиоваскулярным риском» (№ государственной регистрации 0113U001139).

Материал и методы. В исследование были включены 105 больных с НАЖБП (50 мужчин и 55 женщин), из которых у 52 наблюдалось сопутствующее ожирение. Возраст пациентов колебался в пределах 37 - 67 лет и в среднем составлял 45,0 года. Все больные находились на лечении в институте терапии. В группу контроля были включены 23 здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование было одобрено местным комитетом по биоэтике и проведено в соответствии с принципами, обозначенными в Хельсинкской декларации. У всех пациентов были исключены другие причины формирования жировой дистрофии печени - злоупотребление алкоголем, инфицирование вирусными гепатитами, наличие аутоиммунного или лекарственного поражения печени, болезни накопления. В исследование также не были включены пациенты с тяжелыми стадиями фиброза печени и циррозом, больные сахарным диабетом в стадии декомпенсации и нуждающиеся в инсулинотерапии. Верификацию НАЖБП проводили на основании ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также клинико-инструментальных данных. Диагноз ожирения устанавливали согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ (1997) по расчётному показателю индекса массы тела (ИМТ). Тип анатомического распределения жира оценивали по антропометрическим показателям - окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ) и их соотношение (ОТ/ОБ). Перед началом исследования все пациенты подписали информированное согласие.

Для оценки липидного обмена измеряли концентрацию общего холестерина (ХС) и его фракций - ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов, которые определяли ферментативным методом на биохимическом анализаторе “Humalalyzer” (№ 2106-1709, Германия) с использованием набора реактивов (“Human”, Германия). Концентрации ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по стандартной формуле (Friedewald W.T.). Содержание ХС в составе липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по соотношению ТГ/2,22. Концентрации апо-А1 и апо-В определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора реактивов («Dialab», Австрия).

С целью анализа показателей системного воспаления измеряли концентрации С-реактивного белка с использованием набора реагентов HS - CRP ELISA KIT – DRG Instruments GmbH (Германия) и интерлейкина-6 с использованием набора реагентов Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ – ЗАО «Вектор –БЕСТ» (Российская Федерация).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программного обеспечения SPSS V 11.0. Все количественные данные представлены в виде дискриптивных характеристик: среднего, стандартного отклонения. Для определения взаимосвязи между зависимыми и независимыми переменными использовали анализ линейной регрессии и коэффициент корреляции Пирсона. Статистическую значимость между средними групп оценивали по t-критерию Стьюдента для непарных выборок; различия рассматривались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе нутритивного статуса у всех больных с НАЖБП и сопутствующим ожирением медиана и интерквартильный размах показателя ИМТ составляли 35,08 [31,54; 37,86] кг/м². При сравнении групп было установлено, что ИМТ больных НАЖБП с сопутствующим ожирением статистически достоверно превышали данный показатель пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела (35,08 [31,54; 37,86] кг/м² против 24,07 [23,17; 24,86] кг/м², $p < 0,05$). При этом ИМТ больных НАЖБП с нормальной массой тела существенно не отличался от такового группы контроля (24,07 [23,17; 24,86] кг/м² против 23,51 [22,53; 24,35] кг/м², $p > 0,05$).

Изучение антропометрических показателей показало, что у больных с НАЖБП в сочетании с ожирением наблюдались максимальные значения ОТ, которые в среднем составили 104,00 [98,00; 108,56] см. Среднее значение ОТ группы больных с сопутствующим ожирением статистически достоверно превышало данный параметр больных НАЖБП и нормальной массой тела (104,00 [98,00; 108,56] см против 74,50 [65,00; 84,00] см, $p < 0,05$). Сравнение показателей ОТ группы больных НАЖБП и нормальной массой тела с группой контроля достоверных различий не выявило (74,50 [65,00; 84,00] см и 69,00 [65,00; 75,00] см соответственно, $p > 0,05$).

*У больных НАЖБП также наблюдались более высокие значения ОТ/ОБ - антропометрического индекса, отражающего абдоминальный тип ожирения. Максимальные значения ОТ/ОБ у больных НАЖБП с сопутствующим ожирением составляли 1,03 [0,98; 1,09]. Индекс ОТ/ОБ в группе больных НАЖБП с сопутствующим ожирением статистически значимо превышал данный индекс у больных с нормальной массой тела. Так, показатели в группе с нормальной массой тела составляли (1,03 [0,98; 1,09] против 0,83 [0,76; 0,92], $p < 0,05$) и в группе контроля (1,03 [0,98; 1,09] против 0,79 [0,77; 0,84], $p < 0,05$).

При анализе взаимосвязей антропометрических данных было установлено, что показатель ИнМТ напрямую коррелировал со значениями ОТ ($\rho = +0,92$, $p < 0,05$), а также индексом ОТ/ОБ ($\rho = +0,88$, $p < 0,05$).

Изучение показателей метаболизма жиров показало, что у всех больных с НАЖБП наблюдались признаки нарушения липидного обмена (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели обмена липидов у больных НАЖБП и здоровых добровольцев

Показатель	Больные НАЖБП и ожирением (N=53)	Больные НАЖБП (N=52)	Группа контроля (N=23)
Общий холестерин, ммоль/л	5,64 [5,06; 7,06]**.*	4,91 [4,38; 5,49]***.*	4,44 [4,04; 4,97]***.**
Триглицериды, ммоль/л	1,73 [1,29; 2,41]**.*	1,43 [0,72; 1,74]***.*	0,80 [0,61; 1,46]***.**
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95 [0,93; 1,16]**.*	1,07 [1,03; 1,45]***.*	1,72 [1,56; 1,92]***.**
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,75 [0,55; 1,19]**.*	0,50 [0,37; 0,74]***.*	0,36 [0,26; 0,66]***.**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,74 [3,29; 4,79]**.*	2,99 [2,66; 3,68]***.*	2,42 [1,98; 2,68]***.**

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,05$ при сравнении с больными НАЖБП и нормальной массой тела;

*** - $p < 0,05$ при сравнении с больными НАЖБП и ожирением.

Концентрации ОХС у больных НАЖБП составляли 5,64 [5,06; 7,06] ммоль/л в группе пациентов с сопутствующим ожирением и 4,91 [4,38; 5,49] ммоль/л - у больных с нормальной массой тела; при этом в контрольной группе содержание ОХС в сыворотке крови составляло 4,49 [4,04; 5,07] ммоль/л и не выходило за пределы реферативных значений. Сравнение средних позволило выявить, что у больных с НАЖБП на фоне ожирения содержание ОХС в сыворотке крови было достоверно выше по сравнению с показателями группы больных с нормальной массой тела ($p < 0,05$). У последних концентрация ОХС также достоверно превышала средние значения ОХС группы контроля ($p < 0,05$).

Концентрация ТГ в группах больных с НАЖБП независимо от наличия ожирения также достоверно превышала данные показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Максимальная концентрация ТГ наблюдались у больных НАЖБП и сопутствующим ожирением и составляла 1,73 [1,29; 2,41] ммоль/л, что статистически достоверно превышает значение данного показателя у больных НАЖБП без сопутствующего ожирения - 1,43 [0,72; 1,74] ($p < 0,05$).

Подобная картина наблюдалась и относительно ХС ЛПОНП, максимальный уровень которых был выявлен у больных с НАЖБП в сочетании с ожирением - 0,75 [0,55; 1,19] ммоль/л. При этом уровни ХС ЛПОНП в группе больных с нормальной массой тела и группе контроля составляли 0,50 [0,37; 0,74] ммоль/л и 0,36 [0,26; 0,66] ммоль/л

соответственно.

У пациентов с НАЖБП имело место повышение уровня ХС ЛПНП, который у пациентов с сопутствующим ожирением составлял 3,69 [3,20; 4,71] ммоль/л, а у больных с жировой дистрофией печени и нормальной массой тела - 2,99 [2,65; 3,68] ммоль/л. У здоровых добровольцев концентрации ХС ЛПНП не выходили за рамки нормальных значений и составляли 2,42 [1,98; 2,68] ммоль/л. При сравнении групп выявлено, что у пациентов с сопутствующим ожирением показатели ХС ЛПНП статистически достоверно превышали данный параметр у больных с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

Было выявлено также значимое снижение концентрации ХС ЛПВП в группах больных с НАЖБП. В группе больных с сопутствующим ожирением концентрация ЛПВП была минимальной и составляла 0,95 [0,93; 1,16] ммоль/л, а группе больных с НАЖБП и нормальной массой тела - 1,07 [1,03; 1,45] ммоль/л, а выявленная разница достигала статистической значимости ($p < 0,05$).

Изучение корреляционных связей показало наличие у больных НАЖБП зависимости между концентрациями ТГ, ЛПОНП и степенью выраженности стеатоза печени ($r = +0,72$, $p < 0,05$ и $r = +0,75$, $p < 0,05$ соответственно).

Во всех группах больных с НАЖБП не зависимо от наличия ожирения наблюдались изменения уровня апо-А1 в сыворотке крови. В группе больных НАЖБП и сопутствующим ожирением концентрация апо-А1 была наиболее низкой - 119,02 [108,01; 129,89] мг/дл, что было статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с НАЖБП и нормальной массой тела, у которых содержание апо-А1 составляло 140,07 [136,75; 155,82] мг/дл ($p < 0,05$). При сравнении с группой контроля у больных НАЖБП и нормальной массой тела *наблюдалось статистически значимое снижение уровня апо-А1 (140,07 [136,75; 155,82] мг/дл против 163,05 [156,43; 181,37] мг/дл, соответственно; $p < 0,05$).

Уровень апо-А1 находился в обратной зависимости от выраженности ожирения, что отражает выявленная отрицательная умеренная корреляционная связь между концентрациями апо-А1 и ИнМТ ($r = -0,55$, $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,58$, $p < 0,05$) и ОТ/ОБ ($r = -0,63$, $p < 0,05$).

Исследование концентраций апо-В показало обратную тенденцию. У больных с НАЖБП наблюдалось повышение концентраций апо-В по сравнению с группой контроля. У больных с НАЖБП в сочетании с ожирением по сравнению пациентами с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и нормальной массой тела уровень апо-В был статистически значимо выше (114,2 [106,85; 121,85] мг/дл против 97,6 [87,3; 100,60] мг/дл, соответственно, $p < 0,05$). В группе больных с НАЖБП и нормальной массой тела содержание апо-В также превышало аналогичный показатель в группе контроля (97,6 [87,3; 100,60] мг/дл против 61,90 [60,10; 63,80] мг/дл, $p < 0,05$). Показатель апо-В возрастал по мере увеличения ИнМТ ($r = +0,81$, $p < 0,05$), а также ОТ/ОБ ($r = +0,82$, $p < 0,05$), ОТ ($r = +0,76$, $p < 0,05$).

Соотношение апо-В и апо-А1 (апо-В/А1) также возрастало у больных НАЖБП и достигало максимальных значений в группе больных с сопутствующим ожирением, у которых этот показатель составлял 0,98 [0,82; 1,13].

Для изучения интенсивности системного воспаления у всех больных были определены концентрации таких маркеров воспаления как высокочувствительный СРБ и интерлейкин-6 (ИЛ-6) (Таблица 2).

Таблица 2

Маркеры системного воспаления у больных НАЖБП и здоровых добровольцев

Показатель	Больные НАЖБП и ожирением (N=53)	Больные НАЖБП (N=52)	Группа контроля (N=23)
С-реактивный белок, мг/л	3,26[2,19; 3,87] **, *	1,85[1,50; 3,16] ***, *	0,02[0,01; 0,20] ***, **
Интерлейкин-6, пг/мл	9,35[6,78; 15,23] **, *	5,64[3,56; 7,56] ***, *	3,48[2,81; 4,78] ***, **

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля;

** - $p < 0,05$ при сравнении с больными НАЖБП с нормальным весом;

*** - $p < 0,05$ при сравнении с больными НАЖБП с сопутствующим ожирением

Исследование уровней СРБ показало, что в контрольной группе данный показатель составлял 0,02 [0,01; 0,20] мг / л и достигал наименьшего значения. Сравнение средних групп продемонстрировало, что у больных НАЖХП с нормальной массой тела содержание данного белка воспаления составляло 1,85 [1,50; 3,16] мг / л и достоверно превышало его уровень в группе контроля ($p < 0,05$). Наибольшие значения СРБ были выявлены в группе больных НАЖБП с сопутствующим ожирением, в которой концентрация СРБ составляла 3,26 [2,19; 3,87] мг / л.

Сравнение изучаемых групп показало, что подобно СРБ концентрация ИЛ-6 была наименьшей в контрольной группе и составляла 3,48 [2,81; 4,78] пг / мл. У пациентов с НАЖХП и нормальным весом концентрация ИЛ-6 составляла 5,64 [3,56; 7,56] пг / мл и достоверно отличалась от соответствующего показателя группы контроля ($p < 0,05$). В свою очередь в группе больных НАЖХП с сопутствующим ожирением среднее содержание ИЛ-6 достигало 9,35 [6,78; 15,23] пг / мл и достоверно превышало значения ИЛ-6 как в группе больных НАЖХП с нормальной массой тела, так и в группе контроля ($p < 0,05$).

Исследование корреляционных связей выявило статистически достоверную прямую корреляционную взаимосвязь между концентрацией СРБ и ИнМТ ($r = + 0,66$, $p < 0,05$).

При изучении корреляционных взаимосвязей была показана отрицательная зависимость уровней апо-А1 от концентрации СРБ ($r = - 0,63$, $p < 0,05$) и ИЛ-6 ($r = - 0,57$, $p < 0,05$). При этом содержание апо-В напрямую коррелировало с содержанием провоспалительных цитокинов: СРБ ($r = + 0,75$, $p < 0,05$) и ИЛ-6 ($r = + 0,62$, $p < 0,05$).

Полученные результаты подтверждают данные литературы о роли активности субклинического воспаления в формировании и прогрессировании НАЖБП. Кроме того, подтверждена роль хронического системного воспаления низкой градации в формировании дислипидемии, что может быть объяснено нарушением распределения жировой ткани и возникновением адипоцитарной дисфункции.

Выводы:

У пациентов НАЖБП наблюдаются изменения липидного профиля, которые прогрессивно ухудшаются при сопутствующем ожирении. Концентрации аполиппротеинов А1 были минимальными у больных НАЖБП и сопутствующим ожирением и обратно зависели от ИМТ, ОТ, а также степени стеатоза. Кроме того, выявлена обратная корреляционная зависимость концентрации аполиппротеина А1 от уровней ИЛ- 6 и СРБ.

В группе больных НАЖБП и сопутствующим ожирением также наблюдалось максимальное содержание аполиппротеина В, концентрация которого возрастала при возрастании ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, а также степени стеатоза печени. Также показано повышение концентраций аполиппротеина В по мере повышения содержания провоспалительных факторов – ИЛ-6 и СРБ. Кроме того, у больных НАЖБП, особенно пациентов с сопутствующим ожирением, было выявлено повышение соотношения апо-А1/В. Полученные данные позволяют говорить о роли хронического воспаления низкой градации в прогрессировании изменений липидного обмена [11], что ассоциировано с развитием НАЖБП и сопутствующим ожирением.

Перспективы дальнейших исследований предполагают изучение роли других провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ - 15 в инициации и поддержании хронического системного воспаления низкой градации, а также формировании нарушений липидного обмена.

Литература/ References:

1. Anstee Q. M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q.M. Anstee, G. Targher, C.P. Day // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2013. - 10. - P. 330-344.
2. Bellentani S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Bellentani, G. Saccoccio, F. Masutti et al. // *Ann Intern Med.* - 2000. - 132. - P. 112-117.
3. Finucane M. M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants / M.M. Finucane, G.A. Stevens, M.J. Cowan et al. // *Lancet.* - 2011. - 377. - P. 557-567.
4. Fontaine K. R. Years of life lost due to obesity / K.R. Fontaine, D.T. Redden, C.

Wang et al. // *Jama*. - 2003. - 289. - P. 187-193.

5. Hsiao T. J. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients / T.J. Hsiao, J.C. Chen, J.D. Wang // *Int J Obes Relat Metab Disord*. - 2004. - 28. - P. 167-172.

6. Lonardo A. Cardiovascular and systemic risk in nonalcoholic fatty liver disease - atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD / A. Lonardo, S. Sookoian, M. Chonchol et al. // *Curr Pharm Des*. - 2013. - 19. - P. 5177-5192.

7. Mavrogiannaki A. N. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data / A.N. Mavrogiannaki, I.N. Migdalis // *Int J Endocrinol*. - 2013. - 2013. - P. 450 - 639.

8. Thamer C. Intrahepatic lipids are predicted by visceral adipose tissue mass in healthy subjects / C. Thamer, J. Machann, M. Haap et al. // *Diabetes Care*. - 2004. - 27. - P. 2726-2729.

9. Vanni E. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? / E. Vanni, E. Bugianesi, A. Kotronen et al. // *Dig Liver Dis*. - 2010. - 42. - P. 320-330.

10. Williams C. D. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C.D. Williams, J. Stengel, M.I. Asike et al. // *Gastroenterology*. - 2011. - 140. - P. 124-131.

11. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins / Feingold KR, G. C. - City: MDText.com, Inc., 2015.

Работа поступила в редакцию 03.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.831-005.1:611.817.1/616-092

К. Л. Кондратюк, А. С. Сон

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ В ХВОРИХ ЗІ СПОНТАННИМ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИМ КРОВОВИЛИВОМ У МОЗОЧОК У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ

Одеський національний медичний університет

Summary. Kondratiuk K. L., Son A. S.. **PROGNOSTIC VALUE OF SOME INDICATORS OF HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE SPONTANEOUS CEREBELLAR HEMORRHAGE.** – *Odessa National Medical University, e-mail: profpat@ukr.net*. We analysed the laboratory parameters and the results of treatment of 62 patients with cerebellum hemorrhage (CH) in the acute phase. Patients classified retrospectively into favorable (n=31; 50%), poor (n=7; 11.3%) and fatal (n=24; 38.7%) outcome groups using the Glasgow Outcome Scale (GOS) scored of 5-4 vs. 3-2 vs. 1 showed significant difference with respect to the absolute neutrophil count (p = 0,045). Admission blood urea, total white blood cell count, absolute neutrophil and lymphocyte counts are strong predictive factors of outcome in patients with acute spontaneous cerebellar hemorrhage.

Key words: cerebellum hemorrhage, outcome, homeostasis.

Реферат. Кондратюк К. Л., Сон А. С. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ СО СПОНТАННЫМ ВНУТРИМОЗГОВЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ В МОЗЖЕЧОК В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ.

Проведен анализ данных лабораторных методов исследования и результатов лечения 62 больных с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в мозжечок в остром периоде. В соответствии со шкалой исходов Глазго (ШИГ), 31 (50%) больных были отнесены к группе с благоприятным исходом (5 и 4 по ШИГ), 7 (11,3%) – с неблагоприятным исходом (3 по ШИГ) и 24 (38,7%) – с летальным исходом (1 по ШИГ). Больные с градацией 2 по ШИГ в исследовании отсутствовали. При проведении сравнительной оценки показателей гомеостаза, статистически значимые различия между группами исхода выявлены только при оценке абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови ($p = 0,045$). В ходе исследования обнаружена достоверная связь между уровнем мочевины крови, общим количеством лейкоцитов, абсолютным количеством нейтрофилов, лимфоцитов в периферической крови и исходом спонтанного внутримозгового кровоизлияния в мозжечок в остром периоде.

Ключевые слова: кровоизлияние в мозжечок, исход, гомеостаз.

Реферат. Кондратюк К. Л., Сон А. С. ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ В ХВОРИХ ЗІ СПОНТАННИМ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИМ КРОВОВИЛИВОМ У МОЗОЧОК У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ.

Проаналізовані данні лабораторного методу дослідження та результати лікування 62 хворих з гіпертензивним внутрішньомозковим крововиливом у мозочок у гострому періоді. Відповідно до шкали виходів Глазго (ШВГ), 31 (50%) хворих були зараховані до групи зі сприятливим результатом (5 і 4 за ШВГ), 7 (11,3%) - з несприятливим результатом (3 за ШВГ) і 24 (38,7%) - з летальним кінцем (1 за ШВГ). Хворих із градацією 2 за ШВГ у дослідженні не було. Під час проведення порівняльної оцінки показників гомеостазу, статистично значущі відмінності між групами виходу виявлені лише при оцінюванні абсолютної кількості нейтрофілів у периферичній крові ($p = 0,045$). В ході дослідження визначений достовірний зв'язок між рівнем сечовини крові, загальною кількістю лейкоцитів, абсолютною кількістю нейтрофілів, лімфоцитів у периферичній крові та наслідками спонтанного внутрішньомозкового крововиливу в мозочок у гострому періоді.

Ключові слова: крововилив у мозочок, наслідки, гомеостаз.

Вступ. Спонтанний нетравматичний крововилив у мозочок є результатом розриву кровоносних судин мозочка і становить 0,73% від усіх гострих інсультів, 4,2-16,4% від усіх внутрішньомозкових крововиливів та 10% від мозочкових інсультів. Являється важким життєво загрозливим захворюванням з летальністю, за даними різних авторів, від 16,7% до 61,3% [1,2]. Деякі автори відмічають летальність до 75-100%.

На даний час значимості показників гомеостазу приділяється менш за все уваги при дослідженні прогностичних факторів виходу внутрішньомозкових крововиливів у мозочок. Більша частина наукових робіт присвячена вивченню радіологічних та клінічних предикторів виходу внутрішньомозкового крововиливу у мозочок.

Так, деякі автори відмічають сувору залежність між рівнем глюкози крові при надходженні до стаціонару $\geq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) та результатом 3-1 за шкалою виходів Глазго (ШВГ) у хворих з внутрішньомозковим крововиливом у мозочок у гострому періоді [1]. Linetal et al. (2015) також виявили суворий зв'язок між рівнем глюкози крові в момент госпіталізації та наслідками захворювання [2]. Інші дослідники зазначають, що вміст глюкози в крові при госпіталізації $\geq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) корелює з летальним результатом протягом шести місяців від початку захворювання [3].

Рівень ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів, сечової кислоти, тромбоцитів, глікованого гемоглобіну, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового (парціального) тромбопластинового часу, за даними деяких авторів, не являються предикторами наслідків протягом одного року від початку захворювання в пацієнтів з крововиливом у мозочок [4]. Існують дослідження, в яких описують зв'язок між фатальним результатом протягом шести місяців від початку

захворювання та наявністю в пацієнтів коагулопатії (міжнародне нормалізоване відношення $> 1,4$, активований частковий тромбопластиновий час >35 секунд та кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$). Також автори зазначають, що статистично значущої кореляції між дисліпідемією та наслідками в хворих з внутрішньомозковим крововиливом у мозочок при побудові простої регресійної моделі Кокса виявлено не було [3].

У дослідженні Linetal (2015) був виявлений суворий зв'язок між кількістю тромбоцитів у периферичній крові в момент госпіталізації та наслідками спонтанного внутрішньомозкового крововиливу в мозочок у гострому періоді. Науковці стверджують, що низький рівень тромбоцитів у крові являється незалежним предиктором результату 3-1 за ШВГ. Автори відмічають зв'язок і між наслідками захворювання та рівнем аспартатамінотрансферази (АСТ) в крові, підтвердження якого дослідники отримали при проведенні простого логістичного регресійного аналізу. В ході дослідницької роботи автори також приділяли увагу вивченню прогностичної значимості таких показників гомеостазу, як загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові, гемоглобін, азот сечовини крові, креатинін, натрій та калій крові, протромбінний час, активований частковий (парціальний) тромбопластиновий час та міжнародне нормалізоване відношення. Але статистично значущої кореляції між зазначеними вище показниками та наслідками захворювання не виявлено [2].

Мета дослідження – отримати нові дані про прогностичну значимість показників гомеостазу в хворих з внутрішньомозковим крововиливом у мозочок у гострому періоді, використання яких дозволить надалі створити ефективну стратегію діагностично-лікувальної тактики при даному захворюванні.

Матеріали та методи дослідження Методом безперервної вибірки в процес обстеження були включені 62 хворих із внутрішньомозковим крововиливом у мозочок, що знаходилися на лікуванні в гострому періоді в неврологічному відділенні МКЛ №1 і нейрохірургічному відділенні МКЛ №11 м. Одеси з жовтня 2002 по січень 2015 рр. та були госпіталізовані протягом 24 годин після початку захворювання без гострих або загострення хронічних запальних захворювань протягом 1 місяця до появи симптомів. Із них 32 (51,6%) чоловіків і 30 (48,4%) жінок. Вік хворих коливався від 42 до 87 років, середній вік - $63,82 \pm 8,38$. 55 (87,7%) хворим проводилося консервативне лікування, 7 (11,3%) хворим здійснено оперативне втручання. Усім хворим при надходженні до стаціонару проводили клініко-неврологічне обстеження (загальносоматичний і неврологічний огляд). Для оцінки ступеня порушення свідомості використовували шкалу ком Глазго (ШКГ) [1]. Для оцінки результату захворювання використовували ШВГ у модифікації авторів Wuetal, Linetal [1,2]. Відповідно до ШВГ, досліджувані хворі були розподілені на три групи: зі сприятливим результатом (5 і 4 за ШВГ), з несприятливим результатом (3 і 2 за ШВГ) і хворі з летальним виходом (1 за ШВГ) [1]. З-поміж інструментальних методів обстеження хворим проводилася комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку, церебральна КТ-ангіографія. За даними КТ головного мозку оцінювали: об'єм, розмір і локалізацію гематоми, розміри перифокального набряку, розміри III і бокових шлуночків, наявність внутрішньошлуночкового крововиливу, деформації IV шлуночка і навколостовбурових цистерн.

Також були використані результати патологоанатомічних досліджень. У всіх хворих причиною крововиливу була гіпертонічна хвороба. При обстеженні не встановлені анамnestичні, клінічні та інструментальні дані, що вказують на іншу причину крововиливу.

Лабораторні методи дослідження включали: гематологічне дослідження периферичної крові, біохімічний аналіз крові (глюкоза крові, загальний білірубін за методом Єндрашика, креатинін, сечовина), дослідження коагуляційного гемостазу (протромбінний індекс, активований час рекальцифікації (АЧР), толерантність плазми до гепарину).

Для статистичної обробки даних використовували програму Stadia (ліцензія № 1362), IBM SPSS Statistics 22.0.0.0. Для інтелектуального аналізу даних з метою виявлення взаємозв'язку між ознаками застосовували систему WizWhyVersion 2014 Demo (повнофункціональна демо-версія). Для визначення незалежних предикторів виходу захворювання використовувався логістичний регресійний аналіз. При проведенні описової статистики обчислювали середнє значення, стандартне відхилення, медіану. Для перевірки нормальності розподілу результатів спостережень застосовували критерії Колмогорова-

Смірнова та Шапіро–Уїлко. З метою встановлення ступеню відмінності між декількома незалежними групами при нормальному розподілі змінних застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз. Для порівняння декількох незалежних груп при розподілі, яке відрізняється від нормального, використовувався непараметричний критерій Н. Крускала-Уолліса. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ [1, 2].

Результати дослідження та їх обговорення. Здійснено аналіз лабораторних показників гомеостазу та результатів лікування хворих з гіпертензивним внутрішньомозковим крововиливом у мозочок у гострому періоді. При оцінюванні результату захворювання 31 (50%) хворих були зараховані до групи зі сприятливим результатом (5 і 4 за ШВГ), 7 (11,3%) - з несприятливим результатом (3 за ШВГ) і 24 (38,7%) - з летальним кінцем (1 за ШВГ). Хворих із градацією 2 за ШВГ у дослідженні не було. Результати лабораторних методів дослідження гомеостазу, які притаманні хворим з внутрішньомозковим крововиливом у мозочок, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Лабораторні показники гомеостазу в хворих з внутрішньомозковим крововиливом у мозочок (Mean; SD; Me)

Показники	Всі хворі	Розподіл хворих за результатом			P value	
		Сприятливий	Несприятливий	Летальний		
HGB, г/л	ч	153,1±17,5 (154,5)	152,9±14,1 (150)	154,0±23,8 (160)	153,0±24,8 (162)	0,994
	ж	146,8±14,2 (150,0)	144,9±18,1 (149)	151,3±14,1 (150)	147,5±10,9 (148)	0,756
RBC, 10 ¹² /л	ч	4,8±0,6 (4,8)	4,7±0,5 (4,6)	4,7±0,7 (4,8)	4,8±0,9 (5,2)	0,927
	ж	4,6±0,5 (4,5)	4,5±0,6 (4,6)	4,5±0,3 (4,5)	4,6±0,4 (4,6)	0,865
ESR, мм/годину	ч	9,4±6,3 (7,0)	9,9±6,7 (7,0)	7,3±3,1 (8,0)	9,0±7,4 (8,0)	0,854
	ж	11,7±7,6 (10,0)	14,5±8,6 (14,0)	11,3±11,9 (5,0)	8,8±4,0 (8,0)	0,326
WBC, 10 ⁹ /л		9,0±2,8 (8,0)	8,0±2,8 (7,2)	9,8±3,4 (9,3)	10,3±4,0 (10,2)	0,053
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л		7,0±0,6 (6,6)	6,2±2,5 (5,5)	8,0±3,2 (7,9)	8,2±2,8 (8,7)	0,045
Паличкоядерні, 10 ⁹ /л		0,95±0,75 (0,76)	0,82±0,70 (0,58)	1,06±0,92 (0,83)	1,20±0,75 (0,87)	0,152
Сегментоядерні, 10 ⁹ /л		6,10±2,32 (5,64)	5,42±2,06 (4,74)	6,92±2,40 (6,63)	7,02±2,51 (6,64)	0,072
Еозинофіли, 10 ⁹ /л		0,07±0,07 (0,06)	0,07±0,08 (0,06)	0,08±0,06 (0,09)	0,05±0,06 (0,03)	0,577
Базофіли, 10 ⁹ /л		0,01±0,03 (0)	0,01±0,04 (0)	0,01±0,03 (0)	0±0 (0)	0,570
Лімфоцити, 10 ⁹ /л		1,40±0,95 (1,18)	1,31±0,95 (1,15)	1,27±0,84 (0,75)	1,62±1,03 (1,47)	0,322
Моноцити, 10 ⁹ /л		0,35±0,24 (0,32)	0,34±0,26 (0,29)	0,43±0,29 (0,36)	0,35±0,16 (0,34)	0,611
Глюкоза, ммоль/л						
- загальні дані						
- із цукровим діабетом		7,4±3,8 (6,5)	6,8±2,8 (6,1)	7,1±1,5 (6,5)	8,5±5,4 (7,5)	0,327
- без цукрового діабету		14,7±6,4 (12,0)	14,4±1,5 (14,4)	10,0 (10,0)	16,0±8,5 (11,9)	0,267
Загальний білірубін за методом Сндрашика, мкмоль/л		6,4±1,7 (6,1)	6,3±2,0 (5,6)	6,6±0,9 (6,5)	6,5±1,3 (6,0)	0,622
Креатинін, мкмоль/л		16,2±6,5 (15,0)	16,1±8,1 (14,5)	19,7±6,9 (18,6)	15,3±3,0 (15,0)	0,197
Сечовина, ммоль/л		117,1±61,7 (111,7)	105,0±32,5 (109,0)	114,4±45,9 (108,7)	135,8±91,4 (114,0)	0,752
ПТІ, %		7,4±3,2 (6,6)	6,7±2,2 (6,4)	6,4±1,5 (6,2)	8,6±4,2 (7,4)	0,183
АЧР, секунди		92,4±12,3 (94,0)	91,5±10,7 (90)	91,6±15,4 (88)	94,1±13,9 (95)	0,549
Толерантність плазми до гепарину, хвилини		74,9±31,8 (62,5)	72,2±23,5 (61)	88,5±58,2 (66,5)	75,0±33,9 (62)	0,842
		12,1±2,5 (12,0)	12,4±2,5 (12)	11,6±1,1 (12)	11,8±2,9 (12)	0,638

Слід зазначити, що під час проведення порівняльної оцінки показників гомеостазу,

статистично значущі відмінності між групами виходу виявлені лише при оцінюванні абсолютної кількості нейтрофілів у периферичній крові ($p = 0,045$). Групові відмінності при оцінюванні інших показників, які представлені в таблиці 1, статистично не достовірні ($p > 0,05$).

Для пошуку логічних правил і закономірностей отримані дані були оброблені в системі WizWhy виробництва WizSoft. Щодо належності пацієнтів до групи зі сприятливим результатом найбільш значущі логічні правила представлені в таблиці 2. Статистично значущих правил, характерних для пацієнтів з несприятливим результатом та фатальним, не виявлено. Результати простого та множинного регресійного аналізу представлені в таблиці 3.

Таблиця 2

Фактори, характерні для сприятливого результату

Логічні правила	Вірогідність правила	Вірогідність помилки
Рівень сечовини крові від 3,20 до 4,50 ммоль/л, середній – 4,06	1,000	<0,01
Абсолютна кількість лімфоцитів у периферичній крові від 0,81 до 1,31 10^9 /л, середня – 1,10	0,889	<0,0001
Абсолютна кількість нейтрофілів у периферичній крові від 3,20 до 6,71 10^9 /л, середня – 4,81	0,741	< 0,001

Таким чином, в ході дослідження виявлений суворий зв'язок між найбільш високими показниками рівня сечовини крові, загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові та летальним кінцем. Зі сприятливим результатом корелювали найнижчі значення рівня сечовини крові, загальної кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів у периферичній крові, а також найнижчі показники в межах вікової норми рівня абсолютної кількості лімфоцитів. Між іншими показниками гомеостазу, які були визначені під час гематологічного дослідження периферичної крові, біохімічного аналізу крові та під час дослідження коагуляційного гомеостазу, і наслідками захворювання зв'язок не виявлений.

В джерелах інформації представлені результати досліджень, які пояснюють існування отриманих логічних правил та закономірностей. Так, більшість авторів у своїх роботах згадують про вплив лейкоцитів на кровообіг як у цілому, так і на кровообіг у судинах головного мозку. Науковці стверджують, що активовані нейтрофіли можуть порушувати функціонування мікроциркуляторного русла за рахунок підвищення проникності ендотелію, вивільнення вазоактивних продуктів, деформації та компресії капілярів внаслідок інтерстиціального набряку, викликаного активними формами кисню. Лейкоцити в умовах патології виявляють властивості адгезії та можуть стати причиною утруднення кровообігу в мікросудинах і навіть повної їх оклюзії. Адгезія лейкоцитів відбувається не тільки до стінок мікросудин, а й один до одного. Останнє веде до утворення великих лейкоцитарних конгломератів з поперечником близько 50 - 100 мкм і більше, які можуть частково або повністю закрити просвіт мікросудин. Крім зниження тканинної перфузії, активація лейкоцитів також призводить до пошкодження ендотелію через вивільнення цитотоксичних медіаторів: активних форм кисню, лізосомальних ферментів та протанодів [5].

В науковій літературі зустрічаються повідомлення і стосовно значимості сечовини крові в хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу. Дослідження рівня азоту сечовини в крові, який приблизно дорівнює половині (28/60 або 0,446) рівня сечовини крові, являється скринінговим тестом для виявлення порушення функції нирок. Навіть невеликі зміни функціонального стану нирок можуть призводити до значного збільшення вмісту азоту сечовини в крові, а саме, до уремії. Є роботи, в яких автори виділяють в хворих з уремією підвищену схильність до кровотечі, пов'язану з порушенням функції тромбоцитів [6]. Molshatzki et al. (2011) виявили, що в хворих з помірною або тяжкою формою

хронічного захворювання нирок розмір внутрішньомозкової гематоми в 2,3 рази більше ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок [7].

Таблиця 3

Залежність між деякими показниками гомеостазу та наслідками внутрішньомозкового крововиливу в мозочок у гострому періоді

Наслідки	Параметри	Логістичний регресійний аналіз					
		Простий			Множинний		
		ВШ	95% ДІ	p value	ВШ	95% ДІ	p value
5-4 за ШВГ	WBC, 10 ⁹ /л	0,130	0,025-0,680	0,016			
	Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	0,144	0,029-0,718	0,018	0,144	0,029-0,718	0,018
	Лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,712	0,266-1,908	0,500			
	Моноцити, 10 ⁹ /л	0,718	0,271-1,899	0,504			
	Глюкоза, ммоль/л	0,318	0,072-1,406	0,131			
	Загальний білірубін за методом Сндрашика, мкмоль/л	0,555	0,095-3,260	0,515			
	Креатинін, мкмоль/л	0,335	0,067-1,671	0,182			
	Сечовина, ммоль/л	0,281	0,060-1,317	0,107			
	ПТІ, %	0,421	0,012-15,024	0,636			
	АЧР, секунди	0,809	0,189-3,468	0,775			
	Толерантність плазми до гепарину, хвилини	3,891	0,282-53,660	0,310			
1 за ШВГ	WBC, 10 ⁹ /л	5,438	1,071-27,616	0,041	5,553	1,033-29,851	0,046
	Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	5,258	0,945-29,244	0,058			
	Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,850	0,621-5,510	0,269			
	Моноцити, 10 ⁹ /л	1,200	0,414-3,483	0,737			
	Глюкоза, ммоль/л	3,051	0,687-13,551	0,142			
	Загальний білірубін за методом Сндрашика, мкмоль/л	0,596	0,094-3,774	0,582			
	Креатинін, мкмоль/л	3,225	0,624-16,669	0,162			
	Сечовина, ммоль/л	5,838	1,118-30,486	0,036			
	ПТІ, %	3,576	0,072-178,056	0,523			
	АЧР, секунди	0,909	0,199-4,145	0,902			
	Толерантність плазми до гепарину, хвилини	0,291	0,020-4,268	0,368			

В джерелах інформації згадують а кож про екстрауренальні причини підвищення рівня сечовини крові, які можна пов'язати з тяжкістю перебігу та результатом захворювання. Так, одним з найважливіших факторів, що сприяє збільшенню вмісту азоту сечовини в крові, є дегідратація. Добре відомо, що пацієнти з гострим інсультом схильні до високого ризику зневоднення. Основними причинами дегідратації у таких хворих являються низький рівень свідомості, дисфагія та рухові розлади. Відомі роботи, в яких дослідники пов'язують дегідратацію з високою летальністю та незадовільним результатом у хворих з ішемічним інсультом [8]. На думку Bhataietal (2015) найпростішим та недорогим методом виявлення зневоднення, який може бути виконаний в умовах будь-якого відділення невідкладної

допомоги, є використання рутинних біомаркерів, а саме, обчислення відношення азоту сечовини до креатиніну. Науковці зазначають, що рання ідентифікація хворих з дегідратацією та негайне призначення внутрішньовенного введення рідини відіграють вирішальну роль в запобіганні прогресуючого погіршення неврологічної симптоматики в хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу [9]. Таким чином, можна з упевненістю сказати, що рівень сечовини в крові має велике значення для прогнозу перебігу та результату внутрішньомозкового крововиливу у мозочок, незважаючи на причини його підвищення – ренальні (ниркові) або екстраренальні (позаниркові).

Чимало дослідників акцентують увагу на значенні лімфоцитів при вторинному ураженні головного мозку після ішемії, але, на противагу цьому, мало що відомо про роль клітин адаптивної імунної системи в хворих з внутрішньомозковим крововиливом. Так автори стверджують, що під час ішемії відбувається інфільтрація ураженої ділянки мозку основними підтипами лімфоцитів, збільшення кількості яких сприяє подальшому ішемічному ураженню. Підтримують зазначену вище думку і інші дослідники, які запевняють, що миші, позбавлені лімфоцитів, захищені від ішемічного ушкодження. Але, у той час, як імунна система бере участь в ураженні мозкової тканини, головний мозок через вегетативну нервову систему спричиняє потужну імунодепресивну дію, яка призводить до приєднання фатальних інτερкурентних інфекцій та, як наслідок, летальному результату [10]. У нашому дослідженні абсолютна кількість лімфоцитів в периферичній крові, яка наближається до нижньої межі вікової норми, суворо корелювала зі сприятливим результатом. Тому, спираючись на результати власного дослідження та висновки авторів зазначених вище наукових праць, можна зробити припущення, що лімфоцити відіграють захисну роль в хворих з внутрішньомозковим крововиливом в мозочок лише за визначених умов та при певній абсолютній кількості в периферичній крові.

Висновки:

1. Гіпертензивний крововилив у мозочок є важким життєво загрозливим захворюванням з високою летальністю.
2. Для внутрішньомозкового крововиливу в мозочок у гострому періоді характерні вірогідні зміни показників гомеостазу, які тісно пов'язані з тяжкістю перебігу та результатом захворювання.
3. В ході дослідження виявлений достовірний зв'язок між рівнем сечовини крові, загальною кількістю лейкоцитів, абсолютною кількістю нейтрофілів, лімфоцитів у периферичній крові та наслідками спонтанного внутрішньомозкового крововиливу в мозочок у гострому періоді.

Література/References:

1. Hyperglycemia as a predictor on poor outcome at discharge on patients with acute spontaneous cerebellar hemorrhage / Y.T. Wu, T.Y. Li, S.C. Lu, L.C. Chen, H.Y. Chu, S.L. Chiang, S.T. Chang // *Cerebellum*. – 2012. – V11, N2. – P.543 - 548.
2. Platelet count and early outcome on patients with spontaneous cerebellar hemorrhage: a retrospective study / C. Y. Lin, C. Y. Chang, C. H. Sun, T. Y. Li, L. C. Chen, S. T. Chang, Y. T. Wu // *PLoSOne*. – 2015. - V10, N3.– e0119109.
3. The Predictor of Mortality within Six-Months in Patients with Spontaneous Cerebellar Hemorrhage: A Retrospective Study / C.Y.Chang, C.Y.Lin, L.C.Chen, C.H.Sun, T.Y.Li, T.H.Tsai, S.T.Chang, Y.T.Wu // *PLoS One*. – 2015. - V10, N7. - e0132975.
4. Relationships among hematoma diameter, location categorized by vascular territory, and 1-Year outcome in patients with cerebellar haemorrhage / H. Matsukawa, M. Shinoda, M. Fujii, O. Takahashi, D. Yamamoto, A. Murakata, R. Ishikawa // *World neurosurgery*. – 2011. – V77, N3-4. - P. 507-511.
5. Mazzoni M. C. Mechanisms and consequences of cell activation in the microcirculation / M. C. Mazzoni, G.W. Schmid-Schonbein Mazzoni // *Cardiovasc. Res*. – 1996. - V32, N4. – P.709-719.
6. Lau W.L. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms / W.L. Lau, B.N. Huisa, M. Fisher // *Transl Stroke Res*. – 2016. - [Epuba head on print].
7. Chronic kidney disease on patients with acute intracerebral hemorrhage: association with large hematoma volume and poor outcome / N. Molshatzki, D. Orion, R. Tsabari, Y.

Schwammenthal, O. Merzeliak, M. Toashi, D. Tanne // *Cerebrovasc Dis.* – 2011. - V31, N3. – P. 271 – 277.

8. Rowat A. Dehydration in hospital-admitted stroke patients: Detection, frequency, and association / A. Rowat, C. Graham, M. Dennis // *Stroke.* – 2012. - V43, N3. – P. 857-859.

9. Predictors on early neurological deterioration on patients with acute ischaemic stroke with special reference to blood ureanitrogen (BUN)/creatinine ratio & urine specific gravity / K. Bhatia, S. Mohanty, B.K. Tripathy, B. Gupta, M.K. Mittal // *Indian J Med Res.* – 2015. – V.141, N3. - P. 299-307.

10. Iadecola C. The immunology on stroke: from mechanisms to translation // C.Iadecola, J.Anrather // *Nat Med.* – 2011. - V17, N7. – P. 796-808.

Работа поступила в редакцию 25.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.3 ± 616.24 - 002.5 - 06

О. А. Задорожний, Н. М. Рожковська

ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ, ОБТЯЖЕНИМ ЗАЛЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ

Одеський національний медичний університет

Summary. Zadorozhnyy A. A., Rozhkovskaya N. M. **WAYS TO REDUCE THE OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS, HOBbled BY IRON-DEFICIENCY ANEMIA.** The paper evaluated the effectiveness of therapeutic and preventive measures aimed at reducing disorders of the fetoplacental complex in pregnant women with pulmonary tuberculosis, hobbled by iron deficiency anemia. 120 patients randomized into two groups: pregnant women who received the proposed treatment and preventive measures (iron (II) sulfate hydrate, the drug L-arginine, vaginal tablets containing dequalinium chloride) and pregnant women treated in the traditional scheme. The complex treatment, which compared to the standard enhances hematopoiesis, increases the level of serum iron and ferritin, improves fetal biophysical profile reduces the manifestations of metabolic acidosis, placental dysfunction, distress syndrome and fetal growth retardation, the threat of termination of pregnancy and preeclampsia, preterm delivery, incoordination labor, abnormal blood loss, which leads to a decrease in perinatal pathology.

Key words: pregnancy, tuberculosis, anemia, fetoplacental complex, placental dysfunction.

Реферат. Задорожний А. А., Рожковская Н. Н. **ПУТИ СНИЖЕНИЯ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ОТЯГОЩЕННЫМ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ.** Проведена оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение нарушений функции фетоплацентарного комплекса у беременных с туберкулезом легких, отягощенным железомдефицитной анемией. 120 пациенток рандомизированы на две группы: беременные, которые получали предложенные лечебно-профилактические мероприятия (железа (II) сульфатагидрат, препарат L-аргинин,

вагинальні таблетки, що містять деквалінію хлориду) і вагітні, що отримували традиційне лікування. Розроблено терапевтичний комплекс, який порівняно зі стандартним, посилює гемопоез, підвищує рівень сироваткового заліза та феритину, покращує показники біофізичного профілю плода, зменшує прояви метаболічного ацидозу, дисфункцію плаценти, дистрес-синдром та задержку росту плода, загрозу преривання вагітності та преєклампсію, преждевременно народження, дискоординацію родової діяльності, патологічну кровопотерю, що призводить до зниження перинатальної патології.

Ключові слова: вагітність, туберкульоз легень, анемія, фетоплацентарний комплекс, дисфункція плаценти.

Реферат. Задорожний О. А., Рожковська Н. М. **ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ, ОБТЯЖЕНИМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ.** У роботі оцінено ефективність лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження порушень функцій фетоплацентарного комплексу у вагітних з туберкульозом легень, обтяженим залізодефіцитною анемією. 120 пацієнток рандомізовані на дві групи: вагітні, які отримували запропоновані лікувально-профілактичні заходи (заліза (II) сульфату гідрат, препарат L-аргініну, вагінальні таблетки, які містять деквалінію хлориду) і вагітні, що отримували лікування за традиційною схемою. Розроблений комплекс терапії порівняно зі стандартним посилює гемопоез, підвищує рівень сироваткового заліза та феритину, покращує показники біофізичного профілю плода; зменшує прояви метаболічного ацидозу, дисфункції плаценти, дистрес-синдрому та затримки росту плода, загрозу преривання вагітності та преєклампсії, передчасні пологи, дискоординацію пологової діяльності, патологічну крововтрату, що призводить до зниження перинатальної патології.

Ключові слова: вагітність, туберкульоз легень, анемія, фетоплацентарний комплекс, дисфункція плаценти, терапія.

Проблема туберкульозу легень (ТБЛ) за своєю вагомістю є однією з найважливіших причин материнської та перинатальної захворюваності та смертності [1-3]. Це пов'язано з ростом захворюваності в усіх країнах світу, у тому числі в Україні, резистентністю до медикаментозних препаратів, появою тяжких форм туберкульозу, які часто мають несприятливі наслідки [4, 7-9]. У вагітних з туберкульозом збільшується частота такого ускладнення вагітності, як залізодефіцитна анемія (ЗДА). За даними ВООЗ (2010) у регіонах з високою материнською смертністю анемія виявлена у кожній третій вагітній [5-6]. Поєднання ТБЛ та ЗДА при вагітності збільшує ризик для матері і плода (дисфункція плаценти, дистрес-синдром та затримка розвитку плода виникає у 50-85 % випадків) [7-9].

Мета дослідження. Оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на покращення материнських і перинатальних наслідків вагітних з туберкульозом легень, обтяженим залізо-дефіцитною анемією.

Матеріал та методи дослідження

Перспективно було обстежено 120 вагітних, серед яких 60 жінок із ЗДА (група I), 60 – із ТБЛ, обтяженим ЗДА (група II), і 30 умовно соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група КІІ). Пацієнтки групи II були рандомізовані на дві групи: пацієнтки, які отримували запропоновані лікувально-профілактичні заходи (основна група ІА) і вагітні, що отримували лікування за традиційною схемою (група порівняння ІБ).

Усім пацієнткам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, дана оцінка загального стану матері та фето-плацентарного комплексу (ФПК) (ультразвукове дослідження (УЗД), кардіотокографія, оцінка біофізичного профілю плода (БПІ)) та еритроциту (загальний аналіз крові, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, середнє насичення гемоглобіном еритроцита, рівень сироваткового заліза, загальної (ЗЗЗС) та латентної залізов'язуючої здібності сироватки (ЛЗЗС) крові, вміст феритину).

З метою ідентифікації *M.tuberculosis* у мокроті застосовували методику Ціль-Нільсена з наступною бактеріоскопією препаратів масляною імерсією (імерсійний об'єктив 100^x).

Визначали гормональні показники стану ФПК – рівень естріолу (Е₃) та

плацентарного лактогену(ПЛ) імуноферментним аналізом (ІФА) тест-системами фірми "Novo-Тес" (Німеччина); концентрацію прогестерону (ПР) та кортизолу (КР) – ІФА наборами фірми "Алькор-біо" (Росія).

Оцінювали показники кислотно-лужного стану (КЛС) крові матері, до складу яких входили: концентрація водневих іонів (рН), парціальна напруга кисню (рО₂), парціальна напруга вуглекислого газу (рСО₂), надлишок або дефіцит основ(ВЕ) іон-селективним методом на мікроаналізаторі «Кверти Мед» ЕЦ-60 Е (Росія).

Стан немовлят оцінювали спільно з неонатологом за 10-ти бальною шкалою ApgarV. на 1-й та 5-й хв. після народження.

Для статистичної обробки цифрового матеріалу використана спеціальна комп'ютерна програма Statistica 10.0 (Stat.Soft.Inc, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи велику кількість гестаційних та перинатальних ускладнень у жінок з ТБЛ, обтяженим ЗДА, нами запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів, направлений на відновлення стану еритрону, КЛС, мікроциркуляції та нормалізації складу мікробіоти піхви.

В комплексному лікуванні вагітних з ТБЛ, обтяженим ЗДА, наряду з традиційною терапією, використовували препарат L-аргініну - амінокислоту, яка відноситься до класу умовно незамінних, має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, цитопротекторну, дезінтоксикаційну дію.

Для лікування ЗДА, крім раціонального харчування застосовували заліза (II) сульфату гідрат у сполученні з фолієвою та аскорбіновою кислотою, з урахуванням їх впливу на еритропоез та підвищення біодоступності заліза. При ЗДА середнього ступеня, призначали насичуючу залізом терапію – заліза (II) сульфату гідрат перорально до 300 мг/добу не менше, ніж 4 тижні. Здійснювали контроль за приростом гемоглобіну на 21-у добу, який повинен становити не менше ніж 7-8 г/л за тиждень. В разі відновлення гематологічних показників продовжували корекцію ще 3 місяці.

Для корекції мікрофлори піхви застосовували вагінальні таблетки, які вміщують деквалінію хлориду 10 мг, по 1 вагінальній таблетці 1 раз на добу протягом 6 днів.

Частота ускладнень у обстежених вагітних II групи після комплексного лікування була нижче, ніж після застосування традиційної терапії. Наприклад, прояви ЗДА після комплексної терапії у пацієнок II А групи при ЗДА тяжкого ступеня залишились тільки у 6,7 % жінок та у 16,7 % пацієнок після традиційного курсу, що у 2,5 рази більше.

Показники КЛС крові при проведенні розроблених лікувально-профілактичних заходів у другому триместрі гестації не тільки відрізнялись від показників вихідного рівня, але й досягали нормальних значень, а після традиційної терапії такі важливі показники наявності метаболічного ацидозу, як рСО₂ та ВЕ крові суттєво відрізнялись від результатів жінок після комплексного лікування, не досягали контрольного рівня, а середньостатистичний рівень ВЕ ще і не відрізнявся від вихідного рівня (р>0,05). У хворих групи ПА у другому триместрі гестації збільшилася напруга рО₂ крові до 76,40±1,19 мм рт.ст. (вихідний рівень – 51,67±1,16 мм рт.ст., р<0,05) і не відрізнялась від значень здорових вагітних – (80,10±1,34 мм рт.ст., р>0,05). Суттєво знизилась напруга рСО₂ з (66,34±1,52 до 51,50±1,29 мм рт.ст., р<0,05) і досягала показників групи КП (48,72±1,64 мм рт.ст., р>0,05). Також, у осіб групи ПА зменшився дефіцит ВЕ крові від (- 5,0±0,12) до (- 3,40±0,17) ммоль/л (р<0,05), який теж досягав контрольних значень – (- 3,20±0,12 ммоль/л), (р>0,05).

Показники КЛС крові жінок групи ПА у III триместрі гестації приходили до нормальних значень, у той час як у осіб групи ПБ не нормалізувались рівні рО₂, рСО₂ та ВЕ крові, крім того ВЕ не відрізнявся і від вихідного рівня, що свідчило за наявність метаболічного ацидозу.

У першій половині вагітності ознаки дисфункції плаценти залишились тільки у 13,3% пацієнок групи ПБ і не виявлені у жодної хворої групи ПА (р<0,05). В другій половині вагітності залишки прояву дисфункції плаценти констатували у 6,7% пацієнок групи ПА та у 20,0% жінок групи ПБ групи (р<0,05), тобто в 3,0 рази більше.

Проведення розроблених лікувально-профілактичних заходів у цього контингенту вагітних привело порівняно з традиційними лікувально-профілактичними заходами до вірогідного підвищення сумарного показника БПП (8,56±0,27 проти 6,84±0,28 бала); зменшення порушень кровотоку маткових та спіральних артерій у 2 рази; зниження

персистенції у вагінальній мікробіоті умовно-патогенних мікроорганізмів в діагностично-значимій кількості.

Внаслідок проведених лікувально-профілактичних заходів збільшилась частота своєчасних пологів (86,7 проти 76,7%); знизилася частота дистрес-синдрому плода; середня післяпологова кровотрата (235,0±20,0 проти 385,0±23,0 мл) та число випадків післяпологової анемії (6,7% проти 16,7%).

В групі ПА народилось 86,7% доношених немовлят, тоді як в групі ПБ – 76,7%. Асфіксія новонароджених виявлена у трьох дітей від матерів групи ПБ з інфільтративною та дисемінованою формами ТБЛ та ЗДА II ступеня.

Ранній неонатальний період відмічений без ускладнень у (78,1±6,6)% новонароджених від матерів групи ПА та у (67,8±8,4)% новонароджених від жінок групи ПБ ($p < 0,05$). У обстежених новонароджених від жінок ПА групи ускладнення виявлені у (21,9±6,6)% та в групі ПБ у (32,2±8,4)% немовлят, відповідно. У той же час, достовірної різниці в кількості ускладнень у ранньому неонатальному періоді у здорових новонароджених та у дітей від матерів, які одержували курс комплексної терапії, не відмічали ($p > 0,05$).

Таким чином, застосування розробленої комплексної схеми лікувально-профілактичних заходів у вагітних з ТБЛ, обтяженим ЗДА, приводить до зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень, може бути рекомендованим в широку клінічну практику.

Висновки

Розроблений комплекс терапії порівняно зі стандартним посилює гемопоез, підвищує рівень сироваткового заліза та феритину, покращує показники біофізичного профілю плода (до 8,56±0,27 балів); зменшує прояви метаболічного ацидозу, дисфункції плаценти, дистрес-синдрому плода в 1,5 рази, патологічної кровотрати в 2,5 рази, що призводить до зниження перинатальної патології в 1,5 рази.

Література:

1. Задорожний В. А. Профілактика та терапія ускладнень перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у вагітних із туберкульозом легень / Задорожний В. А., Голубенко М. Ю., Задорожний О. А. // Зб. наук. праць Асоц. акуш.-гінек. України.- Київ: Інтермед, 2008. - С. 575-577.
2. Запорожан В. М. Репродуктивне здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / Запорожан В. М., Польова С. П., Бажора Ю. І. // Журн. Акад. мед. наук України. - 2007. - Т. 13. - № 4. - С. 734-742.
3. Гошовська А. В. Прогноз виникнення розвитку плацентарної дисфункції та певних ускладнень під час вагітності та пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень шляхом обрахунку довірчих інтервалів відсотку / Гошовська А. В., Польова С. П., Гошовський В. М. // Зб. наук. праць Асоц. акуш.-гінек. України.- К.: Інтермед, 2011.- С. 198 - 200.
4. Мельник В. М. Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні / Мельник В. М., Новожилова І. О., Матусевич В. Г. // Укр. мед. часопис.- 2013.- N 5 (97-IX/X).- С. 43 - 45.
5. Овчинникова О. В. ЖДА у беременных: Новые подходы и лечение / О. В. Овчинникова, О. В. Мерцалова, М. И. Антонова // Международный медицинский журнал. - 2010. - Т. 16. - № 3 (63).- С. 56 - 63.
6. Рожковська Н. М. Клініко-морфологічні характеристики фетоплацентарного комплексу у вагітних із залізодефіцитною анемією на тлі хронічної урогенітальної інфекції / Рожковська Н. М., О. О. Садовнича // Досягнення біології та медицини. - 2014. - № 1 (23). - С. 58 - 61.
7. Фещенко Ю. І. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, Й. Б. Бялик // Укр. хіміотерапевт. журн.- 2010.- № 2. - С. 33 - 37.
8. Zignol M. Global incidence on multidrug - resistant tuberculosis / M. Zignol, M. S. Hosseini, A. Wright // S. Infect. Dis. - 2006. - Vol. 194 - P. 479-485.

9. WHO. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing. – Geneva: WHO / HTM / TB. – 2006. – 362 p.

References:

1. Zadorozhniy V.A. Prophylaxis and therapy of pregnancy course complications, labours, fetus's and new-borns in pregnant with tuberculosis // Collection of scientific works of Ukrainian association of obstetricians and gynecologists.- Kiyev.- Intermed.- 2008. – P. 575-577 (Ukr.).
2. Zaporozhan V. N., Poliova S. P., Bazhora Yu. I. Women's reproductive health at the epidemics of tuberculosis // J. Ukr. Academy Med. Sciences.- 2007. – Vol. 13. - № 4. – P. 734-742 (Ukr.).
3. Goshovska A. B., Poliova S. P., Goshovsky B. M. Prognosis of appearance of placenta dysfunction and certain complications at pregnancy and labours in women with tuberculosis //Collection of scientific works of Ukrainian association of obstetricians and gynecologists.- Kiyev.- Intermed.- 2008. – P. 198-200 (Ukr.).
4. Melnick B. M., Novozhylova I. O., Matusевич V. G. Chemistry-resistant tuberculosis: state of the problem in Ukraine // Ukr. Med. Herald. - 2013.- N 5 (97-IX/X).- P. 43-45 (Ukr.).
5. Ovchinnikova O. B. Iron anemia in pregnant: New approaches and treatment //Int. Med J. – 2010. – Vol. 16. - № 3 (63).- P. 56-63 (Rus.).
6. Rozhkovska N. N., Sadovnichaya O. O. Clinical and morphological characteristics of the placenta in pregnant women with iron deficiency anemia with chronic urogenital infection // Achievements Biology Medicine. - 2014. - № 1 (23). - P. 58-61 (Ukr.).
7. Fetschenko Yu. I., Cherenko S. O., Bialyck I. B. Efficacy of in-patient unit treatment of patients with chemistry-resistant tuberculosis at the final stage of intensive chemotherapy //Ukr. Chemiotherap. J.- 2010.- № 2. – P. 33-37 (Ukr.).
8. Zignol M., Hosseini M.S., Wright A. Global incidence on multi-drug – resistant tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194 - P. 479 - 485.
9. WHO. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing. – Geneva: WHO / HTM / TB. – 2006. – 362 p.

Работа поступила в редакцию 28.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

А. Н. Дубинина

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МИТОКСАНТРОНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНАЛЬНО-НАИВНЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Харьковский национальный медицинский университет
КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И.Шаповала»

Summary. Dubinina A. N. **SIDE EFFECTS AND TOXICITY OF COMBINED CHEMOHORMONAL THERAPY ON THE GROUND OF MITOXANTRONE IN PATIENTS WITH METASTATIC HORMONE-NAIVE PROSTATE CANCER.**- *Kharkiv National Medical University, МНУ; " V. I. Shapovalov Regional Center of Urology and Nephrology "*, e-mail: torak@list.ru. The objective: to study toxic effects of combined chemohormonal therapy on the ground of mitoxantrone in patients (n=96) with metastatic hormone-naive prostate cancer. The patients under examination were divided into two groups: I – the group of combined therapy which included treatment with mitoxantrone at the background of androgen deprivation (n = 36) and II - group where only androgen deprivation therapy (n = 60) was used. Adverse effects occurred significantly more frequently in chemohormonal therapy group (15 (78.9%) compared with 1 (5.3%) in the second group, at that 19 parameters were studied (p <0.014). The effects mentioned were connected with toxicity of mitoxantrone. At the same time, the incidence of side effects that limit the life activity of patients (3-4 scale) was relatively small and mainly concerned neutropenia (36.2%), febrile neutropenia (11.1%) and anemia (8.3%). Cardiac toxicity of 1-2 gradation does not exceed 13.8%.

According to the discriminative analysis the feeling of hot flushes (p <0,001; f = 22,52) and sensory neuropathy (p <0,003; f = 13,35) were of the greatest prognostic value among the side effects studied. Combined modality therapy on the ground of mitoxantrone had a low incidence of side effects (gradation 3-4).

Key words: metastatic hormone-naive prostate cancer, chemo-hormonal therapy, androgen deprivation therapy, mitoxantrone, side effects of chemotherapy

Реферат. Дубинина А. Н. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МИТОКСАНТРОНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНАЛЬНО-НАИВНЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ.** Работа посвящена изучению токсических эффектов комбинированной химиогормональной терапии на основе митоксантрона у 96 пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком простаты, которые были разделены на две группы: I - группа комбинированной терапии, включавшей лечение митоксантроном на фоне андрогенной депривации (n=36) и II - группа только андрогенной депривационной терапии (n=60). Побочные эффекты достоверно чаще имели место в группе химиогормональной терапии (15 (78,9%) по сравнению с 1 (5,3%) из 19 исследованных параметров; p<0,014), что было связано с токсичностью митоксантрона. Но, частота побочных эффектов, ограничивающих жизненную активность больных (градация 3-4), была относительно небольшой и в основном касалась нейтропении (36,2%), фебрильной нейтропении (11,1%) и анемии (8,3%). Частота кардиологической токсичности градации 1-2 не превышала 13,8%. В соответствии с данными дискриминантного анализа среди исследованных побочных эффектов наибольшее прогностическое значение в отношении общей выживаемости имели два фактора: ощущение приливов (p<0,001; F=22,52) и

сенсорная нейропатия ($p < 0,003$; $F = 13,35$). Комбинированная химиогормональная терапия на основе митоксантрона продемонстрировала низкую частоту побочных эффектов градации 3-4.

Ключевые слова: метастатический гормоно-наивный рак простаты, химиогормонотерапия, андрогенная депривационная терапия, митоксантрон, побочные явления химиотерапии

Реферат. Дубініна А. Н. **ПОБІЧНА ДІЯ І ТОКСИЧНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ХІМІОГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ МІТОКСАНТРОНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАСТАТИЧНИМ ГОРМОНАЛЬНИМ-НАЇВНИМ РАКОМ ПРОСТАТИ.** Робота присвячена вивченню токсичних ефектів комбінованої хіміогормональної терапії на основі митоксантрону у 96 пацієнтів з метастатичним гормонально-наївним раком простати, які були розділені на дві групи: I - група комбінованої терапії, яка включала лікування митоксантроном на тлі андрогенної депривації ($n = 36$) і II - група тільки андрогенної деприваційної терапії ($n = 60$). Побічні ефекти достовірно частіше мали місце в групі хіміогормональної терапії (15 (78,9%) в порівнянні з 1 (5,3%) з 19 досліджених параметрів; $p < 0,014$), що було пов'язано з токсичністю митоксантрону. Але частота побічних ефектів, які обмежують життєву активність хворих (градация 3-4), була відносно невеликою і в основному стосувалася нейтропенії (36,2%), фебрильної нейтропенії (11,1%) і анемії (8,3%). Частота кардіологічної токсичності градация 1-2 не перевищувала 13,8%. Відповідно до даних дискримінантного аналізу серед досліджених побічних ефектів найбільше прогностичне значення щодо загальної виживаності мали два фактори: відчуття припливів ($p < 0,001$; $F = 22,52$) і сенсорна нейропатія ($p < 0,003$; $F = 13,35$). Комбінована хіміогормональна терапія на основі митоксантрону продемонструвала низьку частоту побічних ефектів градация 3-4.

Ключові слова: метастатичний гормоно-наївний рак простати, хіміогормонотерапія, андрогенна деприваційна терапія, митоксантрон, побічні явища хіміотерапії

Основой терапии метастатического кастрационно-наивного рака простаты является андрогенная депривация (АДТ) в виде хирургической или медикаментозной кастрации. Однако, длительность ответа на АДТ при метастатической болезни не высока из-за быстрого развития гормональной резистентности рака. В подавляющем большинстве случаев у больных отмечается прогрессия рака в течение 1-3 лет, не смотря на проводимое лечение [1].

В настоящее время доказано, что развитие кастрационной резистентности может быть опосредовано множеством механизмов, которые связаны со специфическими эффектами гормональной терапии [2]. Андрогенная депривация индуцирует клональную селекцию с последующим ростом андроген-независимых клеточных клонов [3]. Поэтому гормонально-чувствительный рак простаты следует рассматривать, как гетерогенное заболевание, которое характеризуется сосуществованием как андроген-позитивных, так и андроген-негативных опухолевых клеток.

В данном контексте, пациенты с гормонально-чувствительным раком простаты могут иметь потенциальное преимущество от сочетания химиотерапии с эндокринной терапией, что будет способствовать ранней блокаде андроген-негативных клеточных клонов и задержит развитие гормональной резистентности рака. Это направление сейчас активно исследуется [4-6].

Но, необходимо учитывать, что лечебный эффект химиотерапии, может сопровождаться потенциальными побочными явлениями. При использовании митоксантрона кардиотоксичность является наиболее серьезным из них, так как лечение данным препаратом в отдельных случаях может приводить к кардиомиопатии, уменьшению фракции выброса левого желудочка и необратимой сердечной недостаточности [7]. Другие потенциальные побочные эффекты включают миелосупрессию, анемию и токсические изменения печени. Большинство клинических исследований, включающих использование митоксантрона по различным показаниям, описывают низкий уровень побочных эффектов, однако, в некоторых работах выявлена высокая частота осложнений, в частности, субклинических кардиальных побочных эффектов [8-10].

В данной работе представлен анализ частоты и выраженности побочных эффектов митоксантрона у пациентов с метастатическим гормоно-наивным раком простаты, которые получали комбинированную химиогормональную терапию на основе митоксантрона

Материал и методы

Материалом исследования являлись данные 96 пациентов с метастатическим гормоно-наивным раком простаты, находившихся на обследовании и лечении в стационарах КУОЗ «ОКЦУН им.В.И.Шаповала» г. Харькова с 2010 по 2015 гг. Все больные были разделены на две группы: I - группа комбинированной терапии, включавшей лечение митоксантроном на фоне андрогенной депривации (n=36) и II - группа только андрогенной депривационной терапии (n=60). Все больные относились к группе гормоно-наивного рака, так как предварительно не получали какой-либо андрогенной депривационной терапии и ответ на нее не был известен.

Больным первой группы проводилось противоопухолевое лечение по схеме: митоксантрон (12 мг/м² 1 раз в 21 день внутривенно)/преднизолон 5 мг/сут + андрогенная депривация. Каждому пациенту было проведено 6 курсов химиотерапии. Андрогенную депривационную терапию выполняли с помощью 2-сторонней орхэктомии или аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ).

Пациенты обеих групп имели сходные характеристики по всем основным параметрам, включая возраст, выраженность симптомов, вид и частоту сопутствующих заболеваний, статус по шкале ECOG, T-стадию опухоли, объем и частоту отдаленных и региональных метастазов, суммарный балл Глисона и значения общего ПСА. Характеристики побочных эффектов лечения были сравнены в обеих группах.

Оценку токсичности химиопрепарата проводили по шкале NCIC-CTC 4.0, согласно которой в процессе лечения фиксировались все побочные эффекты с определением степени их выраженности.

Миелосупрессия, анемия и печеночная токсичность оценивались по количеству нейтрофилов, гемоглобина, уровню повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ). Кардиотоксичность фиксировалась на основании снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В работу были включены пациенты с нормальными значениями лабораторных показателей (\geq нижней границы нормы для нейтрофилов и гемоглобина; \leq верхней границы нормы для АЛТ или АСТ) и ФВЛЖ ($\geq 50\%$).

Кардиологическую токсичность диагностировали на основании снижения фракции выброса левого желудочка менее 50% при исследовании в покое или при абсолютном снижении ФВЛЖ более, чем на 10% от исходного уровня.

При наличии выраженных побочных эффектов использовалась модификация дозировки митоксантрона. Уменьшение дозировки препарата проводили индивидуально для каждого пациента (до 10 или 8 мг/м²). Основным показанием к этому являлось наличие миелосупрессии (нейтропения, лейкопения, анемия и тромбоцитопения) градации 3 или 4. Редукцию дозы митоксантрона у части пациентов сочетали с увеличением интервала между введением препарата максимум на 2 недели. В случае значительного снижения уровня гемоглобина использовали гемотрансфузии и введение препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

У пациентов с выраженными проявлениями токсичности химиопрепарата проводили симптоматическую терапию, включавшую антиэметики при тяжелой тошноте и рвоте, антидиарейные, антигистаминные и антибактериальные препараты по показаниям.

Результаты

Среди всех 36 пациентов случаев прерывания химиотерапевтического лечения в связи с токсичностью препарата или в связи с побочными эффектами отмечено не было. Общая частота основных побочных явлений лечения у пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Побочные эффекты достоверно чаще имели место в группе химиогормональной терапии (15 (78,9%) по сравнению с 1 (5,3%) из 19 исследованных параметров в группе только гормонотерапии; $p < 0,014$), что в основном было связано с токсичностью митоксантрона.

Таблица 1

Общая частота побочных эффектов у пациентов обеих групп в течение 6 месяцев от момента начала лечения

	I группа (n=36)	II группа (n=60)	P
Снижение выброса левого желудочка	6 (16,7%)	2 (3,3%)	<0,028
Нейтропения	20 (55,6%)	2 (3,3%)	<0,001
Фебрильная нейтропения	5 (13,9%)	0 (0,0%)	<0,001
Анемия	29 (80,6%)	15 (25%)	<0,001
Тромбоцитопения	6 (16,7%)	3 (5%)	>0,062
Тошнота	16 (44,4%)	2 (3,3%)	<0,001
Рвота	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,013
Общая слабость	27 (75,0%)	15 (25%)	<0,001
Диаррея	12 (33,3%)	1 (1,7%)	<0,001
Запор	9 (25,0%)	4 (6,7%)	<0,037
Облысение	19 (52,8%)	0 (0,0%)	<0,001
Нарушения дыхания	7 (19,4%)	4 (6,7%)	>0,114
Сенсорная нейропатия	11 (30,6%)	5 (8,3%)	<0,020
Периферические отеки	12 (33,3%)	4 (6,7%)	<0,006
Изменения ногтей	14 (38,9%)	0 (0,0%)	<0,001
Стоматит	5 (13,9%)	0 (0,0%)	<0,023
Ощущения приливов	14 (38,9%)	39 (65,0%)	<0,015
Гинекомастия	2 (5,5%)	4 (6,7%)	>0,832
Повышение уровня АЛТ	10 (27,8%)	5 (8,3%)	<0,012
Повышение уровня АСТ	11 (30,6%)	6 (10,0%)	<0,012

Среди всего спектра побочных явлений мы обнаружили приоритеты группы химиомонотерапии только по одному параметру - ощущению приливов. Они встречались достоверно чаще во второй группе ($p < 0,015$). Таблица 2 демонстрирует градацию побочных эффектов у пациентов I группы.

Таблица 2

Характеристики градации побочных эффектов у пациентов из группы комбинированной химиогормональной терапии

	Градация 1-2	Градация 3-4	P
Снижение выброса левого желудочка	5 (13,9%)	0 (0%)	<0,023
Нейтропения	6 (16,7%)	14 (38,9%)	<0,039
Фебрильная нейтропения	1 (2,8%)	7 (19,4%)	<0,028
Анемия	26 (72,2%)	3 (8,3%)	<0,001
Тромбоцитопения	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,013
Тошнота	16 (44,4%)	0 (0,0%)	<0,001
Рвота	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,013
Общая слабость	24 (66,7%)	3 (8,3%)	<0,001
Диаррея	12 (33,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Запор	9 (25,0%)	0 (0,0%)	<0,002
Облысение	18 (50,0%)	1 (2,8%)	<0,001
Нарушения дыхания	7 (19,4%)	1 (2,8%)	<0,028
Сенсорная нейропатия	10 (27,8%)	1 (2,8%)	<0,004
Периферические отеки	12 (33,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Изменения ногтей	13 (36,1%)	1 (2,8%)	<0,001
Стоматит	5 (13,9%)	0 (0,0%)	<0,023
Ощущения приливов	13 (36,1%)	2 (5,6%)	<0,002
Гинекомастия	2 (5,5%)	0 (0,0%)	>0,158
Повышение уровня АЛТ	7 (19,4%)	1 (2,8%)	<0,028
Повышение уровня АСТ	8 (22,2%)	1 (2,8%)	<0,015

Частота побочных эффектов, ограничивающих жизненную активность больных (градация 3-4), была относительно небольшой и в основном касалась нейтропении (36,2%), фебрильной нейтропении (11,1%) и анемии (8,3%) (Табл.3).

Таблица 3

Зависимость общей выживаемости пациентов из группы химиогормональной терапии от характера побочных эффектов

Исследованные признаки	Частота клинических признаков в группе выживших к 36 месяцу наблюдения (n=25)	Частота клинических признаков в группе умерших к 36 месяцу наблюдения (n=11)	Достоверность отличий частоты клинических признаков между группами
Нейтропения	3 (12,0%)	3 (27,3%)	>0,265
Тошнота	9 (36,0%)	7 (63,6%)	>0,134
Диаррея	1 (2,8%)	7 (19,4%)	>0,210
Облысение	26 (72,2%)	3 (8,3%)	>0,080
Сенсорная нейропатия	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,003
Изменения ногтей	16 (44,4%)	0 (0,0%)	>0,137
Ощущения приливов	6 (16,7%)	0 (0,0%)	<0,001
Повышение уровня АЛТ	24 (66,7%)	3 (8,3%)	>0,098
Повышение уровня АСТ	12 (33,3%)	0 (0,0%)	>0,184

Тем не менее, пропорция пациентов с тяжелыми побочными эффектами, включающими нейтропению и фебрильную нейтропению, была достоверно больше пропорции больных с градацией побочных эффектов 1-2 ($p < 0,039$ и $< 0,028$ соответственно). У одного пациента отмечались нарушения дыхания, еще у одного больного имела место выраженная сенсорная нейропатия, что потребовало снижения дозировки митоксантрона и увеличения интервала между введениями препарата.

Хотя ощущения приливов гораздо чаще беспокоили пациентов из группы только гормональной терапии, значительное ухудшение самочувствия из-за этого осложнения было зафиксировано у 2 (5,6%) больных из группы комбинированной терапии. Но, процент выраженных приливов (градация 3) был объективно выше во второй группе (11,7% по сравнению с 5,6%, $p < 0,043$). В нашей работе не было выявлено каких-либо инфекционных осложнений, а также выраженных гастроинтестинальных побочных эффектов.

Обращает на себя внимание невысокая частота кардиологической токсичности - 5 из 36 пациентов (13,8%). У всех 5 больных развилось умеренное снижение объема выброса левого желудочка (градация 2). В четырех наблюдениях пациенты не отмечали каких-либо симптомов сердечной недостаточности. У одного пациента имела место умеренная одышка, которая требовала медикаментозной коррекции. Однако уже при следующем обследовании показатели ФВЛЖ имели нормальные значения у всех больных.

Мы также исследовали прогностическое значение некоторых побочных эффектов в отношении общей выживаемости пациентов первой группы. При этом было обнаружено, что достоверное прогностическое значение имели только такие параметры, как ощущение приливов и сенсорная нейропатия.

График 1 демонстрирует соотношение дискриминантного межгруппового коэффициента этих двух признаков у пациентов из группы химиогормональной терапии.

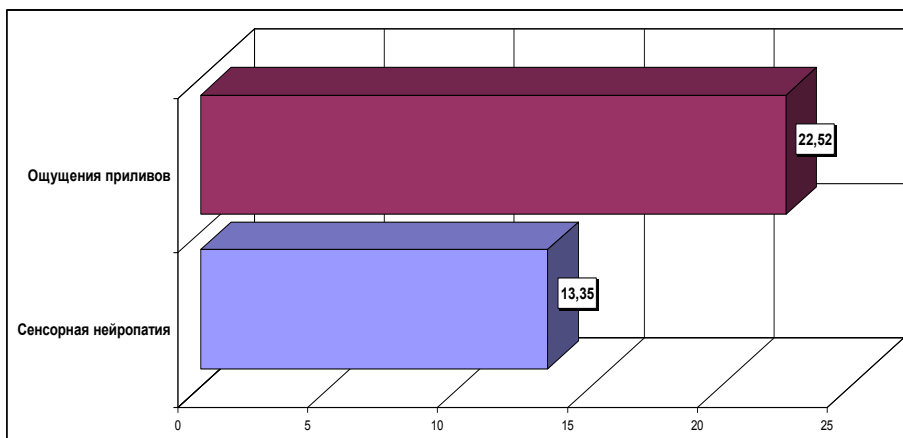


График 1. Соотношение дискриминантного межгруппового коэффициента двух основных признаков у пациентов из группы химиогормональной терапии.

На основании этих результатов был создан дискриминантный алгоритм прогнозирования высокой степени выживаемости у пациентов с метастатическим гормононаивным раком простаты, состоящий из двух уравнений:

$$K1 = 7,12*CH+7,11*ОП-13,61;$$

$$K2 = 6,88*CH+2,82*ОП-7,54,$$

где СН = при наличии сенсорной нейропатии - 1, при отсутствии сенсорной нейропатии - 2;

ОП = при наличии ощущения приливов - 1, при отсутствии ощущения приливов - 2.

При $K1 > K2$ констатируют высокую степень выживаемости после лечения с помощью комбинированной химиогормональной терапии с применением митоксантрона

Заключение

Побочные эффекты достоверно чаще имели место в группе химиогормональной терапии (15 (78,9%) по сравнению с 1 (5,3%) из 19 исследованных параметров; $p < 0,014$), что было связано с токсичностью митоксантрона. Но, частота побочных эффектов, ограничивающих жизненную активность больных (градация 3-4), была относительно небольшой и в основном касалась нейтропении (36,2%), фебрильной нейтропении (11,1%) и анемии (8,3%). В работе не было выявлено инфекционных осложнений, выраженных гастроинтестинальных побочных эффектов и кардиологической токсичности градации 3-4. Частота кардиологической токсичности градации 1-2 не превышала 13,8%.

В соответствии с данными дискриминантного анализа среди исследованных побочных эффектов наибольшее прогностическое значение в отношении общей выживаемости имели два фактора: ощущение приливов ($p < 0,001$; $F = 22,52$) и сенсорная нейропатия ($p < 0,003$; $F = 13,35$).

Литература/References:

1. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015; 67:1028-1038.
2. Scher HI, Sawyers CK. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23:8253-61.
3. Ahmed M, Li LC. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective. *Int J Urol* 2013;20:362-71.

4. Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 51:1264-1272, 1983
5. Gravis G, Boher J-M, Joly F et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (Pca): long-term analysis of the GETUG-AFU-15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; (GU suppl): abstr 140.
6. Sweeney Ch.J., Chen Y.-H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
7. Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, Tremlett H. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology*. 2010 Jun 1;74(22):1822-6
8. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004;18(6):379-96.
9. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
10. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2506-13.

Работа поступила в редакцию 28.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.895.8-06

К. В. Аймедов, К. О. Стаханов

ПРОБЛЕМИ СІМЕЙНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

Одеський національний медичний університет

Summary. Aymedov K., Stakhanov K. **FAMILY FUNCTIONING OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS.** – *Odessa National Medical University, e-mail: psychotype@list.ru*. In this paper, the authors reveal the results of scientific and theoretical analysis of the problem of timely diagnosis of schizophrenia and psycho-social adaptation of patients. Particular attention is paid to the problems that arise with relatives, on whose shoulders has laid down the burden of care for people with schizophrenia. Possible options for the assistance that can provide the next of kin during the maintaining and support of this category of patients.

Key words: schizophrenia, schizophrenic disorders, medical and social support, psychosocial adaptation, psychosocial rehabilitation.

Реферат. Аймедов К. В., Стаханов К. О. **ПРОБЛЕМЫ СЕМЕЙНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИИ.** В статье авторы раскрывают результаты научно-теоретического анализа проблемы своевременной диагностики шизофрении и социально-психологической адаптации больных. Особое внимание уделяется проблемам, которые возникают у родственников, на плечи которых легло бремя ухода за больным шизофренией. Рассматриваются возможные варианты помощи, которую могут

оказувать ближайшие родственники во время сопровождения и поддержки данной категории больных.

Ключевые слова: шизофрения, шизофренические расстройства, медико-социальное сопровождение, психосоциальная адаптация, психосоциальная реабилитация.

Реферат. Аймедов К. В., Стаханов К. О. **ПРОБЛЕМИ СІМЕЙНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ.** У статі автори розкривають результати науково-теоретичного аналізу проблеми своєчасної діагностики шизофренії та соціально-психологічної адаптації хворих. Особливу увагу приділяють проблемам які виникають у родичів на плечі яких впав тягар догляду за хворим на шизофренію. Розглядають можливі варіанти допомоги яку можуть надавати найближчі родичі під час супроводу та підтримки даної категорії хворих.

Ключові слова: шизофренія, шизофренічні розлади, медико-соціальний супровід, психосоціальна адаптація, психосоціальна реабілітація.

Актуальність дослідження. Незважаючи на значний обсяг уже наявних досліджень в області психосоціального впливу сім'ї на перебіг шизофренії та розладів шизофренічного спектру, актуальним залишається питання про соціальне функціонування пацієнтів з вищевказаними захворюваннями.

Згідно з наявними даними, 50-80% осіб з психічними розладами живуть в батьківських сім'ях або в сім'ях дорослих. При цьому, хоча в більшості випадків пацієнти займають в сім'ї залежне становище, а відношення з родичами нерідко досить складні, сім'я, надаючи підтримку хворим, в значній мірі маскує їх неспроможність. У сучасній моделі психіатричної допомоги сім'я пацієнта займає більш значуще місце. Саме сім'я чи найближчі родичі на плечі яких впав тягар супроводження та підтримки таких хворих створюють умови для психосоціальної адаптації і неправильне сприйняття хворого й хвороби найближчими родичами сприяє черговому рецидиву, чинить негативний вплив на перебіг шизофренічних розладів. При правильній організації внутрішньосімейних стосунків й сприйняття та надання соціальної підтримки хворому на шизофренію формується позитивна тенденція адаптації хворого до нових життєдіяльнісних умов. У період сьогодення спостерігається тенденція до розуміння того, що сім'я, як найближче оточення хворого, здатна чинити на нього істотний терапевтичний вплив.

Сучасні досліджень, що розглядають різні аспекти роботи з сім'ями хворих: психотерапевтичний, медико-соціальний, психоосвітній, вказуючи на необхідність об'єднання зусиль фахівців лікувального закладу і родичів хворого, все ж таки ще не в повній мірі висвітлюють вирішення даної проблеми, яка і сьогодні вимагає подальшої розробки нових лікувально-реабілітаційних форм і методів роботи та впровадження їх в практику. Тому метою нашого дослідження стало виявлення основних проблем функціонування та реабілітації хворих на шизофренію, їх взаємодії з найближчим оточенням.

Викладення основного матеріалу. Шизофренія це одне з найбільш частих психічних захворювань, що характеризується поступово наростаючими змінами сприйняття, мислення, соціальної активності, мови, почуттів і мотивацій. Незважаючи на проведені дослідження в області шизофренії, цей розлад є дуже витратним щодо вартості лікування, втрати працездатності та громадських витрат на хворих, а проблеми соціальної адаптації та реабілітації цих осіб залишаються далекими від вирішення.

Середній термін від початку захворювання до звернення за психіатричною допомогою становить близько одного року і тільки 1/3 хворих потрапляє в поле зору психіатрів і клінічних психологів протягом перших двох місяців. Серед причин пізнього звернення за допомогою і відстроченого початку лікування називають недостатнє розуміння пацієнтами природи наявних розладів, страх наслідків виявлення психічного розладу, недостатній скринінг лікарями загальної практики, невірна діагностика при зверненні за психіатричною допомогою [2, 4, 6, 7, 8, 10, 15].

З огляду на наукові надбання про поширеність депресій при шизофренії слід відзначити їх суперечливість, так ми зустрічаємо статистичні данні від 7 % до 70 % випадків даної хвороби у роботах Mc Glashan T.N., Carpenter W.T., 1976; Donlon P.T., Rada R.T., Arora

К.К., 1976; Muller P. 1981 [12, 13, 14]. А інші вказують, що частота депресій вище на початковому етапі шизофренії і після першого епізоду хвороби досягає 70% [1, 4]. Констатуються ураження грубо-прогресивних форм шизофренії і «депресивно-апатичний зрушення» клінічної картини хвороби (Muller P., 1981) [14]. Інколи з постшизофренічною депресією пов'язані показники поганого прогнозу: підвищений суїцидальний ризик, ймовірність рецидиву гострого психозу, зниження адаптивних можливостей, рівня соціального функціонування [2, 5, 8].

Проблеми клінічної сутності таких депресій мали неоднозначну оцінку в проведених дослідженнях: вони розглядаються як частина ядерної патології шизофренії, що має біологічну природу (Mc Glashan T.N., Carpenter W. T., 1976, A.C. Almaturo, R. Bassetti, F. Sassella 2001) [11, 13].

За статистичними даними, в Україні та інших країнах світу діагноз «Постшизофренічна депресія» лікарі не часто використовують, залишаючись в рубриці «Шизофренія» [9] (Зальцман І. Г., 1996, Конева О.В., 2009, Марута Н.О., 2015, та ін.) [6, 7, 8]. Більше 80% обстежених пацієнтів після виписки з психіатричного стаціонару продовжують жити в сім'ях. Виявлено, що якість життя, стан психічної сфери, соціальних взаємин хворих на психічні розлади знаходиться в прямій кореляційній залежності від якості підтримки (емоційної, інструментальної, соціальної), яка надається сімейним оточенням. У 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 (Від В.Д. 2008, Гурович І.Я., Ньюфельдт О.Г., 2007, Краснов В.М., 1999)[3, 5, 10].

Завдяки розвитку мережі психоневрологічних диспансерів з'явилася можливість амбулаторного лікування психічно хворих, скорочення термінів їх перебування в стаціонарі. Стало реальним надання їм кваліфікованої медико-соціальної допомоги протягом усього життя з дотриманням послідовності лікувальних і реабілітаційних заходів між лікарнею і диспансером. Зникла необхідність соціальної ізоляції хворих, відриву їх від повсякденного життя. Спостереження за амбулаторними контингентами внесло корективи в наукові уявлення про динаміку психічних хвороб, показавши, що більшість з них не потребує госпіталізації та залишається в суспільстві, при наявності сприятливих умов вони можуть довго зберігати працездатність

Зазначимо, що сьогодні в Україні особливо гостро постає потреба в розробці програм психосоціальної реабілітації хворих з орієнтацією на сім'ю пацієнта. Оскільки, в результаті повільного скорочення ліжкового фонду на місцях і відсутність адекватної стаціонар-замісної, амбулаторної допомоги, практично кожен п'ятий пацієнт знаходиться в стаціонарі понад рік і також кожен п'ятий повторно госпіталізується, з усіма, властивими госпіталізму ознаками. Тому в сучасних умовах переходу від стаціонарного до амбулаторного видів допомоги роль сім'ї безперервно зростає.

Оскільки серед госпіталізованих переважають хворі шизофренічними і органічними психічними розладами, реорганізація психіатричної служби відіб'ється в першу чергу на родичів цих хворих. Для хворих на шизофренію з органічними психічними розладами більш характерно проживання в «батьківських» сім'ях. Пацієнти з афективними і невротичними розладами, як правило, живуть в «репродуктивних» сім'ях. Отже сім'я для пацієнта з психічним розладом виступає як багатофункціональний адаптаційний фактор. Дослідження показують, що пацієнти, які отримують підтримку від сім'ї, достовірно відрізняються більш високими показниками матеріально-побутового забезпечення, якості життя, інформованості про своє захворювання. А для одиноких хворих характерний дефіцит соціальних відносин і незадоволеність ними, низький рівень матеріально-побутових умов та якості життя, недолік інформованості щодо свого захворювання.

Встановлено, що більшість сімей хворих готові брати участь в лікувально-реабілітаційному процесі, хоча й залишається актуальними проблеми: обмеження їх економічних можливостей, дефіцит інформованості про психічне захворювання, методах і формах лікування, що істотно обмежує можливості родичів в реалізації їх реабілітаційного потенціалу. Отже організація лікувально-реабілітаційного процесу таких хворих повинна ґрунтуватися на «бригадному» принципі (лікар-психіатр, психотерапевт, соціальний

працівник, психолог) з обов'язковим залученням родичів пацієнтів. Яким слід рекомендувати стежити в першу чергу за тим, щоб хворі приймали призначені їм ліки в рекомендованих дозах. Враховуючи той факт, що виписавшись в задовільному стані, хворий вважає, що він вже здоровий і може обійтися без набридлого йому лікування. Саме в цей період, потрібно вжити всі можливі впливи сім'ї та оточуючих, щоб не допустити переривання в прийомі ліків, переконати хворого, що це може викликати погіршення стану. Головне родичі повинні самі перейнятися усвідомленням необхідності так званого підтримуючого лікування. Важливо мати на увазі, що як тільки настає погіршення, загострення хвороби, хворі відмовляються приймати ліки. Іноді вони відмовляються по маревних мотивах, не довіряючи родичам, боячись, що їх отруять, заб'ють та ін., або вважають себе здоровими. Це викликає загострення хвороби і впливає на поведінку хворого, регулювати його стає все важче. Якщо не вдається вмовити прийняти ліки, то потрібно ввести їх з їжею. Важливо домогтися перших кількох прийомів, далі можна розраховувати на поліпшення контакту хворого з оточуючими. Якщо ці спроби безуспішні, то необхідно довести до відома дільничного психіатра, який має можливість забезпечити дієві форми лікування (внутрішньом'язове, внутрішньовенне введення препаратів).

Потрібно приділяти велику увагу з боку оточуючих до хворого, особливо тих, хто ближчий до нього, кому він найбільше довіряє. Важливо вчасно помітити загострення хвороби, появу думок про самогубство, бути завжди насторожі. Своєчасна госпіталізація і посилення лікування поліпшать стан хворого, і небезпека самогубства зникне.

Одне з найскладніших завдань, які встають перед родичами – це необхідність зробити пролом в апатії, що охоплює хворого, хоч чим-небудь зацікавити хворого, використовувати будь-яку можливість зайняти хворого роботою. Дуже корисні поїздки за місто – на дачу, в село і залучення хворого в фізичну роботу по дому, по двору, на ділянці (прибирання снігу, розчищення доріжок), будь-яка робота на городі, в саду. Важливо, щоб робота мала сенс і була корисною, інакше хворі не стануть її виконувати. Існує прямий зв'язок між систематично налагодженим прийомом ліків і можливістю залучити хворого до праці. І якщо вдається залучити його до роботи, то загальний стан, як правило, помітно поліпшується, що в свою чергу полегшує прийом ліків.

Іноді родичам здається, що потрібно прагнути розважати хворого, запрошувати до нього гостей, друзів, радять йому піти в гості, в кіно і т.п. Все це небажано, тому що часто поряд з млявістю і апатією є ще маячні ідеї. Хворим здається, що всі знають про їх психічний розлад, дивляться на них по-особливому, сміються з них. Спілкування зі сторонніми особами іноді може зміцнити хворого в цих маячних переживаннях.

Родичі повинні знати, що хворі найчастіше втрачають свою професійну працездатність, отримують інвалідність другої або третьої групи. При другій групі вони можуть працювати вдома, при третій - в інвалідній установі. Можливо також працевлаштування в лікувально-трудова майстерні при психоневрологічному диспансері.

Нерідко при сприятливих результатах лікування у хворих відновлюється їхня професійна працездатність, вони потребують працевлаштування без обмеження. Але буває, що хворобливі маячні переживання хворих пов'язані з їх роботою, з окремими колегами. Тоді, незважаючи на поліпшення, хворі уникають повернення до роботи, де, крім усього іншого, є очевидці їх неправильної поведінки і де просто можуть бути люди не цілком доброзичливі. У цих випадках виникає питання про зміну місця роботи. Це питання завжди має вирішуватися неодмінно за участю лікаря-психіатра.

Родичам слід чітко усвідомлювати всю важливість цього питання і ні в якому разі не залишати його на розсуд хворого. Необхідно мати контакт з кимось з товаришів по службі хворого, краще з безпосереднім начальником. Якщо виявляється, що хворий справляється зі своєю роботою і ставлення до нього сприятливе, то, звичайно, доцільно схилити його до того, щоб він залишився на своїй колишній звичної роботи. Потрібно роз'яснити, що продовження звичної роботи не потребуватиме додаткових зусиль, пристосування, придбання нових навичок і тому подібне. Інша справа, якщо наперед відомо, що ставлення на роботі до хворого негативне, що адміністрація охоче його звільнить, що він відновив проти себе весь колектив. Тоді, зрозуміло, немає чого повертатися на колишнє місце.

Треба враховувати ще й те, що в родині, куди повертається хворий після лікування, є люди з різними ступенями спорідненості, або зовсім не родичі. У всіх різні характери і, звичайно, не всі вони однаково ставляться до хворого, а іноді просто бояться його. Люди

малокультурні і з поганим характером нерідко дразнять хворих, називають їх божевільними, роблять образливі жести, натякаючи на безумство і т.п. Не треба пояснювати, що все це абсолютно неприпустимо і безглуздо жорстоко. Як би успішно не минуло лікування в лікарні, в якому б хорошому стані не виписався хворий, якщо його вдома так зустрінуть, загострення захворювання гарантовано. Необхідно використовувати всі шляхи і засоби впливу на таких родичів і сусідів, і перш за все слід звернутися в психоневрологічний диспансер, де на допомогу повинна прийти дільнична медична сестра.

Іноді родичі починають розділяти маячні звинувачення своїх близьких, виникає так званий сімейний психоз. Необхідно виявляти повну об'єктивність і не втрачати здорового глузду в оцінці скарг хворих і вважати їх необгрунтованими, якщо немає для них реальних підстав.

Під впливом маячних переживань хворі іноді наполягають на обміні квартири, тому що сусідів вони приймають за своїх ворогів, які, як їм здається, загрожують їхньому життю, поширюють про них наклеп, стежать за кожним їхнім кроком, про все інформують установу, де вони працюють тощо. При цьому хворі погоджуються на будь-який обмін, часто погіршують свої житлові, побутові умови, аби швидше «врятувати» себе. Якщо навіть родичі хворого розуміють, що хворий під впливом маячних переживань, все одно їм нерідко здається, що якщо змінити квартиру і сусідів, то хворий позбудеться свого марення і стане жити спокійно. Тому родичі хворих часто не заперечують проти обміну і навіть сприяють йому.

Ніколи не треба йти на серйозні зміни в житті хворого, не порадившись з лікарем-психіатром, бо вони, як правило, не досягають мети, тому що відбуваються за мотивами хворобливого характеру, а не з міркувань здорового глузду. На новій квартирі хворим здається, що колишні сусіди встановили зв'язок з новими і на нову квартиру надходять відомості, що порочать їх. Це, на їхню думку, відразу змінило ставлення до них нових сусідів: вони стали ворожі, жити, як і раніше, неможливо, необхідно шукати новий обмін, нову квартиру. Так може відбуватися нескінченно, тому що справа не в квартирі, а в хвороби, яку потрібно лікувати.

Члени сім'ї хворого повинні знати, що зникнення галюцинацій є ознакою поліпшення стану хворого, а їх поява – симптом погіршення, який не можна недооцінювати. Якщо рідні помічають, що у хворого галюцинації, він до чогось прислухається, як би відсутній в реальній ситуації, стверджує, що чує те, чого ніхто з оточуючих не чує, то необхідно негайно звернутися до психіатра. Ніколи не можна забувати, що голоси можуть носити характер наказів, а накази можуть бути небезпечні для хворого, а часом не менш небезпечні і для оточуючих.

Розраховувати на те, що все само собою якимось минеться, намагатися уникнути розповсюдження інформації про хворобу є глибоко помилково, шкідливо і загрожує серйозними наслідками.

Висновки. Слід зазначити, що для вітчизняної психіатричної практики психоосвітня робота з пацієнтами та їх родичами є новим видом лікувально-реабілітаційного втручання. Однак, необхідно рекомендувати лікарям-психіатрам психоневрологічних диспансерів при підготовці програм психосоціальної реабілітації використовувати методи сімейної психотерапії з елементами психоосвіти. І при розробці індивідуальних програм реабілітації та соціальної адаптації хворих на шизофренію в рамках психоосвіти найближчого оточення лікарі-психіатри повинні вказувати на необхідність вчасної госпіталізації хворого при відмові подальшого прийому ліків, виявленні перших симптомів загострення захворювання, появи суїцидальних думок, галюцинацій, маячних переживань тощо. Необхідно також роз'яснювати позитивний вплив толерантного ставлення до хворого члена сім'ї, вказувати на необхідність залучення його до праці в рамках виконання не тільки домашніх обов'язків, а і розглядати можливість повернення на роботу. Однак, слід застерігати від прийняття рішень, які можуть призвести до серйозних змін в житті хворого, наголошувати на необхідності постійного, систематичного консультування з ведучим лікарем-психіатром.

На нашу думку, психосоціальну роботу в лікувально-реабілітаційному відділенні психіатричного стаціонару слід організовувати за наступним терапевтичним алгоритмом: програма «перехідних груп», психоосвіта хворих та їх родичів, тренінг комунікативних навичок, навичок незалежного проживання, самообслуговування тощо.

Таким чином, з метою соціалізації та реадaptaції пацієнтів з тривалими термінами госпіталізації, профілактики частих рецидивів захворювання, починати надавати психосоціальну допомогу та реабілітацію в умовах лікувально-реабілітаційного відділення психіатричної лікарні необхідно в максимально ранні терміни. Психосоціальні втручання слід проводити при взаємодії з амбулаторної психіатричної службою. У роботі необхідно використовувати бригадний підхід за участю лікаря-психіатра, психотерапевта, психолога, соціального працівника.

Література:

1. Аймедов К. В. Шизофренія: актуальні питання ранньої діагностики та терапії / К.В. Аймедов, А.Є. Волошук // IV Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє». – 2012 р., м. Харків. – С. 48.
2. Аширбеков Б. М. Социальное функционирование и качество жизни больных с постшизофреническими депрессиями / Б. М. Аширбеков // Вопросы ментальной медицины и экологии. – 2008. – Т. XIV, № 1. – С. 37-53.
3. Вид В. Д. Психотерапия шизофрении: Краткое руководство/ В.Д. Вид. – [3-е изд.] – СПб.: Питер, 2008. – 512 с.
4. Голдберг Д. Распространенные психические расстройства/ Д. Голдберг, П. Хаксли. – Киев, 1999. – 255 с.
5. Гурович И. Я. Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи / И. Я. Гурович, О. Г. Ньюфельдт. – М.: Медпрактика, 2007. – С. 44-56.
6. Зальцман І. Г. Про зміст діагностичної категорії «постшизофреніческая депресія» (коментарі до однієї з рубрик МКХ-10) // Актуальні питання психіатрії: зб. науч. тр. до 100-річчя Семіпалатін. обл. ЦПЗ / За ред. Г. М. Кудьяровой. - Семіпалатинськ, 1996. - С. 211-214
7. Конева О. В. Постшизофреническая депрессия: клинические, адаптационные и реабилитационные аспекты: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Конева Ольга Викторовна; [Место защиты: ГУ "Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра СО РАМН"].- Томск, 2009.- 210 с.: ил
8. Марута Н. А. Шизофрения с коморбидными психическими и поведенческими расстройствами (структура коморбидной патологии, критерии диагностики, факторы прогноза и закономерности формирования) / Н. А. Марута, С. А. Ярославцев. // Медицинская психология. – 2015. – №4. – С. 46–50.
9. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Глава 5 (Психиатрия). / Под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина – Киев, изд.: Сфера, 2005. – 307 с.
10. Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств: Клиническое руководство / [Под ред. В. Н. Краснова и И. Я. Гуровича.] – М., 1999. – 224 с.
11. Almatura A. C. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study / A. C. Almatura, R. Bassetti, F. Sassella // Schizophr Res. – 2001.– Vol. 52. – P.29-36.
12. Donlon P. T, Rada R. T., Arora K. K., Depression and the reintegration phase of acute schizophrenia // Amer. J. Psychiatry, 1976. - Vol. 133. - P. 1265-1268
13. Mc Glashan T., Carpenter W.T Postpsychotic depression in schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry, 1976. - Vol. 33. - P. 231-239
14. Muller P. Depressive Syndrome in Verlauf schizophrener Psychosen. Klinische Studi zur Psychopathologic and Pharmakogenese. - Stuttgart: F. Enke Verlad, 1981, 81 s.
15. Stevens J.R. Schizophrenia: reproductive hormones and the brain / J.R. Stevens // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 713-719.

References:

1. Aimedov K.V Shyzofreniia: aktualni pytannia rannoi diahnostryk ta terapii / K.V. Aimedov, A.Ie. Voloshchuk // IV Natsionalnyi konhress nevrolohiv, psykhiatriv ta narkolohiv Ukrainy «Dokazova medytsyna v nevrolohii, psykhiatrii ta narkolohii. Sohodennia i maibutnie». – Kharkiv, 2012. – P. 48 (Ukr.)

2. Ashirbekov B.M. Social'noe funkcionirovanie i kachestvo zhizni bol'nyh s postshizofrenicheskimi depressiyami / B.M. Ashirbekov // Voprosy mental'noj mediciny i ehkologii. – 2008. – T. XIV, № 1. – P. 37-53.
3. Vid B.D. Psihoterapiya shizofrenii: Kratkoe rukovodstvo / B.D. Vid. – [3-e izd.] – SPb.: Piter, 2008. – 512 p.
4. Goldberg D. Rasprostranennye psihicheskie rasstrojstva / D. Goldberg, P. Haksli. – Kiev, 1999. – 255 p.
5. Gurovich I.Ya. Sovremennye tendencii razvitiya i novye formy psihiatricheskoj pomoshchi / I.Ya. Gurovich, O.G. N'yufel'dt. – M.: Medpraktika, 2007. – P. 44-56.
6. Zaltsman I. H. Pro zmist diahnostychnoi katehorii «postshizofrenicheskaia depresii» (komentari do odniiei z rubryk MKKh-10) // Aktualni pytannia psykhiiatrii: zb. nauch. tr. do 100-richchia Semipalatin. obl. TsPZ / Za red. H. M. Kudiarovoi. - Semypalatynsk, 1996. - P. 211-214
7. Koneva O.V. Postshizofrenicheskaya depressiya: klinicheskie, adaptacionnye i reabilitacionnye aspekty : dissertaciya ... dis. kand. med. nauk: 14.00.18 / Koneva Ol'ga Viktorovna; [Mesto zashchity: GU "Nauchno-issledovatel'skij institut psihicheskogo zdorov'ya Tomskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya RAMN"].- Tomsk, 2009.- 210 p.: il
8. Maruta N. A. SHizofreniya s komorbidnymi psihicheskimi i povedencheskimi rasstrojstvami (struktura komorbidnoj patologii, kriterii diagnostiki, faktory prognoza i zakonomernosti formirovaniya) / N. A. Maruta, S. A. YAroslavev'. // Medicinskaya psihologiya. – 2015. – №4. – P. 46–50.
9. Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej (10-j peresmotr). Glava 5 (Psihiatriya). / Pod red. YU.L. Nullera, S.YU. Cirkina – Kiev, izd: Sfera, 2005.–307 p.
10. Modeli diagnostiki i lecheniya psihicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv: Klinicheskoe rukovodstvo / [Pod red. V.N. Krasnova i I.Ya. Gurovicha.] – M., 1999. – 224 p.
11. Almatura A.C. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study / A.C. Almatura, R. Bassetti, F. Sassella // Schizophr Res. – 2001.– Vol. 52. – P. 29-36.
12. Donlon PT, Rada R. T., Arora K.K., Depression and the reintegration phase of acute schizophrenia // Amer. J. Psychiatry, 1976. - Vol. 133. - P. 1265-1268
13. Mc Glashan T., Carpenter W.T Postpsychotic depression in schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry, 1976. - Vol. 33. - P. 231-239
14. Muller P. Depressive Syndrome in Verlauf schizophrener Psychosen. Klinische Studi zur Psychopathologic and Pharmakogenese. - Stuttgart: F. Enke Verlad, 1981, 81 p.
15. Stevens J.R. Schizophrenia: reproductive hormones and the brain / J.R. Stevens // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 713-719.

Работа поступила в редакцию 21.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

О. Є. Запровальна

**РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ ПРЕПАРАТІВ
ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ
ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ**

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»,
м. Харків

Summary. Zaprovalna O. E. **THE RESISTANCE TO ANTIPLATELET THERAPY AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION AT DESTABILIZATION OF CORONARY HEART DISEASE.** - SI " L. T. Mala National Therapy Institute of Ukrainian NAMS"; e-mail: zaprovalna@mail.ru. The aim: to evaluate the effect of quercetin on resistance to antiplatelet therapy in unstable angina pectoris patients. 58 patients were under study. Immunoinflammatory activity, oxidative status, platelet aggregation have been established. By aggregation criteria 36 sensitive and 22 resistant to antiplatelet therapy patients have been selected. In each group of patients the half of them additionally received quercetin. Conclusions: the resistance to antiplatelet agents is linked with high immunoinflammatory activity and oxidative stress. In addition to standard therapy quercetin increases sensitivity to antiplatelet agents in resistant patients.

Key words: coronary heart disease, resistance to antiplatelet drugs, quercetin

Реферат. Запровальная О. Е. **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРЕКЦИИ ПРИ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА** - ГУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України». Цель исследования: оценить влияние кверцетина на чувствительность к антитромбоцитарной терапии у больных нестабильной стенокардией при высокой реактивности тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. Обследовано 58 больных нестабильной стенокардией. Оценивались иммуновоспалительная активность, прооксидантный статус, индуцированная агрегация тромбоцитов. Согласно агрегационных критериев выделено 22 резистентных и 36 чувствительных пациентов. Каждая группа разделена на 2 подгруппы пациентов, которые дополнительно получали или не получали кверцетин. **Выводы.** При нестабильной стенокардии резистентность к антиагрегантам связана с высокой иммуновоспалительной активностью и оксидативным стрессом. Добавление к стандартной терапии кверцетина повышает чувствительность к антиагрегантам у резистентных больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, резистентность к антитромбоцитарным препаратам, кверцетин.

Реферат. Запровальна О. Є. **РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ.** Мета дослідження: оцінити вплив кверцетину на чутливість до антитромбоцитарної терапії у хворих на нестабільну стенокардію, що мають високу реактивність тромбоцитів на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії. Обстежено 58 хворих на нестабільну стенокардію. Оцінювались імунозапальна активність, прооксидантний статус, індукована агрегація тромбоцитів. Згідно агрегаційних критеріїв виділено 22 резистентних та 36 чутливих пацієнтів. Кожну групу поділено на 2 підгрупи, що додатково отримували чи не отримували кверцетин. Висновки. При нестабільній стенокардії резистентність до антиагрегантів пов'язана з високою імунозапальною активністю та оксидативним стресом. Додавання до стандартної терапії кверцетину підвищує чутливість до антиагрегантів у резистентних хворих.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, резистентність до антитромбоцитарних препаратів, кверцетин

Вступ. Питання патофізіології та раціональної терапії ішемічної хвороби серця (ІХС) займають провідне місце серед проблем сучасної кардіології. Оскільки в основі судинних катастроф лежить атеротромбоз, саме стабілізація процесів гемостазу займає ключове місце в лікуванні й профілактиці ІХС [1-3]. Але постійний прийом антиагрегантів не здатний повністю захистити пацієнта від гострих серцево-судинних випадків. Виявилося, що незважаючи на прийом антитромбоцитарних препаратів, у деяких осіб спостерігалась відсутність їх антитромбоцитарної дії за даними лабораторних тестів. Цей феномен було вперше визначено стосовно ацетилсаліцилової кислоти (АСК), та він отримав назву «аспіринорезистентність» (АР) [4-6]. За даними різних авторів АР є дуже поширеною проблемою: частота нечутливості до АСК за різними дослідженнями коливається від 6 до 47%. Більше того, було доведено, що виникнення гострих серцево-судинних ситуацій на тлі терапії АСК є прогностично несприятливим фактором і супроводжується більш високим ризиком ускладнень [7, 8]. З часом цей феномен знайшов своє підтвердження і стосовно інших антитромбоцитарних препаратів, особливо стосовно другого за поширеністю препарату – клопідогрела.

Але, незважаючи на надзвичайно велику кількість клінічних та експериментальних досліджень з цього питання, проведених за останнє десятиріччя, на теперішній час немає єдиної думки про механізми, стійкість та шляхи подолання резистентності до антиагрегантів [9]. Вважається, що резистентність до антиагрегантів може мати багатофакторну природу. Однією з найвагоміших та найчастіших причин її вважається висока активність імунозапальних та прооксидантних процесів.

Прогресування та дестабілізація перебігу атеросклерозу нероздільно пов'язані з розвитком імунної запальної реакції, утворенням імунних комплексів, підвищенням активності С-реактивного протеїну (СРП) та прозапальних цитокінів [10]. Показано, що комбінація таких факторів, як СРП, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП), розчинний CD40L, деякі інтерлейкіни (IL), ліпополісахариди, активує індукбельний синтез окису нітрогену (NO). Великі концентрації NO, які утворюються в наслідок цих процесів, включаються в реакції вільнорадикального окислення, поглиблюють пошкоджуючу дію процесів перекісного окислення ліпідів [10-12].

Можливим наслідком цих змін може бути не тільки швидке прогресування атеросклерозу, а й недостатня ефективність лікування. Особливої ваги це питання набуває при дестабілізації ІХС та інвазивних втручаннях, оскільки обумовлює перебіг і прогноз захворювання. Тому дуже важливим є пошук шляхів подолання надлишкової імунозапальної активації і оксидативного стресу та підвищення активності антитромбоцитарної терапії. Висока оксидантна активність, закручуючи порочне коло, є наслідком та причиною імунозапальної активації, ендотеліальної дисфункції та інших провідних патогенетичних механізмів атеротромбозу [13-15].

Саме тому було висунуто гіпотезу, що для підсилення антиагрегантної складової терапії хворих на ПСН було б доцільно застосування антиоксиданту - кверцетину (корвітин ®). Кверцетин має властивості модулятора активності ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за клітинний біосинтез оксиду азоту, протеїназ, а, значить, можуть впливати і на терапевтичний ефект АСК як безпосередньо (через ЦОГ), так і зменшуючи окислювання та ендотеліальну дисфункцію. Інгібуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів. Саме тому він може оказувати позитивний вплив і на імунозапальну активацію. Поряд з цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень NO в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні серця. Таким чином, препарат виявляє антиоксидантні та імуномодуючі властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксид аніона, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації. Гальмуючи продукцію протизапальних цитокінів IL-1b, IL-8, дія препарату позитивно позначається на зменшенні об'єму некротизованого міокарда і посиленні репаративних процесів [16].

Захисний механізм дії препарату пов'язаний також із блокуванням збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію в тромбоцитах, що завдяки запобіганню активації та агрегації тромбоцитів, гальмує процеси тромбогенезу.

Тож, кверцетин безпосередньо може впливати на основні патогенетичні механізми

виникнення резистентності до антиагрегантів та сприяти підвищенню ефективності антитромбоцитарної терапії, таким чином вивчення цього питання представляється важливим та актуальним.

Мета дослідження – на підставі вивчення динаміки показників імунозапальної активації, оксидативного балансу та активності тромбоцитарного гемостазу оцінити вплив кверцетину на чутливість до антитромбоцитарної терапії у хворих на прогресуючу стенокардію напруження (ПСН), що мають високу реактивність тромбоцитів на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії.

Матеріали та методи дослідження. На базі клініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» було проведено скринінг 58 хворих на прогресуючу стенокардію напруження. Пацієнти залучались до обстеження на 3-5 добу захворювання та після виключення гострого інфаркту міокарду. Усі хворі на ІХС отримували стандартну терапію: АСК (75 мг/добу), клопідогрел (75 мг/добу), статини (аторвастатин 40 - 80), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту чи сартани у відповідних дозах, бета-блокатори (біспролол 2,5-10 мг). Контрольну групу склали 30 осіб відповідної вікової категорії, що не мали ознак захворювань ССС. У відповідності до Гельсінської декларації всі обстежені дали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні.

Оцінку імунозапальної активності здійснювали шляхом визначення рівня С-реактивного протеїну (СРП), ФНПа та CD40-L у сироватці хворих імуноферментним методом за допомогою наборів фірми "ІМТЕК" (Російська Федерація), ТОВ «Укрмедсервіс» (Україна), BenderMedSystems GmbH (Австрія), відповідно. Прооксидантний статус крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) та сульфгідрильних груп (SH-груп). Визначення МДА у сироватці крові проводили за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Визначення вмісту SH-груп у сироватці крові проводили з реактивом Еллмана (5,5 дитіобіснітробензойної кислоти). Функціональний стан ендотелію оцінювали опосередковано за вмістом стабільних метаболітів NO – NO₂ та NO₃, які визначали у плазмі крові спектрофотометричним методом за реакцією Грися. Дослідження агрегації тромбоцитів проводили турбідиметричним методом на агрегометрі «Екстрем» виробництва НПО при КНЦ РАМН за допомогою індукторів: АДФ (кінцева концентрація у кюветі 1 x 10⁻⁵ моль/л), адреналін фірми «Технологія-Стандарт», у кінцевій концентрації 2,5 мкг/мл.

Аналіз отриманих даних проведений за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows и STATISTICA. Для кількісних показників перевірку гіпотези про нормальний закон розподілу проводили за показником асиметрії. У випадку нормального закону розподілу даних статистичні характеристики представляли у вигляді: кількість спостережень (n), середнє арифметичне (M) + стандартна похибка середнього (m).

Результати та обговорення. Дослідження індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ПСН у порівнянні з контролем, визначили підвищений рівень агрегаційної активності (p<0,05) як при застосуванні у якості індуктора АДФ, так і адреналіну.

Для виявлення пацієнтів із високою залишковою реактивністю тромбоцитів на тлі регулярного прийому стандартної подвійної антитромбоцитарної терапії було застосовано критерії резистентності до антитромбоцитарних препаратів: індекс агрегації тромбоцитів (ІАТ) більше 65% при АДФ-індукованої агрегації та ІАТ адреналін-індукованої агрегації більше 30%. Враховуючи ці критерії хворих було розділено на групу чутливих до антитромбоцитарної терапії (36 осіб) та резистентних до терапії (22 пацієнта). Порівняльний аналіз показників груп обстежених пацієнтів на момент включення у дослідження представлений у таблиці 1.

Для прогресуючої стенокардії напруження характерною ознакою зниженої чутливості до антиагрегантів виявилось велике зростання рівня розчинного CD-40 та ФНП, які майже у 1,5 рази перебільшували показники чутливих до АСК хворих, та у 2 та 3 рази, відповідно, показники групи контролю (p<0,05).

Таким чином, можна думати, що найбільша активація імунозапальних механізмів спостерігається саме у аспіринрезистентних хворих.

Рівень МДА та SH-груп у всіх пацієнтів з ІХС також був вірогідно вищий у порівнянні із контролем. Але цікаво, що по даному показнику резистентні до аспірину хворі мали більший рівень МДА, та ці відмінності були настільки великі, що групи резистентних та чутливих до аспірину хворих достовірно відрізнялись між собою.

Показники обстежених пацієнтів на момент включення в дослідження

Показник	Контроль n=30	Чутливі n=36	Резистентні n=22
САТ, АДФ, %	41,89±3,79	58,53±4,98#	68,26±2,38#
САТ, Адр, %	20,25±2,44	34,12±5,62#	47,19±2,12#*
МДА ммоль/л	3,15±0,20	5,43 ± 0,19#	9,01 ± 0,30#*
SH-групи, ммоль/л	1,36±0,08	1,18 ± 0,10#	1,08 ± 0,06
(NO ₂ ±NO ₃), кмоль/л	39,77±2,45	28,34 ± 2,45#	24,86 ± 2,28#
СРБ, мг/л	1,97±0,12	4,01± 0,33#	7,29± 0,30#
CD-40пг/мл	3,72±0,46	6,68±0,51#	9,83±0,42#*
ФНО, пг/мл	7,98±1,01	10,35±1,11#	15,12±0,72#*

Примітка:

1. # - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками осіб контрольної групи.
2. * - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками пацієнтів, чутливих до антиагрегантів

Для оцінки впливу кверцетину на показники обстежених пацієнтів резистентних до антиагрегантів хворих на ПСН було рандомізовано на 2 групи. Першу групу (10 осіб) склали пацієнти, що продовжили отримувати стандартну терапію. Пацієнти 2 групи (12 осіб) додатково до стандартної терапії отримували кверцетин (корвітин ®) протягом 5 діб у дозі 0,5 г на добу внутрішньовенно крапельно.

Таким же чином, на 2 підгрупи, було розподілено чутливих до антитромбоцитарної терапії пацієнтів. Також додатково кверцетин отримували лише пацієнти 2 підгрупи.

Повторні обстеження в динаміці лікування було проведено через 7 та 21 діб.

При аналізі показників в динаміці лікування «резистентних» пацієнтів з ПСН було виявлено вірогідні відмінності не тільки з початком лікування, но і між підгрупами (табл. 2). Вже через тиждень у 2-й підгрупі пацієнтів, які додатково отримували кверцетин, відзначено вірогідне зниження прозапальних маркерів (СРП, ФНП, CD40L), відновлення про-антиоксидантного балансу (зменшення вмісту у сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) та зростання рівня (NO₂±NO₃). Хоча позитивна динаміка спостерігалась у пацієнтів 2 груп, у пацієнтів другої групи вірогідне зниження показників імунозапальної активації, зменшення оксидантної активності та зростання рівня нітратів - нітритів було більш значним і відмічалось раніше.

Таблиця 2

Показники обстежених пацієнтів, резистентних до антиагрегантів, в динаміці лікування

Показник	1 група, n=10			2 група, n=12		
	1 доба	7 доба	21 доба	1 доба	7 доба	21 доба
ІАТ, АДФ, %	68,53±2,47	72,08±6,51	56,43±2,35#	67,95±2,24	62,08±2,41	48,16±1,91#*
ІАТ, Адр, %	45,12±1,98	53,77±5,69	37,70±2,56	48,20±1,86	44,77±1,85	34,32±1,98#
МДА ммоль/л	8,73±0,28	7,88±0,33	6,96±0,33#	9,25±0,28	5,88±0,33#*	4,96±0,33#*
SH-групи, ммоль/л	1,05 ± 0,09	1,02 ± 0,07	1,14±0,05	1,11 ± 0,04	1,17 ± 0,06	1,24 ± 0,08
(NO ₂ ±NO ₃), мкмоль/л	25,50±1,74	25,19±2,44	29,37±2,42	24,34±1,74	32,18±2,44#	35,37±2,42#*
СРП, мг/л	7,05± 0,33	6,13±0,41	4,26±0,78 #	7,48±0,26	4,19±0,11#	2,76±0,51#*
CD-40, пг/мл	9,92±0,49	7,61±0,13	6,01±0,65 #	9,71±0,49	5,62±0,18#*	4,21±0,59#*
ФНО, пг/мл	14,41±0,78	12,44±2,17	10,19±0,86 #	15,72±0,66	9,94±1,57#	8,31±0,58#

Примітки:

1. # - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками пацієнтів на момент включення
2. * - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками пацієнтів 1 групи.

Показники пацієнтів, чутливих до антиагрегантів, в динаміці лікування

Показник	1 група, n=18			2 група, n=18		
	1 доба	7 доба	21 доба	1 доба	7 доба	21 доба
ІАТ, АДФ, %	58,53±4,98	53,34±2,76	49,43±2,35#	57,95±3,58	52,08±2,33	49,03±2,01#
ІАТ, Адр, %	34,12±5,62	35,16±1,34	28,10±1,17#	34,12±5,62	35,55±1,79	29,32±1,98#
МДА ммоль/л	5,43±0,19	5,05±0,25	4,28±0,19#	5,36±0,21	4,88±0,42	4,12±0,83#
SH-групи, ммоль/л	1,18±0,10	1,26±0,10	1,14±0,05	1,15±0,10	1,14 ± 0,07	1,26 ± 0,05
(NO ₂ ±NO ₃), мкмоль/л	28,14±2,45	30,37±1,98	32,37±1,52	27,66±2,02	30,15±2,31	34,93±1,62#
СРП, мг/л	4,01±0,33	4,01±0,33	3,96±0,78 #	4,01±0,63	3,83±0,11#	2,56±0,51#*
CD-40, пг/мл	6,68±0,51	6,72±0,51	6,01±0,65 #	6,68±0,54	4,58±0,21#	4,21±0,59#*
ФНО, пг/мл	10,35±1,11	12,44±2,17	10,19±0,86 #	12,43±0,92	9,87±1,01#	8,24±0,49#*

Примітки:

1. # - p<0,05 у порівнянні з показниками на момент включення
2. *- p<0,05 у порівнянні з показниками пацієнтів 1 групи.

Зниження показників АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів та свідчить про підвищення ефективності антитромбоцитарної терапії, тобто ступінь блокади пуринових рецепторів тромбоцитів (P2Y1 и P2Y12) клопідогрелем та ЦОГ-1-залежного шляху активації тромбоцитів АСК. При внутрішньовенному введенні кверцетин (Корвигин®) добре переносився, не викликав розвитку небажаних явищ. Його призначення на тлі стандартної терапії істотно не впливало на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень.

На підставі проведеного дослідження було розроблено корисну модель «Спосіб медикаментозної корекції оксидативного стресу у аспіринорезистентних хворих при нестабільній стенокардії без підйому сегмента ST» [17]

Висновки:

1. Виявлено, що при нестабільній стенокардії у формуванні резистентності до антиагрегантів провідну роль грають висока імунозапальна активність та оксидативний стрес.
2. Доведено, що додавання до стандартної терапії кверцетину (Корвигин ®) при нестабільній стенокардії сприяє додатковому зниженню імунозапальної активності та оксидативного стресу і підвищує чутливість резистентних до антиагрегантів хворих.

Література:

1. European Cardiovascular Disease Statistics / [M. Nichols, N. Townsend, T. Scarborough et al.]. – Oxford, 2012. - 128 p.
2. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study / [A.E. Moran, M.H. Forouzanfar, G.A. Roth et al] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 1483–1492.
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / [C. Baigent, L. Blackwell et al.] // Lancet. - 2009. - Vol. 373, № 9678. - P. 1849-1860.
4. Krasopoulos G. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis / G. Krasopoulos, S.J. Brister [et al.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 195-198.
5. Coccheri S. Antiplatelet therapy: controversial aspects // Thromb Res. – 2012. – Vol.129. – P. 225-229. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.036.
6. Kuzniatsova N. A contemporary viewpoint on 'aspirin resistance' / N. Kuzniatsova, E. Shantsila, A. Blann [et al.] // Ann. Med. – 2012. – Vol. 44 (8). – P. 773-783. doi: 10.3109/07853890.2011.605388.

7. Neubauer H., Kaiser A.F., Endres H.G., et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance - the Bochum clopidogrel and aspirin plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. // *BMC Med.* – 2011. – Vol. 9. – P.3.
8. Wurtz M. Interindividual variability in the efficacy of oral antiplatelet drugs: definitions, mechanisms and clinical importance / M. Würtz, E.L. Grove // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, № 33. – P.5344-5361.
9. Grinstein J. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy / J. Grinstein, C.P. Cannon // *Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 35(11). – P. 673-681. doi: 10.1002/clc.22031.
10. Marcucci R. Global platelet hyperreactivity and elevated C-reactive protein levels predict long term mortality in STEMI patients / R.Marcucci, S.Valente, A.M. Gori [et al.] // *Thromb Res.* – 2014. – Vol.134, N4. – P.884-888. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.020.
11. Tousoulis D. Inflammatory Cytokines in Atherosclerosis: Current Therapeutic Approaches / Tousoulis D., EvangelosOikonomou; Evangelos K.// *Eur Heart J.* – 2016. - Vol.37, N22. – P.1723-1732.
12. Schrör K. Platelets, inflammation and anti-inflammatory drugs in ACS and CAD / Schrör K., Huber K. // *ThrombHaemost.* – 2015. – Vol.114. – P.446-448, <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-08-0632>
13. Freedman JE Oxidative Stress and Platelets // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. ;28. – P.s11-s16.
14. Wisman P.P. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / P.P. Wisman, M. Roest [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2014. - Vol. 12, № 5. – P.736-747. doi: 10.1111/jth
15. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCNSTEMI-ACSGuideline // *JACC.* – 2014. - Vol. 64, N24. - e139 – 228.
16. Пархоменко А.Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы // *Укр Мед Часопис.* – 2008. - №4 (66). – С.15-19.
17. Спосіб медикаментозної корекції оксидативного стресу у клінічно аспірино-резистентних хворих при нестабільній стенокардії без підйому сегмента ST: Пат. № 66021 (Україна): МПК А 61К 31/00 / Волков В. І., Запровальна О. Є., Бондар Т. М.; заявник та патентовласник ДУ „ІТ АМНУ”.- заявка u201105395; заявл. 27.04.2011; опубл. 26.12.2011, бюл. № 24.

References:

1. European Cardiovascular Disease Statistics / [M. Nichols, N. Townsend, T. Scarborough et al.]. – Oxford, 2012. - 128 p.
2. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study / [A.E. Moran, M.H. Forouzanfar, G.A. Roth et al] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 1483–1492.
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / [C. Baigent, L. Blackwell et al.] // *Lancet.* - 2009. - Vol. 373, № 9678. - P. 1849-1860.
4. Krasopoulos G. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis / G. Krasopoulos, S.J. Brister [et al.] // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336. – P. 195-198.
5. Coccheri S. Antiplatelet therapy: controversial aspects // *Thromb Res.* – 2012. – Vol.129. – P. 225-229. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.036.
6. Kuzniatsova N. A Contemporary viewpoint on 'aspirin resistance' / N. Kuzniatsova, E. Shantsila, A. Blann [et al.] // *Ann. Med.* – 2012. – Vol. 44 (8). – P. 773-783. doi: 10.3109/07853890.2011.605388.
7. Neubauer H., Kaiser A.F., Endres H.G., et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance - the Bochum clopidogrel and aspirin plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. // *BMC Med.* – 2011. – Vol. 9. – P.3.

8. Wurtz M. Interindividual variability in the efficacy of oral antiplatelet drugs: definitions, mechanisms and clinical importance / M. Würtz, E.L. Grove // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, № 33. – P. 5344-5361.
9. Grinstein J. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy / J. Grinstein, C.P. Cannon // *Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 35(11). – P. 673-681. doi: 10.1002/clc.22031.
10. Marcucci R. Global platelet hyperreactivity and elevated C-reactive protein levels predict long term mortality in STEMI patients / R.Marcucci, S.Valente, A.M. Gori [et al.] // *Thromb Res.* – 2014. – Vol.134, N4. – P.884-888. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.020.
11. Tousoulis D. Inflammatory Cytokines in Atherosclerosis: Current Therapeutic Approaches / Tousoulis D., EvangelosOikonomou; Evangelos K.// *Eur Heart J.* – 2016. - Vol.37, N22. – P.1723-1732.
12. Schrör K. Platelets, inflammation and anti-inflammatory drugs in ACS and CAD / Schrör K., Huber K. // *ThrombHaemost.* – 2015. – Vol.114. – P.446–448, <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-08-0632>
13. Freedman JE Oxidative Stress and Platelets // *ArteriosclerThrombVascBiol.* . – 2008. – Vol. ;28. – P.s11-s16.
14. Wisman P.P. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / P.P. Wisman, M. Roest [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2014. - Vol. 12, № 5. – P.736-747. doi: 10.1111/jth
15. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCNSTE-ACSGuideline // *JACC.* – 2014. - Vol. 64, N24. - e139 – 228.
16. Parkhomenko AN Metabolic therapy or cardioprotection in patients with coronary heart disease: results and prospects // *Ukr Med Chasopis.* - 2008. - №4 (66). - P.15-19.
17. Method of drug correction of oxidative stress in clinical aspirin-resistant patients with unstable angina without lifting segment ST: Pat. N 66021 (UA), IPC A61K31/00 / Volkov V. I, Zaprovalna A. E, Bondar T. M .; The applicant and patentee control "IT AMS" .- u 201105395; appl. 27.04.2011; publ. 26.12.2011, Bull. N 24.

Робота поступила в редакцію 15.11.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.61-003.4-616.12

Абдельрахман Майсара

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРОК З ПАРАПЕЛЬВІКАЛЬНИМИ КІСТАМИ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

Харківський національний медичний університет

Summary. Maysara A. **FUNCTIONAL AND HEMODYNAMIC PECULIARITIES OF KIDNEYS WITH PARAPELVICAL CYSTS AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICAL SIGNS OF DISEASE.** – *Kharkov National Medical University.* 78 patients with a fluid pararelvical renal cyst (FPRC) were examined. It has been revealed that the most possible consequences of local hemodynamic disorders at this disease is an extreme production of RAAS hormones, triggering systemic pathological vascular changes which together with progressive endothelial dysfunction result in the development of the clinical symptoms. At this secretory and

excretory kidney's possibility keep a sufficient functional potential. Marker of FPRC subclinical stage may be hemodynamic asymmetry of kidneys at the level of stem and segmental arteries and local venous hypertension which reflects in increase of arterial indexes of resistance (RI and PI) and Vmax of kidney vena on the damaged side (more than 20%) and, possibly, are connected with the reinforcement of compression on the vascular apparatus of kidney sinus at the cyst's growth (correlation coefficient = 0,386 and 0,405 correspondingly; $p < 0,05$). The presence of hemodynamic asymmetry signs and local hypertension at FPRC may be an indication to puncture treatment.

Key words: fluid parapelvic renal cyst, disturbance of hemodynamics, dynamic nephroscintigraphy

Реферат. Майсара Абдельрахман ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕК С ПАРАПЕЛЬВИКАЛЬНЫМИ КИСТАМИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Результаты обследования 78 пациентов с наличием простой парapelвикальной кисты почки (ППКП) свидетельствуют о том, что наиболее вероятным следствием локальных гемодинамических нарушений при этом заболевании является чрезмерная стимуляция продукции гормонов РААС, запускающая системные патологические сосудистые изменения, которые в комплексе с прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией проявляются развитием клинической симптоматики заболевания. При этом секреторные и экскреторные способности почки в основном сохраняют приемлемый функциональный потенциал. Маркером субклинической стадии ППКП может служить гемодинамическая асимметрия почек на уровне стволых и сегментарных артерий, а также локальная венозная гипертензия, что проявляется повышением артериальных индексов резистентности (RI и PI) и Vmax почечной вены на стороне поражения (более 20%) и, вероятно, связаны с усилением компрессионного воздействия на сосудистый аппарат почечного синуса в процессе роста кисты (коэффициенты корреляции = 0,386 и 0,405 соответственно; $p < 0,05$). Наличие признаков гемодинамической асимметрии и локальной венозной гипертензии при ППКП может обоснованно служить показанием к пункционному лечению.

Ключевые слова: простая парapelвикальная киста почки, гемодинамические нарушения, динамическая нефросцинтиграфия.

Реферат. Майсара Абдельрахман ФУНКЦИОНАЛЬНІ ТА ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРОК З ПАРАПЕЛЬВИКАЛЬНИМИ КІСТАМИ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ.

Результати обстеження 78 пацієнтів з наявністю простої парapelвикальної кісти нирки (ППКН) свідчать, що найбільш імовірним наслідком локальних гемодинамічних порушень при цьому захворюванні є надмірна стимуляція продукції гормонів РААС, що запускає системні патологічні судинні зміни, які в комплексі з прогресуючою ендотеліальною дисфункцією, проявляються розвитком клінічної симптоматики захворювання. При цьому секреторні і екскреторні здатності нирки в основному зберігають прийнятний функціональний потенціал. Маркером субклінічної стадії ППКН може служити гемодинамічна асиметрія нирок на рівні стовбурових і сегментарних артерій, а також локальна венозна гіпертензія, що проявляються підвищенням артеріальних індексів резистентності (RI та PI) і Vmax ниркової вени на боці ураження (більш за 20%), і, ймовірно, пов'язані з посиленням компресійного впливу на судинний апарат ниркового синуса в процесі росту кісти (коефіцієнти кореляції = 0,386 і 0,405 відповідно; $p < 0,05$). Наявність ознак гемодинамічної асиметрії та локальної венозної гіпертензії при ППКН може обґрунтовано слугувати показанням до пункційного лікування.

Ключові слова: проста парapelвикальна кіста нирки, гемодинамічні порушення, динамічна нефросцинтиграфія

Інтенсивний розвиток сучасних наукоємких медичних технологій дозволив істотно поліпшити ранню діагностику різних захворювань урологічних органів, особливо кістозної і пухлинної природи і, зокрема, простих кіст нирок (ПКН).

З усіх безсимптомних новоутворень нирок ПКН зустрічається в 70% випадків. Якщо

у віці від 40 до 50 років її діагностують лише у 5% обстежених, то до 80 років її та, що зустрічається досягає 36% [1,2,3]. Доповіді про проведення систематичних досліджень клінічних проявів і природного розвитку ПКН з'являються нечасто внаслідок того, що вони рідко призводять до істотних клінічних ускладнень. А більшість опублікованих досліджень мають обмежену цінність, оскільки вони або перехресні, або охоплюють невеликі кількості пацієнтів населення. [4]

Основу сучасних неінвазивних методик оцінки структурно-функціонального стану нирок при різних патологічних станах, у тому числі ПКН, складають традиційні біохімічні тести (сечовина, креатинін тощо), апаратні способи візуалізації (УЗД, КТ, МРТ і т.д.), радіонуклідні технології (динамічна нефросцинтиграфія - ДНСГ) тощо. Поступаючись КТ, МРТ та УЗД в плані інформативності про структурно-анатомічні параметри досліджуваного об'єкта, ДНСГ часто незамінна в ранній і точній діагностиці функціональних порушень, які часом передують анатомічним змінам [5, 6, 7].

ДНСГ є унікальною методикою, що дозволяє достовірно оцінювати ступінь залучення різних сегментів нирки в патологічний процес, залишковий рівень їх функції і кровотік, запам'ятовувати діагностичну інформацію, порівнювати її з результатами попередніх і наступних досліджень, що дуже привабливо як для ранньої діагностики, так і для моніторингу ефективності лікування [8; 9].

Очевидна користь застосування ДНСГ при об'ємних процесах у нирках, і при ПКН зокрема, полягає в можливості об'єктивно визначити кількість функціонуючої паренхіми в ураженій нирці і з'ясувати роздільну та загальну функціональну здатність нирок, що важливо в плані визначення раціональної лікувальної тактики та оцінки її ефективності. Тим не менше цей метод дослідження не так часто використовується на практиці.

Мета Вивчити вміст гормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і кори надниркових залоз (ренін, альдостерон) при ПКН в зіставленні з клінічними, гемодинамічними та морфометричними проявами.

Матеріал та методи дослідження. Відповідно до проспективної мети та завдань наукової роботи в дослідний протокол були включені 78 пацієнтів з наявністю простої парапелівикальної кісти нирки (ППКН), що перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в умовах Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. В основу комплектації клінічних груп лягло вивчення можливостей пункційної склеротерапії солитарних кіст, локалізованих в області воріт нирки.

У всіх випадках був використаний ультразвуковий моніторинг в режимі реального часу, а в якості склерозанту – етиловий 96⁰С спирт в обсязі, рівному 10% від евакуйованої рідини.

У цьому контексті були виділені три порівняльні клінічні групи.

Перша (I) – пацієнти з наявністю симптомної (клінічно активної) ППКН, яким була виконана пункційна склеротерапія – 33 особи (основна група).

Друга (II) – пацієнти з ППКН та невираженими клінічними проявами захворювання (мало- або безсимптомні ППКН), яким проведений аналогічний обсяг обстеження та динамічний моніторинг (група порівняння).

Третя (III) – 30 здорових осіб відповідного віку, обстежених для визначення референсних значень окремих показників (контрольна група).

Сумарну і парціальні функції нирок оцінювали за концентраціями в сироватці крові креатиніну, сечовини, електролітів і осциляцій добового діурезу; концентраційну здатність нирок – за пробєю Зимницького; параметри фільтрації, каналцевої реабсорбції і хвилинного діурезу – за пробєю Реберга в модифікації Тарєєва.

Для візуалізації нирок застосовували стандартне поліпозиційне і поліплощинне УЗ-сканування в сагітальній, фронтальній і поперечній площині з боку передньої черевної стінки, бічних відділів живота, міжреберних проміжків і спини. При необхідності використовували сонотограми під різними кутами. По поздовжній і поперечній осі фіксували довжину, ширину і товщину нирок, розміри паренхіми, аналізували ехоструктуру і ехогенність коркового шару і пірамідок.

У разі виявлення ПКН оцінювалися її розташування, розміри, контури, ехогенність, ехоструктура і характер васкуляризації (див. критерії включення). Ниркова гемодинаміка вивчена з застосуванням кольорового доплерівського картування магістральних і

сегментарних ниркових артерій, магістральних ниркових вен у горизонтальному положенні пацієнтів.

Визначали традиційні доплерометричні показники: V_{max} (максимальна систолічна швидкість), V_{min} (кінцева діастолічна швидкість), V_{mean} (середня швидкість). Для артеріальних судин розраховували кутонезалежні показники: індекс резистентності (Пурсело) – RI за формулою: $(V_{max}-V_{min})/V_{max}$ і пульсаційний індекс (Геслінга) – PI за формулою: $(V_{max}-V_{min})/V_{mean}$.

Пульсаційний індекс (на відміну від RI) залежить від всіх швидкостей потоку, що надає йому теоретичну перевагу з точки зору інформативності. З боку венозної системи оцінювали діаметр і конфігурацію вен, характер кровотоку і ступінь васкуляризації. У постпункційному періоді проводили аналогічний обсяг УЗД в динаміці спостереження.

В окремих випадках ($n = 11$; 14,1%), в тому числі за наявності великих ППКН (> 10 см; $n=5$; 6,4%), для повноцінного судження про функціональну здатність нирок, була використана ДНСГ з радіофармпрепаратом $Tc-99m-DTPA$ (діетилентріамін-пентаацетат) на гамма-камері ГКС-301 Т (Україна) [10] і визначенням стандартних кількісних параметрів ренограм (T_{max} , $T_{1/2}$, індекс накопичення, індекс виведення, відносна секреторна активність, відносне виведення, $E20$) [11].

Результати дослідження

Результати дослідження основних біохімічних показників, що характеризують функціональний стан нирок у спостережуваних пацієнтів з ППКН, не виявили суттєвих відхилень контрольованих величин від меж нормальних параметрів і референсних значень здорових осіб (Табл.1).

Таблиця 1.

ОСНОВНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У СПОСТЕРЕЖУВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ($M \pm SD$)

Показатель	Пацієнти с ППКН		Контроль
	I (n=33)	II (n=45)	I (n=30)
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$M \pm SD$
Клубочкова фільтрація (мл/хв)	109,2±21,1	111,7±20,1	111,9±18,3
Канальцева реабсорбція (%)	98,0±0,9	98,3±0,9	98,1±0,8
Сечовина крові (мМоль/л)	5,6±1,1	5,5±1,1	5,3±1,1
Креатинін крові (мкМоль/л)	97,4±10,1	91,2±9,4	88,5±9,5
Креатинін сечі (мМоль/с)	7,1±1,1	7,2±1,1	7,0±1,1
Калій плазми (мМоль/л)	4,3±0,3	4,2±0,3	4,3±0,2
Натрій плазми (мМоль/л)	132,3±3,7	131,1±3,5	130,8±3,6
Калій сечі (мМоль/с)	55,1±1,9	53,9±1,8	54,1±1,9
Натрій сечі (мМоль/с)	131,1±5,8	130,2±5,4	129,7±5,5
Фібриноген (г/л)	3,45±0,25	3,47±0,21	3,50±0,23
Протромбін (%)	92,5±3,3	92,7±3,1	93,1±3,2
Цукор крові (мМоль/л)	5,1±0,5	5,0±0,5	4,8±0,5
Загальний білок плазми (г/л)	68,4±5,3	67,5±4,1	70,1±4,4
Альбуміни (%)	57,9±3,5	58,8±3,2	58,3±3,3
Глобуліни:			
α_1 (%)	3,6±0,8	3,5±0,7	3,7±0,8
α_2 (%)	8,5±1,4	8,4±1,3	8,7±1,3
β (%)	12,3±1,6	12,1±1,5	12,5±1,5
γ (%)	17,7±1,7	17,2±1,7	16,8±1,6

* $p < 0,05$

У всіх випадках, незалежно від розмірів ППКН, наявності або відсутності клінічної симптоматики, зберігався фізіологічний рівень осциляцій біохімічних маркерів, що відображають нормальний гомеостатичний баланс організму. Так само не було зареєстровано будь-яких значних відхилень у клінічних аналізах крові і сечі. Це

переконливо свідчило, що в типових випадках однобічна неускладнена паралельвікальна кіста не чинить явного негативного впливу на сумарний функціональний потенціал нирок.

У зв'язку з цим, для об'єктивного і повноцінного судження про функціональну здатність нирок, в першу чергу, на боці враження, у частини пацієнтів з ППКН (n=11; 14,1%), в тому числі за наявності великих кіст (>10 см; n=5; 6,4%), були застосовані поглиблені радіонуклідні дослідження – ДНСГ з радіофармпрепаратом Tc-99m-DTPA (Табл.2).

Таблиця 2.

ПОКАЗНИКИ РОЗДІЛЬНОЇ І СУМАРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З КРУПНИМИ ППКН (>10 СМ) ЗА ДАНИМИ ДНСГ

Показник	Розміри ППКН			
	≤10 см (n=6)		>10 см (n=5)	
	Вражена нирка	Контр-латеральна нирка	Вражена нирка	Контр-латеральна нирка
T _{max} (хв.)	4,71±0,27	4,78±0,25	4,47±0,33	4,75±0,28
T _½ (хв.)	8,93±0,61	8,84±0,59	10,23±1,71	8,78±0,67
Відн. накоп. в max (%)	49,98±4,95	48,52±4,88	51,33±5,04	48,67±4,91
ІН (отн.ед.)	2,11±0,33	2,18±0,25	1,91±0,31	2,21±0,28
ІВ (%)	58,12±3,57	58,73±3,62	57,14±3,61	59,11±3,65
ОН (%)	68,04±5,52	70,25±5,44	65,61±5,83	69,03±5,55
ОВ (%)	52,07±3,57	52,41±3,58	49,82±3,77	53,12±3,91
E ₂₀ (%)	72,18±4,71	73,12±4,43	69,15±4,85	73,35±4,15
ЕПП (мл/хв.)	655,8±25,7		647,2±27,5	
КФ (мл/хв.)	121,0±10,5		118,5±11,0	
ФФ (%)	18,5±4,5		18,1±4,4	
КР (%)	98,5±0,5		98,0±0,5	
* p < 0,05				

Як видно з представлених в табл.2 даних паралельвікальна локалізація кіст, незалежно від їх розміру, практично не спричинила яких-небудь істотних змін показників ренограм на боці враження в порівнянні з контрлатеральною ниркою. Сумарні і роздільні здатності нирок до накопичення і виведення радіофармпрепарату зберігали адекватний рівень і максимальну симетричність функціонування.

Як і у випадку з біохімічними параметрами, основні радіонуклідні показники, що відображають сумарну функцію нирок (ЕЕП, КФ, ФФ, і КР) не вийшли за рамки допустимих нормальних відхилень, що свідчило про збереження гомеостатичного балансу у пацієнтів ППКН навіть при великих кістах. Здебільшого спостерігалися однотипні ренографічні криві та їх стабільні характеристики.

Разом з тим, у разі великих розмірів ППКН (>10 см) нечітко, але все ж простежувалася тенденція до деякого пригнічення функції нирки на боці ураження, в першу чергу, її екскреторної складової і в меншій мірі – секреторної.

Так, середні роздільні показники ураженої нирки, відображають екскреторні процеси (ІВ, ОР і E₂₀) у пацієнтів з ППКН>10 см мали схильність до деякого пригнічення – 57,14±3,61; 49,82±3,77 і 69,15±4,85% проти 59,11±3,65; 53,12±3,91 та 73,35±4,15% відповідно, однак їх осциляції не досягли рівня статистичної достовірності (p > 0,05).

Крім того, час напіввиведення РФП (T_{1/2}) з нирки з великою кістою проявляв помітну тенденцію до уповільнення та частіше (3 з 5 випадків), яке наступало після 10 хвилини –

10,23±1,71 хв., тоді як в контралатеральній нирці та у випадках невеликих ППКН, типовий параметр $T_{1/2}$ знаходився в межах 6-10 хв. Індекс накопичення ураженої нирки виявився стабільним і в основному відповідав контралатеральному параметру, хоча і мав тенденцію до зниження – 1,95±0,31 проти 2,21±0,28 од ($p>0,05$). Аналогічні характеристики мав і показник відносної секреторної активності (ВІН) – 65,61±5,83 проти 69,03±5,55% ($p>0,05$).

Тим не менш, побічно простежувалося, хоч несуттєве, але постійне прагнення до пригнічення секреторного компонента на боці локалізації великої ППКН, що проявлялося у відносному зменшенні кута підйому і уплощенні відповідного сегмента ренографічної кривої у всіх подібних спостереженнях (Рис. 1).

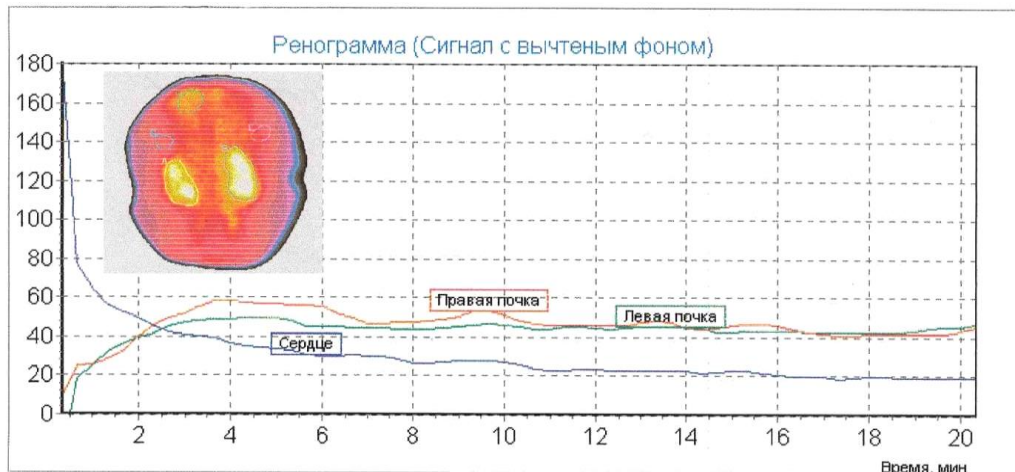


Рис. 1. Ренограма при ППКН лівої нирки діаметром 10,5 см (пацієнт К., 57 р.).

Все вище перераховане свідчить, що, незважаючи на цілком прийнятний функціонал нирки з парапелвікальною кістою, в ній можуть формуватися умови для порушень ниркового кровотоку та функціонування канальцевого апарату, особливо у випадках великих кіст (>10 см), які зменшують компенсаторний запас міцності і рано чи пізно здатні спричинити патологічні відхилення.

Порівняння морфометричних характеристик нирок у спостережуваних пацієнтів показало, що локалізація кіст в області ниркового синуса мало змінює їх лінійні і об'ємні габарити (без урахування розмірів кіст) (Табл.3).

Таблиця 3.

ОСНОВНІ МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ НИРОК У СПОСТЕРЕЖУВАНИХ ПАЦІЄНТІВ (БЕЗ УРАХУВАННЯ РОЗМІРІВ КІСТ) ЗА ДАНИМИ УЗД (M±SD)

Показник (см)	Пацієнти з ППКН (n=78)				Контроль	
	I (n=33)		II (n=45)		III (n=30)	
	ППКН	ЗН	ППКН	ЗН	ПН	ЛН
Довжина	11,2±0,6	10,8±0,6	11,0±0,5	10,9±0,5	10,8±0,5	10,9±0,5
Ширина	5,2±0,4	4,9±0,3	5,0±0,4	4,9±0,3	4,8±0,3	4,9±0,3
Товщина паренхіми	1,8±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2

ППКН – нирка з кістою; ЗН – здорова нирка;
ПН – права нирка; ЛН – ліва нирка.

Основні реєстровані морфометричні параметри (довжина, ширина і товщина паренхіми) в основному виявилися порівняними, хоч і було присутнє певне збільшення середніх показників ширини нирки з ППКН в порівнянні з контралатеральною стороною і контролем, але в межах статистичної похибки ($p>0,05$). Серед здорових осіб розміри лівої нирки були незначно більше, ніж правою.

На відміну від морфометричних параметрів, гемодинамічні характеристики внутрішньониркового кровотоку в присутності ППКН зазнавали досить виразних змін, особливо виражених у пацієнтів з наявністю клінічних проявів захворювання (група І) (Табл. 4).

Таблиця 4.

ОСНОВНІ ДОППЛЕРОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ КРОВООБІГУ НИРОК У СПОСТЕРІГАЄМИХ ПАЦІЄНТІВ ЗА ДАНИМИ УЗД (M±SD)

Показник	Пацієнти з ППКН (n=78)				Контроль	
	І (n=33)		ІІ (n=45)		ІІІ (n=30)	
	ППКН	ЗН	ППКН	ЗН	ПН	ЛН
Ниркова артерія						
V _{max} (см/с)	112,7±6,8*	108,3±6,5*	101,5±6,3	98,2±6,1	97,3±5,7	95,8±5,9
V _{min} (см/с)	47,1±5,3*	44,7±4,9*	39,2±4,4	35,8±4,2	36,5±4,1	35,4±4,3
V _{mean} (см/с)	70,2±5,8*	61,8±5,6*	58,1±5,5	54,7±5,1	55,1±5,1	53,2±4,8
RI	0,75±0,07*	0,68±0,05*	0,67±0,04*	0,63±0,04	0,63±0,03	0,62±0,03
PI	1,25±0,09*	1,17±0,07*	1,15±0,06*	1,09±0,06	1,09±0,04	1,08±0,05
Дугові артерії						
V _{max} (см/с)	48,7±2,8*	45,1±2,7*	43,1±2,2	40,4±2,1	40,2±2,1	39,8±2,2
V _{min} (см/с)	17,8±2,1*	16,1±1,7*	15,1±1,8	13,3±1,7	13,1±1,6	13,0±1,5
V _{mean} (см/с)	25,5±1,9*	25,1±1,8*	23,3±2,1	21,5±1,9	21,7±1,9	21,1±1,7
RI	0,74±0,03*	0,72±0,03*	0,71±0,03*	0,64±0,03	0,63±0,02	0,64±0,02
PI	1,32±0,05*	1,30±0,05*	1,30±0,04*	1,24±0,04	1,22±0,03	1,21±0,03
ниркова вена						
V _{max} (см/с)	32,2±4,5*	26,1±3,9	30,4±3,2*	24,7±3,7	24,5±3,3	24,1±3,1
V _{min} (см/с)	28,4±3,8*	22,5±3,1	27,4±3,1*	20,1±3,0	20,1±2,8	19,8±2,9
ППКН – нирка з кістою; ЗН – здорова нирка; ПН – права нирка; ЛН – ліва нирка; *p <0,05.						

Як видно з даних, представлених в табл. 4, швидкісні показники кровотоку на рівні стовбурових і сегментарних артерій правої і лівої нирок в контрольній групі істотно не відрізнялися між собою.

При наявності ППКН вже ресструвалася гемодинамічна асиметрія нирок, що характеризувалася помітним збільшенням швидкісних показників і зміною індексів на боці ураження. Причому, якщо серед пацієнтів з безсимптомною ППКН (група ІІ) в основному спостерігалася одностороннє (на стороні ППКН) та невиразне збільшення доплерометричних показників кровотоку, то серед пацієнтів із симптомними ППКН (група І), була присутня тенденція до їх явного асиметричного і двостороннього збільшення.

Так, швидкісні показники V_{max} в основних нирковій і сегментарних артеріях у групі І достовірно (p <0,05) на 10-20% перевищили аналогічні контрольні параметри (112,7±6,8 і 48,7±2,8 см/с на стороні ураження; 108,3±6,5 і 45,1±2,7 см/с в контралатеральній нириці проти 97,3±5,7 і 40,2±2,1 см/с; 95,8±5,9 і 39,8±2,2 см/с праворуч і ліворуч відповідно).

Було відзначено і значуще підвищення індексів судинного опору (PI, RI) відносно групи контролю. Показники PI і RI основної ниркової артерії склали – 1,25±0,09 і 0,75±0,07 на боці ураження; 1,17±0,07 і 0,68±0,05 в контралатеральній нириці проти 1,09±0,04 і 0,63±0,03; 1,08±0,05 і 0,62±0,03 праворуч і ліворуч відповідно (p <0,05). Аналогічні співвідношення для дугових артерій склали – 1,32±0,05 і 0,74±0,03; 1,30±0,05 і 0,72±0,03 проти 1,22±0,03 і 0,63±0,02; 1,21±0,03 і 0,64±0,02 відповідно (p <0,05)

Однією з кардинальних особливостей гемодинаміки нирок у пацієнтів із симптомними ППКН стало істотне прискорення кровотоку в ниркових венах, особливо виражене на боці ураження, яке реєструвалося в фазу діастолі, так і в фазу систолі і найбільш ймовірно свідчило про наявність венозної ниркової гіпертензії.

Так, середній показник V_{\max} ниркової вени в групі I склав $32,2 \pm 4,5$ см/с на стороні ураження проти $24,5 \pm 3,3$ та $24,1 \pm 3,1$ см/с праворуч і ліворуч у контролі відповідно ($p < 0,05$), в той час як аналогічний параметр, але з контралатерального боку, хоч і був вище контрольного, але в межах похибки – $26,1 \pm 3,9$ см/с ($p > 0,05$).

Це могло свідчити про те, що розвиток венозної ниркової гіпертензії у пацієнтів із симптомними ППКН міг бути пов'язаним не тільки з проявом системної гіпертензії, але і з компресійним впливом кісти на судини ниркового синуса, що супроводжується локальним підсиленням артеріовенозного шунтування крові.

Ознаки локальної венозної гіпертензії на боці локалізації ППКН явно проявлялися раніше, ніж зміни з боку артеріального судинного компонента, про що свідчило одностороннє збільшення V_{\max} ниркової вени у групі II – $30,4 \pm 3,2$ см/с на боці ураження проти $24,5 \pm 3,3$ та $24,1 \pm 3,1$ см/с праворуч і ліворуч у контролі відповідно ($p < 0,05$), тоді як аналогічний параметр з контралатерального боку практично не відрізнявся від контрольного – $24,7 \pm 3,7$ см/с ($p > 0,05$). При цьому на відміну від групи I, швидкісні доплерометричні показники артеріального кровотоку суттєво не змінилися, хоча і мала місце тенденція до зростання індексів судинного опору (PI, RI) відносно групи контролю.

Про те, що локальні зміни кровообігу нирки при ППКН передують подальшим загальним гемодинамічним порушенням, що може свідчити про той факт, що у пацієнтів з безсимптомною ППКН (група II) достовірно збільшення індексів резистентності (PI та RI) було присутнє лише на боці ураження, тоді як в I групі – з двох сторін (Рис. 2).

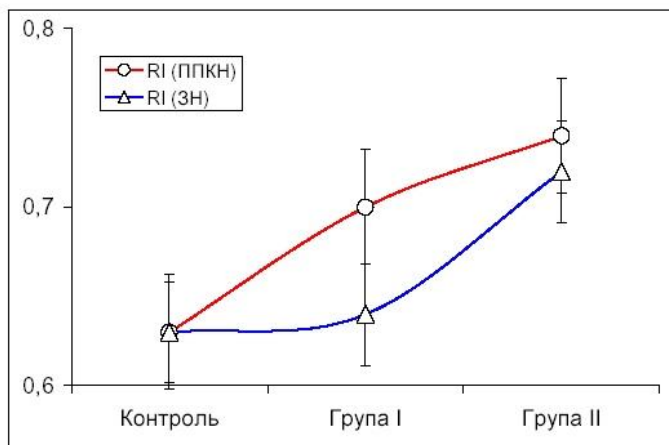


Рис. 2. Динаміка зміни RI дугових артерій у здоровій нирці (ДТ) і в нирці з ППКН за наявності (група I) та відсутності (група II) клінічних проявів захворювання.

Аналіз кореляційних залежностей між показниками RI та PI дугових артерій нирки і розмірами ППКН встановив наявність достовірної позитивного кореляційного зв'язку між цими параметрами (Рис.3). Для RI коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона склав 0,386 ($p < 0,05$), коефіцієнт рангової кореляції Спірмена = 0,363 ($p < 0,01$). Для PI аналогічні коефіцієнти дорівнювали 0,405 ($p < 0,05$) і 0,315 ($p < 0,05$) відповідно. Це свідчить, що ініціація гемодинамічних порушень в нирці багато в чому пов'язана з розмірами кісти, розташованої в області її воріт і ймовірно зумовлена прогресуючим зростанням компресійного впливу на судинний апарат ниркового синусу внаслідок росту новоутворення.

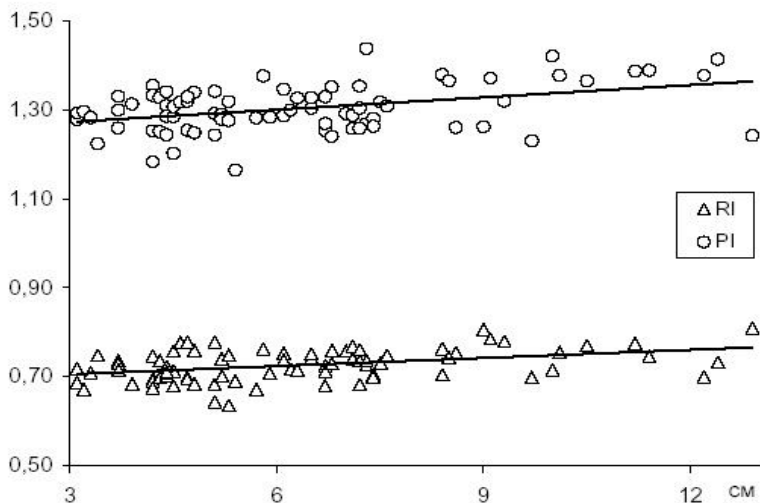


Рис. 3. Діаграми лінійної апроксимації залежностей RI і PI дугових артерій нирки від розмірів ППКН.

Таким чином, отримані результати свідчать, що в основі патологічного впливу ППКН лежать гемодинамічні порушення в нирці, спочатку локальні – на боці ураження (гемодинамічна асиметрія, венозна гіпертензія), а потім отримують системний характер і судинні клінічні прояви, ініціація яких багата в чому пов'язана з поступовим наростанням компресійного впливу на артеріо-венозний апарат ниркового синусу внаслідок росту новоутворення. При цьому секреторні і екскреторні здатності нирки в основному зберігають прийнятний функціональний потенціал, але вимагають певної напруженості механізмів компенсації, що рано чи пізно здатне спричинити подальші патологічні відхилення.

Результати дослідження вмісту гормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у спостережуваних пацієнтів в основному підтвердили правомірність сформульованої вище концепції (Табл.5.)

Таблиця 5

ПОКАЗНИКИ ОСНОВНИХ ГОРМОНІВ РААС У СПОСТЕРІГАЄМИХ ПАЦІЄНТІВ

Показник	Пацієнти з ППКН (n=78)		Контроль
	I (n=33)	II (n=45)	III (n=30)
	M±SD	M±SD	M±SD
Число тестів, n (%)	14 (42,4)	15 (33,3)	10 (30,0)
Ренін (нг/мл/час) в горизонтальному положенні	2,31±0,45*	1,10±0,32	0,97±0,21
Me	2,30	1,07	0,92
Альдостерон (пг/мл)	185,6±42,8*	132,1±37,4	124,7±33,5
Me	167,5	129,1	126,5
*p<0,05			

Як видно з даних, представлених в табл. 5, найбільші зміни з боку гормонів системи РААС мали місце в групі хворих із симптомними ППКН (група I) (Рис. 4, Рис. 5).

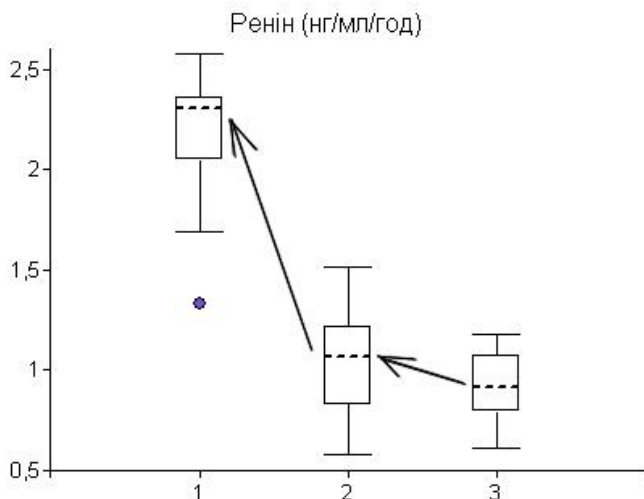


Рис. 4. Порівняльний вміст реніну в крові у спостережуваних пацієнтів (1; 2; 3 – відповідні групи).

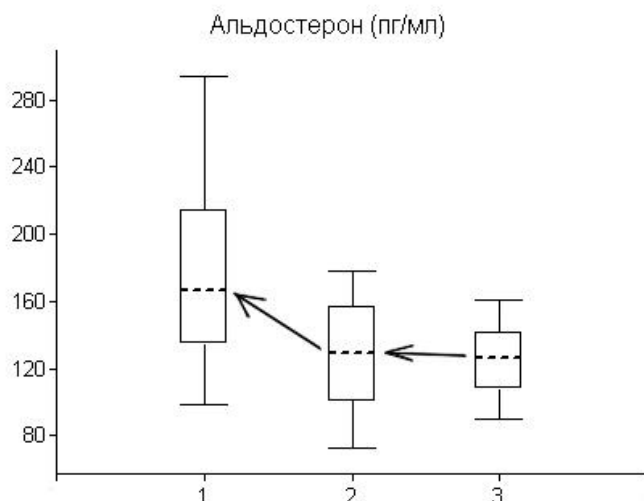


Рис. 5. Порівняльний вміст альдостерону в крові у спостережуваних пацієнтів (1; 2; 3 – відповідні групи).

У пацієнтів даної категорії спостерігалось достовірне підвищення середніх концентрацій реніну і альдостерону в порівнянні з референсним діапазоном. Середня концентрація реніну в $2,4 \pm 0,5$ рази перевищила аналогічний контрольний показник – $2,31 \pm 0,45$ (Me 2,30) проти $0,97 \pm 0,21$ нг/мл/год (Me 0,92) відповідно ($p < 0,05$). Аналогічно середній рівень альдостерону крові виявився в $1,4 \pm 0,3$ рази вище, ніж порівнюваний контрольний параметр – $185,6 \pm 42,8$ (Me 167,5) проти $124,7 \pm 33,5$ пг/мл (Me 126,5) відповідно ($p < 0,05$).

На відміну від групи I, у пацієнтів з безсимптомними ППКН (група II) рівні гормонів РААС не зазнали таких істотних змін. Разом з тим, їх осциляції мали більш виражену амплітуду і тенденцію до підвищення. У першу чергу це торкнулося вмісту реніну, середня концентрація якого в $1,1 \pm 0,1$ рази перевищила аналогічний у контролі, але в рамках статистичної похибки – $1,10 \pm 0,32$ (Me 1,07) проти $0,97 \pm 0,21$ нг/мл/год (Me 0,92) відповідно ($p > 0,05$).

Вміст альдостерону практично не відрізнявся від референсних значень – $132,1 \pm 37,4$ (Me 129,1) проти $124,7 \pm 33,5$ пг/мл (Me 126,5) відповідно ($p > 0,05$).

Висновки

Отримані результати свідчать, що найбільш імовірним наслідком локальних гемодинамічних порушень при ППКН є надмірна стимуляція продукції гормонів РААС, що запускає системні патологічні судинні зміни, які в комплексі з прогресуючою ендотеліальною дисфункцією, проявляються розвитком клінічної симптоматики захворювання. При цьому секреторні і екскреторні здатності нирки в основному зберігають прийнятний функціональний потенціал.

Маркером субклінічної стадії ППКН може служити гемодинамічна асиметрія нирок на рівні стовбурових і сегментарних артерій, а також локальна венозна гіпертензія, що проявляються підвищенням артеріальних індексів резистентності (RI та PI) і V_{max} ниркової вени на боці ураження (більш за 20%), і, ймовірно, пов'язані з посиленням компресійного впливу на судинний апарат ниркового синуса в процесі росту кісти (коефіцієнти кореляції = 0,386 і 0,405 відповідно; $p < 0,05$).

Наявність ознак гемодинамічної асиметрії та локальної венозної гіпертензії при ППКН може обгрунтовано слугувати показанням до пункційного лікування.

Література

1. Carrim Z.I., Murchison J.T. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. //Clin. Radiol. – 2003. – Vol.58. – P.626-629.
2. Bisceglia M., Galliani C.A., Senger C. et al. Renal cystic diseases: a review. //Adv Anat Pathol. - 2006. – Vol.13. – P. 26 – 56
3. Skolarikos A., Laguna M.P., de la Rosette J.M. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review //BJU International. – 2012. - Vol. 110. - P.170-178 | doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10847.x
4. Textor S.C., Lerman L. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. //American journal of hypertension. – 2010. – Vol. 23(11). – P. 1159-1169.
5. Кундін В.Ю., Новерко І.В. Сцинтиграфічна оцінка кількості функціонуючої паренхіми при пухлинних ураженнях нирок [Текст] / В.Ю. Кундін, І.В. Новерко //Український радіологічний журнал.– 2014. – Т. XXII.– Вип. 3.– С.89–91.
6. Радионуклідная диагностика для практических врачей [Текст] /Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2004. – 394 с.
7. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology / A. Piepsz // Eur. J. Radiol.– 2002.–Vol.43.– P.146-153.
8. Буркин А.Г. Радионуклідная оценка мочеточникового транзита мочи у детей с обструктивными уropатиями [Текст] / А.Г. Буркин, С.П. Яцык, Д.К.Фомин //Педиатрическая фармакология.– 2012.– №2. – Том 9.– С.116–120.
9. Zajic T. Procedure guidelines for dynamic renal scintigraphy / T. Zajic, E. Moser // Nuklearmedizin. – 2004. – Vol. 43. –P.177-180.
10. Лесовой В.Н. Особенности выполнения современного функционального радионуклидного исследования почек [Текст] /В.Н.Лесовой, В.Г.Нестеров, Н.И.Пилипенко //Актуальные проблемы урологии и нефрологии: Сб. науч. тр.– Харьков. – Харьк. мед. ин-т.– 1986.–С.16–19
11. Габуния Р.И. Клиническая рентгенорадиология [Текст] /Р.И.Габуния, Г.А.Зубовский //Под ред. акад. Г.А. Зедгенидзе (в 5 томах).–М.:Медицина.– 1985.–Т.4.– С.137–163.

References

- 1.Carrim Z.I., Murchison J.T. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. //Clin. Radiol. – 2003. – Vol.58. – P.626-629.
- 2.Bisceglia M., Galliani C.A., Senger C. et al. Renal cystic diseases: a review. //Adv Anat Pathol. - 2006. – Vol.13. – P. 26 – 56
- 3.Skolarikos A., Laguna M.P., de la Rosette J.M. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review //BJU International. – 2012. - Vol. 110. - P.170-178 | doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10847.x
- 4.Textor S.C., Lerman L. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. //American journal of hypertension. – 2010. – Vol. 23(11). – P. 1159-1169.

5. Kundin VY, Noverko I.V. Stsintigrafichna otsinka kilkosti funktsionuyuchoї parenhimi at puhlinnih urazhennyah nirok [Text] / VJ Kundin, I.V. Noverko // Ukrainsky radiologichny zhurnal.- 2014. - T. HHII.- VIP. 3.- S.89-91.

6. Radionuclide diagnosis for practitioners [Text] / Ed. YB Lishmanova, VI Chernoff. - Tomsk: STT, 2004. - 394 p.

7. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology / A. Piepsz // Eur. J. Radiol.- 2002.-Vol.43.- P.146-153.

8. Burqin AG Radionuclide evaluation of ureteral urine transit in children with obstructive uropathy [Text] / AG Burkin, SP Yatsyk, D.K.Fomin // Pediatric farmakologiya.- 2012.- №2. - Tom 9.- S.116-120.

9. Zajic T. Procedure guidelines for dynamic renal scintigraphy / T. Zajic, E. Moser // Nuklearmedizin. – 2004. – Vol. 43. –P.177-180.

10. Lesovoy VN Features of the modern study of kidney function radionuclide [Text] /V.N.Lesovoy, V.G.Nesterov, N.I.Pilipenko // Urgent problems of Urology and Nephrology: Coll. scientific. tr.- Kharkiv. - Kharkiv. honey. in-1986-t.- S.16-19

11. Gabunia RI Clinical Radiology [Text] /R.I.Gabuniya, G.A.Zubovsky // Ed. Acad. GA Zedgenidze (5 volumes) .- M.: 1985. Meditsina.--T.4.-S.137-163.

Работа поступила в редакцию 12.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.89-053.26:314.6:159.9

В. В. Баскіна

ВПРОВАДЖЕННЯ ЗАХОДІВ, СПРЯМОВАНИХ НА РОДИНУ, В РАМКАХ ПРОГРАМИ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СУПРОВОДУ ЖІНОК З ПЕРВИННИМ ПСИХОТИЧНИМ ЕПІЗОДОМ

Одеський національний медичний університет

Summary. Baskina V. V. **IMPLEMENTATION OF MEASURES AIMED AT FAMILIES, WITHIN THE PROGRAM OF PSYCHOSOCIAL SUPPORT OF WOMEN WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE.** – Odessa National Medical University, e-mail:psyhotype@list.ru. Schizophrenia remains an urgent problem of modern psychiatry, but more attention is paid to the primary psychotic episode. In the article, the author presents the results of research aimed at women who have had a primary psychotic episode. The author presents an analysis of implementation of psychosocial support aimed not only at patients themselves, but also at their families. The article presents the assessment of optimum combination of pharmacotherapy and family-oriented influences.

Key words: the first psychotic episode, psychosocial support, family-oriented approach.

Реферат. Баскіна В. В. **ВНЕДРЕНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА СЕМЬЮ, В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ.** Шизофрения – остается актуальным вопросом современной психиатрии, но все больше внимания уделяется проблеме первичного психотического эпизода. В статье, автором приведены результаты исследования, направленного на женщин, перенесших первичный психотический эпизод. Автор представляет анализ внедрения мероприятий

психосоціального супроводження, направленного не тільки на самих пацієнток, но і на членів їх сімей. В роботі представлена оцінка поєднання оптимальної фармакотерапії з сімейно-орієнтованими впливами.

Ключевые слова: первинний психотичний епізод, психосоціальне супроводження, сімейно-орієнтований підхід.

Реферат. Баскіна В. В. **ВПРОВАДЖЕННЯ ЗАХОДІВ, СПРЯМОВАНИХ НА РОДИНУ, В РАМКАХ ПРОГРАМИ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СУПРОВОДУ ЖІНОК З ПЕРВИННИМ ПСИХОТИЧНИМ ЕПІЗОДОМ.** Шизофренія залишається актуальним питанням сучасної психіатрії, але все більше уваги приділяється проблемі первинного психотичного епізоду. У статті, автором наведено результати дослідження, спрямованого на жінок, які перенесли первинний психотичний епізод. Автор представляє аналіз впровадження заходів психосоціального супроводу, спрямованого не тільки на самих пацієнток, але й на членів їх родин. У роботі представлено оцінку поєднання оптимальної фармакотерапії з сімейно-орієнтованими впливами.

Ключові слова: первинний психотичний епізод, психосоціальний супровід, сімейно-орієнтований підхід.

Вступ. Під первинним психотичним епізодом розуміються перші три напади (загострення) у хворих на шизофренію і розладами шизофренічного спектру, при цьому термін захворювання не більше п'яти років від початку психотичного дебюту, з соціально збереженими установками і позитивним ставленням до лікування [5, 15].

Перший психотичний епізод в житті хворого на шизофренію відбувається, як правило, у віці до 30 років.

Сучасний стандарт надання психіатричної допомоги ґрунтується на біопсихосоціалній моделі терапії. Її завдання є не тільки купірування психопатологічної симптоматики, але й завдання соціалізації та реадптації пацієнта, а також підвищення якості його життя [2, 6, 14].

Доведено, що поєднання оптимальної фармакотерапії з сімейно-орієнтованими впливами, в які включений, щонайменше, один родич пацієнта, на якого лягає найбільше навантаження (фізичне, емоційне, фінансове) по догляду за пацієнтом і який знаходиться в контакті з хворим, демонструє найбільш позитивний вплив на соціальне функціонування пацієнта [7, 12]. Робота з родичами пацієнта дозволяє знизити стрес і навантаження на сім'ю (яке виявляється в емоційних, фізичних, фінансових та інших перевантаженнях, які впливають на членів сім'ї) і зменшити стигму психічного розладу [1, 3, 8].

Хворі на шизофренію з первинним психотичним епізодом заслуговують особливої уваги у зв'язку зі значним ризиком розвитку у них виражених порушень соціальної адаптації [9, 11]. Своєчасна (рання) і повноцінна реабілітація знижує ймовірність швидкого рецидиву захворювання, покращує клінічний і соціальний прогноз пацієнта [13, 16]. З цього випливає, що адекватно підібрані і індивідуально дозовані реабілітаційні заходи в ініціальних стадіях шизофренії є індикатором успішності наданої допомоги, а також значною мірою визначають рівень подальшої життєдіяльності та соціальної адаптації хворого [2, 4].

Матеріали та методи дослідження. Для проведення дослідження було відібрано 256 осіб, 37 з яких було виключено в процес дослідження згідно з критеріями включення/виключення, таким чином під нашим спостереженням знаходились 219 осіб жіночої статі з діагнозом за МКХ-10 «Гострий поліморфний психотичний розлад без симптомів шизофренії» (F23.0) [9], встановленим вперше, у віці від 23 до 42 років (ОГ). Групи досліджених було набрано в жіночих відділеннях КУ «Одеський обласний медичний центр психічного здоров'я». Також в процесі дослідження було обстежено групу чоловіків (відповідно, 219 осіб), які були одружені з пацієнтками. Дослідження проводилось протягом 2010-2016 рр. З метою перевірки гіпотези про більшу ефективність супроводу, спрямованого на родину, на етапі оцінки ефективності корекційної програми, групи жінок було розділено на вісім груп: так утворились дві основні групи жінок і чоловіків без дітей (ОГ1(жін.) та ОГ1(чол.)) та дві основних групи жінок і чоловіків з дітьми (ОГ2(жін.) та ОГ2(чол.)). В основних групах було проведено супровід спрямований на родину. У

відповідних чотирьох групах порівняння (ГП1(жін.) та ГП1(чол.) ГП2(жін.) та ГП2(чол.)) було проведено супровід, спрямований виключно на пацієнта, в якому участь членів родини не було передбачено.

Викладення основного матеріалу. В результаті проведеного психодіагностичного дослідження у 100,00 % жінок, які перенесли первинний психотичний епізод, відмічались прояви дезадаптації, що проявлялись на психоемоційному, особистісному та психосоціальному рівнях. Основними проявами дезадаптації у психоемоційній сфері були: підвищений рівень агресивності (81,28 %), високий рівень ворожості (74,89 %), високий або середній рівень депресії (74,43 %), високий рівень тривоги (60,27 %). Серед дезадаптивних особливостей особистісної сфери найбільшу вагу мали наступні: «алекситимічний» тип особистості (91,32 %); негативні особливості самовідношення (80,37 %); акцентуації характеру (70,78 %) переважно педантичного (15,98 %), «застрягаючого» (15,07 %), гіпертимічного (13,70 %), збудливого (13,24 %) та демонстративного (12,79 %) типів. Серед психосоціальних особливостей, які були характерними для даної категорії пацієнток, визначались порушення дитячо-батьківських відносин (85,59 %) та подружніх стосунків (64,38 %), а також зниження рівня якості життя (92,69 %).

Дезадаптивні особливості, які були виявлені в процесі дослідження, стали мішенями психокорекційного впливу та були враховані при побудові програм психосоціального супроводу жінок з первинним психотичним епізодом.

На етапі надання допомоги пацієнткам з первинним психотичним епізодом нами було розроблено два види супроводу: супровід, спрямований на пацієнта, та супровід, спрямований на родину (рис. 1-2). Обидва супроводи були комплексними та мали психосоціальну спрямованість.

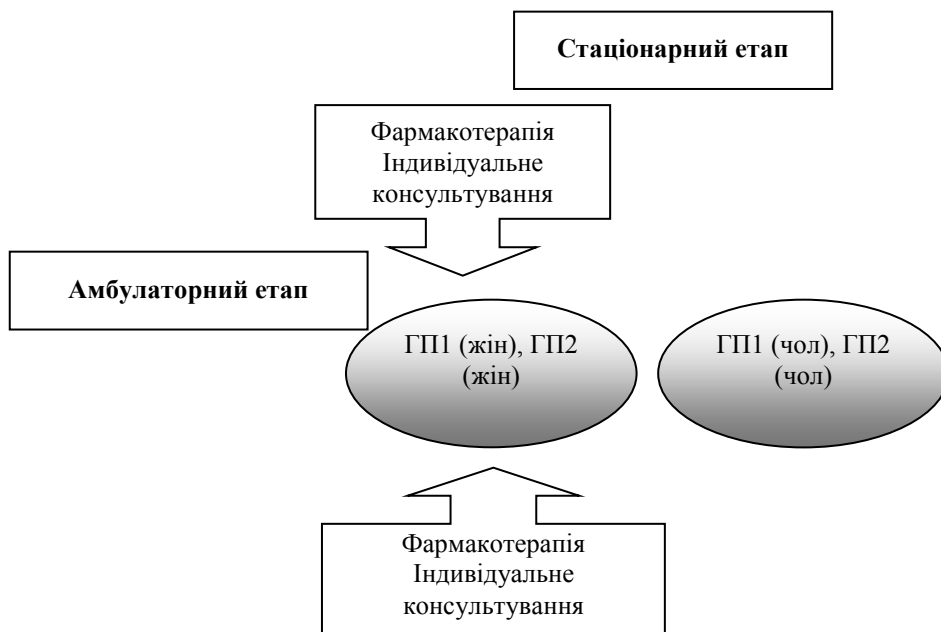


Рис. 1. Супровід, спрямований на пацієнта

Супровід, спрямований на пацієнта (рис. 1), на тлі фармакотерапії, включав індивідуальне психологічне консультування жінок, які перенесли первинний психотичний епізод, на стаціонарному та амбулаторному етапі; члени родини пацієнток не були задіяні в процесі надання допомоги.

Супровід, спрямований на родину (рис. 2), мав сімейноцентриований характер, та, окрім заходів, спрямованих виключно на пацієнта, до його складу входили заходи, в яких приймали участь чоловіки обстежених жінок.

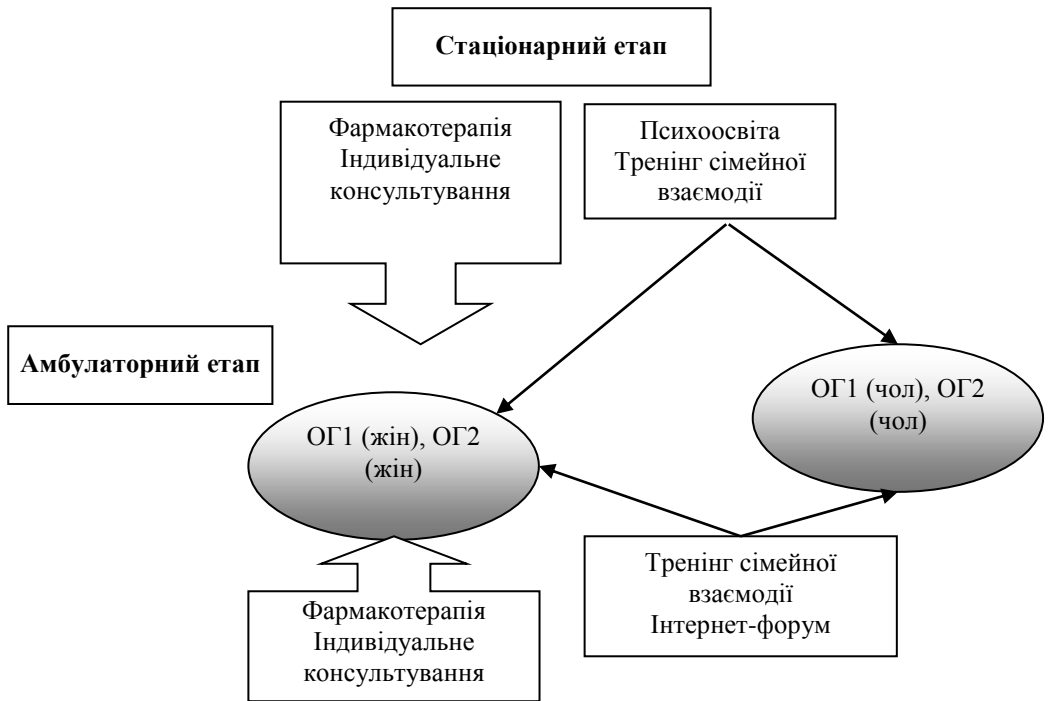


Рис. 2. Супровід, спрямований на родину

В межах супроводу, спрямованого на родину, проводили психоосвітні заходи, «Тренінг сімейної взаємодії» для жінок та членів їх родин, а також було створено інтернет-портал, яким мали змогу користуватись як пацієнти, так і їх родичі.

Система психокорекційної роботи, яку було організовано в рамках супроводу, спрямованого на родину, мала комплексний характер та включала, поряд з заходами, спрямованими на жінку з первинним психотичним епізодом, також психотерапевтичні інтервенції для чоловіків пацієнток. В групі пацієнток, які мали дітей, додатково проводили заходи, спрямовані на корекцію дитячо-батьківських відносин в родині.

Паралельно з фармакотерапією, яка проводилась згідно з клінічним протоколом надання допомоги, на стаціонарному етапі проходили психоосвітні заняття для жінок з первинним психотичним епізодом та їх чоловіків (в змішаних групах кількістю 20-30 осіб). Психоосвітні програми склалися з тематичних модулів та реалізовувались в групах закритого типу, які працювали під керівництвом лікарів-психіатрів та психологів (рис. 3).

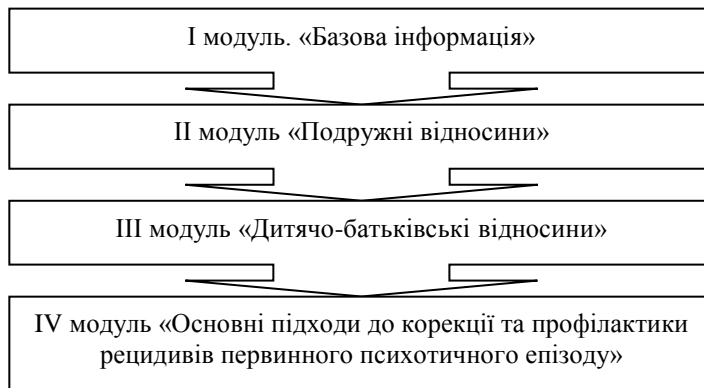


Рис. 3. Основні складові програми психоосвіти

Заняття проводились у вигляді 5 лекцій-презентацій. Основними завданнями

проведення психоосвітніх заходів були: 1) забезпечення інформацією про захворювання, його причини, ефективне лікування, прогноз; 2) опис симптомів та типів перебігу захворювання; 3) визначення ситуацій та обставин, які провокують рецидив хвороби; 4) роз'яснення ролі психо-соціальної підтримки, комунікацій, професійної адаптації; 5) інформування щодо лікарських засобів, які використовують в терапії захворювання, механізмів їх дії, основних ефектів та побічної дії, можливостей усунення побічних ефектів; 6) роз'яснення необхідності постійної взаємодії пацієнта з лікарем та психологом.

Психоосвітні програми допомагали жінкам з первинним психотичним епізодом та їх родичам більше дізнатися про захворювання, про його прояви, розвіяти невірні уявлення про прогноз, результати, успішність терапії, а також дізнатися про лікарські засоби, що використовуються в терапії, про засоби адаптивного та дезадаптивного реагування на хворобу. Лекції мали інтерактивний характер, після лекції кожен з пацієнтів та родичів мав можливість задати питання будь-якому зі спеціалістів.

Також на амбулаторному етапі проводили індивідуальну психотерапевтичну роботу з жінками, що перенесли первинний психотичний епізод. Головним методом психотерапії, який використовувався в процесі надання комплексної допомоги жінкам з первинним психотичним епізодом був обраний підхід когнітивно-поведінкової терапії (КПТ). Завданнями когнітивної терапії при роботі з пацієнтами з первинним психотичним епізодом були: стимуляція пізнавальної активності; ідентифікація проблем, які стоять перед пацієнтом, пошук варіантів їх вирішення; активування пацієнта, розширення кола його спілкування з метою боротьби з негативною симптоматикою; купування розладів депресивного спектру (постпсихотична депресія); редукція деяких проявів когнітивного дефіциту (поліпшення концентрації уваги, оперативної пам'яті, виконавчих функцій).

В структурі супроводу, спрямованого на родину жінок з первинним психотичним епізодом, під час індивідуального консультування використовували заходи багатовимірної сімейної психотерапії, яка передбачала індивідуальні і сімейні сеанси, на яких були присутні пацієнтки та члени сім'ї. Під час індивідуальних зустрічей жінкам допомагали набутти навичок спілкування і вирішення проблем, щоб вони могли краще справлятися в житті з психотравмуючими чинниками. В роботі з родинами жінок з первинним психотичним епізодом, які мали дітей, також передбачали аналіз стилю виконання батьківської ролі і системи переконань. Батькам допомагали вивчити власний стиль виконання батьківських обов'язків, відрізнити вплив від контролю, а також удосконалювати свій стиль, щоб позитивно впливати на свою дитину. Робота з родиною допомагала досягти взаєморозуміння, підтримки у сім'ях жінок, які перенесли первинний психотичний епізод, а також сприяли створенню адекватного мікроклімату в родині. Інструментом роботи з сім'ями жінок, які перенесли первинний психотичний епізод, була системна сімейна терапія (ССТ). Усвідомлення нагальної сімейної проблеми мало діагностико-терапевтичне значення, і змушувало членів сім'ї переглянути свою поведінку, допомагало їм виробити позитивне ставлення до проблеми, створювало можливість позитивного її вирішення.

Автором було розроблено соціально-психологічний тренінг сімейної взаємодії, який складався з двох тематичних блоків: «Подружні відносини в родині» та «Дитячо-батьківські відносини в родині». Другий блок проводився з членами родин, в яких були діти, а саме з представниками груп ОГ2 (жін) та ОГ2 (чол). Кожен з блоків, в свою чергу, складався з трьох частин: психодіагностичної, інформаційної та психокорекційної.

Структура проведення тренінгу, мета та завдання, а також використані психокорекції ні технології наведені в табл. 1.

Тренінг складався з 10 тригодинних зустрічей (всього 30 годин), які відбувались двічі на тиждень.

Динамічні зміни отримані в групах досліджених жінок, на етапі після терапії, було ретельно проаналізовано та структуровано і представлено у вигляді наступної таблиці 2.

План проведення соціально-психологічного тренінгу

Мета	Завдання	Використані психокорекційні підходи та технології
I блок. «Подружні відносини в родині»		
Формування навичок гармонійної подружньої взаємодії	<ul style="list-style-type: none"> - знайомство з функціями сім'ї; - розвиток розуміння особливостей функціональної і дисфункціональної сім'ї; - знайомство з особливостями подружньої адаптації, сферах, кризових періодах подружнього життя; - формування відповідального ставлення до родини; - розвиток психологічної компетентності; - розвиток навичок психологічної підтримки; - розвиток здатності прогнозувати наслідки своїх дій і слів; - відпрацювання варіантів конфліктної поведінки; - знайомство з особливостями маніпулятивної поведінки; - оволодіння навичками аналізу предикторів та наслідків дезадаптивної поведінки в родині; - вироблення адаптивних стратегій подружньої взаємодії 	КПТ ССТ психодрама арт-терапія
II блок. «Дитячо-батьківські відносини в родині»		
Формування навичок ефективної взаємодії з дитиною	<ul style="list-style-type: none"> - діагностика стилю батьківського виховання в сім'ях учасників групи; - вироблення ефективних стратегій взаємодії батьків з дітьми; - оволодіння навичками профілактики конфліктів між батьками та дітьми; - оволодіння навичками аналізу причин, наслідків та стратегіями корекції нетипової поведінки у дітей; - розширення можливостей розуміння психологічних особливостей своєї дитини; - підвищення інтересу батьків до внутрішнього світу дитини. 	КПТ ССТ психодрама арт-терапія ігрова терапія

В основних групах відмічались позитивні зміни щодо дезадаптивних характеристик на психоемоційному, особистісному та психосоціальному рівнях. В групі психоемоційних характеристик відбулося зменшення показників: ворожості (на 24,8 бали в ОГ1(жін.) та 24,5 бали в ОГ2(жін.)), агресивності (на 20,8 бали в ОГ1(жін.) та 19,6 бали в ОГ2(жін.)), депресивності (на 4,3 бали в ОГ1(жін.) та 4,3 бали в ОГ2(жін.)), тривожності (на 3,8 бали в ОГ1(жін.) та 3,7 бали в ОГ2(жін.)).

На особистісному рівні у жінок, яких було включено до основних груп дослідження відмічалось підвищення рівнів самоповаги (на 7,4 бали в ОГ1(жін.) та 7,8 бали в ОГ2(жін.)), аутосимпатії (на 8,2 бали в ОГ1(жін.) та 6,6 бали в ОГ2(жін.)), очікуваного ставлення від інших (на 7,4 бали в ОГ1(жін.) та 5,0 балів в ОГ2(жін.)), самоінтересу (на 8,9 бали в ОГ1(жін.) та 10,5 бали в ОГ2(жін.)). Також, в основних групах достовірно зменшились прояви алекситимії: в ОГ1(жін.) – на 36,9 бали, в ОГ2(жін.) – на 34,7 бали.

На психосоціальному рівні, в результаті надання комплексної допомоги жінкам, які перенесли первинний психотичний епізод, відмічалось зростання рівня задоволеності шлюбом (на 5,1 бали в ОГ1(жін.) та 7,7 бали в ОГ2(жін.)) та якості життя (на 2,1 бали в ОГ1(жін.) та 2,1 бали в ОГ2(жін.)) та зменшувався показник за фактором негативного відношення до сімейної ролі (на 2,9 бали в ОГ1(жін.) та 2,9 бали в ОГ2(жін.)). В ОГ2(жін.) відмічались також позитивні зміни щодо показників дитячо-батьківських відносин: так, збільшились значення за фактором «оптимальний емоційний контакт з дитиною» – 3,6 бали, та зменшились показники за факторами «надмірна емоційна дистанція з дитиною» – на 5,1

бали та «надмірна концентрація на дитині» – на 3,4 бали.

Таблиця 2

Аналіз ефективності заходів психосоціального супроводу
(середні бали)

Критерії оцінки		ОГ1 (жін.), n=53	ОГ2 (жін.), n=61	ГП1 (жін.), n=48	ГП2 (жін.), n=57
Психоемоційний рівень					
індекс ворожості	до	87,1	87,0	88,8	88,9
	після	62,3	62,5	76,8	76,9
індекс агресивності	до	64,5	63,0	63,8	63,0
	після	43,7	43,4	55,0	54,7
Репресивність	до	5,3	5,4	5,6	5,3
	після	1,0	1,1	2,6	3,1
Тривожність	до	6,2	6,2	6,3	6,1
	після	2,4	2,5	5,1	5,3
Особистісний рівень					
Самоповага	до	26,8	25,9	29,5	28,4
	після	34,2	33,7	31,1	30,5
Ауто симпатія	до	25,4	27,5	23,2	25,8
	після	33,6	34,1	26,3	27,6
очікуване ставлення від інших	до	28,4	29,9	31,7	32,5
	після	35,8	34,9	33,1	34,0
Само інтерес	до	27,4	24,9	26,1	26,4
	після	36,3	35,4	29,5	29,6
алекситимічні тенденції	до	78,1	77,3	75,9	76,6
	після	41,2	42,6	69,6	70,3
Психосоціальний рівень					
рівень задоволеності шлюбом	до	26,3	25,9	27,1	27,8
	після	31,4	33,6	28,2	28,4
рівень якості життя	до	3,5	3,6	3,4	3,5
	після	5,6	5,7	3,9	4,0
відношення до сімейної ролі	до	11,5	11,8	11,2	11,6
	після	8,6	8,9	10,7	10,8
оптимальний емоційний контакт з дитиною	до	-	10,1	-	10,2
	після	-	13,7	-	1,9
надмірна емоційна дистанція з дитиною	до	-	14,9	-	15,1
	після	-	9,8	-	13,4
надмірна концентрація на дитині	до	-	13,1	-	12,9
	після	-	9,7	-	11,8

Примітки: * – різниця між групами є достовірною, $p \leq 0,05$;

** - різниця між показниками до/після є достовірною, $p \leq 0,05$.

Розроблена та впроваджена сімейноцентрована система супроводу жінок з первинним психотичним епізодом є ефективною та дозволяє досягти покращення психоемоційного стану пацієнок, підвищити самооцінку, знизити алекситимічні тенденції, сформувати адаптивні патерни поведінки, покращити рівень взаємодії в подружжі, гармонізувати дитячо-батьківські відносини в родині, підвищити рівень загальної адаптації та якості життя. Позитивні зміни, що відбулися в групах, в яких проводився супровід, спрямований на родину, були достовірно більш значними у порівнянні з групами жінок, в яких проводився супровід, спрямований на пацієнта ($p \leq 0,05$), що доводить доцільність та

ефективність впроваджених сімейноцентрованих заходів.

Висновки

1. У жінок, які перенесли первинний психотичний епізод, в 100,00 % випадків відмічались прояви дезадаптації, які проявлялись на психоемоційному, особистісному або на психосоціальному рівнях. Основними проявами дезадаптації у психоемоційній сфері були: підвищений рівень агресивності (81,28 %), високий рівень ворожості (74,89 %), високий або середній рівень депресії (74,43 %), високий рівень тривоги (60,27 %).

2. З урахуванням дезадаптивних характеристик у жінок з первинним психотичним епізодом, було визначено мішені психокорекційного впливу та побудовано дві програми психосоціального супроводу – спрямованого на пацієнта та спрямованого на родину.

3. В результаті проведеного терапевтичного комплексу, в основних групах, в яких проводився супровід, спрямований на родину, відмічались достовірні позитивні зміни щодо дезадаптивних характеристик на психоемоційному, особистісному та психосоціальному рівнях у 96,4 % обстежених жінок основних групи ($p \leq 0,05$). Ці зміни були достовірно вагомішими у порівнянні з групами жінок, в яких проводився супровід, спрямований на пацієнта, що доводить доцільність та ефективність впроваджених сімейноцентрованих заходів.

Література:

1. Абрамов В. А. Первый психотический эпизод и проблемы медикосоциальной реабилитации больных / В. А. Абрамов, И. В. Жигулина, И. И. Кислицкая // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2005. – № 1(15). – С. 3-9.
2. Антохин Е. Ю. Копинг-поведение у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и его динамика в процессе психообразования / Е. Ю. Антохин, В. Г. Будза, М. В. Горбунова // Соц. и клин. психиатрия. – 2008. – № 3. – С. 5-12.
3. Бачериков А. М. Аутоагресивна поведінка у хворих з першим психотичним епізодом (діагностика, клініка, лікування) / А.М. Бачериков, І.Г. Мудренко // Український вісник психоневрології. – 2007. – Том 15, Вип. 3 (52). – С. 30-33.
4. Відділення первинного психотичного епізоду – практичний досвід організації / [В. А. Демченко, Н. В. Царенюк, В. В. Зозуля, С. О. Маляров] // Український вісник психоневрології. – 2009. – Вип. 1. – С. 41-43.
5. Кожина А. М. Современные подходы к реабилитации больных шизофренией / А. М. Кожина, В. Е. Кришталь, Е. И. Сухоиванова // Таврический журнал психиатрии. – 2012. – Том 16, вип. 2 (59). – С. 35.
6. Коцюбинский А. П. Психопатология и качество жизни при шизофрении / А. П. Коцюбинский, О. В. Лапшин, С. В. Пхиденко // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – №4. – С.32-36.
7. Марута Н. О. Екзистенційно-гуманістична психотерапія у системі функціонального відновлення хворих з першим психотичним епізодом: метод. рек. / Н. О. Марута. – К., 2013. – 36с.
8. Марута Н. А. Комплекс психосоциальных тренингов для пациентов с первым психотическим эпизодом : метод. пособие / Н. А. Марута, И. А. Явдак, Г. Ю. Каленская. – Харьков, 2010. – 95 с.
9. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Глава 5 (Психиатрия). / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина – Киев, изд.: Сфера, 2005. – 307 с.
10. Методичні рекомендації «Роль сім'ї у відновленні людини з проблемою психічного здоров'я» / за ред. М.Л.Авраменка. – К.: Всеукраїнський центр професійної реабілітації інвалідів, 2009. – 72 с.
11. Первинний психотичний епізод: діагностика, фармакотерапія та психосоціальна реабілітація (методичні рекомендації) / Н.О. Марута, Л.М. Юр'єва, Т.В. Панько. – Харків, 2010. – 31 с.
12. Психологические тесты / [сост. С. Касьянов]. – М.: Эксмо, 2006. – 608 с.
13. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д. Я. Райгородский. – Самара: Бахрах-М, 2002. – 672 с.
14. Addington J. Outcome after discharge from an early psychosis program. / J. Addington, D. Addington // Schizophr Res. – 2008. – Vol.106 (2-3) – P.363-366.

15. Almaturo A.C. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study / A.C. Almaturo, R. Bassetti, F. Sassella // *Schizophr Res.* – 2001. – Vol. 52. – P.29-36.

16. Breibore N. Multifamily psychoeducation for first-episode psychosis: a cost-effectiveness analysis / N. Breibore, S. Wood // *Psychiatr. Serv.* – 2009. Vol. 60. – P. 1477-1483.

References:

1. Abramov VA. The first psychotic episode and problems of medical-and-social rehabilitation of the patients // *J Psychiatry Med Psychology.* – 2005. – № 1(15). – P. 3-9 (Rus.).

2. Antochin Ye. Yu. Coping-behavior in the patients with schizophrenia with the first psychotic episode and its dynamics in the process of psycho formation // *Soc Clinical Psychiatry.* – 2008. – № 3. – P. 5-12 (Rus.).

3. Bachernikov A. M. Autoaggressive behavior in the patients with the first psychotic episode (diagnosis, clinics, treatment) // *Ukr Herald for Psycho Neurology.* – 2007. – Vol. 15, Iss. 3 (52). – P. 30-33 (Ukr.).

4. Units of the first psychotic episode - practical experience of organization// *Ukr Herald for psycho Neurology.* – 2009. – Iss. 1. – P. 41-43 (Ukr.).

5. Kozhina A. M. Modern approaches to the organization of rehabilitation of the patients with schizophrenia // *Tavrian Med J.* – 2012.– Vol. 16, iss. 2 (59). – P. 35 – 37 (Rus.).

6. Kotsubinsky A. P. Psychopathology and quality of life at schizophrenia // *Soc Clin Psychiatry.* – 2004. – №4. – P. 32 – 36 (Rus.).

7. Maruta N. O. Existential-humanistic psychotherapy in the system of functional rehabilitation of the patients with the first psychic episode: Methodical guide-lines. – Kiev, 2013. – 36 p. (Ukr.)

8. Maruta N. A. Complex of psycho=social trainings for the patients with the first psychotic episode: Method. manual. – Kharkov, 2010. – 95 p. (Rus.).

9. International classification of diseases (10 ed.) – Kiev: Sphera, 2005. – 307 p. (Rus.)

10. Methodical recommendations “ The role of family in rehabilitation of a human with problems in mental health / Ed. ML Abramenko. – Kiev: All-Ukr Centre for Professional Rehabilitation of disable Persons. - Kiev, 2009. – 72 p. (Rus.).

11. The first psychotic episode: diagnostics, pharmacotherapy and psychosocial rehabilitation (methodical guide).- Kharkov, 2010. – 31 p. (Ukr.).

12. Psychological tests / [compiler S. Kasianov]. – Moscow: EKMO, 2006. – 608 p. (Rus.).

13. Raydorodsky D. Ya. Practical psycho diagnostics. Methods and tests. – Samara: Bahrak-M», 2002. – 672 p. (Rus.)

Работа поступила в редакцию 14.11.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

А. І. Пастушина, О. М. Пленова

ВПЛИВ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ НА РИЗИК РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Summary. Pastushnaya A. I., Plenova O. M. **INFLUENCE OF MICROALBUMINURIA AT THE RISK OF COMPLICATIONS DEVELOPMENT IN HYPERTENSIVE PATIENTS.** – A. A. Bogomolets National Medical University, Kiev. – e-mail: kirpach_anna@mail.ru. Microalbuminuria in patients with hypertension is an important prognostic marker and is considered a significant factor of cardiovascular risk. The regression analysis made allowed to reveal that among thrombotic complications such as acute coronary syndrome with and without elevation segment ST, transient ischemic attack, unstable angina, pulmonary embolism, ischemic stroke, presence of MAU at baseline influenced the occurrence of acute coronary syndrome without elevation segment ST, increasing the likelihood of its development in 2.27 times. The appearance of other complications was not associated with the presence of microalbuminuria.

Key words: hypertension, microalbuminuria, ischemic heart disease, prognostic model.

Реферат. Пастушина А. И., Пленова О. Н. **ВЛИЯНИЕ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.** Микроальбуминурия у больных с АГ является важным прогностическим маркером и считается значительным фактором сердечно-сосудистого риска. С помощью регрессионного анализа выявили, что среди тромботических осложнений, таких как острый коронарный синдром с и без элевации сегмента ST, транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, тромбоемболия легочной артерии, ишемический инсульт, наличие МАУ на момент начала исследования влияло на возникновение ГКС без элевации сегмента ST, повышая вероятность его развития в 2,27 раза. Возникновение других осложнений не ассоциировалось с наличием МАУ.

Ключевые слова: микроальбуминурия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, прогностическая модель

Реферат. Пастушина А. І., Пленова О. М. **ВПЛИВ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ НА РИЗИК РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ.** Мікроальбумінурія у хворих на артеріальну гіпертензію є важливим прогностичним маркером і вважається суттєвим фактором серцево-судинного ризику. За допомогою проведеного регресійного аналізу було виявлено, що серед тромботичних ускладнень, таких як гострий коронарний синдром з та без елевачії сегменту ST, транзиторна ішемічна атака, нестабільна стенокардія, тромбоемболія легеневої артерії, ішемічний інсульт, наявність МАУ на момент початку дослідження впливало на виникнення ГКС без елевачії сегменту ST, підвищуючи ймовірність його розвитку у 2,27 рази. Виникнення інших ускладнень не асоціювалось із наявністю мікроальбумінурії.

Ключові слова: мікроальбумінурія, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, прогностична модель

Гіпертонічна хвороба є одним з найбільш важливих факторів ризику смертності в усьому світі [1,2]. Епідеміологічні дослідження показали, що артеріальна гіпертензія тісно

пов'язана з ризиком ішемічної хвороби серця, захворюваннями судин головного мозку, а також хронічним захворюванням нирок [3-5].

Проте, залишаються не до кінця вивченими чинники виникнення гіпертензії.

Мікроальбумінурія (МАУ) є діагностичним критерієм хронічного захворювання нирок [6] і незалежним предиктором гіпертензії, метаболічного синдрому, діабету 2 типу та ішемічної хвороби серця [7-9]. Рання діагностика і належний контроль МАУ може зменшити захворюваність і смертність, пов'язану з гіпертонічною хворобою в загальній популяції [10]. Альбумін-креатинінове співвідношення (АКС) являє собою один з найбільш інформативних методів, за допомогою якого у пацієнта може бути виявлена мікроальбумінурія. Метод є простим у виконанні і цілком прийнятним у великих епідеміологічних дослідженнях. Попередні дослідження показали, що підвищення АКС пов'язано з розвитком гіпертензії [11,12]. В останні роки широко дискутується питання про роль альбумінурії як раннього фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [13]. Останнім часом кілька тривалих досліджень показали, що більш високі значення АКС в межах нормального діапазону можуть бути використані для прогнозування розвитку гіпертензії [14-16]. J. Mann та співавт. на основі багатофакторного аналізу виявили, що МАУ являється незалежним фактором ризику розвитку ССЗ.

Мета дослідження

Визначити ризик розвитку тромботичних ускладнень упродовж однорічного спостереження у пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від наявності мікроальбумінурії на основі оцінки широкого спектра гемостазіологічних, анамнестичних та демографічних показників.

Матеріали і методи

В ході проведеного дослідження нами було обстежено 151 хворий на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та мікроальбумінурією. Пацієнти знаходились на лікуванні в кардіологічному відділенні Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м. Києва, бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Кожен з пацієнтів був під спостереженням впродовж одного року. Групу контролю склали 14 практично здорових осіб, співставних по віку та статі. На момент залучення до дослідження усім пацієнтам оцінювали показники системи гемостазу за допомогою стандартизованих лабораторних тестів: прокоагулянтна ланка - тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТИ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), фібриноген, антикоагулянтна ланка - протеїн С та антитромбін III, фібринолітична активність - час XII-а залежного фібринолізу. Дані показники визначались на коагулометрі Amelung KC 1A micro (Heinrich Amelung GmbH, Німеччина) з використанням стандартних реактивів. Всім хворим визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатора Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованих на кондуктометричному методі. Агрегацію тромбоцитів оцінювали за допомогою аналізатору агрегації АЛАТ-2 (НПФ БИОЛА, Росія). Багату на тромбоцити плазму (БгТП) отримували шляхом центрифугування цільної крові із цитратом натрію при швидкості 1000 об./хв. протягом 10 хв. Для отримання бідної тромбоцитами плазми (БдТП) центрифугували решту крові при швидкості 3000 об./хв. (1500 g) протягом 20 хв, згідно стандартизованої методики дослідження функції тромбоцитів [17]. Всім пацієнтам розраховували альбуміно-креатинінове співвідношення по вмісту в сечі даних показників. Критерієм постановки мікроальбумінурії було розраховане АКС від 2,5 до 25 мг/ммоль у чоловіків і від 3,5 до 25 мг/ммоль у жінок, до групи хворих без МАУ увійшли пацієнти із АКС до 2,5 мг/ммоль у чоловіків і до 3,5 мг/ммоль у жінок.

Статистична обробка даних виконана з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих в програмі Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Достовірність відмінностей середніх значень показників оцінювали за критерієм Манна-Уїтні та Ст'юдента. Достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$. З метою визначення прогностичної ролі мікроальбумінурії у виникненні тромботичних ускладнень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою на основі оцінки спектра гемостазіологічних, анамнестичних та демографічних показників було застосовано метод регресійного аналізу за Коксом з оцінкою відношення шансів та 95% довірчого інтервалу для них [18]. Дату госпіталізації у

стаціонар вважали початком спостереження, яке тривало 12 місяців.

Результати дослідження

Для визначення ролі мікроальбумінурії як незалежного предиктору розвитку тромботичних ускладнень, нами було проаналізовано частоту виникнення тромботичних ускладнень у вигляді гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST (ГКС з ST), гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST (ГКС без ST), транзиторної ішемічної атаки (ТІА), нестабільної стенокардії (НС), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та гострого порушення мозгового кровообігу за ішемічним типом (ГПМК) упродовж однорічного терміну спостереження.

Було з'ясовано, що серед вказаних тромботичних ускладнень наявність МАУ на момент початку дослідження впливала лише на виникнення ГКС без елевації сегменту ST, підвищуючи ймовірність його розвитку у 2,27 рази (OR 2,271, 95%CI 1,001-5,294, p 0,033). Виникнення інших тромботичних ускладнень не асоціювалось із наявністю мікроальбумінурії (рис.1).

Показник	OR	95%CI	P
ГКС з ST	1,625	0,521-5,377	0,365
ГКС без ST	2,271	1,001-5,294	0,033
ТІА	1,171	0,303-4,822	0,803
НС	1,436	0,537-3,967	0,436
ТЕЛА	0,887	0,166-5,044	0,877
ГПМК	1,345	0,415-4,591	0,593

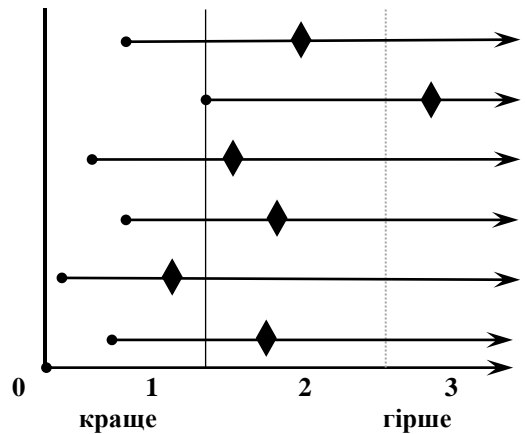


Рис.1 Прогностична модель відношення шансів виникнення тромботичних ускладнень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від наявності мікроальбумінурії

Отже, подальший аналіз проводився у групі хворих, у яких розвинувся ГКС без елевації сегменту ST. Нами було проаналізовано вплив демографічних та анамнестичних чинників на ймовірність розвитку ГКС без елевації сегменту ST у цієї категорії пацієнтів. Було оцінено вплив тривалості захворювання (ішемічна хвороба серця більше 10 років, гіпертонічна хвороба більше 10 років), наявність в анамнезі гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, а також демографічні чинники, такі як стать та вік (рис. 2).

Проведення однофакторного аналізу дозволило з'ясувати, що з обраних вказаних чинників ризику ймовірність розвитку ГКС без елевації сегменту ST у когорті пацієнтів з мікроальбумінурією асоціювалась з наявністю в анамнезі перенесеного гострого інфаркту міокарда, що підвищувало ризик розвитку ГКС без елевації сегменту ST в 2,9 рази (OR 2,875; 95%CI 1,009-7,954, p=0,022). Слід зазначити, що тривалість як гіпертонічної хвороби, так і ішемічної хвороби серця понад 10 років не виявляло статистично значущого впливу на ризик розвитку ГКС без елевації сегменту ST. Незалежно від того, що чоловіча стать та вік самі по собі вважаються факторами ризику серцево-судинної патології, у нашому дослідженні не було знайдено статистично значущих відмінностей між групою чоловіків та жінок (p=0,823). а також ми не спостерігали збільшення частоти випадків ГКС без елевації сегменту ST у хворих старшого віку з МАУ (p=0,948).

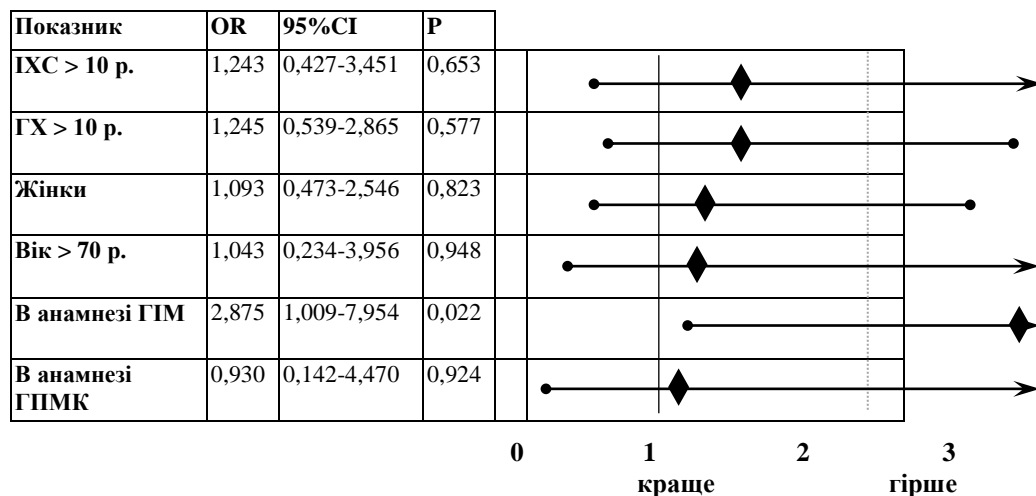


Рис. 2. Прогностична значущість анамнестичних та демографічних показників у ризику виникнення ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією

Із проаналізованих демографічних та анамнестичних чинників ризику розвитку ГКС без елевації сегменту ST тільки наявність в анамнезі гострого інфаркту міокарда асоціювалась із виникненням ГКС без елевації сегменту ST упродовж наступного спостереження.

Крім цього, у вказаній групі пацієнтів, тобто у тих, у кого виник ГКС без елевації сегменту ST у хворих з мікроальбумінурією, нами було проаналізовано зміни показників системи гемокоагуляції на момент початку дослідження (рис.3).

Нами було проаналізовано показники, які відображають тромбоцитарний гемостаз (спонтанна агрегація тромбоцитів, агрегація індукована аденозиндифосфатом, арахідоною кислотою, колагеном та адреналіном), згортуючу систему крові (фібриноген, тромбіновий час, активованій частковий тромбoplastиновий час, розчинні фібрин-мономерні комплекси), а також протизгортальний потенціал крові (антикоагулянти – антитромбін III та протеїн C, фібринолітична ланка – XIIa залежний фібриноліз). Окрім того, за знайденими показниками нами обраховано сумарні індекси тромбофілії [19] окремо по згортуючому, антикоагулянтному та фібринолітичному потенціалу.

Аналіз багатофакторної моделі ризику виникнення ГКС без елевації сегменту ST дозволив констатувати, що статистично значуще прогностичне значення щодо розвитку даного ускладнення мають: із згортуючої ланки - вміст РФМК > $4 \cdot 10^{-2}$ г/л, що підвищував ризик розвитку ГКС в 6,2 рази; із тромбоцитарної ланки статистичну значущість щодо розвитку ГКС без елевації сегменту ST мав лише підвищений ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів > 10%, що збільшувало ризик розвитку ускладнення у 5,1 рази; з протизгортуючої ланки статистичне значення було встановлено для низького вмісту антитромбіну III. Проте жоден з інтегральних показників не мав окремого значення з точки зору виникнення ГКС без елевації сегменту ST.

Для виявлення конкретних змін кожного показника, які б мали роль у розвитку ГКС без елевації сегменту ST, був проведений покроковий регресійний аналіз по кожному із досліджуваних показників гемостазу, який дозволив виявити, що найбільше прогностичне значення мало підвищення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів $> 20 \cdot 10^{-2}$ г/л. Вказані значення асоціювались із збільшенням вірогідності розвитку ГКС без елевації сегменту ST в 23 рази (OR 23,072; 95%CI 6,393 – 98,818; $p < 0,001$). При зниженні вмісту антитромбіну III (менше ніж половина від нормативних значень) спостерігалось збільшення частоти виникнення ГКС без елевації сегменту ST. При цьому максимальна частота виникнення ускладнення фіксувалась при зниженні антитромбіну III менше ніж 40%, що збільшує вірогідність розвитку ГКС без елевації сегменту ST в 3 рази.

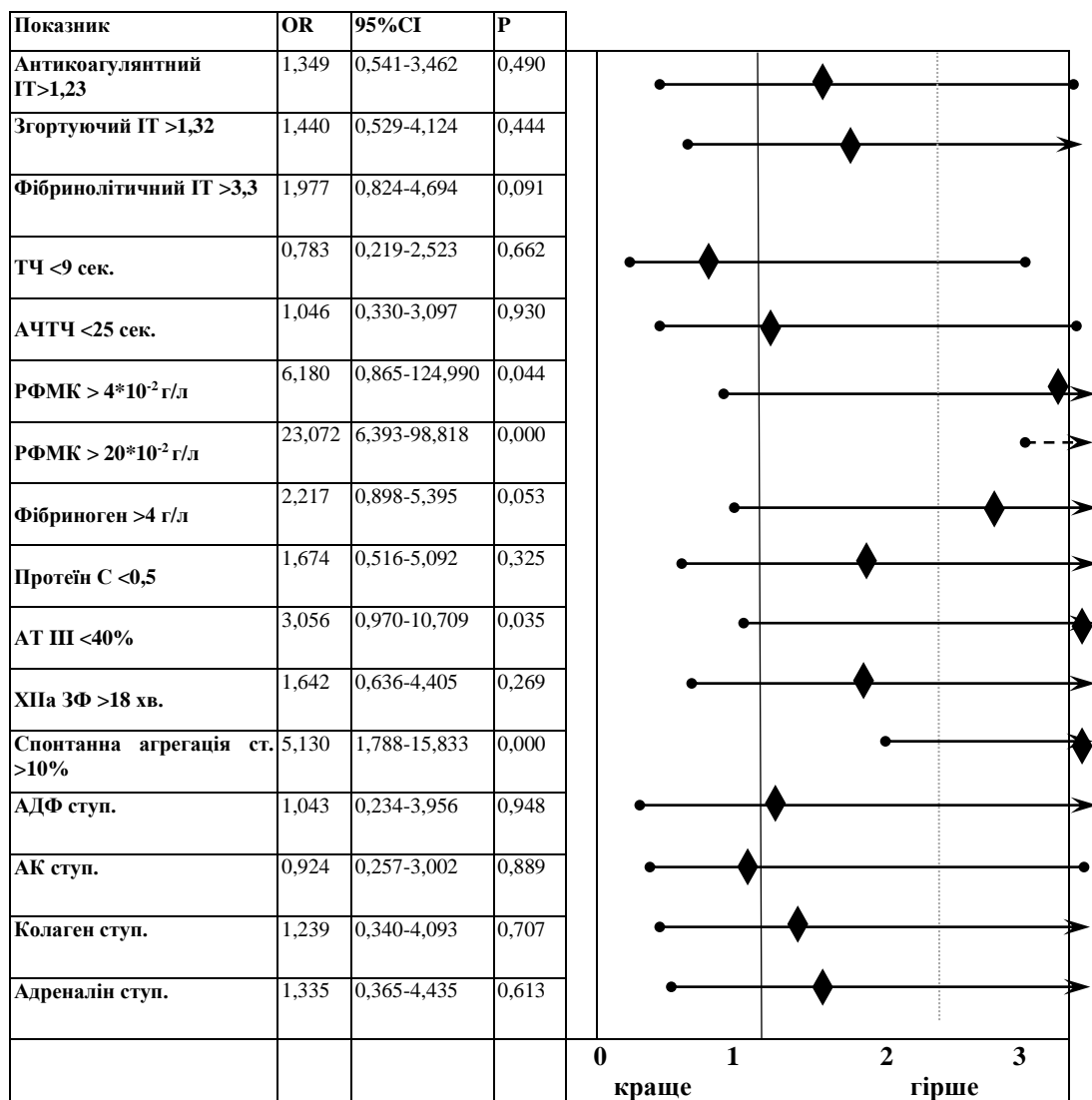


Рис. 3. Предикторна значущість показників гемокоагуляції у ризику виникнення ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією

Інші проаналізовані показники системи згортання крові, які були обрані таким чином щоб характеризувати стан всіх ланок гемокоагуляції, не асоціювались із виникненням ГКС без елевації сегменту ST упродовж однорічного спостереження.

Висновок:

Мікроальбумінурія, як відомий незалежний фактор ризику серцево-судинної патології, асоціюється із збільшенням частоти виникнення ГКС без елевації сегменту ST упродовж найближчого року. У цієї категорії пацієнтів ризик розвитку даного ускладнення пов'язаний із наявністю в анамнезі вже перенесеного гострого інфаркту міокарда та безпосередньо асоціюється з такими гемостазіологічними показниками, як збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів більше ніж 10%, підвищення вмісту розчинних фібриномерних комплексів вище верхньої межі норми та особливо більше ніж 20*10⁻² г/л та зниження активності антитромбіну III менше ніж 40%.

Література:

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360: 1903-13.

2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-3.
4. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Mas-saro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
5. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-8.
6. Lambers Heerspink HJ, Brinkman JW, Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D. Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:631-6.
7. Inoue T, Iseki K, Higashiuesato Y, Nagahama K, Matsuoka M, Iseki C, et al. Proteinuria as a significant determinant of hypertension in a normotensive screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2006;29:687-93.
8. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16(11 Pt 1):952-8.
9. Pan CY, Ho LT, Soegondo S, Prodjosudjadi W, Suwanwalaikorn S, Lim SC, et al. Prevalence of albuminuria and cardiovascular risk profile in a referred cohort of patients with type 2 diabetes: an Asian perspective. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:397-403.
10. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham O - spring Study. *Prev Med* 1987;16:235-51.
11. Gerber LM, Schwartz JE, Pickering TG. Albumin-to-creatinine ratio predicts change in ambulatory blood pressure in normotensive persons: a 7.5-year prospective study. *Am J Hypertens* 2006;19: 220-6.
12. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 331-5.
13. Минасян А. М. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома. / А.М.Минасян, Н.А.Гарегинян // *Кровь*. — 2014. — №1(17). — С. 56-59.
14. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, D'Agostino RB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005;111:1370-6.
15. Hirayama A, Konta T, Hozawa A, Kawasaki R, Watanabe T, Shibata Y, et al. Slight increase in urinary albumin excretion within the normal range predicts incident hypertension in a community-based Japanese population: the Takahata study. *Hypertens Res* 2015;38: 56-60.
16. Jessani S, Levey AS, Chaturvedi N, Jafar TH. High normal levels of albuminuria and risk of hypertension in Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27 Suppl 3:iii58-64.
17. Guidelines for the Laboratory Investigation of Heritable Disorders of Platelet Function British Committee for Standards in Haematology Harrison P., Mackie I., Mumford A., Briggs C., Liesner R., Winter M., Machin S. // *British Society for Haematology*. — 2011.
18. Бабич Н. П., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // *Укр.мед.часопис*. — 2005. — №2(46). — С. 113-119. [Babich NP., et al. Use of modern statistics in the practice of clinical investigations. Article 3. Ratio of chances: notion, calculation, and interpretation // *Ukr Med Manual*.- 2005.- N2(46).- P. 113-119 (Rus.)]
19. Грицюк О. Й. Практична гемостазіологія / О.Й.Грицюк, К.М.Амосова, І.О.Грицюк. - К.: Здоров'я, 1994. — С. 122-125. — [Grichuck OI. Practical hemostaziology.- Kiev: Zdorovie. 1994.- P. 122-125 (Rus.)]

Работа поступила в редакцию 01.12.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

К. П. Головатюк

ИНТЕРЛЕЙКІН-17 (IL-17) І ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ IL-17A ТА IL-17F В ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ, ЯКА НАСТАЛА В ЦИКЛАХ ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО, У ЖІНОК ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Одеський національний медичний університет, Україна

Summary. Golovatyuk K. P. **INTERLEUKIN-17 (IL-17) AND POLYMORPHISM OF IL-17A AND IL-17F GENES IN RECURRENT PREGNANCY LOSS, CAME IN VITRO FERTILIZATION CYCLE IN WOMEN ODESSA REGION.** In the article it were identified and analyzed the serum levels of IL-17 and cytokine activity of stimulated and unstimulated blood mononuclears for IL-17, as well as gene polymorphism IL-17A and IL-17F in women with recurrent miscarriage after in vitro fertilization, that are women-residents of Odessa region of Ukraine. It was revealed the increased secretion of IL-17 is coupled with a high index of stimulation of production of this cytokine and a significant increase in recurrent miscarriage risk in IVF cycles in the presence of genotypes TT488 and SS488 gene IL-17F.

Key words: recurrent pregnancy loss, in vitro fertilization, interleukin-17, polymorphism of IL-17A and IL-17F genes.

Реферат. Головатюк Е. П. **ИНТЕРЛЕЙКИН-17 (IL-17) И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL-17A И IL-17F В ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В ЦИКЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ, У ЖЕНЩИН ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ.** В работе определены и проанализированы сывороточные уровни IL-17 и цитокинпродуцирующей активности стимулированных и нестимулированных мононукларов крови по IL-17, а также полиморфизм генов IL-17A и IL-17F у женщин с привычным невынашиванием беременности после проведения экстракорпорального оплодотворения, которые являются жительницами Одесской области Украины. Выявлено повышение секреции IL-17 на фоне высокого индекса стимуляции продукции этого цитокина и достоверное увеличение риска привычного невынашивания беременности в циклах ЭКО при наличии генотипов TT488 и CC488 гена IL-17F.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, экстракорпоральное оплодотворение, интерлейкин-17, полиморфизм генов IL-17A и IL-17F.

Реферат. Головатюк К. П. **ИНТЕРЛЕЙКІН-17 (IL-17) І ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ IL-17A ТА IL-17F В ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ, ЯКА НАСТАЛА В ЦИКЛАХ ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО, У ЖІНОК ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ.** У роботі визначені та проаналізовані сироваткові рівні IL-17 та цитокинпродукууючої активності стимульованих та нестимульованих мононукларів крові щодо IL-17, а також поліморфізм генів IL-17A та IL-17F у жінок зі звичним невиношуванням вагітності після проведення запліднення ін вітро, які є мешканками Одеської області України. Виявлено підвищення секреції IL-17 на тлі високого індексу стимуляції продукції цього цитокину і достовірне збільшення ризику звичного невиношування вагітності в циклах ЗІВ при наявності генотипів TT488 і CC488 гена IL-17F.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, запліднення ін вітро, інтерлейкін-17, поліморфізм генів IL-17A та IL-17F.

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) визначається як два або більше викиднів до 20-го тижня вагітності [1]. Різні чинники, в тому числі генетичні, анатомічні, ендокринні та інфекційні були запропоновані як такі, що впливають на ЗНВ [2]. Різні імунологічні порушення були зареєстровані у жінок з ЗНВ невідомої етіології, в тому числі позитивні антифосфоліпідні антитіла, антиядерні антитіла, антитіла до тиреоглобуліну і анти-мікросомальні антитіла, підвищені рівні клітин природних кілерів (NK) і NK-цитотоксичність [3]. Роль деяких цитокінів, отриманих мононуклеарних клітин периферичної крові також була досліджена у жінок з історією повторного викидня [4].

T-хелпери (Th) 17 клітини є субпопуляціями T-клітин, які секретують IL (інтерлейкін) -17. Th17 клітини, як відомо, беруть участь в патогенезі аутоімунних, запальних захворювань і імунологічного відторгнення чужерідних тканин. Ретиноїдний орфанний ядерний рецептор (RORC) є ключовим регулятором диференціювання людських Th17 клітинних клонів [5, 6]. Th17 клітини виробляють IL-17, IL-22 і фактор некрозу пухлин альфа. IL-17 сімейство складається з декількох тісно пов'язаних цитокінів, включаючи IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E і IL-17 F. Гени двох широко вивчених членів сім'ї, IL-17A і IL-17 F, розташовані на хромосомі 6P12. Ці два цитокини показують високу білкову схожість послідовностей, зв'язуються з тим же рецептором і відображають подібні біологічні активності [7, 8]. Зв'язування IL-17 з його рецептором ініціює шляхи, які індукують продукцію прозапальних цитокінів та хемокинів і індукують рекрутинг нейтрофілів [9, 10]. Було показано, що регуляторні T (Treg) клітини і клітини Th17 грають певну роль в якості регулятора і ефекторних клітин в ініціації та підтримці вагітності. Дійсно, дисбаланс між регуляторними і ефекторними клітинами може призвести до відмови в імплантації та пролем вагітності. IL-17-позитивні T-клітини накопичуються в децидуальній оболонці жінок з ЗНВ [11]. Пропорція клітин Th17 в периферичній крові і децидуальній обортці жінок з загрозованим абортотом значно вище, ніж у жінок з нормальним перебігом вагітності.

IL -17, IL-23 і мРНК RORC рівні в децидуальній тканині у жінок з ЗНВ вищі, як повідомлялося, в порівнянні з жінками з нормальним перебігом вагітності. Крім того, як видається, існує зворотний зв'язок між числом клітин Th17 і Treg клітин в периферичній крові і децидуальній оболонці [12]. Збільшення клітин Th17 і зменшення клітин Treg рівня в периферичній крові і децидуа може привести до рецидиву викидня [13]. Деякі дослідження показали зниження числа клітин Treg в периферичній крові і децидуа жінок з нез'ясованим рецидивуючим мимовільним абортотом [14, 15].

Деякі звіти вказують на зв'язок між IL-17A і IL-17F поліморфізмом в розвитку і клінічному перебігу захворювань людини. rs2275913, також відомий як G-197A, є поліморфізм одиничного нуклеотиду (SNP), розташований у верхній області гена IL-17A. Він розташований зі зв'язучим мотивом для ядерного фактора активованих T клітин (NFAT), критичним регулятором експресії IL-17. Таким чином, можна припустити, що цей SNP може впливати на транскрипційну регуляцію IL-17 [16]. Показано, що присутність алеля G-197A корелює з більш ефективною секрецією IL-17, що, ймовірно, пов'язано з більш високою афінністю результуючої послідовності для NFAT [17]. IL-17F 7488 T / C (rs763780) є ще одним поліморфізм, який знаходиться в межах кодуєчої області IL-17 F і викликає заміну His-на-Arg в амінокислоті 161. Повідомлялося, що варіант цитокина в результаті такої заміни не може індукувати прозапальні цитокіни і хемокини і протидіє активності дикої типу IL-17F [18].

Мета дослідження – визначення ролі інтерлейкіну-17 та поліморфізму генів IL-17A (rs2275913) і IL-17F (rs763780) в звичному невиношуванні вагітності, яка настала в циклах ЗІВ, у жінок Одеської області України.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 240 пацієнток групи Н зі звичним невиношуванням вагітності, що настала в циклах ЗІВ, і 100 умовно здорових фертильних жінок контрольної групи К з наявністю в анамнезі хоча б одних термінових пологів і відсутністю епізодів самовільного переривання вагітності. Молекулярно-генетичні дослідження проводилися в молекулярно-генетичній лабораторії ТОВ «Діагностичний центр «Свгеніка»» (зав. лаб. к. біол. н. Е.Т. Макшаєва) м. Одеси.

Визначення концентрації IL-17 в периферичній крові виконували цитометричним методом з використанням тест-системи BD Sciences на аналізаторі FACSCalibur, BD Sciences (США). Збір цільної периферичної крові проводили у вакуумні пластикові

пробірки типу Vacuette об'ємом 4,0 мл при отриманні клітин з доданою як антикоагулянт динатрієвої солі етилендіамінтетраацетату (ЕДТА) в кінцевій концентрації 2,0 мг / мл або посилювача згортання при виділенні сироватки.

Для виділення сироватки кров центрифугували 30 хвил. при 3000 об. / хв і зберігали при -20°C до аналізу.

Виділення монуکلєарних клітин (МНК) з цільної крові виконували стандартно, в градієнті щільності фікол-урографіну. Клітини культивували в повному культуральному середовищі RPMI 1640, що містить: 10% ЕТС, 2 мМ L-глутаміну, 80 мкг / мл гентаміцину, 100 мкг / мл ампіциліну і 5×10^{-5} М β-меркаптоетанола. Культивування МНК проводили в 24-лункових плоскодонних планшетах, в кожен лунку поміщали 1 мл повної культурального середовища, що містить 1×10^6 клітин. Клітини стимулювали мітогеном конканаваліном А в концентрації 10 мкг / мл. Кондиційні середовища збирали через 24 години після початку інкубації клітин і зберігали при -20°C до аналізу. Вміст цитокінів в сироватках крові та кондиційних середовищах культур МНК визначали за допомогою комерційних наборів компанії BioRad з використанням обладнання і програмного забезпечення Bio-Plex Protein Assay System (Bio-Rad, США). Для визначення цитокінпродукуючої активності МНК обчислювали індекс стимуляції продукції цитокінів як відношення рівня цитокінів в кондиційних середовищах культур стимульованих МНК до рівня цитокінів в кондиційних середовищах культур не стимульованих МНК.

ДНК виділяли з ядер лімфоцитів. Метод заснований на руйнуванні лімфоцитів за допомогою лізуючого буфера, що не впливає на цілісність мембран ядер лімфоцитів. Для типування одонуклеотидних поліморфізмів генів імунної відповіді використовували ПЛР з плавленням продуктів реакції в присутності «примикають» олігонуклеотидів (варіант методу adjacent probes, kissing probes).

Для генотипування поліморфізмів IL-17 використовували використовували послідовності прямих і зворотних праймерів: для IL-17A G-197A прямий 5'-TCTCCATCTCCATCACCT TTG-3 'і зворотний 5'-GTCCAAATCAGCAAGAGCATC-3'; для IL-17F 7488 T / C: прямий 5'-CACTGGTGCTCTGATGAGGA-3 'і зворотний 5'-CATTTGGCTTTGGCTTGGCT-3'.

Ампліфікацію проводили с використанням детектуючого ампліфікатора ДТ-96 «DPrime» (ТОВ «НВО ДНК-Технологія», Росія).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою електронної програми Microsoft Office 2007 for Windows XP Professional, STATISTICA 6.0 (Stat. Soft. Inc. США) з визначенням достовірності відмінностей при значенні $p < 0,05$. Для порівняння частот при нормальному розподілі ознаки застосовувався критерій Стьюдента. Для оцінки непараметрических, не пов'язаних між собою показників використовували критерій Манна-Уїтні, пов'язаних - критерій Вілкоксона. Відповідність спостережуваних розподілів частот генотипів, теоретично очікуваним за рівнянням Харді-Вайнберга, оцінювали з використанням критерію χ^2 . Для оцінки асоціацій розраховували відносний ризик (OR). Для OR розраховували довірчий інтервал (CI) при 95% рівні значимості. Якщо OR дорівнював 1, то вважали, що асоціація відсутня, якщо OR був більше 2, асоціацію вважали позитивною. Оцінювали етіологічну і превентивну фракції.

Результати і їх обговорення. Середній вік обстежених жінок групи Н становив $29,80 \pm 0,30$ років, а в групі К - $30,09 \pm 0,30$ ($p > 0,05$). Переривання вагітності в групі Н в першому триместрі мали 51,25% пацієток, у другому - 34,17%, в третьому - 14,58%.

При порівняльному аналізі рівнів цитокінів було встановлено, що у жінок зі ЗНВ, що настала в циклах ЗІВ, рівні IL-17 в сироватці крові ($85,87 \pm 2,16$ пг/мл) були вищі за такі в групі К ($65,13 \pm 2,53$ пг/мл) в 1,32 раза ($p < 0,05$), в кондиційних середовищах нестимульованих МНК ($56,82 \pm 0,44$ проти $47,86 \pm 2,14$ пг/мл) – в 1,19 ($p < 0,05$) і в кондиційних середовищах стимульованих МНК ($432,05 \pm 7,22$ проти $322,37 \pm 9,17$ пг/мл) - в 1,34 ($p < 0,05$).

Індекс стимуляції продукції IL-17 в групі Н був $7,60 \pm 0,85$; в групі К - відповідно $6,74 \pm 0,56$, що вище в 1,13 ($p < 0,05$).

Виявлений дисбаланс продукції цитокіна IL-17 свідчить про те, що сироватковий цитокіновий фон формується не тільки в залежності від кількості циркулюючого пулу імункомпетентних клітин, але і від їх функціональних властивостей, можливо, пов'язаних зі зміною генетичної детермінованості.

Наявність поліморфізмів генів IL-17A і IL-17F ми вивчали на підставі загальної (табл. 1) і мультиплікативної моделі успадкування (табл. 2).

Таблиця 1

Загальна модель успадкування (тест χ^2 , df = 2)

SNP	Гено-тип	Група Н (n=240)	Група К (n=100)	χ^2	p	OR (95%CI)
IL-17A G197A rs227593	AA	0,613	0,540	5,31	0,07	1,35(0,84 – 2,16)
	GA	0,304	0,420			0,60(0,37 – 0,98)
	GG	0,083	0,040			2,18(0,73 – 6,55)
IL-17F 488T/C rs763780	TT	0,450	0,260	15,84	0,0004	2,33(1,39 – 3,91)
	TC	0,463	0,700			0,37(0,22 – 0,61)
	CC	0,087	0,040			2,27(0,76 – 6,84)

Як видно з табл. 1, генотип TT488 (OR: 2,33; 95% CI: 1,39 - 3,91) і CC488 (OR: 2,27; 95% CI: 0,76 - 6,84) гена IL-17F були асоційовані з достовірним збільшенням ризику невиношування вагітності. З іншого боку, не знайдено достовірних відмінностей між основною і контрольною групою по частоті поліморфізмів IL-17A-G197A (rs227593).

При аналізі частот алелей у жінок з ЗНВ і фізіологічним перебігом вагітності не виявлена статистична позитивна асоціація з репродуктивними втратами при наявності алелей (табл. 2).

Таблиця 2

Мультиплікативна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)

SNP	Алель	Група Н (n=240)	Група К (n=100)	χ^2	P	OR (95%CI)
IL-17A G197A rs227593	A	0,765	0,750	0,16	0,68	1,08(0,74 – 1,59)
	G	0,235	0,250			0,92(0,63 – 1,36)
IL-17F 488T/C rs763780	T	0,682	0,610	3,21	0,07	1,37(0,97 – 1,93)
	C	0,318	0,390			0,73(0,52 – 1,03)

Ранні дослідження Th17 клітин були зосереджені на запаленні, відторгненні алотрансплантату і автоімунних захворюваннях, таких як запальні захворювання кишківника [19, 20]. За останні кілька років було проведено ряд досліджень досліджування ролі клітин Th17 в контексті ЗНВ. Th17 є підмножиною CD4⁺T-клітин, які можуть бути ефективними для толерантності під час вагітності. Nakashima et al. досліджували співвідношення рівнів Th17 в периферичній крові в першому, другому і третьому триместрі вагітності і виявили, що популяція клітин Th17 під час вагітності постійна [21]. Lee et al. повідомили про дисбаланс між Th1 і Th2 клітинами, і припустили, що підвищення кількості клітин Th17 і збільшення співвідношення Th1 / Treg може привести до запальної реакції, яка, ймовірно, сприяє розвитку ЗНВ. Вони також показали збільшення кількості IL-17-позитивних T-клітин в периферичній крові невагітних жінок з історією ЗНВ, що співпадає з нашими даними. Вважається, що ці клітини беруть активну участь в прозапальних імунних реакціях при діалозі ембріон-ендометрій під час імплантації, які можуть згодом привести до розвитку ЗНВ [22].

У цьому дослідженні ми досліджували потенційну взаємозв'язок між IL-17 поліморфізмів і сприйнятливістю до ЗНП. З цієї метою ми вивчили зв'язок між IL-17A (rs2275913) і IL-17F (rs763780) гена поліморфізмів з САП. Наші результати показали

суттєву різницю в частотах поліморфізму генотипів rs763780 між основною і контрольними групами. Генотип СТ в основній групі (46,3 %) і в контрольній групі (70,0%) показали найвищу частоту. Цікаво відзначити, що частота алелі Т була значно вище у жінок з ЗНВ (91,3 %) в порівнянні з контрольною групою (74,0%). Частоти поліморфізму генотипів для rs2275913 не показали суттєвої різниці між випадком і контролем. Генотип АА в основній групі (61,3%) і в контрольній групі (54,0%) мали найвищу частоту.

Висновки

1. Дизрегуляція активності циркулюючих мононуклеарів крові у жінок зі звичним невиношуванням вагітності, що настала після проведення ЗІВ, супроводжується підвищенням секреції ІЛ-17 на тлі високого індексу стимуляції продукції цього цитокіну.
2. Генотип ТТ488 (OR: 2,33; 95% СІ: 1,39 - 3,91) і СС488 (OR: 2,27; 95% СІ: 0,76 - 6,84) гена ІЛ-17F асоційований з достовірним збільшенням ризику звичного невиношування вагітності в циклах ЗІВ.
3. Не виявлено істотного зв'язку між поліморфізмом ІЛ-17А rs2275913 генотипу і ризиком звичного невиношування вагітності після ЗІВ.

Література/References:

1. Meka A. Recurrent spontaneous abortions: an overview of genetic and non-genetic backgrounds / A. Meka, B.M. Reddy // *Int. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 6, N 2. – P.109.
2. Stephenson M.D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples / M.D. Stephenson // *Fertil. Steril.* –1996. – Vol 66, N 1. – P.24–29.
3. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment / Toth B., Jeschke U., Rogenhofer N. [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 85, N 1. – P. 25–32.
4. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent miscarriage / Hossein H., Mahroo M., Abbas A. [et al.] // *Cytokine.* – 2004. – Vol. 28, N 2. – P.83–86.
5. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells / Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L. [et al.] // *Cell.* – 2006. – Vol. 126. – P.1121–1133.
6. McGeachy M.J. Th17 cell differentiation: the long and winding road / M.J. McGeachy, D.J. Cua *Immunity.* – 2008. – Vo. 28. – P.445–453.
7. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens / Iwakura Y., Nakae S., Saijo S., Ishigame H. // *Immunological reviews.* – 2008. – Vol. 226. – P. 57-79.
8. Reynolds J.M. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity / Reynolds J.M., Angkasekwinai P., Dong C. // *Cytokine & growth factor reviews.* – 2010. – Vol. 21, N 6. – P. 413–423.
9. Chang S.H. Act1 adaptor protein is an immediate and essential signaling component of interleukin-17 receptor / Chang S.H., Park H, Dong C. // *J. Biol. Chem.* – 2006. - Vol.281, N 47. – P. 35603–35607.
10. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease / Qian Y., Liu C. Hartupce J., Altuntas C.Z. [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8, N 3. – P.247–256.
11. Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases / Nakashima A., Ito M., Shima T. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 64, N 1. – P.4–11.
12. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients / Wang W.J., Hao C.F., Yi L. [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84, N 2. – P. 164–170.
13. Cytokines in recurrent pregnancy loss / Saini V., Arora S., Yadav A., Bhattacharjee J. // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* – 2011. – Vol. 412, N 9–10. – P. 702–708.
14. Expansion of CD4+ CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction / Arruvito L., Sanz M., Banham A.H., Fainboim L. // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, N 4. – P.2572–2578.
15. Proportional change of CD4+ CD25+ regulatory T cells in decidua and peripheral blood in unexplained recurrent spontaneous abortion patients / Yang H., Qiu L., Chen G. [et al.] // *Fertility and sterility.* – 2008. – Vol. 89, N 3. – P.656–661.

16. Liu X.K. Crucial role for nuclear factor of activated T cells in T cell receptor-mediated regulation of human interleukin-17 / Liu X.K., Lin X., Gaffen S.L. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 52762–52771.
17. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation / Espinoza J.L., Takami A., Nakata K. [et al.] // *PloS one.* – 2011. – Vol. 6, N 10. – P. 26229.
18. IL-17 F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17 F activity // Kawaguchi M., Takahashi D., Hizawa N. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117(4). – P.795–801.
19. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease / Fujino S., Andoh A., Bamba S. [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 65–70.
20. Ouyang W. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y. // *Immunity.* – 2008. – Vol.28. – P. 454–467.
21. Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy / Nakashima A., Ito M., Yoneda S. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, N 2. – P. 104–109.
22. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3 (+) regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss / Lee S.K., Kim J.Y., Hur S.E. [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 11. – P.2964–2971.

Работа поступила в редакцию 07.12.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.89-008-092-02:616.453-06

В. В. Ищук

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЭНДОКРИННОГО СИНДРОМА ПРИ ГИПОКОРТИЦИЗМЕ

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

Summary. Ischuk V. V. **STRUCTURAL FEATURES AND CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PSYCHOENDOCRINE SYNDROME IN HYPOCORTICISM.** - *Ukrainian scientific-practical center for endocrine surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of Ukrainian Ministry of Health Care, e-mail: androman2008@mail.ru.* In order to investigate and systematize psychopathological disorders in the structure of psychoendocrine syndrome in hypocorticoid stances, the prospective study on cohort of 50 patients of the Ukrainian Scientific-Practical Center of endocrine surgery, endocrine transplantation of organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine with hypocorticism was carried out. Consistent application of clinically-anamnestic, psychodiagnostic, clinically-psychopathological and statistical methods allowed to reveal a correlation between general status of hormonal dysfunction and levels of psychopathological components expression of psychoendocrine syndrome in patients with hypocorticism.

Key words: psychoendocrine syndrome, hypocorticism, endocrine dysfunction, mental disorders, depression.

Реферат. Ищук В. В. **СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЭНДОКРИННОГО СИНДРОМА ПРИ ГИПОКОРТИЦИЗМЕ.** С целью изучения и систематизации психопатологических нарушений в структуре психоэндокринного синдрома при гипокортицизме было проведено проспективное исследование, объектом которого стали 50 пациентов Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины, страдающих гипокортицизмом. Последовательное применение клинико-anamnestического, психодиагностического, клинико-психопатологического и клинико-статистического методов позволило выявить связь между состояниями компенсации и декомпенсации гормонального статуса и уровнем тяжести психопатологических компонентов психоэндокринного синдрома при гипокортицизме.

Ключевые слова: психоэндокринный синдром, гипокортицизм, психические нарушения, эндокринная дисфункция, депрессия.

Реферат. Ищук В. В. **СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЕНДОКРИННОГО СИНДРОМУ ПРИ ГІПОКОРТИЦИЗМІ.** З метою вивчення та систематизації психопатологічних порушень у структурі психоендокринного синдрому при гіпокортикоїдних станах було проведено проспективне дослідження, об'єктом якого стали 50 пацієнтів Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, що страждають на гіпокортицизм. Послідовне застосування клініко-анамнестичного, психодіагностичного, клініко-психопатологічного та клініко-статистичного методів дозволило виявити зв'язок між станами компенсації та декомпенсації гормонального статусу та рівнем тяжкості психопатологічних компонентів психоендокринного синдрому при гіпокортицизмі.

Ключові слова: психоендокринний синдром, гіпокортицизм, психічні порушення, ендокринна дисфункція, депресія.

Актуальность. Состояния гипокортицизма имеют сравнительно низкую распространенность в общей структуре эндокринной патологии, тем не менее, особенности психопатологических нарушений встречающихся в их структуре описаны достаточно подробно еще в архаичных исследованиях середины XX века. Основными психопатологическими коррелятами данного типа эндокринной дисфункции выступают состояния астено-депрессивного круга сочетающиеся с когнитивно-мнестическими нарушениями с диспропорциональным превалированием нарушений мнестического компонента [1, 3, 5].

Учитывая значительную эволюцию подходов к заместительной терапии пациентов с приобретенными формами гипокортицизма, грубые психические расстройства, описанные традиционно в структуре тяжелых форм болезни Аддисона, в актуальных условиях встречаются лишь в рамках острой надпочечниковой недостаточности, при которой психопатологические нарушения отходят на второй план, утрачивая клиническую актуальность, будучи поглощенными количественными нарушениями сознания при грубых нарушениях витальных функций [2 – 4].

Важным вопросом, лежащим в сфере компетенции психоэндокринологии, является анализ и спецификация клинико-психопатологических характеристик психоэндокринного синдрома, развивающегося при длительных состояниях субкомпенсации гипокортицизма. Одним из основных аспектов данной проблемы является разграничение психоорганического синдрома дисметаболической природы и собственно психоэндокринного и выявление специфических особенностей последнего в структуре данного типа эндокринной дисфункции [3, 6, 7].

Цель исследования: провести клинико-психопатологический анализ и систематизацию психопатологических нарушений в структуре ПЭС при гипокортицизме.

Дизайн исследования: исследование имеет ретроспективно-проспективный дизайн. Контингент исследования представлен 50 пациентами с гипопункцией коры надпочечников. Все пациенты принимавшие участие в исследовании имели ПЭС в структуре клинических проявлений заболевания. Контингент имеет симметричную

гендерную структуру и принадлежит к смежным возрастным группам.

Методы исследования: клинико-анамнестический, психодиагностический, клинико-психопатологический (Symptom Check List-90-Revised) и клинико-статистический.

Результаты исследования. Пациенты, составившие контингент исследования, находились на лечении в специализированных отделениях «Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины», в периоде декомпенсации эндокринной дисфункции, а в последующем наблюдались амбулаторно.

Компарирование клинико-психопатологических характеристик пациентов проводилось между состояниями компенсации и декомпенсации в структуре одного типа эндокринной дисфункции, что позволило же провести разграничение стабильных и лабильных компонентов ПЭС.

Таким образом, был проведен анализ клинико-психопатологических характеристик ПЭС в группах исследования, в качестве инструмента был использован симптоматический опросник SCL-90-R. Анализ проводился в двух хронологических срезах:

– в периоде декомпенсации (ДК) эндокринной дисфункции (начальный период нахождения в эндокринологическом стационаре, при наличии выраженных нарушений эндокринного статуса, подтверждённых параклинически);

– в периоде компенсации (К) эндокринной дисфункции (амбулаторный этап терапии, при наличии стабильно-нормального эндокринного статуса на протяжении > 2 недель, подтвержденного параклинически).

Для квалификации полученных результатов мы использовали диапазоны баллов, соответствующие выраженности симптоматики по каждой подшкале:

– 0,1 – 0,4 – очень низкий уровень;

– 0,5 – 1,4 – низкий уровень;

– 1,5 – 2,4 – умеренный уровень;

– 2,5 – 3,4 – высокий уровень;

– 3,5 – 4,0 – очень высокий уровень.

Полученные результаты представлены в табл. 1.

Эмпирическая часть: у пациентов в ГЗ по данным подшкалы SOM в стадии декомпенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 10%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 34% пациентов, умеренный уровень – 30%, низкий уровень – 14%, очень низкий уровень – 12%.

В стадии компенсации: среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений составляет 4%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 22% пациентов, умеренный уровень – 18%, низкий уровень – 42%, очень низкий уровень – 14%.

Интерпретативная часть: высокие показатели соматизации в периоде декомпенсации по данным симультанного психодиагностического интервью коррелируют с персистирующей гипотонией. Пациенты жаловались на состояния головокружения, тошноты сопряженные со страхом потери сознания. Снижение интенсивности соматизации с компенсацией метаболических нарушений также соотносится с нормализацией уровня АД и исчезновением из клиники заболевания гипотонических состояний.

Эмпирическая часть: По данным подшкалы O-C в стадии декомпенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 12%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 28% пациентов, умеренный уровень – 32%, низкий уровень – 12%, очень низкий уровень – 16%.

В стадии компенсации: среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений составляет 12%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 18% пациентов, умеренный уровень – 12%, низкий уровень – 32%, очень низкий уровень – 26%.

Интерпретативная часть: данные представленности обсессивных нарушений указывают на умеренный их уровень, как в периоде декомпенсации, так и после нивелирования метаболических нарушений, при этом отмечается резистентность навязчивых состояний с высокой выраженностью при регрессе обсессий умеренной и малой выраженности.

**Клинико-психопатологические характеристики пациентов
с гипокортицизмом в периодах компенсации и декомпенсации эндокринной
дисфункции по данным симптоматического опросника SCL-90-R**

Группа	Диапазон	Контингент исследования (N =50)		p (χ^2)
		Декомпенсация	Компенсация	
Подшкалы Соматизация (SOM)	0,1 – 0,4	6 (12%)	7 (14%)	0,7662
	0,5 – 1,4	7 (14%)	21 (42%)	0,0018
	1,5 – 2,4	15 (30%)	9 (18%)	0,1601
	2,5 – 3,4	17 (34%)	11 (22%)	0,1814
	3,5 – 4,0	5 (10%)	2 (4%)	0,2397
Обсессивно- компульсивные расстройства (O-C)	0,1 – 0,4	8 (16%)	13 (26%)	0,2196
	0,5 – 1,4	6 (12%)	16 (32%)	0,0158
	1,5 – 2,4	16 (32%)	6 (12%)	0,0158
	2,5 – 3,4	14 (28%)	9 (18%)	0,2348
	3,5 – 4,0	6 (12%)	6 (12%)	1
Интерперсональная чувствительность (INT)	0,1 – 0,4	11 (22%)	21 (42%)	0,0321
	0,5 – 1,4	12 (24%)	15 (30%)	0,4992
	1,5 – 2,4	16 (32%)	10 (20%)	0,1713
	2,5 – 3,4	7 (14%)	2 (4%)	0,0806
	3,5 – 4,0	4 (8%)	1 (2%)	0,1687
Депрессия (DEP)	0,1 – 0,4	17 (34%)	20 (40%)	0,5344
	0,5 – 1,4	11 (22%)	17 (34%)	0,1814
	1,5 – 2,4	12 (24%)	11 (22%)	0,8122
	2,5 – 3,4	7 (14%)	2 (4%)	0,0806
	3,5 – 4,0	3 (6%)	–	0,0786
Тревожность (ANX)	0,1 – 0,4	4 (8%)	16 (32%)	0,0027
	0,5 – 1,4	7 (14%)	4 (8%)	0,3377
	1,5 – 2,4	23 (46%)	19 (38%)	0,4177
	2,5 – 3,4	12 (24%)	11 (22%)	0,8122
	3,5 – 4,0	4 (8%)	–	0,0412
Враждебность (HOS)	0,1 – 0,4	23 (46%)	19 (38%)	0,4177
	0,5 – 1,4	16 (32%)	16 (32%)	1
	1,5 – 2,4	6 (12%)	7 (14%)	0,7662
	2,5 – 3,4	3 (6%)	5 (10%)	0,461
	3,5 – 4,0	1 (2%)	3 (6%)	0,3074
Навязчивые страхи (PHOD)	0,1 – 0,4	6 (12%)	21 (42%)	0,0007
	0,5 – 1,4	11 (22%)	14 (28%)	0,4884
	1,5 – 2,4	17 (34%)	8 (16%)	0,0377
	2,5 – 3,4	10 (20%)	5 (10%)	0,1614
	3,5 – 4,0	6 (12%)	2 (4%)	0,1404
Паранояльность (PAR)	0,1 – 0,4	18 (36%)	21 (42%)	0,5385
	0,5 – 1,4	11 (22%)	21 (42%)	0,0321
	1,5 – 2,4	12 (24%)	6 (12%)	0,1183
	2,5 – 3,4	13 (16%)	2 (4%)	0,0021
	3,5 – 4,0	1 (2%)	–	0,3149
Психотизм (PSY)	0,1 – 0,4	7 (14%)	22 (44%)	0,0009
	0,5 – 1,4	10 (20%)	13 (26%)	0,4759
	1,5 – 2,4	17 (34%)	5 (10%)	0,0038
	2,5 – 3,4	10 (20%)	4 (8%)	0,0838
	3,5 – 4,0	7 (14%)	1 (2%)	0,027

Примечание: признаки с недостоверными различиями частот в группах сравнения выделены заливкой серого цвета

По всей видимости, речь идет о роли торпидности и инертности ассоциативного процесса в периоды декомпенсации, выступающей у ряда пациентов инициальным фактором развития стойки обсессивных нарушений, при этом у подавляющей части контингента обсессивные феномены несут транзиторный характер и регрессируют по мере нормализации ассоциативного процесса в ходе компенсации гормонального дисбаланса.

Эмпирическая часть: По данным подшкалы INT в стадии декомпенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 8%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 14% пациентов, умеренный уровень – 32%, низкий уровень – 24%, очень низкий уровень – 22%.

В стадии компенсации: среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений составляет 2%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 4% пациентов, умеренный уровень – 20%, низкий уровень – 30%, очень низкий уровень – 42%.

Интерпретативная часть: нарушения интраперсональной чувствительности в обоих периодах не имеют значительной выраженности, при этом некоторое их преобладание в периоде декомпенсации говорит скорее о диагностической аберрации связанной с ассоциативными нарушениями круга торпидности и инертности, имитирующими эндогенную сенситивность за счет ретенции аффекта, корректирующимися по мере компенсации основной патологии.

Эмпирическая часть: По данным подшкалы DEP в стадии декомпенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 16%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 14% пациентов, умеренный уровень – 24%, низкий уровень – 12%, очень низкий уровень – 34%.

В стадии компенсации: среди общего количества пациентов число лиц с высоким уровнем интенсивности проявлений составляет 4%, с умеренным уровнем – 22%, низким уровнем – 34%, очень низким уровнем – 40%.

Интерпретативная часть: данные распределения тяжести депрессивного компонента аффективных нарушений свидетельствуют о прямой индукции со стороны метаболических нарушений. Высокий уровень тяжелых и умеренных форм депрессивных симптомов не имеет стойкого характера и эффективно редуцируется в ходе коррекции метаболических расстройств.

Эмпирическая часть: По данным подшкалы ANX в стадии декомпенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 8%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 24% пациентов, умеренный уровень – 46%, низкий уровень – 14%, очень низкий уровень – 8%.

В стадии компенсации: среди общего количества пациентов число лиц с высоким уровнем интенсивности проявлений имели 22% пациентов, умеренный уровень – 38%, низкий уровень – 8%, очень низкий уровень – 32% пациентов.

Интерпретативная часть: данные распределения уровней тревожности в контингенте исследования указывают на умеренную выраженность тревожного компонента аффективных нарушений с явным преобладанием выраженных форм в периоде декомпенсации. Согласно данным симультанного психодиагностического интервью выраженные формы тревожных проявлений отмечались у пациентов с депрессивными симптомами и были ассоциированы с состояниями гипотонии. Регресс клинически выраженных форм тревожности в ходе компенсации метаболических нарушений детерминирован стабилизацией фонового аффекта и соматического статуса.

Эмпирическая часть: По данным подшкалы HOS в стадии декомпенсации: среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений составляет 2%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 6% пациентов, умеренный уровень – 12%, низкий уровень – 32%, очень низкий уровень – 46%.

В стадии компенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 6%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 10% пациентов, умеренный уровень – 14%, низкий уровень – 32%, очень низкий уровень – 38%.

Интерпретативная часть: данные распределения уровня агрессии указывают на её преобладание в периоде компенсации. Такое распределение демонстрирует снижение уровня агрессии ниже референтного за счет фоновых аффективных расстройств

представленных депрессивными состояниями. Повышение уровня агрессии выше референтного, отмечаемое у 16% контингента, сопряжено с транзиторными состояниями гипокортицизма, наблюдаемыми при титровании заместительной терапии.

Эмпирическая часть: По данным подшкалы PHOD в стадии декомпенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 12%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 20% пациентов, умеренный уровень – 34%, низкий уровень – 22%, очень низкий уровень – 12%.

В стадии компенсации: среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений составляет 4%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 10% пациентов, умеренный уровень – 16%, низкий уровень – 28%, очень низкий уровень – 42%.

Интерпретативная часть: фобический компонент аффективных нарушений имеет умеренную выраженности в периоде декомпенсации и согласно данным симультанного психодиагностического интервью прямо взаимосвязан со страхом утраты сознания при гипотоническом кризе. Данный фактор инициирует развитие транзиторных агорофобических реакций, подлежащих эффективной рационализации при компенсации метаболических расстройств и закономерном исключении фобического триггера из их психопатогенеза.

Эмпирическая часть: По данным подшкалы PAR в стадии декомпенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 2%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 16% пациентов, умеренный уровень – 24%, низкий уровень – 22%, очень низкий уровень – 36%.

В стадии компенсации: среди общего количества пациентов число лиц с высоким уровнем интенсивности проявлений – 4%, умеренный уровень интенсивности проявлений имели 12% пациентов, низкий уровень – 42%, очень низкий уровень – 42%.

Интерпретативная часть: данные распределения уровня паранойальности в контингенте исследования указывают на умеренный её уровень в периоде декомпенсации со значительным снижением в ходе коррекции метаболических нарушений. Данный характер представленности указывает на ведущее значение торпидности и инертности ассоциативного процесса, обуславливающих патологическую фиксацию на малозначительных деталях лежащую в основе паранойального бредаообразования. Эффективное снижение данного показателя указывает на обратимый и гормонально зависимый характер ассоциативных нарушений.

Эмпирическая часть: По данным подшкалы PSY в стадии декомпенсации среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений – 14%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 20% пациентов, умеренный уровень – 34%, низкий уровень – 20%, очень низкий уровень – 14%.

В стадии компенсации: среди общего количества пациентов число лиц с очень высоким уровнем интенсивности проявлений составляет 2%, высокий уровень интенсивности проявлений имели 8% пациентов, умеренный уровень – 10%, низкий уровень – 26%, очень низкий уровень – 44%.

Интерпретативная часть: уровень психотизма исследуемый в данном диагностическом инструменте, учитывая дискурсивную адаптацию иллюстрирует интенсивность суммарного вектора депрессивности и паранойальности. Следует констатировать его эффективную коррекцию в ходе компенсации гормонально зависимых аффективных и ассоциативных нарушений.

Выводы

Полученные данные указывают на характер зависимости структурных компонентов психозендокринного синдрома при гипокортицизме от наличия клинически-выраженных эндокринных нарушений.

На основании последовательного клинко-психопатологического анализа семиотической структуры психозендокринного синдрома при гипокортицизме, в состояниях декомпенсации и компенсации эндокринной дисфункции, была выявлено достоверное относительное повышение числа легких форм соматизации ($p(\chi^2)=0,0018$), за суммарной редукции более тяжелых форм; средне-тяжелых форм обсессивно-компульсивных нарушений ($p(\chi^2)=0,0158$); тяжелых форм тревожности ($p(\chi^2)=0,0412$); умеренных форм фобических нарушений ($p(\chi^2)=0,0377$), тяжелых форм паранойальности ($p(\chi^2)=0,0021$),

тяжелых ($p(\chi^2)=0,027$) уровней семиотики соответствующей подшкале психотизма.

Литература/References:

1. Quinkler M. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives / M. Quinkler, P. Dahlqvist, E. S. Husebye, O. Кдмре // Eur J Intern Med. – 2015. – № 2. – P. 75-76.
2. Husebye E. S. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I / E. S. Husebye, J. Perheentupa, R. Rautema, O. Кдмре // Journal of Internal Medicine May. – 2009. – № 2. – P. 514-529
3. Boral G. C. Psychoendocrinology and behavior / G. C. Boral // Indian journal of psychiatry. – 1986 – № 28 (1). – P. 3-11.
4. William A. P. The encyclopedia of endocrine diseases and disorders / A. P. William, A. A. Christine. – New York : Infobase Publishing, 2005. – 353 p.
5. Косенко Н. А. Психические нарушения при эндокринопатиях / Н. А. Косенко, Б. Д. Цыганков, В. Г. Косенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 6 (148). – С. 107-114. – Kosenko NA. Psychic disorders at endocrinopathies // Cubanian scientific medical herald.- 2014.- N 6 (148). – С. 107-114 (Rus.)
6. Коркина М. В. Психические нарушения при эндокринных заболеваниях / М. В. Коркина. – М.: Психиатрия, 2004. – 327 с. – Korkina MV. Psychic disorders in endocrine diseases.- Moscow: Psychiatry, 2004.- 327 p. (Rus.)
7. Пятницкий Н. Ю. Сравнительная характеристика психических расстройств при разных видах эндокринопатий / Н. Ю. Пятницкий // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – № 4. – С. 10-13. - Piatnitsky NYu. Comparative characteristics of psychic disorders at different endocrinopathies // Social & clinical psychiatry.- 2001.- N4.- P. 10-13 (Rus.)

Работа поступила в редакцию 10.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.3+618.5]:618.398]-037:616-008.9:577.112.386

Н. Ю. Богуславська

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ
ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК ПРЕДИКТОРА УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ
У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ З ПЕРЕНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ**

Запорізький державний медичний університет

Summary. Boguslavskaya N. Y. **CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF HOMOCYSTEINE METABOLIC DISORDERS AS PREDICTOR OF PREGNANCY COMPLICATIONS AND DELIVERY IN WOMEN WITH HIGH RISK OF PREGNANCY PROLONGATION.** – Zaporozhskiy State Medical University, e-mail: cardiology@mail.ru. The aim – to study the connection between the level of homocysteine in pregnant women’s plasma, risk of pregnancy prolongation and peculiarities of the gestational period, the impact of hyperhomocysteinemia on perinatal outcomes of pregnancy. Post-term pregnancy, remains a serious problem in obstetrics, as all authors include it in a group of high risk for the mother, and especially for the fetus and newborn. The frequency of post-term pregnancy ranges from 3.5 to 16%. To study the features of delayed delivery and perinatal outcomes in this case we analysed of 96 pregnant women with prolonged delivery during 2013-2015., who gave birth to children in the

period of 41-42 weeks. As a control group we examined 41 pregnant women, who for clinical and demographic characteristics did not differ from the comparison group, but with delivery in time 37-40 weeks. In order prolongation objective diagnostic data we considered ultrasoundexamination. Thus the majority of pregnant women were found prolongation traditional markers, signs of aging of the placenta (III maturity) with petrificates and (or) oligohydramnios. Only in 3 (7.32%) patients from group 1 were signs of aging placenta, in group 2 were recorded in 1/5 cases. A significant number petrificates and oligohydramnios were rare in isolation, but in conjunction with other symptoms of pregnancy prolongation ultrasound examination was discovered in 20% of patients. The level of homocysteine in the group with prolonged pregnancy (10.76 mmol / l) significantly exceeded the figure in the control group (7.72 mmol / l) ($p < 0.05$). Healthy women with term pregnancy had a minimum value of homocysteine. Levels of homocysteine in the second group correlated with available women delayed childbirth – was higher homocysteine levels before birth, the birth occurred later.

Key words: post-term pregnancy, homocysteine.

Реферат. Богуславська Н. Ю. **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА КАК ПРЕДИКТОРА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА С ПЕРЕНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ.** Цель: изучить связи между уровнем гомоцистеина в плазме крови беременных женщин и степенью риска перенашивания беременности и особенностями течения гестационного периода, а также влияние гипергомоцистеинемии на перинатальные исходы беременности. Переношенная беременность, частота которой колеблется в пределах 3,5 – 16%, представляет собой серьезную акушерскую проблему с высоким риском для матери, плода и новорожденного. Изучали особенности течения запоздалых родов и перинатальных исходов. Для этого проанализировали данные 96 беременных с пролонгированным родами, которые родили детей в срок 41-42 недели. В контрольную группу вошли 41 беременная, которые по клинико-демографическим признакам не отличались от группы сравнения, но роды у которых произошли в срок 37 - 40 недель. Для объективизации диагностики перенашивания учитывались данные ультразвукового исследования. У большинства беременных были обнаружены традиционные маркеры перенашивания: признаки старения плаценты (III степень зрелости) с петрификатами и/или маловодием. Только у 3 (7,32%) пациенток I группы были признаки старения плаценты, во II группе они регистрировались в у 20% обследованных. Значительное количество петрификатов и маловодие изолированно встречались редко, но в сочетании с другими УЗ симптомами перенашивания беременности имели место у 20% пациенток. Уровень гомоцистеина в группе пролонгированной беременности (10,76 ммоль / л) значительно превышал аналогичный показатель в группе контроля (7,72 ммоль / л; $p < 0,05$). Здоровые женщины со срочной беременностью имели минимальные значения гомоцистеина. Уровни гомоцистеина во второй группе женщин коррелировали со сроком запоздалых родов – чем выше был уровень гомоцистеина до родов, тем позже происходили роды.

Ключевые слова: переношенная беременность, гомоцистеин.

Реферат. Богуславська Н. Ю. **КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК ПРЕДИКТОРА УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ З ПЕРЕНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ.** Мета дослідження – вивчення зв'язку між рівнем гомоцистеїну в плазмі крові вагітних жінок і ступенем ризику переносування вагітності та особливостями перебігу гестаційного періоду, вплив гіпергомоцистеїнемії на перинатальні наслідки вагітності. Переношуватися, незважаючи на очевидні успіхи в кількісному скороченні подібних випадків в останні роки, залишається серйозною проблемою в акушерстві, оскільки всі автори включають її в групу високого ризику для матері, а особливо для плода та новонародженого. Частота переношеної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16%. З метою вивчення особливостей перебігу запізнилих пологів і перинатальних наслідків при цьому, був проведений аналіз 96 вагітних з пролонгованими пологами за 2013-2015 рр., які народили дітей в термін 41-42 тижні. В якості контрольної групи обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялася від групи порівняння, але з пологами в

термін 37-40 тижнів. З метою об'єктивної діагностики переносування ми враховували дані ультразвукового дослідження. При цьому у більшості вагітних були виявлені традиційні маркери переносування: ознаки старіння плаценти (III ступінь зрілості) з петрифікатами і (або) маловоддям. Тільки у 3 (7,32%) пацієнток з 1 групи були ознаки старіння плаценти, у 2 групі реєструвалися в 1/5 випадків. Значна кількість петрифікатів і маловоддя ізольовано зустрічалися рідко, але в поєднанні з іншими УЗ симптомами переносування вагітності виявлялося у 20% пацієнток. Рівень гомоцистеїну в групі пролонгованої вагітності (10,76ммоль/л) значно перевищував аналогічний показник в групі контролю (7,72ммоль/л) ($p < 0,05$). Здорові жінки зі строковою вагітністю мали мінімальні значення гомоцистеїну. Рівні гомоцистеїну в другій групі жінок корелювали із строком запізнiliх пологів – чим вище був рівень гомоцистеїну до пологів, тим пізніше відбувалися пологи.

Ключові слова: переносена вагітність, гомоцистеїн.

Актуальність. Переносена вагітність, незважаючи на очевидні успіхи в кількісному скороченні подібних випадків в останні роки, залишається серйозною проблемою в акушерстві, оскільки всі автори включають її в групу високого ризику для матері, а особливо для плоду та новонародженого. Частота переносеної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16%. Великий діапазон пояснюється різним підходом до визначення поняття переносування вагітності, а також частотою і термінами проведення індукованих пологів. За даними американської асоціації акушерів-гінекологів частота її складає в середньому 10%, а в Європі – близько 3,5-5,92% [1].

Багато питань, що стосуються проблеми переносування вагітності та запізнiliх пологів, до теперішнього часу в достатній мірі не вирішені. До них відносяться: прогнозування результату пологів при переносуванні вагітності, визначення оптимальних строків індукції пологової діяльності при переносуванні, методи підготовки шийки матки до пологів і ведення запізнiliх пологів. Особливого значення набуває диференціальна діагностика переносеної та пролонгованої вагітності, при яких тактика повинна бути різною. У першому випадку – активна тактика ведення пологів, а в другому – консервативне ведення таких жінок, як відзначає А. Н. Стрижаков зі співавт. Також слід приділити увагу вивченню питання біохімічних маркерів прогнозування ризику виникнення даної патології та виникнення ускладнень з боку матері та плоду [2].

У нашій країні розрізняють істинне (біологічне) і уявне (хронологічне) переносування вагітності. Переносеною вважають вагітність, яка триває більше 294 днів (на 14 днів перевищує нормальну). При істинному переносуванні дитина народжується з ознаками біологічної перезрілості (синдром Ballantyne (1902 г.) і Runge (1948 р)): зеленувате забарвлення шкірних покривів, суха «пергаментна» мацерована шкіра, зниження тургору шкіри («старечий вигляд»), відсутність пухового волосся, слабка вираженість підшкірно-жирової клітковини; подовження нігтів пальців рук, «лазневі» стопи і долоні, підвищена щільність кісток черепа (утруднення конфігурації голівки в пологах), вузькі шви і зменшення розмірів джерелець. Однак більшої уваги заслуговують функціональні зміни стану плода, частіше гіпоксичного генезу. Пролонгована вагітність хронологічно теж триває більше 294 днів, але не супроводжується хронічним дистресом плоду і закінчується народженням доношеної зрілої дитини. При пролонгованій вагітності пологи називаються своєчасними, а при істинному переносуванні – запізнiliми. У той же час відомі спостереження, коли новонароджений з ознаками перезрілості народжувався раніше 40 тижнів [3].

Фактори ризику пролонгованої вагітності:

1. Вік вагітної від 20 до 30 років;
2. Порушення функцій яєчників з нерегулярним або подовженим (більше 35 днів) менструальним циклом;
3. Розбіжність терміну вагітності, визначеного за 1-м днем останньої менструації і ультразвуковим скануванням [4].

Механізми, що індукують пологову діяльність в доношені терміні вагітності навіть зараз до кінця не вивчені. Були описані хімічна, плацентарна, теорія «чужорідного тіла», а також ендокринна і механічна.

До сих пір немає єдиної думки про місце основного синтезу цитокінів в процесі

пологів: кілька фахівців вважають, що джерела їх синтезу знаходяться на місцевому рівні, а периферична кров є лише відображенням даного процесу. Але є й інша думка, що лейкоцити периферичної крові набувають специфічні властивості і починають активно продукувати цитокіни в процесі ініціації своєчасних пологів, що сприяє розвитку пологової діяльності. В цьому плані найбільший інтерес привертає вивчення цитокінів з прозапальною активністю (TNF α , IL1 β , IL6), тому що є думка про те, що фізіологічний процес пологів супроводжується прозапальною імунною відповіддю. Цікавими є також взаємодії прозапальних цитокінів з модуляторами скорочувальної функції матки. IL1 β і IL6 призводять до підвищення рівня окситоцину і числа його рецепторів в міометрії. При цьому IL1 β стимулює мобілізацію кальцію в міометрії, також підвищується базальне надходження кальцію в утероміюцити, що є важливим у підготовці матки до пологів. IL-10 інгібує синтез прозапальних цитокінів і реактивних форм кисню та азоту макрофагами і моноцитами. Є ще одна думка, що IL10 залучений в процес дозрівання шийки матки, у зв'язку з виявленим збільшенням синтезу його мРНК після мимовільних пологів. Крім того, визначили, що мимовільні пологи супроводжувалися значущим підвищенням його концентрації [5].

За даними Большакової С. С., причини, що призводять до розвитку переносування вагітності підходять до таких груп:

1 група – причини, які сприяють фізіологічному збільшенню тривалості вагітності: А. вік батьків (жінки старше 30, чоловіки старше 35 років). Б. очікувані треті і більше пологи. В. плід чоловічої статі.

2 група – причини, що перешкоджають своєчасному початку пологів.

А. Наявність абортів в анамнезі (при ускладненнях та/або повторних абортах ризик зростає); Б. Мимовільні викидні в анамнезі (особливо неодноразові або вагітність, що не розвивається); В. Порушення менструального циклу (дисциркуляторні маткові кровотечі); Г. Запальні захворювання придатків матки, особливо ті, що виявилися причиною вторинного безпліддя; Д. Запізнілі пологи в анамнезі (або термінові пологи переносеним плодом) [6].

Причини переносування вагітності численні. Головними етіологічними факторами, що ведуть до дисбалансу, є функціональні зрушення в центральній нервовій системі, вегетативні і ендокринні порушення в організмі вагітної жінки. Важливе значення в нейрогуморальній регуляції функціонального стану матки, включаючи пологову діяльність, мають гіпоталамус і структури лімбічного комплексу, в першу чергу мигдалеподібні ядра і коркові утворення у скроневих долях великих півкуль. При переносеній вагітності немає об'єднання в єдину динамічну систему як вищих нервових центрів, так і виконавчих органів з причини відсутності ознак сформованої пологової домінанти. При переносуванні вагітності відзначається зниження біоелектричної активності матки, низька чутливість рецепторів, закладених в шийці матки. Відому роль при даній патології відіграють зміни в матці (запальні, дегенеративні та ін.), що знижують її збудливість і скоротливу активність. Переносування вагітності виникає у жінок з пізнім менархе (після 15 років), а також з уповільненим (пізніше одного року) становленням менструального циклу. До переносування вагітності можуть привести захворювання серцево-судинної системи, нирок, порушення жирового обміну, доброякісні захворювання молочної залози (мастопатія), гінекологічні захворювання (міома матки, кіста яєчника, генітальний інфантилізм, гіперандрогенія, безпліддя) та ін. Відповідно для профілактики переносування рекомендується заздалегідь проводити лікування мастопатії. Певну роль відіграє наявність у вагітної аутоімунної патології, запізніле або дисоційоване дозрівання плаценти, хронічна плацентарна недостатність, а також збереження плацентарної імунологічної толерантності, що перешкоджає імунологічному відторгненню плода в термін пологів. При вираженому переносуванні в крові вагітних відсутні кілери проти клітин плоду, зберігається висока продукція клітин-супресорів, S. C. Smith і P. N. Barker (1999) вважають, що певну роль при переносуванні грає плацентарний апоптоз клітин (запрограмована загибель клітин), який особливо виражений з 41 - 42 тижня вагітності [7].

Дослідження, що проводяться в останні десятиліття, постійно розширюють уявлення про метаболічні аспекти патогенезу переносеної вагітності. Встановлено, що при цьому запускається цілий каскад біохімічних, генетичних, імунологічних процесів, які в кінцевому підсумку призводять до формування даної патології.

В даний час в лабораторній діагностиці цілого ряду захворювань багатообіцяючим

показником є гомоцистеїн (ГЦ), що є сульфонованим аналогом аспартату. Розглядається його роль як потенційного нейротрансмітера, що активує глутаматні рецептори. Виявлена позитивна залежність між мозковим інсультом і концентрацією гомоцистеїну у людей з відсутністю раніше виявлених серцево-судинних захворювань. Також було показано, що гомоцистеїн в підвищених концентраціях має токсичну дію на ендотелій і прискорює розвиток атеросклерозу [8].

Гомоцистеїн - це сірковмісна амінокислота. Як хімічна речовина був описаний в 1932 році хіміками Butz і Vigneaud у вигляді продукту, який одержували при впливі на метіонін концентрованими кислотами. В організм людини гомоцистеїн потрапляє в основному з білками тваринного походження у вигляді метіоніну - метаболічного попередника гомоцистеїну. У крові гомоцистеїн міститься в трьох формах: вільний гомоцистеїн, зв'язаний з альбуміном і у формі дисульфідів, переважно з цистеїном або у вигляді гомоцистіна. Термін «загальний плазматичний гомоцистеїн» об'єднує всі ці три форми [9].

У 1962 році гомоцистеїн був виявлений у сечі розумово відсталих дітей. Gerritsen T. et. al. (1964) описали генетичний дефект ферменту цистатіон- β -синтази, що клінічно проявляється значним підвищенням концентрації гомоцистеїну в плазмі крові та гомоцистеїнуриєю. Ця спадкова патологія супроводжується атеросклеротичними ураженнями судин, часто зустрічаються тромбоемболічні ускладненнями. Більш ніж у 50% пацієнтів розвиваються гострі серцево-судинні ускладнення, 25% хворих, що страждають цим спадковим дефектом, помирають від серцево-судинних захворювань, не доживши до 30 років. У 1976 році Wilcken D. E. L., Wilcken B. було виявлено, що у дорослих пацієнтів, які страждають захворюваннями коронарних артерій, часто зустрічаються порушення обміну гомоцистеїну. У наступні десятиліття, аж до дев'яностих років, технічні складності ідентифікації гомоцистеїну в плазмі крові обмежували детальне вивчення проблеми гіпергомоцистеїнемії для інших серцево-судинних захворювань [10].

Протягом життя рівень гомоцистеїну в крові поступово підвищується. Вміст загального гомоцистеїну в плазмі крові здорової людини становить 5-15 мкмоль/л. До періоду статевого дозрівання рівні гомоцистеїну у хлопчиків і дівчаток приблизно однакові (близько 5 мкмоль/мл). У період статевого дозрівання рівень гомоцистеїну підвищується до 6-7 мкмоль/мл і у хлопчиків це підвищення більш виражено, ніж у дівчаток. У дорослих рівень гомоцистеїну становить 10-11 мкмоль/мл, але у чоловіків цей показник зазвичай вище, ніж у жінок. З віком рівень гомоцистеїну поступово зростає, причому у жінок швидкість цього наростання вище, ніж у чоловіків. Поступове наростання рівня гомоцистеїну з віком пояснюють зниженням функції нирок, а більш високі рівні гомоцистеїну у чоловіків – більшою м'язовою масою [11].

Під час вагітності в нормі рівень гомоцистеїну має тенденцію до зниження. Це зниження відбувається зазвичай на межі першого і другого триместрів вагітності, і потім рівень гомоцистеїну залишається відносно стабільним. Нормальні рівні гомоцистеїну відновлюються через 2 - 4 дні після пологів. Вважається, що зниження рівня гомоцистеїну при вагітності сприяє плацентарному кровообігу. Рівень гомоцистеїну в крові зворотно пропорційний масі плода та новонародженого. Декілька дослідників пов'язують наявність в організмі вагітних жінок підвищених рівнів гомоцистеїну із розвитком різноманітних ускладнень гестаційного періоду, зокрема, гестозів, порушення матково-плодово-плацентарного кровотоку, гіпоксії плода, переносування вагітності [12].

Рівень загального гомоцистеїну вважають таким, що відхиляється від норми, якщо він знаходиться в 95-му процентилі розподілу цього показника в «нормальній популяції», точно так само, як були визначені поняття гіпертензії та гіперхолестеринемії. Наприклад, після навантаження метіоніном, гіпергомоцистеїнемія визначається як рівень загального гомоцистеїну вище, ніж два стандартних відхилення від середнього. Натщесерце «нормальний» рівень загального гомоцистеїну плазми становить від 5 до 15 мкмоль/л, а рівень вище його розділяють на легку (16-30), середню (31-100) і важку (100 мкмоль/л) гіпергомоцистеїнемію [13].

Таким чином, особливу важливість набуває вивчення зв'язку між рівнем гомоцистеїну в плазмі крові і різними акушерськими ускладненнями. Виходячи з цього, актуальним є дослідження рівня гомоцистеїну в плазмі крові у другій половині вагітності, ускладненої гестозом, передчасними пологами, синдромом затримки розвитку плода, а також при перенесеній вагітності.

Мета дослідження: вивчити зв'язок між рівнем гомоцистеїну в плазмі крові вагітних жінок і ступенем ризику переносування вагітності та особливостями перебігу гестаційного періоду, вплив гіпергомоцистеїнемії на перинатальні наслідки вагітності.

Матеріали та методи дослідження. З метою вивчення особливостей перебігу запізнілих пологів і перинатальних наслідків при цьому, був проведений аналіз 96 вагітних з пролонгованими пологами за 2013-2015 р.р., які народили дітей в термін 41 - 42 тижні. В якості контрольної групи обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялися від групи порівняння, але з пологами в термін 37 - 40 тижнів. Таким чином, в залежності від терміну гестації пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1 групу склали 41 пацієнтка із пологами в терміні гестації 37 - 40 тижнів, 2 групу - 96 пацієнток, у яких пологи відбулися в 41 - 42 тижні вагітності.

Середній вік вагітних жінок в групі пролонгованої вагітності склав 27,54 років, коливаючись від мінімуму 15 років до максимуму 45 років, а в контрольній групі середній вік жінок був 27,19 років, коливаючись від 15 до 45 років. Вік вагітних у всіх групах коливався в межах від 15 до 45 років, і в середньому склав $27,29 \pm 0,40$ років, при цьому між групами достовірно не відрізнявся.

При вивченні супутніх і раніше перенесених захворювань, відзначається більш високий рівень захворюваності у всіх жінок другої групи в порівнянні з контрольною (1) групою вагітних. Так, оцінка анамнестичних даних показала, що більшість пацієнток у 2 групі (53,13%) і менше $\frac{1}{4}$ вагітних 1 групи (24,39%) страждали екстрагенітальною патологією.

Найбільш поширеними захворюваннями у пацієнток з переносуванням були: АГ / вегето-судинна дистонія і порушення жирового обміну. При вивченні супутніх і раніше перенесених екстрагенітальних захворювань, було виявлено, що статистично значимо частіше реєструвалося аліментарно-конституційне ожиріння ($p < 0,05$). Також важливо відзначити, що хронічний піелонефрит також достовірно частіше зустрічався у 2 підгрупі ($p < 0,05$). Відмічено, що жінки із групи пролонгованої вагітності в дитинстві більше хворіли на дитячі інфекційні хвороби.

При аналізі менструальної функції у жінок 2 групи виявлено, що в 10 пацієнток (10,4%) був пізніший початок менструації, порушення менструального циклу – у 45 (46,88%). У вагітних 1 групи аналогічні показники склали 3 (7,3%) і 16 (39,02%).

Більшість пацієнток в обстежених групах народжували вперше, але в групі вагітних 1 групи показник медичного аборту хоч і можна порівняти (14,6 і 13,5%), але відсоток повторно-вагітних тут більш, ніж в 2 рази вище, в порівнянні з 2 групою ($p < 0,05$).

Серед патології органів малого тазу, яка була відзначена у 48,9% з усіх обстежених пацієнток, найбільш часто зустрічалися захворювання шийки матки, порушення менструального циклу, запальні захворювання геніталій.

Більшість пацієнток мали обтяжений гінекологічний анамнез, так у 39% пацієнток з 2 групи і у 42% пацієнток з 1 групи в анамнезі була ерозія шийки матки ($p < 0,05$). У 2 групі мала місце більш виражена дисфункція яєчників, що також могло позначитися на репродуктивній функції. Серед захворювань, що зустрічалися частіше в підгрупах були хронічний сальпінгофорит, кіста яєчника, ерозія шийки матки, міома матки. Звертає на себе увагу невеликий відсоток пацієнток з інфекційними захворюваннями.

Кількість пацієнток, що народжували вперше, превалювала над жінками, що народжували повторно в обох групах практично в 2 рази, достовірно не відрізняючись між собою. У 2 підгрупі було істотно більше вперше вагітних ($p < 0,05$), і, відповідно, менше жінок з 2 і більше пологами.

Слід зазначити, що у 10 (24,39%) пацієнток з 1 групи і у 18 (18,75%) з 2 групи реєструвалася загроза переривання. У більшості пацієнток у 2 групі перебіг даної вагітності був ускладненим.

За особливостями перебігу 1 і 2 половини вагітності в обох групах також спостерігалися клінічно значущі відмінності. Найбільша частота ускладнень вагітності була у 2 групі. Самим поширеним ускладненням була анемія вагітних: виявлена у 26 (27,08%) пацієнток 2 групи, що достовірно вище, ніж в 1 групі (14,63%). Загроза переривання ускладнювала перебіг вагітності у 29 (30,2%) випадках, в 1 групі не перевищувала 15%. Істміко-цервікальна недостатність виявлена у 3 (3,13%) випадках. Загроза передчасних пологів мала місце у 18 (18,75%) випадках у жінок 2 групи.

Гестоз серед пацієток з переносування був досить нечастим ускладненням. Преєклампсія у 2 групі була виявлена у 22% вагітних, з них у 17% діагностована преєклампсія легкого ступеня, а у 5% – преєклампсія середнього ступеня.

Запальні процеси у 2 групі були наступні: бессимптомна бактеріурія – 2 випадки (2,1%), гестаційний пієлонефрит – 5 випадків (5,21%), кольпіт – 9 (9,4%). У 5 (5,21%) пацієток під час вагітності спостерігалася ГРВІ. Мав місце 1 випадок холестазу вагітних. У 3 пацієток 1 групи (7,3%) був кольпіт та у 2 (4,9%) - ГРВІ.

Дослідження рівня загальної гомоцистеїну плазми крові проводилися в лабораторії Навчального медико - лабораторного центру ЗДМУ з використанням високоефективної рідинної хроматографії (high-performance liquid chromatography-HPLC) з подальшою електрохімічною детекцією за методикою L. A. Smolin., J. A. Shneider (1988).

Для визначення концентрації гомоцистеїну у детекторі ДЕ-106м електрохімічно активні речовини попередньо розділені хроматографічною колонкою, а потім окислюються на поверхні робочого скло-вуглецевого електрода в комірці при певному фіксованому потенціалі, який потім посилюється потенціометром. У нашій роботі була застосована модифікація методики електрохімічної детекції гомоцистеїну з використанням вітчизняних компонентів, вироблених фірмами «БІОПРОМ» і «ЕЛСІКО». В основу технології підготовки зразків крові до хроматографічного дослідження, покладений пропис Evgovski.

Ми використовували ізократично високоефективний хроматограф Marathon II (Елсіко, РФ), що має подвійний скло-вуглецевий осередок BAS TL-5 (США) і електрод порівняння Ag/AgCl RE-4 (BAS, США), а також колонку «Діабонт С-16Т» фірми «Елсіко» (РФ). Реєстрація хроматограм і їх обробка проводилася з використанням комп'ютерної програми «Мультихром 1.39» («Ампсанд»).

Численні виміри показали, що роздільна здатність детектора у використаних умовах забезпечує визначення від 5 до 100 і вище мкг/л гомоцистеїну, тобто дозволяє впевнено встановлювати всі найбільш значущі його рівні для діагностики розвитку ускладнень.

А. Підготовка калібрувальних зразків:

1) Кров, узятую сухим шприцом з ліктьової вени, швидко наливали в пробірку об'ємом 2,5 мл, що містить ЕДТА, закривали пробкою, 2 рази перевертали для перемішування, маркували і центрифугували протягом 10 хвилин при швидкості 3000 обертів за хвилину. Після цього надосадову частину (плазму) використовували для подальшої підготовки зразка для дослідження на хроматографі.

2) 0,2 мл плазми додавали в суху пробірку, куди потім додавали 0,2 мл води для хроматографії та 0,3 мл розчину сечовини 9 М з рН 9,0.

3) До отриманої суміші додавали 0,05 мл тетрагідробурату натрію (Na BH₄) - 7,5 мг на зразок для відділення гомоцистеїну від білка, він розчиняється в 0,1N NaOH 0,05 мл.

4) Отриману суміш поміщали у водяний термостат (t=50 °C) на 30 хвилин. У результаті перебування в термостаті вміст пробірок випінювався. Для осадження піни пробірки поміщали в центрифугу і обертали протягом 15 хвилин на швидкості 4000 обертів за хвилину. Після цього в пробірку додавали 0,25 мл HCL04 (6M) і поміщали їх на лід на 30 хвилин. Далі пробірки центрифугували протягом 30 хвилин на швидкості від 8000 до 14000 обертів за хвилину. Надосадову рідину використовували для хроматографії.

Б. Побудова калібрувального графіка:

Для побудови калібрувального графіка використовували залежність концентрація/площа піка. По осі абсцис відкладали концентрації гомоцистеїну (мкг/л), а по осі ординат - площі піків, виражені в мВ/с. При цьому, площа зареєстрованого піку розраховувалася комп'ютером і автоматично записувалася в нижній частині хроматограми. Величина площі дозволяє встановлювати за калібрувальним графіком концентрацію гомоцистеїну, що при обробці хроматограми заноситься в паспортну частину хроматограми.

Згідно рекомендацій American Heart Association «нормальним» прийнято вважати рівень гомоцистеїну в сироватці крові від 5 до 15 мкмоль/л і в сечі - 10-30 мкмоль/мл (Malinow M. R., Bostom A. G., 1997). У той же час ряд дослідників рекомендує знижувати рівень гомоцистеїну, якщо його концентрація в сироватці крові перевищує 12 мкмоль/л (Heggmann W., 2006). Рівень гомоцистеїну вище його норми поділяють на легку (16-30), середню (31-100) і важку (100 мкмоль/л) гіпергомоцистеїнемію.

Під час вагітності в нормі рівень гомоцистеїну має тенденцію до зниження. Це зниження відбувається зазвичай на межі першого і другого триместрів вагітності, і потім

рівень гомоцистеїну залишається відносно стабільним. Нормальні рівні гомоцистеїну відновлюються через 2-4 дні після пологів. Вважається, що зниження рівня гомоцистеїну при вагітності сприяє плацентарному кровообігу. Рівень гомоцистеїну в крові зворотно пропорційний масі плода та новонародженого.

Рівень загального гомоцистеїну вважають таким, що відхиляється від норми, якщо він знаходиться в 95-му процентилі розподілу цього показника в «нормальній популяції».

Характер розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Використовували параметричні методи аналізу даних (Mann-Whitney). Результати представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (25-75 перцентилі). Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою об'єктивної діагностики переносування ми враховували дані ультразвукового дослідження. При цьому у більшості вагітних були виявлені традиційні маркери переносування: ознаки старіння плаценти (III ступінь зрілості) з петрифікатами і (або) маловоддям. Тільки у 3 (7,32%) пацієнток з 1 групи були ознаки старіння плаценти, у 2 групі реєструвалися в 1/5 випадків. Значна кількість петрифікатів і маловоддя ізольовано зустрічалися рідко (хоча у 2 групі у 3 вагітних і відзначалися у вигляді моносимптомів), але в поєднанні з іншими сонографічними симптомами переносування вагітності виявлялося у 20% пацієнток. Ознаки старіння плаценти і петрифікати відзначалися в 4,17%, маловоддя з плацентою 3 ступеня зрілості виявлено у 14,58% вагітних 2 групи. На підставі даних, наведених у таблиці 14, можна відзначити, що в 2 групі практично кожна 2-я вагітна мала ті чи інші сонографічні ознаки переносування вагітності, в той час як в 1 групі загальна кількість жінок з аналогічною симптоматикою не перевищувала 15%.

Всім пацієнткам при надходженні до стаціонару проводилася оцінка ступеня зрілості шийки матки за шкалою Бішоп. При цьому, у більшості вагітних (58,5%) з 1 групи шийка матки була «незріла» або «не досить зріла», в той час як у 71,9% з 2 групи – «зріла». Четверо (9,75%) обстежених пацієнток 1 групи надійшли в пологовий будинок з початком пологової діяльності, преліментарними болями або з передчасним вилиттям навколоплідних вод. Решта були госпіталізовані в плановому порядку в відділення патології вагітності, де при «незрілій» і «недостатньо зрілій» шийці матки у них проводилася підготовка до пологів з використанням препеділ-гелю (близько 15%). Ми застосовували поєднання способів підготовки шийки матки.

У більшості (40 пацієнток (97,56%) 1 групи і 86 (89,58%) жінок 2 групи) пологи відбулися мимовільно через природні родові шляхи; у всіх обстежених пацієнток 1 групи і 79,17% 2-ї – без ускладнень. Решта 6 (6,25%) жінок 2 групи і 1 вагітна 1 групи – були розроджені шляхом операції кесаревого розтину (в плановому порядку). 4 жінки були прооперовані екстрено. Показаннями для ургентного оперативного розродження стали поєднання переносування вагітності з ознаками гіпоксії плода, відсутністю біологічної готовності організму до пологів, відсутністю ефекту від підготовки шийки матки до пологів, наявністю великого плода. Найбільш частим показанням до кесаревого розтину була хронічна гіпоксія плода при терміні гестації більше 41 тижня.

Велику увагу заслуговували ускладнення під час пологів. Загальна частота ускладнень пологового акту в групах коливалася від 15% до 25% і була найбільшою в 2 групі (з пролонгованою вагітністю) (табл. 1).

У порівнянні зі статистичними даними відсоток ускладнених пологів з переносуванням значно вище в 2 групі. Серед ускладнень, що найбільш часто зустрічаються, було відзначено несвоєчасне вилиття навколоплідних вод. Передчасне відходження навколоплідних вод відбулося у 8 пацієнток: передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) в – 6 (6,25%) випадках в 2 групі і 4,88% у 1-й. У 1 породіллі 1 групи через 2 години після вилиття вод розвинулася спонтанна пологова діяльність. У решти через 4-6 годин після вилиття вод почали проводити пологозбудження окситоцином.

Також при перебігу пологів спостерігались такі ускладнення, як слабкість пологової діяльності у 8 (8,3%) випадках (усі у 2 групі), в зв'язку з чим їм проводилася активація

окситоцином протягом часу від 1 до 6 годин, у 5 на тлі епідуральної анестезії.

Таблиця 1

Ускладнення в пологах при перенесеній вагітності обстежуваних вагітних, (абс. %)

Ускладнення	Вагітні (n=137)		Усього
	1 група (n=41)	2 група (n= 96)	
Несвоєчасне вилиття навколоплідних вод (або ПРПО)	2 (4,88%)	6 (6,25%)	8 (5,84%)
Первинна слабкість пологової діяльності	–	6 (6,25%)*	6 (4,38%)
Вторинна слабкість пологової діяльності	–	2 (2,08%)	2 (1,46%)
Дистрес плода	3 (7,32%)	13 (13,54%)*	16 (11,68%)
Клінічно вузький таз	–	5 (5,21%)*	5 (3,65%)
Пологовий травматизм з боку матери	4 (9,76%)	36 (37,5%)*	40 (29,2%)
Післяпологова кровотеча	2 (4,88%)	15 (15,63%)*	17 (12,41%)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	–	–	–

Примітка: * - статистична значимість відмінностей у порівнянні з 1 групою менше 0,05

Клінічно вузький таз, причиною якого були великі розміри дітей, був діагностований у 4,2% породіль 2 групи з нормальними розмірами таза, при цьому маса плодів була більше 4000 гр., тобто мала місце клінічна невідповідність розмірів плода і таза, у жінок 1 групі не було зареєстровано. Такі ускладнення як гіпертермія під час пологів і хоріоамніоніт відзначалися у 3 і 2 випадках відповідно.

Дистрес плода під час пологів був діагностований у 13 (13,54%) випадках. Аналізуючи запізнілі пологи, констатуємо, що ускладнення при їх перебігу збільшилися в 4 рази, в порівнянні з терміновими пологами. Частота вакуум-екстракції плода при термінових і запізнілих пологах також була достовірно частіше, ніж у 1 групі.

У 36 (37,5%) випадках спостерігалася травма пологових шляхів. В результаті цього було підвищення крововтрати в пологах і збільшення тривалості післяпологових ліжко-днів. Післяпологова кровотеча мала місце у 15,6% випадках запізнілих пологів.

10 пацієнок 2 групи були розроджені шляхом операції кесаревого розтину в плановому порядку.

Під час огляду новонароджених були виявлені характерні ознаки переносування: сухість та лущення шкірних покривів, зниження тургору шкіри, щільні кістки черепа, вузькі шви і джерельця. Згідно з цими даними, в 1 підгрупі народилося 3 живих перенесених дітей (які мають більше 1 симптому), які становлять близько 7% від загальної кількості новонароджених, що народилися в терміні гестації 37-40 тижнів.

В організмі гомоцистеїн метаболізується двома головними шляхами: транссульфування і метилювання. Близько половини гомоцистеїну реметилюється з утворенням метіоніну, який є найважливішим компонентом обміну одновуглецевих з'єднань. Гомоцистеїн утворюється з метіоніну шляхом деметилювання, при цьому утворюється метил-група, яка конвертується в S-аденозилметіонін. Ця реакція важлива для таких біохімічних процесів, як синтез пуринових і піримідинових основ, нуклеїнових

кислот, білка, фосфоліпідів, мієліну, полісахаридів, катехоламінів, холіну. S-аденозилметіонін є універсальним біологічним джерелом металних груп в організмі. Продуктом всіх реакцій метилювання, де S-аденозилметіонін віддає метил-групу, є S-аденозилгомоцистеїн, який у свою чергу під дією специфічної гідролази розщеплюється на аденозин і гомоцистеїн. Дана реакція реверсивна, і підвищення рівня загального гомоцистеїну призводить до підвищення рівня S-аденозилгомоцистеїну [14]. Реметилювання гомоцистеїну в метіонін в більшості тканин здійснюється за участю метіонінсинтетази (МС) і коферменту вітаміну В₁₂. У деяких тканинах, в основному в печінці, реметилювання відбувається за допомогою ферменту бетаїноггомоцистеїнметилтрансферази. У цій реакції джерелом метильної групи служить бетаїн. У нормі близько 50% гомоцистеїну піддається транссульфуванню. У результаті даної реакції гомоцистеїн, об'єднуючись із серином за допомогою цистатіонін-бета-синтетази (ЦБС) (В6-залежний фермент) модифікується в цистеїн і альфа-кетобутират [15].

Значна кількість досліджень присвячено взаємозв'язку ГЦ з розвитком інфаркту міокарда. У 1992 році в рамках великого проспективного дослідження PhysiciansHealthStudy вперше було показано, що підвищення рівня ГЦ в плазмі крові є незалежним чинником ризику розвитку інфаркту міокарда. Ризик розвитку інфаркту міокарда в групі осіб з підвищеним рівнем ГЦ був у 3 рази вище, ніж в контрольній групі. Рівень ГЦ є незалежним предиктором ризику розвитку інфаркту міокарда, причому величина ризику тим більше, чим вище рівень ГЦ [16].

Boushey С. J. et al. на підставі результатів 27 досліджень прийшли до висновку, що ГЦ є сильним, незалежним чинником ризику розвитку атеросклерозу коронарних, периферійних і мозкових артерій. При кожному зростанні рівня загального ГЦ на 5 мкмоль/л ризик розвитку ішемічної хвороби серця зростає в 1,6 разів у чоловіків і в 1,8 рази у жінок.

Виявлено взаємозв'язок рівня ГЦ плазми з ризиком розвитку мозкового інсульту. У хворих з артеріальною гіпертензією також виявляється підвищений рівень ГЦ. Є повідомлення про підвищення рівня ГЦ у 86 хворих на артеріальну гіпертензію, у порівнянні з контрольною групою. Даний факт, можна пояснити порушенням функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію, що призводить до порушення обміну ГЦ [17].

Узагальнюючи результати досліджень ролі ГЦ у розвитку серцево-судинних захворювань, можна вважати, що існує достовірний позитивний зв'язок між рівнем ГЦ та інфарктом міокарда, інсультом. ГЦ є предиктором розвитку інфаркту міокарда, тромбоемболічних ускладнень та мозкового інсульту, незалежно від традиційних факторів ризику, таких як стать, вік, куріння, артеріальна гіпертензія. Крім того, ГЦ є прогностичним маркером летального результату від серцево-судинних захворювань.

Отримані до теперішнього часу дані свідчать про те, що при цукровому діабеті рівень ГЦ в крові асоційований з розвитком артеріальної гіпертензії, макросудинних ускладнень. Підвищений рівень ГЦ при цукровому діабеті 1 типу збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань в 1,6 рази, а летального результату від вищевказаної патології протягом 5 років - у 2,5 рази.

Якщо відносно ролі ГЦ плазми у розвитку макроангіопатії більшість дослідників зробили ствердні висновки, то результати досліджень, присвячених взаємозв'язку рівня ГЦ з розвитком мікросудинних ускладнень, виявилися неоднозначні. Так, у дослідженні Hoogveen E. K. et al. (2000), ГЦ виявився фактором ризику розвитку діабетичної ретинопатії [18].

Різні захворювання шлунково-кишкового тракту можуть супроводжуватися порушенням всмоктування вітамінів, особливо В12 і фолієвої кислоти, що призводить до порушення нормального обміну ГЦ і розвитку помірної гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Безпосередніми причинами погіршення всмоктування вітамінів є атрофічні зміни, які можуть спостерігатися при атрофічному гастриті. Крім того, ГГЦ спостерігається у хворих після хірургічної операції з резекцією великих ділянок шлунка або тонкого кишечника, при поширеному пухлинному процесі в малому тазу і черевній порожнині, при синдромі мальабсорбції.

У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю рівень ГЦ підвищений. ГГЦ у цих хворих є одним із значних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Частота інфаркту міокарда у даних хворих в 5-10 разів вище, ніж серед іншої популяції. Знизити

рівень ГЦ у таких хворих можна тільки за допомогою високих доз вітамінів: фолієвої кислоти – 15 мг/добу, В6–25 мг/добу, В12-25 мг/добу [19].

Також декілька дослідників довели, що однією з причин тромбофілічного стану при міомі матки як до операції, так і в післяопераційному періоді може бути гіпергомоцистеїнемія.

Синтез ГЦ також було виявлено в різних типах клітин ссавців, включаючи ракові і трансформовані клітини гелатом і карцином людини, ниркової аденокарциноми мишей (RAG) і ендотеліальних клітинах пуповинної вени людини згідно з дослідженнями Betowski. На сьогоднішній день дослідники припускають, що гомотеїнування являє собою ще один варіант ушкодження білків, яке робить свій внесок у розвиток різних патологій при гіпергомоцистеїнемії [20].

Вільно радикальне окислення ліпідів супроводжує багато життєво важливих процесів, що протікають в організмі: від регуляції активності внутрішньоклітинних ферментів до регуляції серцево-судинної системи, зовнішнього дихання, нервової регуляції скорочувальної функції шлунка, капілярів, швидкості апоптозу та експресії різних генів, відповідальних за синтез білків, необхідних для нормальних фізіологічних процесів, але також і беруть участь у розвитку патологічно змінених структур тканин і органів, що призводить до порушення їх функції.

Оксидативний стрес (ОС) виникає в умовах підвищеної продукції як усередині, так і поза клітини, активних форм кисню. Розвиток ОС - результат порушення рівноваги між продукцією вільних радикалів і активністю антиоксидантних ферментів, яка відіграє значну роль у патогенезі судинних ускладнень і при перенесеній вагітності в тому числі. ГЦ, як і інші тіоловісполукиа, володіє прооксидантною активністю, завдяки наявності в їх складі -SH груп [16].

Природа ОС при ГЦ - це аутоокислювальні реакції, що призводять до утворення окислених форм NO, активації нуклеарного фактора капа-В (NF-κB) та експресії стресс - залежних генів. В основі розвитку ОС при ГЦ лежать неферментативні окислювально-відновні реакції, каталізуються іонами металів. В процесі окислення SH-групи ГЦ утворюються перекисні іони (O^2) і H_2O_2 . В процесі окислення утворюється аніон O^{2-} та іон OH^- , що ініціюють перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), яке і призводить до пошкодження ендотеліальних клітин і утворення окислених ліпопротеїдів плазми.

За даними різних дослідників у хворих з супутньою ГЦ відзначалися більш низькі значення СОД, ніж у разі виявлення нормогомоцистеїнемії (НГЦ). СОД – фермент, який є основним фактором захисту всередині клітини. Її роль зводиться до видалення супероксид-аніону, який у надлишку утворюється в умовах ГЦ. Система ПОЛ – антиоксидант в нормі добре збалансована і працює за принципом зворотного зв'язку. Сталість вмісту природних антиоксидантів служить одним з основних показників нормального гомеостазу. Зниження рівня СОД у обстежуваних хворих в умовах ГЦ можна пояснити значною і тривалою активацією ПОЛ, яка призводить до порушення нормального функціонування системи ПОЛ - антиоксиданти. Активність системи антиоксидантного захисту (САЗ) залежить від вираженості впливів, які індують ПОЛ, при їх надмірній активності відбувається зрив інгібування і підвищення продукції вільних радикалів і перекисів. Можна припустити, що в розвитку перенесеної вагітності має місце аналогічний зрив антиоксидантної системи на тлі підвищеного утворення прооксидантів з розвитком гіпергомоцистеїнемії [18].

При дослідженні активності ферменту глутатіонпероксидази (ГП) у хворих з супутньою ГЦ були відзначені більш низькі показники, ніж у хворих з НГЦ. ГП - фермент, який каталізує реакції відновлення перекисів до відповідних спиртів. Дана реакція перешкоджає окисній інактивації NO. Механізм цих реакцій за участю ГП пов'язаний з окисленням глутатіону. В умовах ГЦ відзначається різке зниження рівня глутатіону в клітині, за рахунок його окислення за участю ГЦ і як наслідок - зниження активності ГП. Так, Dincer Y. і співавт. виявили різке зниження рівня глутатіону в еритроцитах у хворих з ГЦ. J. F. Roziguez і співавт. виявили зворотну кореляцію між співвідношенням глутатіон/гомоцистеїн. Таким чином, за участю ГЦ плазми крові відбувається окислення глутатіону, яке призводить до зниження активності ГП клітини, тим самим порушується захисний механізм від ОС.

Концентрація ГЦ в крові може змінюватися в залежності від прийому ряду ліків. Механізм їх дії зазвичай пов'язаний з впливом на функцію нирок, а також на рівень

вітамінів і гормонів, як було встановлено Welch і Loscalo, 1998. Негативно на рівень ГЦ впливають метотрексат (антагоніст фолієвої кислоти, який застосовується для лікування ревматоїдного артриту) за даними Morgan і Baggott (2010), протисудомні препарати (зокрема, фенітоїн, виснажують запаси фолієвої кислоти в печінці, як зазначає Mintzer et al., (2009) і метформін (препарат, що використовується для лікування цукрового діабету другого типу). Навпаки, Nak et al. Відзначили, що прийом деяких гормонів, таких як 17-естрадіол, призводить до зниження рівня ГЦ в крові жінок в період менопаузи. Прийнято вважати, що рівень ГЦ знаходиться у зворотному зв'язку від вмісту естрогенів і підвищується у жінок в постменопаузі. Shah S. у своєму дослідженні показав взаємозв'язок ГЦ не тільки з естрогенами, а й з когнітивними функціями у жінок перехідного віку [20].

Що стосується впливу функції щитовидної залози на ГЦ, то можна сказати, що за сучасними уявленнями, гіпотиреоз призводить до підвищення ГЦ, а при гіпертиреозі має місце незначне зниження його. Механізми гіпергомоцистемії у зазначеному випадку невідомі. Враховуючи важливу роль вітаміну B12 в метаболізмі ГЦ, певне значення може мати перніціозна анемія, яка нерідко супроводжує гіпотиреоз. Можливо також, що свій внесок має і гіподинамія, так як нерухомий спосіб є серйозним фактором розвитку ГЦ. Іншою причиною підвищення рівня ГЦ у осіб зі зниженою функцією щитовидної залози може бути гіперпролактинемія, нерідко супутня первинному гіпотиреозу. Так, Yavuz D. Н зі співавт. виявлено підвищення концентрації гомоцистеїну у жінок в пременопаузі з гіперпролактинемією. За відомостями автора, лікування бромокриптином супроводжувалося зниженням концентрації вказаних речовин в крові [14].

Вважається, що під час вагітності рівень гомоцистеїну повинен знижуватися, адже це сприяє покращенню матково-плацентарного кровообігу. Відбувається це зниження зазвичай на межі першого і другого триместрів вагітності, а потім рівень гомоцистеїну залишається відносно стабільним. Ми визначали загальний рівень гомоцистеїну в крові вагітних жінок обох груп у другій половині вагітності (табл. 3).

Таблиця 3

Концентраційний показник рівня гомоцистеїна сироватки крові досліджуваних груп обстежуваних вагітних (M±m (95%-довірчий інтервал))

Показник	Вагітні (n=137)		Рівень значимості відмінностей між групами
	1 група (n=41)	2 група (n= 96)	
Гомоцистеїн, моль/л	7,72±0,5(6,73-7,31)	10,76±0,52(9,71-9,98)	p<0,05

Примітка: * - статистична значимість відмінностей у порівнянні з 1 групою менше 0,05

Як видно із приведених вище даних, рівень гомоцистеїну в групі пролонгованої вагітності (10,76ммоль/л) значно перевищував аналогічний показник в групі контролю (7,72ммоль/л) (p<0,05). Також звертає на себе увагу той факт, що наявність гестозу, особливо тяжкої його форми, поєднувалась із найбільшими значеннями гомоцистеїну в крові жінки. Здорові жінки зі строковою вагітністю мали мінімальні значення гомоцистеїну. Рівні гомоцистеїну в другій групі жінок корелювали із строком запізнених пологів – чим вище був рівень гомоцистеїну до пологів, тим пізніше відбувалися пологи. Подібна динаміка спостерігалася і при виникненні у вагітних жінок ПМППК різного ступеня тяжкості. Тобто, інтенсивність прояву ознак порушення плодово-плацентарно-маткового кровотоку була прямо пропорційна рівню гомоцистеїну в крові жінки, що підтверджує нашу думку про те, що мінімальні значення гомоцистеїну покращують матково-плацентарний кровообіг, а це пов'язано скоріше всього із тим, що гомоцистеїн в підвищених концентраціях має токсичну дію на ендотелій судин усього організму, у тому числі і судин матки та плаценти. Проте деякі вчені вважають, що гіпергомоцистемія (ГГЦ) – це результат патологічних процесів в судинах, але не залежно від того, чи є ГГЦ причиною ангіопатії, чи її наслідком, треба взяти до уваги деструктивну активність

гомоцистеїну по відношенню до судин і розглядати ГГЦ як маркер, що характеризує прогресування ураження судин, а також сприяє пролонгації вагітності. Деякі вчені намагаються зв'язати рівні ГЦ із генетичними варіантами ферментів, які приймають участь в метаболізмі гомоцистеїна. Можливо, що надалі генетичний скринінг на наявність мутації відповідного гену дозволить виявити схильність до появи протягом вагітності тяжких форм гестозів, порушення плодово-плацентарно-маткового кровотоку, а також до пролонгації вагітності.

Висновки

1. Перинатальні наслідки перенесеної вагітності погіршуються при збільшенні строка гестації, маловодді, появі меконію у навколоплідних водах, ускладненні пологового періода, тривалій пологостимуляції. Ознаки перенесування з'являються на 40-41 тижні вагітності.

2. Рівень гомоцистеїну в крові вагітних, як незалежний фактор ризику розвитку акушерської патології, склав 10,76 ммоль/л у жінок із перенесеною вагітністю, і був достовірно вище, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$). Гіпергомоцистеїнемія корелювала із розвитком ускладнень пологового періоду і перинатальних ушкоджень.

Література:

1. Chantry A. A. Epidemiology of prolonged pregnancy: Incidence and maternal morbidity / A. A. Chantry // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2011. – №40. –from PubMed.

2. Буйнова О. Е. Регуляторно-адаптивный статус у женщин при перенесенной и пролонгированной беременности. - Автореф. дис....к. м. н. – М., 2009. – 18 с.

3. Заманова Л. Э. Прогнозирование перинатальных осложнений при перенесенной беременности / Л. Э. Заманова // Здоровье и болезнь. Алматы, 2009. – № 7. – С. 81-83.

4. Haumonte J. B. Prolonged pregnancy: when should surveillance be started and what should be the frequency? / J. B. Haumonte, C. d'Ercole // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2011. – №40(8). – P. 734-46. – fromPubMed.

5. Игитова М. Б. Прогнозирование, диагностика и лечение осложнений гестации у женщин с высоким перинатальным риском. - Автореф. дис.к. мед. наук. - М., 2010. – 19 с.

6. Torricelli M. Fetal gender effects on induction of labor in postdate pregnancies / M. Torricelli, C. Voltolini, F.L. Vellucciniet al. // V. Reprod. Sci. – 2012. – November 26. –from PubMed.

7. Senat M.V. Management of post-term pregnancies: the role for AFI, biophysical score and Doppler / M.V. Senat // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2011. – Dec. 40.–from PubMed.

8. Нажметдинова Д. Ф. Эффективность выбора различных методов родоразрешения при перенесенной беременности / Д. Ф. Нажметдинова //Росс. вестник акушерства и гинекологии. – 2011. –Т.1, №5.–С. 46-48.

9. Заманова Л. Э. Исследование околоплодной среды при перенесенной и пролонгированной беременности / Л. Э. Заманова, Ж. А. Утешева // Здоровье и болезнь (Алма-аты). – 2009. – № 7. – С. 87 - 91.

10. Чернуха Е. А. Перенесенная и пролонгированная беременность. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 207 с.

11. Ахмедова Е. М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом. - Автореф. дис. ...к. мед. н. - М., 2003. – 25 с.

12. Баранова Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е. И. Баранова, О. О. Большакова // Артериальная гипертензия.–2004.–Т. 10.– № 1.– С.1-7.

13. Джамолова Н. Г. Гипергомоцистеинемия и гестозы/ Н. Г. Джамолова, В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – Москва. – 2004. – С.28.

14. Костюченко Г. И. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста / Г. И. Костюченко, З.С. Баркаган // Клиническая геронтология. – 2003. – Том 9. – № 5. – С. 6-11.
15. Шевченко О. П., Олефиренко Г. А., Червяков Н. Б. Гомоцистеин. - М., 2002. – 47 с.
16. Austin R.C. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease / R. C. Austin, S. R. Lentz, G. H. Werstuck // Cell Death Differ. – 2004. – Jul; 11 Suppl. – P. 56-64.
17. Revisiting the Role of First Trimester Homocysteine as an Index of Maternal and Fetal Outcome / M. Mascarenhas, S. Habeebullah, Sridhar M. G. // Journal of Pregnancy. – V. 2014. – Article ID123024. – 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/123024>.
18. Postterm pregnancy / M. Galal, I. Symonds, H. Murray et al. // Facts Views Vis Obgyn. – 2012. – №4(3). – P. 175-187.
19. Blom H. J. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects / J. Blom Henk, Yvo Smulders // J Inherit Metab Dis. – 2011. – №34(1). – P. 75–81.
20. Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias / R. Clarke, D.A. Bennett, S. Parish et al. // PLoS Med. – 2012. – №9(2). – e1001177.

References:

1. Chantry A. A. Epidemiology of prolonged pregnancy: Incidence and maternal morbidity / A. A. Chantry // J. Gynecol. Obstet. Biol Report (Paris). – 2011. – №40. – from PubMed.
2. Byunova OE. Regulatory-adaptive status in women at prologd pregnancy: synopsis of candidate thesis. – Moscow., 2009. – 18 p. (Rus.)
3. Zamanova LE. Forcast of perinatal complications at prolonged pregnancy // Health and Disease. – Alma-Ata, 2009. – № 7. – P. 81-83 (Rus.).
4. Haumonte J. B. Prolonged pregnancy: when should surveillance be started and what should be the frequency? / J. B. Haumonte, C. d'Ercole // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2011. – №40(8). – P. 734-46. – from PubMed.
5. Igitova MB. Forecast, diagnosis and treatment of gestation complications in women with peritoneal risk: Synopsis of candidate thesis.- Moscow, 2010. – 19 p. (Rus.)
6. Torricelli M. Fetal gender effects on induction of labor in postdate pregnancies / M. Torricelli, C. Voltolini, F.L. Vellucciniet al. // V. Reprod. Sci. – 2012. – November 26. – from PubMed.
7. Senat M.V. Management of post-term pregnancies: the role for AFI, biophysical score and Doppler / M.V. Senat // J. Gynecol. Obstet. Biol Report (Paris). – 2011. – Dec. 40. – from PubMed.
8. Nazhmetdinova DF. Efficacy of different methods of labours at prolonged pregnancy // Russian Herald for Obstetrics and Gynecology. – 2011. – Vol.11, №5. – P. 46-48 (Rus.).
9. Zamanova LE. Study of aamniotic media aat prolonged pregnancy // Health and Disease. – 2009. – № 7. – P. 87 – 91 (Rus.).
10. Chernukha YeA. Prolonged pregnancy. – Moscow: GEOTAR–Media, 2007. – 207 p. (Rus.).
11. Akhmedova Ye. M. Hyperhomocysteinemia in pregnant with gestosis: Synopsis of candidate thesis. - Moscow, 2003. – 25 p. (Rus.)
12. Baranova Ye. I. Clinical meaning of homocytein (review of literature // Arterial hypertension.–2004.–Vol. 10.–№ 1.–P.1-7 (Rus.).
13. Dzhamalova NG. Hyperhomocysteineemia and gestoses // Materials of VI Russian forum “Mother and child». – Moscow. –2004. – P.28 (Rus.).
14. Kostuchenko GI. Hypergomocysteineemia and heart coronary disease as a problem of aged persons // Clinical Herontology. – 2003. – Vol. 9. – № 5. – P. 6-11 (Rus.).
15. Shevchenko OP. Homocystein. - Moscow, 2002. – 47 p. (Rus.)

Работа поступила в редакцию 10.11.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

**ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ
МЕТОДОМ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO (ЗІВ)**

*Одеський національний медичний університет,
КУ «Центральна міська лікарня № 1» м. Одеси*

Summary. Nosenko O. M., Kosyuga O. M. **TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH ADENOMYOSIS BY VITRO FERTILIZATION (IVF). – ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, e-mail: nosenko.olena@gmail.com.** The article analyzes the reproductive outcomes of patients good responderes with radiologically exposed diagnosis of adenomyosis in cycles of in vitro fertilization in general, and depending on the use of protocols with GnRH agonists and antagonists. The authors conclude that in patients with adenomyosis in cycles of in vitro fertilization, the frequency of clinical pregnancy compared with patients with tubal infertility is less; early spontaneous abortion is higher, live births is lower. Protocol of selection during IVF in patients with adenomyosis is a long protocol with GnRH agonists.

Key words: adenomyosis, fertilization in vitro, long protocol with GnRH agonists, protocol with GnRH antagonist, clinical pregnancy, spontaneous abortion, live births.

Реферат. Носенко Е. Н., Косюга О. Н. **ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО).** В статье проведен анализ репродуктивных результатов пациенток хороших ответчиков с радиологично выставленным диагнозом аденомиоза в циклах оплодотворения ин витро в общем и в зависимости от использования протоколов с агонистами и антагонистами ГнРГ. Авторы делают вывод о том, что у пациенток с аденомиозом в циклах оплодотворения ин витро частота наступления клинических беременностей по сравнению с пациентками с трубным бесплодием меньше; ранних самопроизвольных абортів – выше, живорождений – ниже. Протоколом выбора при проведении ЭКО у пациенток с аденомиозом является длинный протокол с агонистами ГнРГ.

Ключевые слова: аденомиоз, экстракорпоральное оплодотворение, длинный протокол с агонистами ГнРГ, протокол с антагонистами ГнРГ, клиническая беременность, самопроизвольный аборт, живорождение.

Реферат. Носенко О. М., Косюга О. М. **ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ МЕТОДОМ ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО (ЗІВ).** У статті проведений аналіз репродуктивних результатів пацієнок гарних відповідачів з радіологічно вставленим діагнозом аденоміозу в циклах запліднення ін. вітро взагалі та в залежності від використання протоколів з агоністами та антагоністами ГнРГ. Автори роблять висновок про те, що у пацієнок з аденоміозом в циклах ЗІВ частота настання клінічних вагітностей порівняно з пацієнтками з трубним безпліддям менша; ранніх мимовільних абортів – вища, живонароджень – нижча. Протоколом вибору при проведенні запліднення ін вітро у пацієнок з аденоміозом є довгий протокол з агоністами ГнРГ.

Ключові слова: аденоміоз, запліднення ін вітро, довгий протокол з агоністами ГнРГ, протокол з антагоністами ГнРГ, клінічна вагітність, мимовільний аборт, живонародження.

Аденоміоз визначається як доброякісне вторгнення позаматкового ендометрія в міометрій з гіперплазією суміжної гладкої мускулатури [6]. Традиційно він вважався

захворюванням, яке проявлялося важкими, хворобливими менструаціями у четвертому і п'ятому десятиріччі життя жінки. Гістологічний аналіз зразків після гістеректомії, проведених у жінок, які більше не хочуть народжувати, припускає, що аденоміоз має приблизно одна з п'яти жінок після сорока років [1]. Факторами ризику для розвитку аденоміозу є похилий вік, багатонародження, ожиріння та попередня маткова хірургія. Враховуючи ці фактори й, особливо те, що багатонародження вважалося як фактор ризику для аденоміозу, існувала точка зору про те, що аденоміоз не є причиною безпліддя. Крім того, аденоміоз в даний час не розглядається як поширена причина для імплантаційної недостатності під час лікування запліднення *ін вітро* (ЗІВ) [2]. При цьому переважна більшість гінекологів не проводять необхідного дослідження на наявність аденоміозу, його лікування або лікування перш, ніж приступати до циклів ЗІВ. Тим не менш, досягнення в області радіології, у тому числі, магнітно-резонансної томографії (МРТ) та трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) на апаратах експертного класу, на даний час дозволяють провести досить точну, неінвазивну діагностику аденоміозу. Недавній мета-аналіз 14 досліджень і 1985 учасниць повідомив чутливість та специфічність ультразвукового діагнозу аденоміозу на рівнях 82,5 і 84,6% відповідно [7]. Це призвело до проведення ланки досліджень, присвячених впливу аденоміозу на успішність імплантації під час ЗІВ. Деякі роботи показали негативний вплив на частоту імплантації й збільшення ризику викидня [8, 10], в той час як інші не виявили репродуктивної недостатності при аденоміозі [4-5]. Недавній систематичний огляд прийшов до висновку, що необхідні подальші дослідження, щоб визначити справжній вплив аденоміозу на успішність ЗІВ [3]

Є гарні біологічні чинники підозрювати, що аденоміоз може мати потенціал, який порушує імплантацію ембріонів гарної якості, перенесених під час лікування ЗІВ. Недавнє обсерваційне дослідження чітко зв'язало аденоміоз, який був діагностований при МРТ зі збільшенням числа макрофагів і природних клітин-кілерів в ендометрії жінок з безпліддям [8]. Макрофаги, як відомо, продукують хімічні речовини, які можуть завдати шкоди ембріону, такі як фактор некрозу пухлини - α і інтерферон- γ , а також шкідливі реактивні форми кисню, що, можливо, забезпечує механізм, за допомогою якого аденоміоз може порушувати імплантацію й викликати викидень.

Попередні дослідження по вивченню впливу аденоміозу на результати ЗІВ використовували довгі знижувальні протоколи, але не протоколи з антагоністами ГнРГ, які в даний час стають стандартним лікуванням при ЗІВ через їх поліпшений профіль для пацієнтки та через низький рівень побічних ефектів [9]. Довгі знижувальні протоколи викликають період дефіциту естрогенів, які можуть тимчасово інактивувати аденоміоз і нормалізувати деякі з порушених функцій ендометрія. Цим може пояснити раніше опубліковані спостереження щодо відсутності ефекту аденоміозу на імплантацію ембріонів. Цей період потенційного терапевтичного дефіциту естрогенів не відбувається в циклах з антагоністами ГнРГ. Питання про те, чи погіршує аденоміоз імплантацію ембріонів в циклах з антагоністами ГнРГ циклу досі залишається відкритим.

Метою даного проспективного когортного дослідження було вивчення репродуктивних результатів пацієнток гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу в циклах ЗІВ взагалі та в залежності від використання протоколів з агоністами та антагоністами ГнРГ.

Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 92 пацієнтки з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу матки (група А) та 120 жінок з відсутністю маткових труб (група Т), які потребували лікування в циклах ЗІВ. Пацієнтки були обстежені відповідно Наказу МОЗ України від 09.09.2013 № 787 про порядок застосування ДРТ в Україні.

Критеріями включення в групу А були: наявність аденоміозу за даними МРТ або УЗД на ультразвукових апаратах експертного класу; регулярний менструальний цикл; безпліддя; вік до 40 років; нормальний оваріальний резерв (кількість антральних фолікулів більше 5-7, антимюлерів гормон (АМГ) більше за 1,1 нг/мл, базальний рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в ранню фолікулінову фазу не більше за 10 мМО/мл).

Критеріями виключення з групи А були погані відповідачі по Bologna criteria: і. вік жінки ≥ 40 років або будь який інший фактор поганої відповіді; ii. «погана відповідь» на контрольовану оваріальну стимуляцію (КОС) в анамнезі (≤ 3 овоцитів при застосуванні

стандартного протоколу КОС); зниження показників оваріального резерву (кількість антральних фолікулів не більше 5-7, АМГ до 1,1 нг/мл, базальний рівень ФСГ в ранню фолікулінову фазу більше за 10 МО/мл); жінки з відомою імунологічною недостатністю; наявність маткових аномалій (міома, поліпи, маткова перетинка); цукровий діабет та інша ендокринна патологія; наявність менше двох ембріонів, доступних для переносу, або товщина ендометрія <8 мм до переносу ембріонів; вибуття з-під спостереження:

У 30 жінок групи А і 40 жінок групи Т ЗІВ проводили по протоколу з антагоністами ГнРГ, у 62 групи А і 80 групи Т – по довгому знижувальному протоколу з агоністами ГнРГ, тобто групи А і Т були гомогенні по використанню видів протоколів КОС. Вивчалися показники проведення ЗІВ та репродуктивні результати.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми EXCEL.

Результати та їх обговорення

Як показало проведене дослідження, для пацієток циклів ЗІВ з аденоміозом порівняно з такими з трубним безпліддям була характерна менша частота первинного безпліддя в 1,90 рази; більш високий базальний рівень ФСГ в 1,10; менша кількість антральних фолікулів на 2-3-й день менструального цикла в 1,14 (табл. 1). У пацієток групи А порівняно з пацієтками групи Т була отримана більша в 1,10 рази середня кількість овоцитів на одну пацієтку. Як видно з табл. 1, у досліджуваних пацієток з аденоміозом в циклах ЗІВ частота клінічних вагітностей реєструвалася вірогідно менше в 1,99 рази; ранніх мимовільних абортів - частіше в 2,68; частота живонароджень - менше в 1,80.

Таблиця 1

Результати проведення ЗІВ у пацієток досліджуваних груп

Показник	Група А (n=92)	Група Т (n=120)
Середній вік, у роках	31,73±4,32	32,18±4,16
Первинне безпліддя, n(%)	19/92 (20,65%)*	47/120(39,17%)*
Вторинне безпліддя, n(%)	73/92 (79,35%)	73/120(60,83%)
Тривалість безпліддя, у роках	5,12±0,43	5,34±0,61
Індекс маси тіла, у кг./м ²	21,56±2,13	21,22±1,41
Базальний рівень ФСГ, МО/л	7,33±2,62*	6,71±0,84*
Базальний рівень Е ₂ , пг,мл	41,04±1,26	42,17±1,13
Середня кількість антральних фолікулів	11,23±0,98*	12,75±0,84*
Середня кількість фолікулів ≥14 мм в день введення тригера овуляції	7,33±0,76	10,84±0,92
Середня кількість одержаних овоцитів на одну пацієтку	9,15±0,55*	8,31±0,65*
Кількість перенесених ембріонів	192	253
Середня кількість ембріонів, перенесена одній жінці	2,31±0,25*	2,14±0,27*
Частота імплантації перенесених ембріонів	53/92 (27,60%)	86/253 (33,99%)
Частота клінічних вагітностей	37/92 (40,21%)*	66/120 (55,00%)*
Частота ранніх мимовільних абортів	12/37 (32,43%)*	8/66 (12,12%)*
Частота живонародження	23/92 (25,00%)*	54/120 (45,00%)*

Примітка. * - значуща статистична відмінність між групами А і Т, p<0,05

Аналіз проведення ЗІВ у пацієток з аденоміозом в залежності від протоколу КОС показав, що при використанні довгого протоколу з агоністами ГнРГ порівняно з антагоністами ГнРГ спостерігається вірогідно більша в 1,51 рази частота клінічних вагітностей; менше в 3,11 число ранніх мимовільних абортів; більша в 3,23 рази частота живонароджень (табл. 2).

Результати проведення ЗІВ у пацієток з аденоміозом в залежності від протоколу контрольованої оваріальної стимуляції

Показник	Група з довгим протоколом з агоністами ГнРГ (n=62)	Група з протоколом з антагоністами ГнРГ (n=30)
Частота клінічних вагітностей	28/62 (45,16%)*	9/30 (30,00%)
Частота ранніх мимовільних абортів	6/28 (21,43%)*	6/9 (66,67%)
Частота живонародження	20/62(32,26%)*	3/30 (10,00%)

Примітка. * - значуща статистична відмінність між досліджуваними групами, $p < 0,05$.

Висновки

У пацієток з аденоміозом в циклах запліднення ін вітро частота настання клінічних вагітностей порівняно з пацієтками з трубним безпліддям менша; ранніх мимовільних абортів – частіша; частота живонароджень – нижче. Протоколом вибору контрольованої оваріальної стимуляції при проведенні запліднення ін вітро у пацієток з аденоміозом є довгий протокол з агоністами ГнРГ.

Література/References

1. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis / Larsen S.B., Lundorf E., Forman A., Dueholm M. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 157. – P. 206-211.
2. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes / Maheshwari A., Gurunath S., Fatima F., Bhattacharya S. // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 18. – P. 374-392.
3. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation / Martinez-Conejero J., Morgan M., Monstresinos M. [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96. – P. 943-950.
4. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long term pituitary down regulation before IVF/ICSI / Mijatovic V., Florijn E., Halim N. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 151. – P. 62-65.
5. Costello M. , The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome / Costello M., Lindsay K., McNally G. // Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 158. – P. 229-234.
6. Ferenczy A . Pathophysiology of adenomyosis / A. Ferenczy / Hum. Reprod. – Update. - 1998. – Vol. 4. – P. 312-322.
7. Meredith S.M. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis / Meredith S.M., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. // J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 201. – P. 107.
8. Tremellen K.P, Avoidance of weekend oocyte retrievals during GnRH antagonist treatment by simple advancement or delay of hCG administration does not adversely affect IVF live birth outcomes / K.P. Tremellen, M. Lane // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 1219-1224.
9. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study / [Verberg M.F., Eijkemans M.J., Heijnen E.M. et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23. – P. 2050-2055.
10. Youm H.S. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness / Youm H.S., Choi Y.S., Han H.D. // J. Assist. Reprod. Genet. – 2011. – Vol. 28. – P. 1135-1140.

Работа поступила в редакцию 07.12.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

В. С. Пахмурна, А. О. Березницька, В. А. Пахмурний

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСУДЖЕНИХ ЖІНОК, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ХРОНІЧНІ СОМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса;
Чорноморська виправна колонія

Summary. Pakhmurnaya V. S., Bereznitskaya A. O., Pakhmurniy V. A. **PECULIARITIES OF CONVICTED WOMEN WITH CHRONIC SOMATIC DISEASES.** – Odessa National Medical University, Chernomorsk Correctional Camp, e-mail: pakhmurna@gmail.com. Respect for human rights in the penitentiary system remains an urgent problem of society, based on democratic values. Special meaning it gets when it comes to persons with signs of disability or chronic illnesses that significantly affect the quality of life. The authors learnt the peculiarities and features of women with chronic and somatic pathology widely spread in the correctional camps – TBC, hypertension, diseases of genital sphere. There were 217 women under examination, divided into 4 groups. Medical history, social, household and psychological features have been studied; the dependence between women's psychological features and predisposition to chronic course of a somatic disease was cleared up. The objective: to learn social-psychological, case and other features of the convicted women. Methods: Bass-Darkey aggression questionnaire, Giessen Complaint Questionnaire for the estimation of life quality and total estimation of the patient's state with chronic somatic disorders, differential self-test of functional state. Among the condemned women with hypertension the aged persons with a higher level of education predominated. The group of hypertensive women rather often kept family status and durable relationship with their children while they significantly more often had committed grave criminals with a long term of stay in the place of deprivation of freedom. Among TBC women the less severe unlawful acts predominated (theft offences, abductions, an oversight for a child, etc.). Among women with chronic diseases of reproductive sphere a high level of aggression was observed significantly often.

Key words: penitentiary system, chronic somatic disease.

Реферат. Пахмурная В. С., Березницкая А. А., Пахмурний В. А. **ОСОБЕННОСТИ ОСУЖДЕННЫХ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.** Соблюдение прав человека в учреждениях пенитенциарной системы остается актуальной проблемой общества, ориентированного на демократические ценности. Особый смысл она приобретает, когда речь идет о лицах с признаками инвалидности или хронических заболеваний, которые существенно влияют на качество жизни. Работа посвящена изучению особенностей женщин, страдающих наиболее распространенными в местах лишения свободы заболеваниями - туберкулез, гипертоническая болезнь, заболевания генитальной сферы. Всего обследовано 217 женщин, которых распределили на 4 группы. Изучались анамнестические, социальные, семейные и психологические характеристики. Выяснялась зависимость между психологическими особенностями женщин и склонностью к хроническому течению соматического заболевания. Цель исследования: изучить социально-психологические, анамнестические и другие особенности контингента женщин, отбывающих наказание в исправительной колонии. Методы исследования: опросник агрессивности Басса-Дарке и Гиссенский опросник соматических жалоб для оценки качества жизни и для общей оценки состояния больного с хроническим соматическим расстройством, тест дифференциальной самооценки функционального состояния (САН). Среди осужденных женщин, больных гипертонической болезнью, преобладают лица старшего возраста с более высоким уровнем образования.

У больных гипертонической болезнью, судом лишенных свободы, чаще наблюдается сохранение семейного статуса и отношений с детьми, что способствует психологической и материальной поддержке во время пребывания в колонии и положительно отражается на динамике хронического соматического заболевания. Среди больных гипертонической болезнью достоверно больше лиц, совершивших тяжкие преступления и имеющих наказания с долгим сроком пребывания в местах лишения свободы. В то время как среди больных туберкулезом преобладают противоправные действия меньшей тяжести (кражи, грабежи, недосмотр за ребенком и пр.). Среди женщин, больных хроническими заболеваниями репродуктивной сферы, достоверно чаще наблюдается повышенный уровень агрессивности.

Ключевые слова: место лишения свободы, соматическое хроническое заболевание

Реферат. Пахмурна В. С., Березницька А. О., Пахмурний В. А. **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСУДЖЕНИХ ЖІНОК, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ХРОНІЧНІ СОМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ.** Дотримання прав людини у закладах пенітенціарної системи залишається актуальною проблемою суспільства, орієнтованого на демократичні цінності. Особливого змісту вона набуває, коли йдеться про осіб з ознаками інвалідності або хронічних захворювань, які суттєво впливають на якість життя. Робота присвячена вивченню особливостей жінок, які страждають на найбільш поширені в місцях позбавлення волі захворювання - туберкульоз, гіпертонічну хворобу, захворювання генітальної сфери. Всього досліджено 217 жінок, яких розподілено на 4 групи. Вивчалися такі характеристики вказаного контингенту: анамнестичні, соціальні, сімейні та психологічні. З'ясувалась залежність поміж психологічними особливостями жінок та схильністю до хронічного перебігу соматичного захворювання. Мета дослідження: вивчити соціально-психологічні, анамнестичні та інших особливості контингенту жінок, які відбували покарання у виправній колонії. Використовувались такі методи дослідження, як опитувальник агресивності Баса-Дарк і Гісенський опитувальник соматичних скарг для оцінки якості життя та для загальної оцінки стану хворої на хронічний соматичний розлад застосовано тест диференціальної самооцінки функціонального стану (САН). Серед засуджених до позбавлення волі жінок, хворих на гіпертонічну хворобу, переважають особи старшого віку з більш високим рівнем освіти. Для хворих на гіпертонічну хворобу, судом позбавлених волі, частіше спостерігається збережений сімейний статус та непорушені стосунки з дітьми, що сприяє психологічній та матеріальній підтримці під час перебування у колонії, та позитивно відбивається на динаміці хронічного соматичного захворювання. Серед хворих на гіпертонічну хворобу достовірно більше таких, що скоїли тяжкі злочини, та мають покарання із довгим терміном перебування у місцях позбавлення волі. У той час, як серед хворих на туберкульоз переважають протиправні дії меншої тяжкості (крадіжки, грабежі, недогляд за дитиною, тощо.). У той час, як серед жінок, хворих на хронічні захворювання репродуктивної сфери достовірно частіше спостерігається підвищений рівень агресивності.

Ключові слова: місто позбавлення волі, соматична хронічна хвороба

Вступ. Кількість правопорушень, скоєних жінками, продовжує залишатися значною і навіть зростає у періоди соціально-економічних криз та потрясінь [1]. Серед контингенту засуджених до позбавлення волі жінок збільшується доля соціально занедбаних осіб, які належать до найбільш вразливих верств населення [2]. З цієї причини вони рідко звертаються по медичну допомогу до скоєння злочину, і лише у місцях позбавлення волі починають цікавитись своїм здоров'ям [3]. Саме через це у нинішній час у виправних колоніях, і, особливо, жіночих швидко збільшується доля хворих на різні хронічні розлади здоров'я [4]. Серед цих розладів найчастіше зустрічаються туберкульоз легенів, гіпертонічна хвороба та різні запальні захворювання репродуктивної сфери [5].

Мета дослідження. Метою дослідження було вивчення соціально-психологічних та анамнестичних особливостей жінок, які хворіли на найбільш поширені серед контингенту засуджених хронічні захворювання (туберкульоз легенів, гіпертонічну хворобу та хронічні захворювання органів репродукції) та відбували покарання у жіночій колонії для тих, хто вперше скоїв кримінальний злочин та судом позбавлені волі.

Завдання. У нашому дослідженні були покладені такі завдання: 1. Визначити

переважні соціальні параметри вказаного контингенту, особливості анамнезу та преморбиду, а також провідні психологічні особистісні характеристики. 2. Вивчити вплив чинників соціальної природи, зокрема, сімейного стану на характер та динаміку хронічного соматичного захворювання у засуджених жінок. 3. З'ясувати взаємозв'язок між базовими особливостями деліквентної поведінки даного контингенту та динамікою хронічного соматичного захворювання. Дослідження проводилось протягом 9 місяців з у період з 01.01.2016 до 01.10.2016. У дослідження використовувались такі методи дослідження, як опитувальник агресивності Баса-Даркі для оцінки рівня агресивності, а для оцінки якості життя –Гісенський опитувальник соматичних скарг, який дає змогу виявити інтенсивність емоційно забарвлених скарг з приводу стану фізичного здоров'я. Врешті, для загальної оцінки стану хворої на хронічний соматичний розлад застосовано тест диференціальної самооцінки функціонального стану (САН).

За вказаний період у медичну частину жіночої виправної колонії для вперше засуджених жінок звернулось самостійно 456 засуджених. З них: більше 3-х звернень по медичну допомогу зафіксовано у 98 засуджених; як правило, це хворі з різними хронічними розладами здоров'я, а також особи, схильні до симуляції. По три звернення – у 112 засуджених, серед яких більшість також складають хронічно хворі, по 2 звернення – у 94 засуджених, і, врешті, – по одному зверненню було у 152 засуджених. Велика кількість засуджених жінок, що звертаються по медичну допомогу при достатній її доступності, пов'язана насамперед з тим, що в умовах дії фруструючих чинників жінки схильні прискіпливо відноситись до стану свого здоров'я, а ситуаційно зумовлений внутрішній конфлікт нерідко «соматизується» [6]. З усіх, хто звернувся по медичну допомогу, нами сформовано чотири групи досліджених. Група 1 (гр. 1) - хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) - 63 пацієнтки. Групу 2 (гр. 2) - хворі на туберкульоз легень (ТБ) - 47 жінок. Група 3 (гр.3) - пацієнтки з хронічними захворюваннями генітальної сфери (ГН) - 52 жінки. Крім того, сформована четверта, контрольна, група (гр. 4) з 55 жінок, до якої увійшли практично здорові та особи без ознак персистуючих хронічних захворювань внутрішніх органів чи психіки. Частина з представників контрольної групи одноразово зверталась по допомогу в медичну частину з приводу різних гострих захворювань, наприклад, ОРВІ. Критеріями виключення з дослідження були одночасне існування у хворої туберкульозу легень та гіпертонічної хвороби, туберкульозу й хронічного аднекситу та наявність тяжких інших соматичних, неврологічних чи психічних захворювань з легкою розумовою відсталістю включно, які могли впливати на когнітивні функції досліджуваної особи, усвідомлення нею хвороби та побудову її внутрішньої картини. Дані про віковий розподіл пацієнток, включених до дослідження, представлено у таблиці 1.

Таблиця 1.

Розподіл хворих за віком

	Гр. 1	Гр.2	Гр.3	Гр.4	Разом
20-29 років	-	11 (23,4 %)	12 (23,1 %)	2 (3,6 %)	25 (11,5 %)
30-39 років	2 (3,2 %)	17 (36,2 %)	11 (21,1 %)	11 (20,0 %)	41 (18,9 %)
40-49 років	22 (34,9 %)	10 (21,2 %)	13 (25,0 %)	19 (34,6 %)	64 (29,5 %)
50-59 років	27 (42,8 %)	6 (12,8 %)	9 (17,3 %)	17 (30,9 %)	59 (27,2 %)
60-69 років	10 (15,9 %)	3 (6,4 %)	7 (13,5 %)	5 (9,1 %)	25 (11,5 %)
70-79 років	2 (3,2 %)	-	-	1 (1,8 %)	3 (1,4 %)
Всього	63 (100,0 %)	47 (100,0 %)	52 (100,0 %)	55 (100,0%)	217 (100,0%)

З наведеної таблиці видно, що розподіл хворих за віком у гр.1 та гр.2 суттєво відрізняються один від одного у бік переважання більш молодих осіб серед контингенту хворих на туберкульоз легень. Так, у гр.1 максимум прийшовся на віковий проміжок 50-59 років (27 хворих), тоді як на проміжок 40-49 років припадає тільки 22 хворих (60-69 років - 10 хворих, 30-39 років та 70-79 років – по 2 хворих). У частини з цих хворих гіпертонічна хвороба, особливо серед старших вікових груп, захворювання сформувався ще до їх прибуття у колонію, більшість з них перебували на диспансерному обліку за місцем помешкання та одержували відповідне лікування. Стосовно хворих на туберкульоз легень слід відмітити, що максимум припадає на вікову групу 30-39 років (17 хворих), тоді як у вікових групах 20-29 років і 40-49 років було відповідно 11 та 10 хворих. З віком кількість

хворих на туберкульоз у жіночій виправній колонії помітно зменшується (6 хворих у віковій групі 50-59 років та 3 – у групі 60-69 років). Максимальна кількість хворих на хронічні гінекологічні захворювання прийшла на вікову групу 40-49 років (так само, як і у контрольній групі практично здорових); слід відмітити, що саме у цій групі розподіл за критерієм віку є практично рівномірним. Привертає увагу та обставина, що у 21 хворої, тобто 33, 3% від загальної кількості хворих на ГХ, це захворювання вперше було зареєстровано саме в пенітенціарній установі. За віком розподіл серед вперше виявлених хворих на ГБ виглядає наступним чином: 30-39 років - 2 хворих, 40-49 років - 13 хворих; 50-59 - 4 хворих, 60-69 років - 2 хворих. Дані про вперше захворілих під час перебування у колонії зведені у наступній таблиці 2.

Як видно з наведеної таблиці, більшість вперше виявлених хворих на гіпертонічну хворобу в умовах медичної частини колонії приходиться на порівняно молодий вік, тобто до 50 років. У той час, як серед більш старших вікових категорій спостерігається інша картина: вони хворіли на ГХ ще до потрапляння у колонію. У «цивільному» житті, як свідчить статистика, навпаки, найбільше хворих на гіпертонічну хворобу серед жінок виявляється насамперед після 50 років. Від артеріальної гіпертензії (АГ) страждає близько 25% дорослого населення світу, поширеність, за прогнозами, у 2025 році зросте до 1,5млрд. осіб, а 7,6 млн передчасних смертей (близько 13,5% від загального числа), 54% інсультів і 47% подій, викликаних ішемічною хворобою серця, виникає внаслідок високого артеріального тиску. В Україні майже 12 млн. осіб, хворих на гіпертонічну хворобу, що становить в межах 30% дорослого населення. На жаль, лише 60% людей знають, що у них підвищений артеріальний тиск, з них 50% лікуються тільки місяць, постійно – лише 14%. Крім важких ускладнень для судинної системи, нирок і серця, гіпертонія сприяє ранньому старінню організму, зниженню пам'яті та інтелекту, супроводжує ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз, що часто розвивається вже у віці 40–50 років. За період 1999–2015 рр. в Україні зросли показники виявлення хворих з артеріальною гіпертензією [7].

Таблиця 2

**ХВОРИ, У ЯКИХ ЗАХВОРЮВАННЯ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНО У КОЛОНІЇ
ТА ЇХ РОЗПОДІЛ ЗА ВІКОМ**

	Захворіли у колонії з гр.1 <i>вперше</i>	Всього відповідної вікової гр.	Захворіли у колонії з гр.2 <i>вперше</i>	Всього відповідної вікової гр.	Захворіли у колонії з гр.3 <i>вперше</i>	Всього відповідної вікової гр.
20-29 років	-	-	6	11	11	12
30-39 років	2	2	7	17	9	11
40-49 років	13	22	5	10	10	13
50-59 років	4	27	5	6	6	9
60-69 років	2	10	4	3	5	7
70-79 років	-	2	-	-	-	-
Всього	21	63	27	47	41	52

Аналіз статистичних даних ураження населення гіпертонічною хворобою різних вікових груп, у тому числі сільського, свідчить, що показник поширеності найвищий у мешканців села та у працездатних, а серед населення пенсійного віку поширеність і захворюваність гіпертонічною хворобою значно менша. Порівняння показників смертності від гіпертонічної хвороби з такими у країнах Європи показує, що статистичний облік смертей даної нозології в Україні значно відрізняється [8]. Підтверджені епідеміологічно і доведені клінічно наукові факти свідчать, що при правильно організованій профілактичній і лікувальній допомозі хворим з артеріальною гіпертензією знижується кількість ускладнень, покращується прогноз і підвищується якість їх життя. Вивчення дійсної поширеності артеріальної гіпертензії та її чинників ризику серед населення різних статево-вікових груп,

обізнаності людей про наявність АГ, її причини і наслідки, аналіз реального стану контролю АГ на рівні структур первинної ланки охорони здоров'я служать підставою для визначення конкретних шляхів вирішення проблем і сприяє поліпшенню профілактики й лікування хвороб системи кровообігу. Таку розбіжність можна пояснити тим, що у жінок 30-49 років нерідко мала місце коморбідна алкогольна залежність, яка сприяла розвитку передчасного клімаксу, який і призводив до формування артеріальної гіпертензії, але, через свій спосіб життя, ці жінки до засудження по медичну допомогу не звертались, і тиск, як правило, не вимірювали. Серед хворих на туберкульоз легень 27 (57,4 % від загальної кількості досліджених хворих на туберкульоз) були виявлені саме у колонії, як правило, після їхнього звернення до лікаря з приводу поганого самопочуття, катаральних явищ з боку органів ротової порожнини, кашлю, наростаючої слабкості, що відбивалась на показниках трудової діяльності (дуже важливих у колонії з огляду на можливе умовно-дострокове звільнення). З'ясування того моменту, хто з цих хворих заразився у колонії, а хто вже прийшов до неї хворим, не входило у задачі нашого дослідження, оскільки відноситься до компетенції епідеміолога, але зауважимо, що, не зважаючи на чималу, цілеспрямовану роботу по попередженню захворюваності на туберкульоз легень, яка проводиться у пенітенціарних закладах, більше половини з наших пацієнтів захворіло на туберкульоз саме у колонії. Коморбідні алкоголізм, ВІЛ-інфекція, неупорядкований спосіб життя до засудження грали у цьому далеко не останню роль. [9, 10.] Досить рівномірний розподіл вперше виявлених у колонії хворих на туберкульоз по вікових групах (таблиця 2) може свідчити про відсутність пріоритетного віку для захворювання на туберкульоз серед засуджених, а також – про добре організовану роботу по виявленню туберкульозу у колонії. Деякі несподіваними є показники первинної захворюваності серед жінок з ознаками хронічної патології з боку органів репродукції. Майже у 80% (41 хворих з 52) з них захворювання вперше діагностовано під час перебування у колонії. Це питання потребує подальшого вивчення, оскільки незрозумілою до кінця залишається сутність цього явища: чи то стресогенні чинники викликають захворювання досить уразливої генітальної сфери, чи йдеться про брак своєчасної діагностики розладів репродуктивного здоров'я до потрапляння у колонію через переважно антисоціальний спосіб життя.

Протиправна діяльність жінок, засуджених до позбавлення волі, до певної міри відбиває деякі їхні соціально-психологічні характеристики. Зокрема, ми можемо порівняти усі три групи засуджених за типом скоєного злочину та зробити висновки відносно нахилу до певних поведінкових патернів у преморбіді серед хворих з різними патологічними станами. У нашому випадку контрольна група (гр. 3) відбиває загальну (усереднену) тенденцію сучасної, найбільш небезпечної соціально деліквентної поведінки жінок, яка призвела до необхідності покарання в умовах позбавлення волі. За характером і тяжкістю скоєних злочинів, пацієнти розподілились наступним чином (таблиця 3).

З наведеної таблиці видно, що у групі 2 тенденція протиправної діяльності в цілому відбиває загальну по жіночій колонії для осіб, які вперше скоїли злочин. Істотні відмінності мають місце у групі 1. По-перше, звертає на себе увагу висока частота (статистично значуще перевищуюча таку у двох інших групах) злочинів, які призвели до загибелі потерпілого (статті 115 та ч. П статті 121 Кримінального Кодексу України). Такі злочини однаково часто спостерігаються і серед тих, хто раніше хворів на гіпертонічну хворобу, і серед тих, у кого артеріальна гіпертензія виявлена вже у колонії. Друга обставина, яку слід врахувати, переважна більшість вбивств та нанесень тяжких тілесних ушкоджень з наступним летальним кінцем була скоєна у стані алкогольного сп'яніння, якому передувало зловживання спиртними напоями. Врешті, слід звернути увагу на те, що більшість з 30 засуджених першої групи (майже половина усіх хворих на ГБ), які засуджені за злочини за статтями 115 та ч.2 121 КК України, це особи старшого віку – 40-79 років (старший з них – вона вбила свого чоловіка на ґрунті ревності – було 76 років; молодший – вбила співмешканця, який у стані алкогольного сп'яніння систематично над нею знущався – було 44 роки). Цікаво відмітити, що саме цей контингент засуджених є у зоні найбільш законотворчим, не схильним до порушень режиму, «опорою» адміністрації (бригадири, старші днювальні, бібліотекарі, тощо) [4].

Друга особливість, що стосується першої групи засуджених, це відсутність злочинів, пов'язаних з недбалим ставленням до дітей та материнських обов'язків. Статистичні дані з приводу цього положення є недостатніми для остаточних висновків; ми орієнтуємось

здебільшого на загальне враження, і проблема потребує подальшого вивчення, але існує ймовірно певна особистісна predisпозиція до захворювання на туберкульоз, гіпертонічну хворобу, інші інфекційні та неінфекційні захворювання, і такий показник як відношення до материнських обов'язків напевно так чи інакше корелює з цими особистісними рисами [11-14].

Таблиця 3

РОЗПОДІЛ ДОСЛІДЖЕНИХ ЗА ХАРАКТЕРОМ СКОСНОГО ЗЛОЧИНУ

Характер злочину	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Навмисне вбивство	16	6	7	8
Нанесення тяжких тілесних ушкоджень, що призвели до смерті	14	5	8	9
Нанесення тілесних ушкоджень без смертельних наслідків	3	3	4	4
Інші злочини, що призвели до смерті потерпілого, у тому числі у сфері медичної діяльності	2	1	1	2
Недбале ставлення до материнських обов'язків, що призвели до тяжких наслідків у дитини	0	4	2	3
Торгівля людьми	3	2	4	4
Злочини, пов'язані з незаконним обігом наркотиків	5	6	8	7
Економічні злочини та шахрайство	8	1	3	3
Крадіжки	7	13	9	10
Грабежі	2	2	2	3
Розбійні напади	1	3	2	1
Інші злочини	2	1	2	1
Всього	63	47	52	55

З даною точкою зору узгоджується і такий показник як злочини, пов'язані з торгівлею людьми (стаття 149 Кримінального кодексу України). Таких жінок у нашому дослідженні було 9. З них шість засуджені за організацію та участь у постачанні за кордон з метою подальшого використання у «сексуальному рабстві» молодих дівчат (3 хворіли на гіпертонічну хворобу і мали вік 44 роки та більше, одна у віці 32 років хворіла на туберкульоз, дві засуджені 28 та 34 років не хворіли і були включені до контрольної групи). Три (одна з групи 2 та три з контрольної групи) притягнуті до відповідальності за торгівлю немовлям (як правило, на ґрунті зловживання спиртними напоями).

Врешті, ще один вид протиправної діяльності заслуговує на увагу, щоб його розглянути окремо. Це – так звані економічні злочини та близьке до них за суттю шахрайство. Таких у нашому дослідженні було 12, з них 8 страждали на гіпертонічну хворобу (вік – від 37 до 63 років). Ми не можемо стверджувати, що шахрайство або підробка платіжних відомостей призводить до гіпертонічної хвороби, але ймовірно існує певний тип особистостей, наділених, з одного боку, особливим «авантюристичним натхненням», а, з іншого боку, надзвичайно чутливих, з огляду на психосоматичні взаємовідносини, до фруструючих факторів, у даному випадку – інтернування до пенітенціарного закладу.

Звертаючи увагу на жінок з хронічними захворюваннями репродуктивної сфери, можна відмітити, що саме тут розподіл за характером протиправної діяльності найбільше відповідає такому у контрольній групі. Це може додатково свідчити про те, що хронічні аднексити та інші гінекологічні захворювання є дуже поширеними серед засуджених жінок.

Заслуговує на увагу вивчення сімейного стану досліджених нами жінок. Дані про

РОЗПОДІЛ ДОСЛІДЖЕНИХ ЗА СІМЕЙНИМ СТАНОМ

Сімейний стан	Гіпертонічна хвороба	Туберкульоз легень	Хронічні аднексити	Контрольна група
Заміжні	25	21	24	26
Розлучені	16	16	16	17
Вдовиці	12	3	2	3
Самотні	10	7	10	9
Всього	63	47	52	55

Таблиця дає загальне уявлення про сімейний стан дослідженого контингенту. З цього розподілу можна зробити висновок, що у групі хворих на гіпертонічну хворобу достовірно більше вдовиць порівняно з другою та контрольною групами. Це не викликає здивування, якщо врахувати, що більшість вбивств жінками скоєно на побутовому ґрунті, а об'єктом правопорушення найчастіше стають чоловіки та співмешканці. Алкогольне сп'яніння в результаті спільного вживання алкоголю, як правило, буває тим тлом, на якому розгортається сімейна драма. Наступна таблиця дає уявлення про кількість дітей, народжених жінками, яких було включено до нашого дослідження (таблиця 5).

РОЗПОДІЛ ЗАСУДЖЕНИХ ЗА КІЛЬКІСТЮ НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Кількість дітей у жінок, які перебували під наглядом	Гіпертонічна хвороба	Туберкульоз легень	Хронічні аднексити	Контрольна група
Більше 3-х дітей	3	4	4	5
3 дітей	6	6	6	7
2 дітей	31	19	22	24
1 дитина	12	12	12	11
Не народжувала дітей	9	6	8	8
Всього	63	47	52	55

З наведених даних можна зробити висновок, що переважна більшість жінок в усіх трьох групах народжувала двох дітей. На другому ранговому місці по кількості народжених дітей в усіх трьох групах знаходяться жінки, які народили по одній дитині. Але ці узагальнені дані не дають повного уявлення про сімейний стан та відношення до материнства у жінок, засуджених до позбавлення волі [15, 16].

З метою поглибленого вивчення цієї проблеми усі дані про сімейний та виховання дітей дослідженими жінками ми на підставі результатів опитування за допомогою розробленого нами спеціального опитувальника відповідним чином проструктурували. Одержані результати зведені у таблицю 6.

З наведеної таблиці видно, що сімейні стосунки у жінок в усіх трьох групах, окрім показника вдівства, суттєво не відрізняються.

За рівнем освіти також не виявлено суттєвих розбіжностей між групами досліджених (таблиця 7).

Методи психодіагностичного обстеження, які було використано у даній роботі, показали статистично значимі відмінності між групами тільки у частині агресивності, яка у хворих хронічні захворювання репродуктивної сфери виявилась вищою, ніж у двох інших групах та контрольній (таблиця 8).

Високий рівень агресивності з ворожим ставленням до оточення серед жінок з хронічними захворюваннями репродуктивної сфери можна пов'язати, з одного боку, з меншим рівнем астенізації особи засудженої, а, з іншого боку, з постійним відчуттям

РОЗПОДІЛ ДОСЛІДЖЕНИХ ЗА СІМЕЙНИМ СТАНОМ

Сімейний стан дослідженого контингенту хворих	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Заміжні, мають повноцінні сімейні стосунки	13	5	9	10
Мають родину, але вважають своє сімейне становище незадовільним	11	9	9	10
Формально родина існує, але батьки не займаються вихованням дітей, зловживають алкоголем, інш. психоактивними речовинами	1	7	6	6
У засудженої є співмешканець, який матеріально та морально підтримує її та її дітей	9	3	2	2
У засудженої є співмешканець або короткотривалі зв'язки з представниками іншої статі, які негативно впливають на неї, дітей	3	6	8	7
Засуджена веде невпорядкований спосіб життя та намагається виховувати дітей	4	5	5	6
Засуджена веде невпорядкований спосіб життя та позбавлена материнських прав	1	3	3	3
Сімейний стан задовільний, але засуджена ніколи не мала дітей	4	1	2	3
Засуджена незаміжня, дітей не мала, проживає з батьками, які піклуються про неї	2	2	3	2
Засуджена незаміжня, веде проміскуїтальний спосіб життя, дітей не мала	3	3	3	3
Вдовиці із задовільним матеріально-побутовим статусом	6	1	1	2
Вдовиці із незадовільним матеріально-побутовим статусом	6	2	1	1
Всього	63	47	52	55

Таблиця 7

РОЗПОДІЛ ЗАСУДЖЕНИХ ЗА РІВНЕМ ОСВІТИ

Освіта	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Вища	6	3	2	3
Середня спеціальна	10	4	4	5
Середня	26	21	22	23
Початкова	16	16	18	17
Без освіти	5	3	6	7
Всього	63	47	52	55

РОЗПОДІЛ ЗСЛІДЖЕНИХ У ГРУПАХ ЗА РІВНЕМ АГРЕСИВНОСТІ

	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4	
Низький рівень агресивності	16	25,4 %	9	19,2 %	7	1,5 %	14	25,4 %
Середній рівень агресивності	34	54,0 %	30	63,8 %	31	59,6 %	31	56,4 %
Високий рівень агресивності	13	20,6 %	8	17,0 %	14	26,9 %	10	18,2 %
Всього досліджених	63	100 %	47	100 %	52	100 %	55	100 %

Висновки

- Серед засуджених до позбавлення волі жінок, хворих на гіпертонічну хворобу, переважають особи старшого віку з більш високим рівнем освіти. У той час, як серед жінок, хворих на хронічні захворювання репродуктивної сфери, достовірно частіше спостерігається підвищений рівень агресивності.

- Для хворих на гіпертонічну хворобу, судом позбавлених волі, частіше спостерігається збережений сімейний статус та не порушені стосунки з дітьми, що сприяє психологічній та матеріальній підтримці під час перебування у колонії, та позитивно відбивається на динаміці хронічного соматичного захворювання.

- Серед хворих на гіпертонічну хворобу достовірно більше таких, що скоїли тяжкі злочини, та мають покарання із довгим терміном перебування у місцях позбавлення волі. У той час, як серед хворих на туберкульоз переважають протиправні дії меншої тяжкості (крадіжки, грабежі, недогляд за дитиною, тощо.)

Література

1. Аймедов К. В., Лобасюк Б. А. Взаимоотношения свойств личности и её ценностных ориентаций // Чоловіче здоров'я, гендера та психосоматична медицина. - 2016. - № 1. - С. 93-101
2. Марута Н. А. Критерий качества жизни в психиатрической практике; общ. ред. Н. А. Марута. - Харьков: РИФ "Арсис" ЛТД, 2004. - 240 с.
3. Кожина Г. М. Функціональна діагностика дохворобних психічних змін з вивченням особливостей соціальної дезадаптації у підлітків: автореф. дис... канд. мед. наук: спец.14.01.16: Харківський ін-т удосконалення лікарів. - Харьков., 1997. - 24 с.
4. Адаптація жінок в умовах пенітенціарного закладу та характер правопорушення / Березницька А.О., Васильченко М.Г., Влодова А.В. [та ін.] // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2010 - №1 – С. 98-100.
5. Михайлов Б.В. Психотерапия в общесоматической медицине: [клиническое руководство] / Б.В. Михайлов, А.И. Сердюк, В.А. Федосеев.— Харьков: Прапор, 2002. — 128 с.
6. Лаврентьева К. К. Ноогенный фактор и расстройство адаптации у женщин в условиях депривации свободы / Лаврентьева К.К. // Вісник психіатрії та психофармакотерапії – 2011 -№1 (19) – С. 72-79
7. Статистичні довідники МОЗ України за 1975–2015 р. р.
8. Горбась І. М., Смирнова І. П., Кваша О. О., Дорогой А. П. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6 (14). –С. 51–82.
9. Загородня Ю. В., Сервецький А. К. Лікування астеничних станів у хворих на СНІД у стадії вторинних ускладнень.- 10-й міжнародний медичний конгрес студентів і молодих учених. – Тернопіль: ТДМА, 2006. – С. 128
10. Клименко А. В., Сервецький А. К. Начальные проявления когнитивных нарушений при СПИДе. Матеріали ювілейної науково-практичної конференції «50 років ООПЛ №2». – Одеса, 2006. – С. 96-97
11. Коломієць В. В. Стан гомеостазу кальцію при артеріальній гіпертонії: клініко-

лабораторна характеристика, патофізіологічне значення, можливості та перспективи корекції [Текст] : дис...д-ра мед.наук: 14.00.06: Донецький медичний ін-т ім. М.Горького. - Донецьк, 1994. - 424 с.

12. Сергієнко О. П. Особливості реакцій гіперчутливості до тканинних антигенів у хворих на гіпертонічну хворобу [Текст] : дис... канд. мед. наук: 14.01.11: Вінницький національний медичний ун-т ім. М. І. Пирогова. - Вінниця, 2003. - 179 с.

13. Ягунов Д. В. Державне управління пенітенціарною системою України: механізми ресоціалізації засуджених [Текст] : дис... канд. наук з держ. упр.: 25.00.02: Одеський регіональний ін-т держ. управління Національної академії держ. управління при Президентові України. - Одеса., 2004. - 234 с.

14. Скрипников А.М. Корекція девіантної сексуальної поведінки та медико-соціальна реабілітація в умовах пенітенціарної системи підлітків, які вчинили сексуальні злочини [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.16: Харківський ін-т удосконалення лікарів. - Х.арьков, 1996. - 22 с.

15. Жук І. Л. Праця засуджених в пенітенціарних установах України: проблеми та напрями гуманізації [Текст] : автореф. дис... канд. екон. наук: 08.09.01: НАН України, Рада по вивченню продукт. сил України. - Київ, 2003. - 20 с.

16. Старко О. Л. Умисне вбивство матір'ю своєї новонародженої дитини (кримінально-правове та кримінологічне дослідження): монографія.- Луцьк : Волин. нац. ун-т ім. Лесі Українки, 2009. - 185 с.

References:

1. Aymedov KV, Lobasyuk BA. The relations between personality and value orientation. Men's Health // Gender and psychosomatic medicine. - 2016. - № 1. - P. 93-101 (Rus.)

2. Maruta NA (ed) Criterion of quality of life in psychiatric practice. - Kharkov: RIF "Arsys" LTD, 2004. - 240 p. (Rus.)

3. Kozhina AM. Functional diagnostics of pre-hospital mental changes to the study of the features of social exclusion in adolescents [Thesis ... candidate Med. Sciences: 14.01.16; Kharkov Institute of Advanced Training of doctors. - Kharkov, 1997. - 24 p. (Ukr.)

4. Bereznytska A. A. et al. Adaptation of women in penitentiaries and nature of offense // Journal of Psychiatry and Psychopharmatherapy. - 2010 - №1 - P. 98-100 (Ukr.)

5. Myhaylov B.V. General somatic psychotherapy in medicine [manual].- Kharkiv: Banner, 2002. - 128 p.(Rus.)

6. Lavrentieva K.K. The Noogenic factor and adaptation disorders in women in terms of freedom deprivation // J Psychiatry and Psychopharmatherapy - 2011 -№1 (19) - P. 72-79 (Rus.)

7. Statistical References of Ukrainian Ministry of Health Care, 1975-2015.

8. Gorbas I. M. et al. Estimation of the effectiveness of the "Program of prevention and treatment of hypertension in Ukraine", according to epidemiological studies // Arteryal Hypertension. - 2010. - № 6 (14). -P. 51-82 (Ukr.).

9. Zagorodnya Yu. V., Servetskiy A. K. Treatment of asthenic states in patients with AIDS in the stage of secondary complications: 10 th International Congress of Medical students and young scientists. - Ternopil, TDMA, 2006. - P. 128 (Ukr.)

10. Klimenko A. V., Servetskiy A.K. Early manifestations of cognitive violations with AIDS: Materials jubilee scientific conference "50 years OOPL №2". - Odessa, 2006. - P. 96-97 (Rus.).

11. Kolomiets V. State of calcium homeostasis in arterial hypertension: clinical and laboratory characteristic, pathophysiological importance, opportunities and prospects correction.- Doc. Thesis on medicine: 14.00.06 - Donetsk, 1994. - 424 p. (Rus.)

12. Sergienko O.P. Features of hypersensitivity reactions to tissue antigens in patients with hypertension: Doc. thesis on medicine:: 14.01.11.- Vinitsa: Vinnitsa National Medical University named after Pirogov NI., 2003. - 179 p. (Rus.)

13. Yahunov D.V. State prison administration of Ukraine: mechanisms resocialization: Cand. thesis on state management: 25.00.02.- Odessa: Odessa Regional Institute of State. of the National Academy of State Administration of Ukraine. - Odessa., 2004. - 234 p. (Rus.)

14. Skrypnykova A. Correction of deviant sexual behavior and medical social rehabilitation in the prison system conditions teens sex offenders: Syn Doct. Thesis on Med.: 14.01.16.- Kharkov: Kharkov Institute of Advanced Training. -Kharkov, 1996. - 22 p. (Ukr.)

15. Beetle I. L. The work of convicts in prisons in Ukraine: problems and ways of humanizing: Doct.Thesis Econ. Sciences: 08.09.01. - Kiev, 2003. - 20 p. (Ukr.)

16. Stark. O. L. Murder- mother of her newborn child (Criminal-legal and criminological research): monography.- Volyn: VolYn. Nat. University, 2009. - 185 p. (Ukr.)

Работа поступила в редакцию 11.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.7-06-057 : 622(477.63)

А. А. Гетманец, А. В. Гетманец

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОЧИХ ГОРНО-РУДНОГО КОМПЛЕКСА КРИВБАССА*КУ « Криворожская городская больница №9 »*

Summary. Getmanets A. A., Getmanets A. V. **COMORBIDITY AT THE PATHOLOGY OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN THE WORKERS OF KRIVBAS MINING FIELD.** – **Municipal Hospital N 9, Krivoy Rog.** - e-mail: profpat@ukr.net. The distribution of comorbid diseases in patients with osteoarthritis and gouty arthritis has been analyzed. The study involved 70 patients with osteoarthritis and gouty arthritis pathology. All patients divided into 2 groups. The first 31 group includes women and 4 men with a diagnosis of osteoarthritis, in the second group includes 33 men and 2 women with a diagnosis of gouty arthritis. The average age of patients in the first group composed $57,43 \pm 5,28$ years and $56,73 \pm 7,35$ in the second group. Analyzed the incidence of hypertension, coronary heart disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus type II, gastro duodenal distribution, gastric and duodenal ulcer, nodular goiter. The research suggests that patients with osteoarthritis and uratic arthritis have high prevalence of comorbid diseases, while among women with osteoarthritis is more common endocrine pathology, while for men a typical primary lesion of gouty arthritis in conjunction with metabolic syndrome, hypertension and coronary heart disease.

Key words: osteoarthritis, gouty arthritis, hypertension, coronary heart disease, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus.

Реферат. Гетманец А. А., Гетманец А. В. **КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОЧИХ ГОРНО-РУДНОГО КОМПЛЕКСА КРИВБАССА.** В статье приведены данные о распространенности коморбидной патологии у больных остеоартрозом (ОА) и подагрическим артритом (ПА). Обследовано 70 пациентов с ОА и ПА опорно-двигательной системы. Все больные были разделены на 2 подгруппы. В первую вошли 31 женщина и 4 мужчин с диагнозом ОА, вторую составили 33 мужчины и 2 женщины с диагнозом ПА. Средний возраст пациентов в I подгруппе составлял $57,43 \pm 5,28$ лет и $56,73 \pm 7,35$ лет - во II. Проанализирована заболеваемость гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, болезнями гастродуоденальной зоны и язвенной болезнью желудка и ДПК, узловым зобом. Показано, что больные ОА и подагрой имеют высокую распространенность коморбидной патологии, при этом у женщин, больных ОА, чаще встречается эндокринная патология, в то время как для мужчин характерно преимущественное поражение подагрой в сочетании с метаболическим синдромом, гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: остеоартроз, подагрический артрит, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа.

Реферат. Гетманец А. О., Гетманец О. В. **КОМОРБИДНІСТЬ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОПОРНО-РУХОВОЇ СИСТЕМИ У РОБІТНИКІВ ГОРНО-РУДНОГО КОМПЛЕКСУ КРИВОРІЖЖЯ.** У статті наведені дані щодо розповсюдженості коморбидної патології у хворих на остеоартроз (ОА) та подагричний артрит (ПА). Обстежено 70 пацієнтів, хворих на ОА та ПА. Усі хворі були розділені на 2 підгрупи. В першу увійшли 31 жінка та 4 чоловіка з діагнозом ОА, другу склали 33 чоловіка і 2 жінки з діагнозом ПА. Середній вік

пацієнтів у I підгрупі складав $57,43 \pm 5,28$ років та $56,73 \pm 7,35$ у II підгрупі. Проаналізована захворюваність гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця, метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2 типу, хворобами гастродуоденальної зони та виразкової хвороби шлунка та ДПК, вузловим зобом. Показано, що хворі на ОА та подагру мають високу розповсюдженість коморбідної патології, при цьому, у жінок, хворих на ОА, частіше зустрічається ендокринна патологія, у той час, як для чоловіків характерно переважне ураження подагрою у поєднанні із метаболічним синдромом, гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: остеоартроз, подагричний артрит, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу.

Вступление. Коморбидность - это наличие дополнительной клинической картины, которая не зависит от основного заболевания [3]. Это довольно частое явление в общей популяции, так как примерно треть взрослого населения планеты имеет сочетание нескольких заболеваний. Причем это не простое соединение нескольких заболеваний, а наличие новых механизмов развития болезни, новой клинической картины и осложнений, которые существенно изменяют течение основного заболевания, а также прогноз и качество жизни пациента.

Одной из лидирующих причин хронической нетрудоспособности и существенного снижения качества жизни больных являются ревматические заболевания (РЗ). Их спектр достаточно широк, но остеоартроз (ОА) представляет собой наиболее актуальную проблему общетерапевтической практики. Это наиболее распространенное заболевание суставов, причем его распространенность четко ассоциирована с возрастом. Сегодня ОА страдает около 15 % населения планеты, причем 65 % из них – это люди в возрасте 60 лет и более [1]. Физическая нетрудоспособность пациентов с ОА тесно связана с коморбидностью - наличием двух или более синдромов различных заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени.

ОА рассматривают сегодня как гетерогенную группу полиэтиологических заболеваний со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава [4].

Как правило, у больных артрологического профиля старше 50 лет одновременно диагностируют около 5 заболеваний, и лиц с первичным ОА или подагрическим артритом без соматических заболеваний практически нет. R. Caporali и соавторы (2005), у 52% пациентов с ОА выявили артериальную гипертензию, у несколько меньшего количества пациентов были диагностированы сахарный диабет II типа, ИБС и язвенные поражения гастро-дуоденальной зоны. Другим исследованием было установлено, что ожирение у пациентов с ОА по сравнению с пациентами без данной патологии встречается в 2,25 раза чаще [7].

Повсеместно наблюдается увеличение численности больных подагрой, распространенность которой среди населения достигает 5% [10 - 12]. Kedar E. и Simkin P.A. (2012) высказали мысль о некоей новой эпидемии этого заболевания в начале XXI в., заболевания, наносящего большой экономический урон государствам в связи с частой временной и стойкой нетрудоспособностью больных [2]. В Украине подагрой страдают 10 человек на 10 тыс. населения, а в Закарпатской, Харьковской и Хмельницкой областях распространенность данного заболевания превышает 15 человек на 10 тыс. [7,8].

В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2003) и Международного научно-исследовательского общества по проблемам остеоартрита (OARSI, 2008), при лечении РЗ широко применяются НПВП. Вместе с тем применение некоторых НПВП связано с развитием побочных эффектов, которые являются причиной ухудшения течения артериальной гипертензии, снижения эффективности антигипертензивной терапии, могут негативно влиять на состояние пациентов с застойной сердечной недостаточностью. В процессе наблюдения больных ОА и первичной подагрой мы дали оценку изменениям характера течения заболевания и сочетания этих заболеваний с патологией сердечно-сосудистой, пищеварительной и эндокринной систем.

Цель работы: изучить коморбидность при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата у рабочих горно - рудного бассейна Кривбасса.

Материалы и методы исследования. Материалом послужили протоколы обследования и данные медицинских карт стационарных больных (Ф. 003\о) 70 пациентов, которые окончили курс лечения в ревматологическом отделении КУ «Криворожская городская больница №9» ДООС» в 2013-2014 г.г. Пациенты были разделены на 2 подгруппы, по 35 человек в каждой.

Первую подгруппу составили 31 женщина и 4 мужчины с диагнозом ОА. Вторую подгруппу составили 33 мужчины и 2 женщины с диагнозом «подагрический артрит» Средний возраст пациентов I подгруппы составил 57,43±5,28, II подгруппы 56,73±7,35, соответственно.

Распределение пациентов по нозологическим формам и возрасту приведено в таблице 1.

Таблица 1.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО НОЗОЛОГИЯМ И ВОЗРАСТУ

Возраст	Остеоартроз				Подагра			
	Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины	
50-59	7				2		25	
60-69	15		4				8	
70-79	9							
Всего	31	88,57%	4	11,43%	2	5,71%	33	91,29%
	35				35			

Диагнозы были верифицированы в соответствии с критериями диагностики подагрического артрита и ОА, утвержденными ассоциацией ревматологов Украины [5].

Методы исследования включали обязательные общеклинические и биохимические анализы, рентгенологические и ультразвуковые методики, позволяющие в достаточной мере оценить клинико-функциональное состояние органов и систем обследуемых больных.

Наиболее частыми коморбидными состояниями у больных артрологической патологией являются артериальная гипертензия, инфаркт миокарда (ИМ), язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ, ДПК), сахарный диабет II тип (СДII), хронический холецисто-панкреатит (ХХП), метаболический синдром (МС), что совпадает с данными других авторов [9]. Кроме того, по нашим данным, весьма часто встречалась заболеваемость узловатым зобом (УЗ), что, возможно, является сугубо локальной проблемой.

Распространенность коморбидной патологии у больных ОА и подагрой представлена в таблицах 2 и 3

Таблица 2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Пациент Нозология	Пациенты ОА(n=35)											
	Женщины								Мужчины		Всего 6 групп	
	50-59(n=7)		60-69(n=15)		70-79(n=9)		Всего(n=31)		60-69(n=4)			
	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%
ГБ	6	85,71	11	73,33	9	100	26	83,87	4	100	30	85,71
ИБС	3	42,86	10	66,67	5	55,56	18	58,07	2	50	20	57,14
МС	6	85,71	12	80	7	77,78	25	80,65	4	100	29	82,86
СД II тип	5	71,43	5	33,33	6	66,67	16	51,61	1	25	17	48,57
БТДЗ	2	28,57	2	13,33	5	55,56	9	29,03	1	25	10	28,57
ХХП	5	71,43	3	20	6	66,67	13	41,94	2	50	15	42,86
УЗ	1	14,29	4	26,67	1	11,11	6	19,36			6	17,14

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ
ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Пациент Нозология	Пациенты ПА(n=35)									
	Мужчины						Женщины		Всего 6 групп	
	50-59(n=25)		60-69(n=18)		Всего(n=33)		50-59(n=2)			
	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%
ГБ	25	100	18	100	33	100	1	50	34	97,14
ИБС	10	40	14	77,78	24	72,72			24	68,57
МС	25	100	18	100	33	100	1	50	34	97,14
СД II тип	3	12	6	33,33	9	27,27			9	25,71
БГДЗ	1	4	3	16,67	4	12,12	2	100	6	17,14
ХХП	4	16	11	61,11	15	45,45			15	42,86
УЗ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Результаты исследования и их обсуждение. Распространенность коморбидной патологии в подгруппах представлена в таблице 4.

Таблица 4

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ИССЛЕДУЕМЫХ
ПОДГРУППАХ**

Группы Нозология	ОА(n=35)						Подагра(n=35)						Всего (n=70)	
	М(n=4)		Ж(n=31)		Всего		М(n=33)		Ж(n=2)		Всего			
	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%	АБС	%
ГБ	4	100	26	83,87	30	85,71	33	100	1	50	34	97,14	64	91,43
ИБС	2	50	18	58,07	20	57,14	24	72,72	-	-	24	68,57	44	62,86
МС	4	100	25	80,86	29	82,86	33	100	1	50	34	97,14	63	90
СД II тип	1	25	16	51,61	17	48,57	9	27,27	-	-	9	25,21	26	37,14
БГДЗ	1	25	9	29,03	10	28,57	4	12,12	2	100	6	17,14	16	22,86
ХХП	2	50	13	41,94	15	42,86	15	45,45	-	-	15	42,86	30	42,86
УЗ			6	19,36	6	17,14	-	-	-	-	-	-	6	8,57

Данные обследования наглядно свидетельствуют о высокой распространенности коморбидной патологии среди обследуемых континентов. Так, в подгруппе пациентов, страдающих ОА, первое место по встречаемости принадлежит ГБ - 85,71%, далее следуют МС - 82,88%, ИБС - 57,14% и СД 2 типа - 48,57%. У больных ПА ГБ и МС выявлены в 97,14% случаев, ИБС - в 68,57%, СД 2 типа - в 25,21% соответственно. Хронический холецистопанкреатит, по нашим данным, встречается примерно одинаково в обеих подгруппах - 41,94% и 42,86%. Значительно различаются данные по патологии БГДЗ: так, в 1 подгруппе выявлены в 28,57%, а во - у 17,14% обследуемых. Узловой зоб был выявлен только у пациентов 1 подгруппы в 17,14%. В целом, у 57 из 70 пациентов (81,42%) встречалось сочетание 3 и более коморбидных заболеваний, в первую очередь ГБ, МС и ИБС. Обращает на себя внимание тот факт, что три вышеупомянутых патологии

значительно чаще встречаются у пациентов 2 подгруппы, в то время, как СД 2 типа чаще, а УЗ – исключительно в 1 подгруппе.

ВЫВОДЫ

1. Отмечается высокая распространенность гипертонической болезни (85,71%) в группе пациентов с ОА и 97,14% - в группе пациентов с подагрическим артритом; метаболический синдром имел место у 82,88% больных ОА и 97,14% у больных подагрой; ИБС выявлена 57,14% в подгруппе больных ОА и 68,57% у больных подагрой. Сахарный диабет 2 типа чаще встречался у больных ОА: 48,5% против 25,2% у больных подагрой; ЯБЖ и ДПК имели место у 28,57% и 17,14% пациентов, соответственно.

2. Установлена четкая гендерная зависимость между основной и коморбидной патологией. Так, для мужчин характерным является подагрический артрит с наличием сопутствующей патологией в виде поражения ССС и метаболическим синдромом; для женщин превалирующим является ОА в сочетании с эндокринной патологией и язвенным поражением желудка и ДПК.

3. Статистически достоверных различий в заболеваемости хроническим холецистопанкреатитом в подгруппах не выявлено.

Литература:

1. Головач И. Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания // Укр. ревматол. журнал. - 2014.- №. 2. – С. 4 - 8.

2. Лукьянчук Е. А. Коморбидность при остеоартрозе: рациональный подход к выбору нестероидного противовоспалительного препарата // Укр. ревматол. журнал. - 2015. - № 4. - С. 67 - 69.

3. Коваленко В. М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології: думка спеціаліста // Укр. ревматол. журн.- 2015.- № 2.- С. 12-13.

4. Коваленко В. М., Борткевич О. П.. Остеоартроз. Практичная настанова: 3-те вид., доп., зі змінами. - Київ: МОРІОН, 2015.- 608 с.

5. Номенклатура, класифікація, критерії, діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / Під ред. член. – кор. АМН України В. М. Коваленка, проф. Н. М. Шуби. – Київ: МОРІОН, 2008. – С. 9 - 15.

6. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. – М., 2011.- С.326-327.

7. Сняченко О. В., Науменко Н. В., Ермолаева М. В., Микукстс В. Я. Остеоартроз в различных экологических регионах // Боль. Суставы. Позвоночник.- 2014.- № 4.- С. 43 - 45.

8. Сняченко О. В., Игнатенко Г. А., Субботина Е. А.. Эндотелиальная дисфункция и лечение больных подагрой // Укр. терапевтичн. журн. - 2014.- № 4.- С.18 - 19

9. Шуба Н. М., Тарасенко Т. М. Диференційований підхід у лікуванні при гонартрозі протизапальними препаратами залежно від мінеральної щільності кісткової тканини // Укр. ревматол. журн.- 2014. - № 1. - С. 42 - 46.

10. Hayward R. A., Rathod T., Roddy E. et al. The association of gout with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observational study // Rheumatology.- 2013. – Vol. 52.- N 11. – P. 2004–2008.

11. Richette P., Clerson P., Perissin L. et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 9, N 10. – P. 130–135

12. Singh J.A. Racial and gender disparities among patients with gout // Curr. Rheumatol. Rep. – 2013.- Vol. 15, N 2. – P. 307–311.

References:

1. Golovach Yu. I. Osteoarthritis: fundamental and applied aspects of etiopathogenesis // Ukr J Rheumatology. - 2014.- №. 2. – P. 4 – 8 (Ukr.).

2. Lukianchuck Ye. A. Comorbidity at osrearthrosis: rational approach to the choice of non-steroid anti- inflammatory drug // Ukr Reumatol J. - 2015. - № 4. - P. 67 - 69.

3. Kovalenko V. M. Comorbidity and pathways of its rational pharmacotherapy in rheumatology: the opinion of a specialist // Ukr. Rheumatol. J.- 2015.- № 2.- P. 12-13 (Ukr.).

4. Kovalenko V. M., et al. Osteoarthritis: Practical guide: 3rd ed, with changes. - Kiev: Morion, 2015.- 608 p. (Ukr.).

5. Terminology, classification, criteria, diagnostics and programme of rheumatic diseases

treatment / Under the editorship of VM Kovalenko, et al. – Kiev: MORION, 2008. – P. 9 – 15 (Ukr.).

6. Rheumatology; Clinical recommendations / Under the editorship of acad. Ye. L. Nasonov. – Moscow, 2011.- P. 326 – 327 (Rus.).

7. Siniachenko O. V., et al. Osteoarthritis in different ecological regions // *Pai, Joints. Spine.*- 2014.- № 4.- P. 43 – 45 (Rus.).

8. Siniachenko O. V., et al. Endothelial dysfunction and treatment of gout patients // *Ukr. Therap. J.* - 2014.- № 4.- P. 18 – 19 (Rus.)

9. Shuba N. M., et al. Differential approach in the treatment at gonarthrosis with anti-inflammatory drugs depending on mineral density of bone tissue // *Ukr Rheumatol J.*- 2014. - № 1. - P. 42 – 46 (Ukr.).

10. Hayward R. A., Rathod T., Roddy E. et al. The association of gout with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observational study // *Rheumatology.*- 2013. – Vol. 52.- N 11. – P. 2004–2008.

11. Richette P., Clerson P., Perissin L. et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 9, N 10. – P. 130–135

12. Singh J.A. Racial and gender disparities among patients with gout // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2013.- Vol. 15, N 2. – P. 307–311.

Работа поступила в редакцию 01.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.327 : 615.37 : 001.8(477.83)

Н. О. Сидорук

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТРУСКАВЕЦЬКОГО І ПОМІРЕЦЬКОГО РОДОВИЩ

ДП “УкрНДІ медицини транспорту” МОЗ України, Одеса;
ПрАТ “СГК” Дніпро-Бескид”, Трускавець

Summary. Sidoruck N. A. **COMPARATIVE STUDY OF IMMUNOTROPIC EFFECTS OF BIOACTIVE WATER NAFTUSYA (TRUSKAVETS DEPOSIT) AND THE WATER OF POMIRETSKIY DEPOSIT.** – SE “Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”, Odessa; e-mail: medtrans2@rambler.ru. Introduction. In the tract Pomyarky (Truskavets resort) the water with chemical and micro bial composition very similar to *Naftusya* bioactive water has been found. In comparative experiments on rats subjected to acute stress, we found favorable modulating effects of preventive use of this water for after-stress indicators of neuroendocrine-immune complex and metabolic effects of similar standard. In clinical and physiological monitoring of volunteers with neuroendocrine dysfunction of immune complex we noted similar effects of water from both fields at a number of metabolic and biophysical indicators. The objective: to compare the immunotropic effects of both fields water. The object: 20 volunteers of both sexes aged 33-76 y. o. with dysfunction of neuroendocrine-immune complex, divided into two groups. Before and after a week of the water from both deposits use the indicators of immunity of I-II levels recommended by WHO were determined. Results. Weekly consumption of Naftusya significantly increases to normal reduced blood parameters of phagocytosis by neutrophils as Gram-positive (*Staphylococcus aureus*) and Gram – negative (*E-coli*) bacteria. It increased initially normal levels of T-killers and "active" T-lymphocytes, normalized reduced

levels of circulating immune complexes and elevated levels of Ig M and A, and elevated levels of natural killer cells to continue growing. No significant differences between the effects of the water from deposits were found. Conclusion. Water from Pomiretskyi deposits has generally favorable immunotropic normalizing effects similar to those of Naftusya water from Truskavets deposit.

Key words: immune status, bioactive water Naftuya, Truskavets, Pomyarky.

Реферат. Сидорук Н. А. **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ БИОАКТИВНЫХ ВОД НАФТУСЯ (ТРУСКАВЕЦКОЕ МЕСТОРОЖДЕНИЕ) И ВОДЫ ПОМИРЕЦКОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ.** Вступление. В урочище Помярки курорта Трускавец обнаружена вода, которая по химическому и микробному составу очень похожа на биоактивную воду Нафтуся. В сравнительных экспериментах на крысах, подвергнутых острому стрессу, мы обнаружили благоприятные модулирующие эффекты превентивного применения этой воды на постстрессовые показатели нейроэндокринно-иммунного комплекса и метаболизм, аналогичные эффектам эталона. В клинико-физиологическом наблюдении за волонтерами с дисфункцией нейроэндокринно-иммунного комплекса мы констатировали подобные эффекты при курсовом применении воды обоих месторождений на ряд метаболических и биофизических показателей. Цель исследования - сравнить иммуностропные эффекты воды обоих месторождений. Материал и методы исследования. Объектом исследования были 20 волонтеров обоих полов в возрасте 33-76 лет с дисфункцией нейроэндокринно-иммунного комплекса, разделенные на две группы. До и после недельного употребления воды обоих месторождений определяли показатели иммунитета I-II уровней, рекомендованных ВОЗ. Результаты. Недельное применение Нафтуси существенно повышает до нормы сниженные параметры фагоцитоза нейтрофилами крови как грамположительных (золотистый стафилококк), так и грамотрицательных (кишечная палочка) бактерий. При этом повышаются изначально нормальные уровни Т-киллеров и "активных" Т-лимфоцитов, нормализуется сниженный уровень циркулирующих иммунных комплексов и повышенные уровни иммуноглобулинов М и А, а повышенный уровень естественных киллеров и продолжает расти. Существенных различий между эффектами воды обоих месторождений не выявлено. Вывод. Вода Нафтуся (Помирецкое месторождение) обладает в целом благоприятными нормализующими иммуностропными эффектами, аналогичными таким воды Нафтуся Трускавецкого месторождения.

Ключевые слова: иммунный статус, биоактивная вода Нафтуся, Трускавец, Помярки.

Реферат. Сидорук Н. О. **ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТРУСКАВЕЦЬКОГО І ПОМИРЕЦЬКОГО РОДОВИЩ.** **Передумова.** В урочищі Помярки курорту Трускавец виявлена вода, яка за хімічним і мікробним складом дуже подібна до біоактивної води Нафтуся. В порівняльних експериментах на щурах, підданих гострому стресу, ми виявили сприятливі модулюючі ефекти превентивного вживання цієї води на постстресові показники нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму, аналогічні з ефектами еталону. В клініко-фізіологічному спостереженні за волонтерами з дисфункцією нейроендокринно-імуного комплексу ми констатували подібні ефекти курсового вживання води обох родовищ на низку метаболічних і біофізичних показників. **Мета** даного дослідження – порівняння імуностропних ефектів води обох родовищ. **Матеріал і методи дослідження.** Об'єктом дослідження були 20 волонтерів обох статей віком 33-76 років з дисфункцією нейроендокринно-імуного комплексу, розділених на дві групи. До і після тижневого вживання води обох родовищ визначали показники імунітету I-II рівнів, рекомендованих ВООЗ. **Результати.** Тижневе вживання Нафтусі суттєво підвищує до норми знижені параметри фагоцитозу нейтрофілами крові як грампозитивних (золотистий стафілокок), так і грамнегативних (кишечна паличка) бактерій. При цьому підвищуються початково нормальні рівні Т-кілерів і „активних” Т-лімфоцитів, нормалізуються знижений рівень циркулюючих імуних комплексів і підвищені рівні імуноглобулінів М і А, а підвищений рівень натуральних кілерів і надалі зростає. Суттєвих відмінностей між ефектами води Нафтуся обох родовищ не виявлено. **Висновок.** Вода Нафтуся Помірецького родовища чинить в цілому сприятливі нормалізуючі імуностропні ефекти, аналогічні з такими води Нафтуся Трускавецького родовища.

Ключові слова: імунний статус, біоактивна вода Нафтуса, Трускавець, Помярки.

ВСТУП. Україна володіє низкою родовищ біоактивної води Нафтуса, зосереджених на території Українських Карпат: Трускавець, Східниця, Шкло, Мражниця, Опака, Мізунь, Селятин тощо і Поділля: Сатанів, Гусятин, Маків тощо. Недавно розконсервована пробурена ще у 1986 р свердловина води Нафтуса в урочищі Помярки курорту Трускавець. Підставою для включення води до типу “Нафтуса” є подібність фізико-хімічних показників, якісного і кількісного складу нафтоподібних органічних речовин і специфічної мікрофлори [7]. Згідно з концепцією Поповича І.Л. [2, 9, 15], стреслімітуючою адаптогенною за суттю і ксенобіотико-мікробною за природою, давно відомі термінові і курсові ефекти біоактивної води Нафтуса курорту Трускавець на діурез, екскрецію з сечею азотистих метаболітів і електролітів, холерез і холекінетику, шлункову і панкреатичну секрецію, гемодинаміку, а також запалення в сечовидільній і травній системах [7] є наслідком модуляції нейроендокринно-імунного комплексу. В рамках даної концепції в порівняльних експериментах на щурах, підданих гострому стресу, ми виявили сприятливі модулюючі ефекти превентивного вживання води Нафтуса Помірецького родовища на постстресові показники нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, аналогічні з ефектами еталону [22, 23]. В клініко-фізіологічному спостереженні за волонтерами з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу ми констатували подібні ефекти одноразового [21] і курсового [5] вживання води обох родовищ на низку метаболічних і біофізичних показників.

Мета даного дослідження - порівняльна оцінка імунотропних ефектів біоактивної води Нафтуса Трускавецького і Помірецького родовищ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження були 20 волонтерів обох статей віком 33-76 років без клінічного діагнозу, але з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, характерною для преморбідного (проміжного між здоров'ям і хворобою) стану. Спочатку вони збирали добову сечу, в котрій визначали вміст електролітів і азотистих метаболітів, а потім зранку натще у них брали проби крові для біохімічних, гормональних і імунних аналізів, зішкреб буккальний епітелію для визначення електрокінетичного індексу та реєстрували електропровідність трьох пар точок акупунктури, варіабільність ритму серця для оцінки вегетативної регуляції, базальну електроенцефалограму, а також кірліанограму (газорозрядну візуалізацію) для оцінки енергії і асиметрії віртуальних чакр. Результати цих тестів, окрім імунних, опубліковані раніше [5].

Показники фагоцитозу оцінені за поглинанням і перетравленням нейтрофілами периферійної крові музейних культур *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli* [11]. Фенотипи лімфоцитів визначені методом розеткоутворення з еритроцитами барана, на яких були адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD22 і CD16 в-ва "Гранум" (Харків) з візуалізацією під світловим мікроскопом з імерсійною системою. Субпопуляція Т-лімфоцитів з рецепторами високого аффінітету ідентифікована методом активного розеткоутворення з еритроцитами барана. Концентрація в сирватці імуноглобулінів М, G і А визначалась імуноферментним методом (аналізатор "Immunochem", USA), циркулюючих імунних комплексів – методом преципітації з поліетиленгліколем, як це описано в керівництві [12].

Потім 10 волонтерів впродовж 7 днів вживали воду Нафтуса Помірецького родовища, а інші 10 – Трускавецького (по 250 мл тричі денно), після чого перелічені тести повторювались.

Нормативи імунних показників взяті з бази даних Трускавецької наукової школи бальнеології.

Статистична обробка проведена з використанням пакету програм “Statistica 5.5”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Прелімінарний аналіз засвідчив відсутність суттєвих відмінностей між курсовими імунотропними ефектами води обох родовищ, тому надалі обидві групи були об'єднані.

З метою одномасштабної оцінки окремих показників та їх змін ми скористались рекомендаціями Поповича І. Л. [10, 15] виражати величини показників у Z-одинацях, обчислюваних за формулою:

$$Z=(V/N - 1)/Cv, \text{ де}$$

V - індивідуальна величина показника;

N – середня нормальна величина;

Cv – коефіцієнт варіації показника в нормі.

Такий підхід дозволяє оцінити показники, виражені в різних одиницях (% , г/л, од. тощо), не лише за однією шкалою, а й з врахуванням їх варіабільності, позаяк “фізіологічна ціна” 1% відхилення від норми стабільного показника тією чи іншою мірою вища від такої показника, котрий в нормі коливається в широких межах (наприклад, коливання рН крові і сечі).

Якісну оцінку кількісних відхилень будемо робити за запропонованою раніше градацією [5]: в межах $\pm 0,5 \sigma$ як не варті уваги (норма), $\pm 0,5 \div 1,0 \sigma$ як незначні, понад $\pm 1,0 \sigma$ як помірні.

Стосовно показників клітинного імунітету виявлено (табл. 1, рис. 1), що початково нормальні рівні субпопуляцій “активних” і цитолітичних Т-лімфоцитів внаслідок вживання Нафтусі зростали, але в межах звуженої норми, незначно підвищений рівень натуральних кіллерів підвищувався ще більше, натомість незначно знижений рівень субпопуляції Т-гелперів проявляв лише тенденцію до підвищення, не досягаючи зони норми.

Таблиця 1

Вплив тижневого вживання біоактивної води Нафтуса на показники клітинного імунітету

Показник	Статистичний параметр	Базальний стан (20)	Після курсу пиття (20)	Зміна як прямі різниці (20)
“Активні” Т-лімфоцити N=30,0 %; Cv=0,167	V Z	30,0±1,1 0,00±0,22	32,0±0,7 +0,40±0,15*	+2,0±0,8* +0,40±0,15*
CD4 ⁺ CD3 ⁺ Т-лімфоцити N=39,5 %; Cv=0,082	V Z	36,7±1,2 -0,85±0,36*	37,6±1,1 -0,59±0,36	+0,9±0,8 +0,26±0,26
CD8 ⁺ CD3 ⁺ Т-лімфоцити N=23,5 %; Cv=0,138	V Z	23,0±0,7 -0,17±0,22	24,5±1,2 +0,29±0,37	+1,50±0,75* +0,46±0,23*
CD16 ⁺ NK-лімфоцити N=17,0 %; Cv=0,172	V Z	19,0±1,0 +0,69±0,36	20,6±1,1 +1,25±0,39**	+1,63±0,85 +0,56±0,29

Примітки. p<0,05*; <0,01**; <0,001***

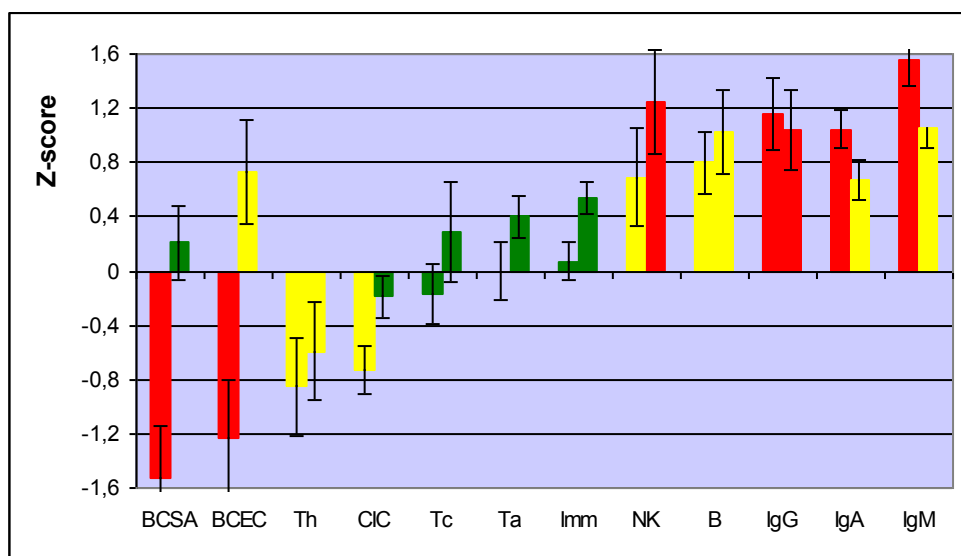


Рис. 1. Z-величини ($M \pm m$) показників імунного статусу до і після курсу пиття біоактивної води Нафтуса

Стосовно показників гуморального імунітету виявлено (табл. 2, рис. 1), що початково

незначно підвищений рівень В-лімфоцитів і помірно підвищений рівень IgG практично не змінювалися, тоді як помірно підвищені рівні імуноглобулінів М і А значуще знижувалися, все ж не досягаючи зони норми. Натомість незначно знижений рівень циркулюючих імуних комплексів внаслідок вживання Нафтусі цілком нормалізувався.

Таблиця 2

Вплив тижневого вживання біоактивної води Нафтуся на показники гуморального імунітету

Показник	Статистичний параметр	Базальний стан (20)	Після курсу пиття (20)	Зміна як прямі різниці (20)
CD22 ⁺ В-лімфоцити N=20,0 %; Cv=0,175	V Z	22,8±0,8 +0,80±0,23***	23,6±1,1 +1,03±0,31***	+0,8±1,2 +0,23±0,35
Імуноглобуліни G N=12,75 г/л; Cv=0,206	V Z	15,79±0,71 +1,16±0,27***	15,48±0,78 +1,04±0,30***	-0,32±0,43 -0,12±0,16
Імуноглобуліни M N=1,325 г/л; Cv=0,255	V Z	1,58±0,06 +1,56±0,20***	1,44±0,04 +1,06±0,16***	-0,14±0,06* -0,50±0,20*
Імуноглобуліни A N=1,875 г/л; Cv=0,167	V Z	2,20±0,04 +1,04±0,14***	2,08±0,05 +0,67±0,15***	-0,12±0,04** -0,37±0,12**
Циркулюючі імуни комплекси N=45 од. екстинкції; Cv=0,389	V Z	32±3 -0,73±0,17***	42±3 -0,19±0,16	+9±3** +0,54±0,16**

Бактерицидну здатність нейтрофілів (БЦЗН), тобто кількість мікробів, яку здатні знешкодити нейтрофіли, що містяться в 1 л крові, ми розраховували за формулою [17]:

$$\text{БЦЗН (10}^9 \text{ бакт/л)} = \text{Лейкоцити} \cdot \text{Нейтрофіли} \cdot \text{Фагоц. Інд.} \cdot \text{Мікр. число} \cdot \text{Індекс кілінгу.}$$

Констатовано (табл. 3, рис. 1), що БЦЗН стосовно золотистого стафілокока у обстеженого контингенту помірно знижена, за рахунок пригнічення завершеності фагоцитозу за нормальних рівнів його інтенсивності і активності.

Таблиця 3.

Вплив тижневого вживання біоактивної води Нафтуся на показники фагоцитарної функції нейтрофілів

Показник	Статистичний параметр	Базальний стан (20)	Після курсу пиття (20)	Зміна як прямі різниці (20)
Лейкоцити: 5,00±0,09 Г/л	V	5,43±0,19*	5,58±0,13*	+0,15±0,17
Нейтрофіли: 57,0±1,7 %	V	61,9±1,0*	63,5±1,1**	+1,6±1,1
Staphylococcus aureus				
Фагоцитарний індекс N=98,3±0,2%	V	99,1±0,2*	99,7±0,1***	+0,6±0,2**
Мікробне число N=61,6±1,0 бактер/фагоцит	V	59,9±1,2	64,6±1,7	+4,7±1,6**
Індекс кілінгу N=58,9±0,8 %	V	43,4±1,2***	46,1±1,0***	+2,7±1,5
Бактерицидна здатність N=101,6 Г/л; Cv=0,100	V Z	86,1±3,8 -1,52±0,37***	103,7±2,8 +0,21±0,27	+17,6±5,1** +1,73±0,50**
Escherichia coli				
Фагоцитарний індекс N=98,3±0,1%	V	99,5±0,1***	99,7±0,1***	+0,2±0,1
Мікробне число N=54,7±1,1 бактер/фагоцит	V	65,2±1,7***	68,1±1,4***	+2,9±2,3
Індекс кілінгу N=62,0±1,0 %	V	38,8±1,4***	42,8±1,4***	+4,0±1,9*
Бактерицидна здатність N=95,0 Г/л; Cv=0,100	V Z	83,4±4,1 -1,23±0,43**	101,9±3,7 0,73±0,39	+18,5±3,9*** +1,95±0,41***

Тижневе вживання Нафтусі цілком нормалізує БЦЗН щодо представника Грам-позитивних мікробів, за рахунок, в першу чергу, посилення інтенсивності фагоцитозу, а також його активності, тоді як завершеність фагоцитозу зростає несуттєво.

Ще відчутніше активує Нафтуса БЦЗН щодо кишкової палички як представника Грам-негативних мікробів, рівень якої навіть перевищує верхню межу звуженої норми. Але це досягається іншим шляхом – за рахунок поліпшення завершеності фагоцитозу, тоді як його інтенсивність і активність суттєво не зростають. Це узгоджується з даними про відмінні механізми активації бактерицидності щодо цих двох груп бактерій [20]. Інтегральний стан імунітету, оцінений за середньою алгебраїчною суми Z-величин 11 показників, зміщується від $+0,07 \pm 0,14$ до $+0,54 \pm 0,12$ (пряма різниця: $+0,47 \pm 0,10^{***}$).

Рис. 2 ілюструє спричинені вживанням Нафтусі зміни окремих імунних показників, а також інтегрального індексу імунітету (Imm).

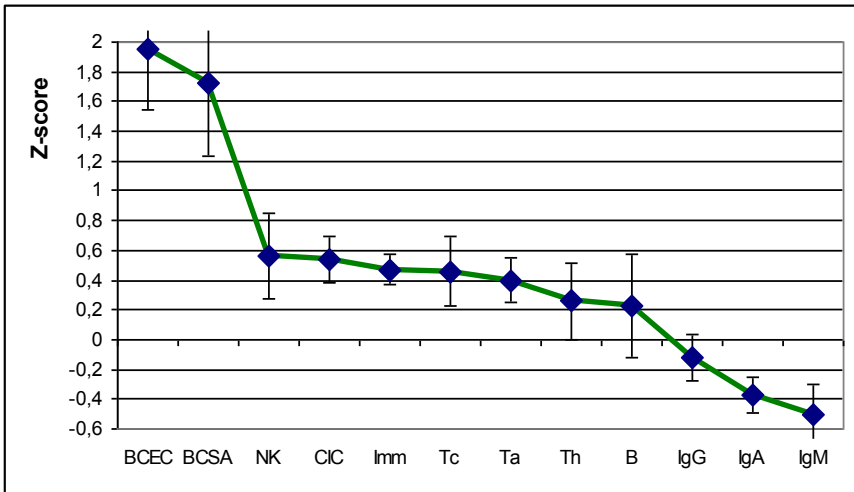


Рис. 2. Зміни як прямі різниці Z-величин ($M \pm m$) показників імунного статусу внаслідок курсу пиття біоактивної води Нафтуса

Імунотропні ефекти Нафтусі здійснюються в руслі “закону початкового рівня” (рис. 3), як це раніше було констатовано стосовно показників водно-сольового обміну [1].

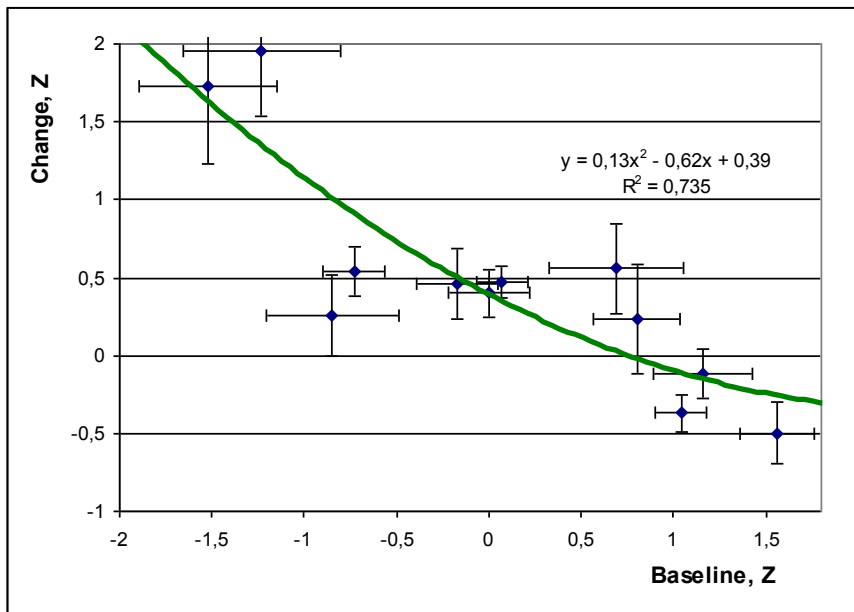


Рис. 3. Залежність змін (вісь Y) показників імунного статусу внаслідок курсу пиття біоактивної води Нафтуса від їх початкових рівнів (вісь X)

З метою виявлення саме тих імунних показників, за сукупністю яких імунні статуси осіб до і після вживання води Нафтуся суттєво відрізняються, наявне інформаційне поле було піддано дискримінантному аналізу методом forward stepwise [8]. Для включення в модель (табл. 4 і 5) програмою відібрано 11 показників, тоді як інші попри значущі зміни опинились поза дискримінантною моделлю.

Таблиця 4

Підсумок дискримінантного аналізу імунних показників

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 2 grps

Wilks' Lambda: 0,238; approx. $F_{(11)}=8,1$; $p<10^{-5}$

Variables currently in the model	Wilks Λ	Part-1 Λ	F-remove	p	Tolerance	Before n=20	After n=20	Change
Bacterocidity vs St. aur., $10^9/l$,295	,810	6,58	,016	,453	86,1 \pm 3,8	103,7 \pm 2,8	+17,6 \pm 5,1
Phagocytose Ind. vs St. aur., %	,247	,965	1,01	,324	,550	99,1 \pm 0,2	99,7 \pm 0,1	+0,6 \pm 0,2
Microbial Count for St. aureus	,254	,938	1,86	,184	,505	59,9 \pm 1,2	64,6 \pm 1,7	+4,7 \pm 1,6
Bacterocidity vs E. coli, $10^9/l$,293	,815	6,35	,018	,352	83,4 \pm 4,1	101,9 \pm 3,7	+18,5 \pm 3,9
Phagocytose Ind. vs E. coli, %	,326	,731	10,29	,003	,493	99,5 \pm 0,1	99,8 \pm 0,1	+0,30 \pm 0,15
Circulating Immune Comp., un	,339	,704	11,79	,002	,630	32,3 \pm 3,0	41,7 \pm 2,7	+9,7 \pm 2,8
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-Lymphocytes, %	,297	,802	6,89	,014	,396	22,9 \pm 0,7	24,4 \pm 1,2	+1,50 \pm 0,75
Leukocytes, $10^9/l$,302	,789	7,48	,011	,304	5,43 \pm 0,19	5,58 \pm 0,13	+0,15 \pm 0,17
IgM Serum, g/l	,312	,764	8,66	,006	,528	1,58 \pm 0,06	1,44 \pm 0,04	-0,14 \pm 0,06
IgA Serum, g/l	,448	,533	24,54	10^{-4}	,402	2,20 \pm 0,04	2,08 \pm 0,05	-0,12 \pm 0,04
Immunity Integrated Index, Z	,253	,942	1,72	,200	,391	0,07 \pm 0,14	0,54 \pm 0,12	+0,47 \pm 0,10

Variables currently not in the model; Df for all F-tests: 1,27

	Wilks Λ	Part-1 Λ	F to enter	p	Tolerance	Before n=20	After n=20	Change
CD16 ⁺ NK-Lymphocytes, %	,233	,975	,6879	,41	,381	19,0 \pm 1,0	20,6 \pm 1,1	+1,63 \pm 0,85
"Active" T-Lymphocytes, %	,238	,998	,0559	,81	,857	30,0 \pm 1,1	32,0 \pm 0,7	+2,0 \pm 0,8
Killing Index vs E. coli, %	,239	1,00	,0038	,95	,452	38,8 \pm 1,4	42,8 \pm 1,4	+4,0 \pm 1,9
Killing Index vs St. aur., %	,239	1,00	,0003	,98	,201	43,4 \pm 1,2	46,1 \pm 1,0	+2,7 \pm 1,5

Далі 11-мірний простір дискримінантних змінних трансформується у одномірний простір канонічної дискримінантної функції (канонічного кореня), який є лінійною комбінацією дискримінантних змінних. Дискримінуючу (розрізняючу) здатність кореня характеризує коефіцієнт канонічної кореляції як міра зв'язку, ступеня залежності між групами (до і після бальнеотерапії) і дискримінантною функцією. Він складає 0,873 (Wilks' $\Lambda=0,239$; $\chi^2_{(11)}=47$; $p<10^{-5}$).

Підсумок покрокового аналізу імунних показників

Variables currently in the model	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
Bacterocidity vs St. aur., $10^9/l$	13,92	,0006	,732	13,92	10^{-3}
Phagocytose Ind. vs St. aur., %	5,83	,0208	,632	10,76	10^{-3}
Circulat. Immune Compl., un.	3,75	,0607	,573	8,96	10^{-4}
IgA Serum, g/l	3,02	,0909	,527	7,85	10^{-4}
Phagocytose Ind. vs E. coli, %	6,55	,0151	,442	8,58	10^{-5}
Leukocytes, $10^9/l$	5,28	,0281	,381	8,93	10^{-5}
IgM Serum, g/l	3,26	,0803	,346	8,65	10^{-5}
Microbial Count for St. aureus	2,44	,1281	,321	8,21	10^{-5}
Bacterocidity vs E. coli, $10^9/l$	2,35	,1361	,297	7,88	10^{-5}
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-Lymphocytes, %	5,05	,0325	,253	8,55	10^{-6}
Immunity Integrated Index, Z	1,72	,2001	,239	8,12	10^{-6}

В таблиці 6 приведені нестандартизовані (актуальні) і стандартизовані (нормовані) коефіцієнти канонічних змінних. Коефіцієнт в нестандартизованій формі дає інформацію про **абсолютний** вклад даної змінної у значення дискримінаційної функції, натомість стандартизовані коефіцієнти відображають **відносний** вклад змінної, незалежний від одиниці виміру. Вони дають змогу виявляти ті змінні, які вносять найбільший вклад у значення дискримінаційної функції. Там же приведені **повні структурні коефіцієнти** - коефіцієнти кореляції між дискримінантним коренем і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію (корінь) закладена у цій змінній. Як бачимо, корінь відображає оберненим чином інформацію про 9 показників і прямим чином – про два.

Таблиця 6

Структурні, стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константа для імунних дискримінантних змінних

Variables currently in the model	Structural	Standardized	Raw
Bacterocidity vs St. aur., $10^9/l$	-,34	-,743	-,050
Bacterocidity vs E. coli, $10^9/l$	-,31	-,831	-,048
Phagocytose Ind. vs St. aur., %	-,25	-,288	-,424
Circulating Immune Compl., un.	-,21	-,786	-,062
Microbial Count for St. aureus	-,21	,402	,062
Phagocytose Ind. vs E. coli, %	-,14	-,846	-1,591
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-Lymphocytes, %	-,10	,809	,184
Leukocytes, $10^9/l$	-,06	,954	1,303
Immunity Integrated Index, Z	-,03	-,441	-3,549
IgM Serum, g/l	,18	,766	3,462
IgA Serum, g/l	,17	1,236	6,152
Eigenvalue	3,192	Const	180,0

Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції (кореня) для кожної особи і уможливають її візуалізацію (рис. 4).

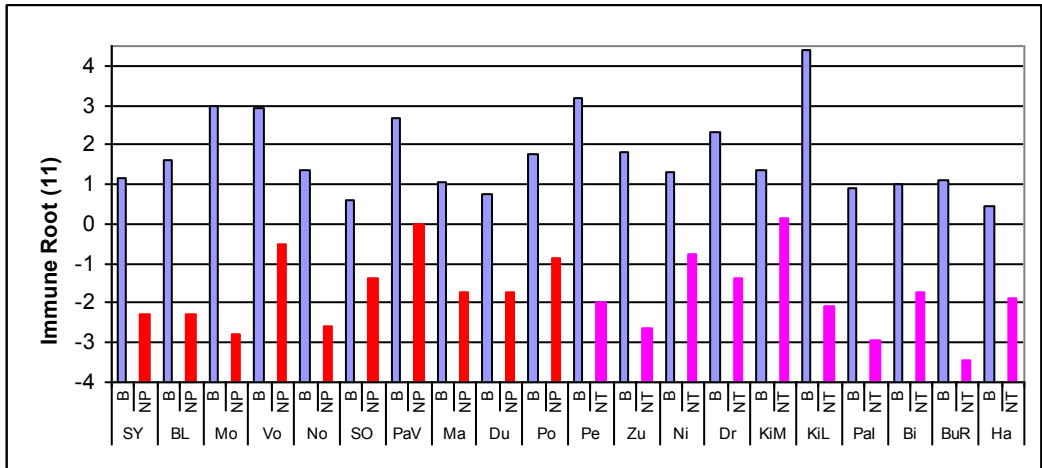


Рис. 4. Індивідуальні величини імунного канонічного дискримінантного кореня до (B) і після курсу пиття біоактивної води Нафтуса з родовища **Помярки** (NP) і **Трускавець** (NT). Внизу вказані ініціали волонтерів

Чітко видно, що у всіх без винятку волонтерів імунний статус після курсового вживання Нафтусі відрізняється від початкового. Зниження висоти стовпців відображує підвищення негативно корелюючих з коренем 9 показників і зниження позитивно корелюючих інших двох показників. Неоднорозова вираженість змін у різних осіб відображує індивідуальні відмінності імунної реактивності. При цьому складається враження, що імунотропні ефекти води Нафтуса з обох родовищ суттєво не відрізняються. Візуальне враження підтверджується обчисленням середніх величин канонічних коренів, які практично однакові в обох групах (рис. 5).

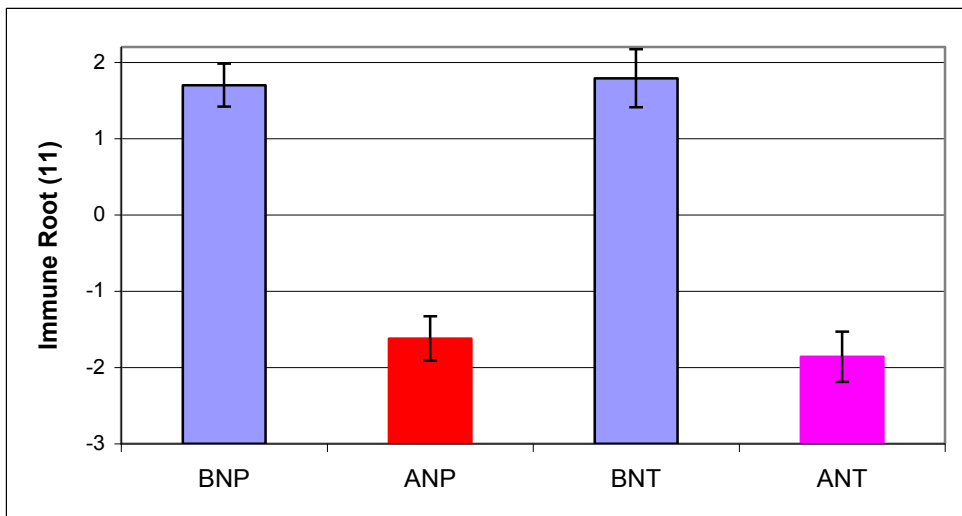


Рис. 5. Середні величини ($M \pm m$) імунних канонічних дискримінантних коренів до і після курсу пиття біоактивної води Нафтуса з родовища **Помярки** (NP) і **Трускавець** (NT).

Відібрані 11 параметрів можуть бути використані для ідентифікації (класифікації) початкового чи кінцевого стану імунітету кожної особи. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа (табл. 7). В даному випадку ми можемо ретроспективно

безпомилково розпізнати початковий стан осіб, а стан після курсу пиття Нафтусі - з точністю 95% (одна помилка на 20 осіб).

Таблиця 7

Коефіцієнти і константи для класифікуючих функцій

Variables currently in the model	Before	After
Bacterocidity versus <i>St. aur.</i> , 10 ⁹ /l	11,49	11,67
Phagocytose Ind. vs <i>St. aur.</i> , %	296,8	298,2
Circulating Immune Compl., un.	12,54	12,75
IgA Serum, g/l	-1108	-1129
Phagocytose Ind. vs <i>E. coli</i> , %	603,8	609,3
Leukocytes, 10 ⁹ /l	-153,1	-157,6
IgM Serum, g/l	-321,4	-333,5
Microbial Count for <i>St. aureus</i>	-21,10	-21,31
Bacterocidity vs <i>E. coli</i> , 10 ⁹ /l	-2,62	-2,45
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-Lymphocytes, %	-21,25	-21,89
Immunity Integrated Index, Z	71,39	83,75
Constants	-42577	-43204
Squared Mahalanobis Distances: 12,8 (F=8,1; p<10⁻⁵)		

Виявлені у обстеженого контингенту відхилення показників імунного статусу, як і їх зміни внаслідок вживання Нафтусі, мабуть, пов'язані зі змінами нейро-ендокринної регуляції [4,6,11,15,16]. Імунотропні ефекти Нафтусі в цілому мають сприятливий нормалізуючий характер і можуть розглядатися як один із механізмів саногенезу [3,17] і адаптації [2,9,10,15].

Недавно показано, що екстракт озокериту відтворює низку імунотропних ефектів Нафтусі [18]. Однак додаткове застосування аплікацій озокериту і мінеральних купелів в складі стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець не потенціює її імунотропної дії [13,14].

ВИСНОВКИ

Тижневе вживання біоактивної води Нафтуса суттєво підвищує до норми знижені параметри фагоцитозу нейтрофілами крові як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. При цьому підвищуються початково нормальні рівні Т-кілерів і „активних” Т-лімфоцитів, нормалізуються знижений рівень циркулюючих імунних комплексів і підвищені рівні імуноглобулінів М і А, а підвищений рівень натуральних кілерів і надалі зростає. В цілому імунотропний ефект фізіологічно сприятливий. Суттєвих відмінностей між ефектами води Нафтуса обох родовищ не виявлено.

REFERENCES

1. Balanovs'kyi VP, Popovych IL, Karpynets' SV. About ambivalence-equilibratory character effects of curative water Naftussya on organism of human [in Ukrainian]. *Dopovidi AN Ukraïny. Matem pryrodn tekhn nauky.* 1993; 3: 154-158.
2. Chebanenko OI, Popovych IL, Chebanenko LO. Adaptogenic Essence of Balneophytoterapy [in Ukrainian]. Kyiv: UNESCO-SOCIO. 2013. 380 p.
3. Gozhenko AI, Gozhenko OA. Sanogenese as theoretical basis of medical rehabilitation [in Russian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation.* 2007; 5(2): 4-7.
4. Gozhenko AI, Hrytsak YaL, Barylyak LG, Kovbasnyuk MM, Tkachuk SP, KorolyshynTA, Mاتيyishyn GY, Zukow W, Popovych IL. Features of immunity by various constellations of principal adaptation hormones and autonomous regulation in practically healthy people. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(10): 215-235.
5. Gozhenko AI, Sydoruk NO, Babelyuk VYe, Dubkova GI, Flyunt VR, Hubyts'kyi VYo, Zukow W, Barylyak LG, Popovych IL. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on some metabolic and biophysic parameters at

humans with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(12): 826-842.

6. Hrytsak YaL, Barylyak LG, Zukow W, Popovych IL. Cluster analysis of hormonal constellation at women and men with harmonious and disharmonious general adaptation reactions. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(4): 141-150.

7. Ivassivka SV, Popovych IL, Aksentychuk BI, Bilas VR. Nature of Balneofactors Water Naftussya and the Essence of its Therapeutic and Preventive action [in Ukrainian]. *Truskavets': Truskavets'kurort*. 1999. 125 p.

8. Klecka WR. Discriminant Analysis [trans. from English in Russian] (Seventh Printing, 1986). In: *Factor, Discriminant and Cluster Analysis*. Moskwa: Finansy i Statistika. 1989: 78-138.

9. Kostyuk PG, Popovych IL, Ivassivka SV (editors). *Chornobyl', Adaptive and Defensive systems, Rehabilitation* [in Ukrainian]. Kyiv: Computerpress. 2006. 348 p.

10. Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Gozhenko OA, Gozhenko AI, Barylyak LG, Popovych IL. Bioactive Water Naftussya and Neuroendocrine-Immune Complex [in Ukrainian]. Kyiv: UNESCO-SOCIO. 2015. 349 p.

11. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and Phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(10): 377-401.

12. Lapovets' LYe, Lutsyk BD. *Handbook of Laboratory Immunology* [in Ukrainian]. L'viv. 2002. 173 p.

13. Lukovych YuS, Popovych AI, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Popovych IL. Neuroendocrine-immune support diuretic effect balneotherapy on spa Truskavets' [in Ukrainian]. *Kidneys*. 2015; 2(12): 7-14.

14. Marfiyan OM, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovbasnyuk MM, Yavors'kyi OV, Zukow W, Popovych IL. Neuroendocrine-immune and metabolic accompaniments of cholecystokinetic effects of balneotherapy on spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(5): 21-30.

15. Popovych IL. Stresslimiting Adaptogene Mechanism of Biological and Curative Activity of Water Naftussya [in Ukrainian]. Kyiv: Computerpress. 2011. 300 p.

16. Popovych IL. The concept of neuro-endocrine-immune complex (Review) [in Russian]. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2009; 7(3): 9-18.

17. Popovych IL, Flyunt IS, Alyeksyeyev OI, Barylyak LG, Bilas VR. Sanogenetic Principles of Rehabilitation on Spa Truskavets' Urological Patients Chernobyl Cohort [in Ukrainian]. Kyiv: Computerpress. 2003. 192 p.

18. Popovych IL, Gumeza MD, Verba IE, Popovych AI, Korolyshyn TA, Tkachuk SP, Ostapenko VM, Zukow W. Comparative investigation effects on nervous and immune systems of bioactive water Naftussya spa Truskavets' and stable water solution of Boryslav's ozokerite. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(4): 364-374.

19. Popovych IL, Sydoruk NO. Comparative investigation of course effects on neuro-endocrine-immune complex and metabolism of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky. In: XVI International Conference "The current status and approaches to development of physical and rehabilitation medicine in Ukraine according to international standards" (15-16 December 2016, Kyiv). Kyiv, 2016: 101-102.

20. Straub RH, Pongratz G, Weidler C, Linde H-J, Kirschning CJ, Glück T, Schölmerich J, Falk W. Ablation of the Sympathetic Nervous System Decreases Gram-Negative and Increases Gram-Positive Bacterial Dissemination: Key Roles for Tumor Necrosis Factor/Phagocytes and Interleukin-4/Lymphocytes. *J Infect Dis*. 2005; 192(4): 560-572.

21. Sydoruk NO, Zukow W. Comparative investigation of immediate effects on neuro-endocrine-immune complex of bioactive water Naftussya from layers Truskavets', Pomyarky and Skhidnyts'a. Communication 1. Generic effects. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(8): 85-101.

22. Sydoruk NO, Zukow W, Yanchij RI. Integrated quantitative assessment of changes in neuro-endocrine-immune complex and metabolism in rats exposed to acute cold-immobilization stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(9): 724-735.

23. Sydoruk NO, Gozhenko AI, Zukow W. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on neuro-endocrine-immune complex and metabolism at rats exposed to acute stress. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6(11): 715-730.

Работа поступила в редакцию 03.11.2016 года.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.33:342.092

В. Л. Васюк¹, И. Г. Топов², И. В. Ходаков², А. П. Левицкий²

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ ВЫСОКООЛЕИНЫМ ПОДСОЛНЕЧНЫМ МАСЛОМ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ КРЫС

¹Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы)

²ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», г. Одесса

Summary. Vasyuk V. L., Topov I. G., Khodakov I. V., Levitsky A. P. **THE INFLUENCE OF THE HIGH-OLEIC AND SUN-FLOWER OIL NUTRITION ON THE FATTY AND COMPOSITION OF RAT LIVER LIPIDS.** – Bukovinskiy state medical university, Chernovtsy; SE “ Institute for stomatology & facial-maxillar surgery”, Odessa, e-mail: flavan@mail.ru. Aim: To determine influence of the high-oleic and sun-flower oil on the fatty acid composition of liver lipids. Materials and methods: The rats received hife synthetic non-fatty ration to wich added 5 % usual sun-flower oil (group 1) or 5 % high-oleic acid sun-flower oil (group 2) during 30 days. The content of triglycerides (TG) and total cholesterine (TCh) and the fatty-acid composition different fractions of lipids (TG+Ch, phospholipids and free fatty acid (FFA). Results: High-oleic acid sunflower oil depressed in liver of content TG on 10,3 % and TCh on 18,3 %. The content of linoleic acid was depressed in 2,4 times. The content of oleic acid into fraction TG+Ch and ω -3 PUFA and was raised in 1,5-2 times. Into fraction phospholipids content of ω -3 PUFA was raised in 5-25 times, and into fraction FFA. Content of ω -3 PUFA was raised in 2-7 times. Conclusion: High-oleic acid sun-flower oil deprese of steatosis of liver and raise level of ω -3 PUFA.

Key words: high-oleic acid sun-flower oil, liver lipids, ω -6 and ω -3 PUFA.

Реферат. Васюк В. Л., Топов И. Г., Ходаков И. В., Левицкий А. П. **ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ ВЫСОКООЛЕИНЫМ ПОДСОЛНЕЧНЫМ МАСЛОМ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ КРЫС.** Высокоолеиновое подсолнечное масло, содержащее до 80-90 % олеиновой кислоты (C_{18:1}), снижает риск развития ожирения и стеатогепатита, а также увеличивает в липидах печени содержание эссенциальных ω -3 жирных кислот.

Ключевые слова: высокоолеиновое подсолнечное масло, липиды печени, ω -6 и ω -3 ПНЖК.

Реферат. Васюк В. Л., Топов И. Г., Ходаков И. В., Левицкий А. П. **ВПЛИВ ХАРЧУВАННЯ ВИСОКООЛЕЙНОВОЮ СОНЯШНИКОВОЇ ОЛІЄЮ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ.** Високоолеїнова соняшникова олія, яка містить до 80-90 % олеїнової кислоти (C_{18:1}), знижує ризик розвитку ожиріння і стеатогепатиту, а також збільшує в ліпідах печінки вміст есенціальних ω -3 жирних кислот.

Ключові слова: високоолеїнова соняшникова олія, ліпіди печінки, ω -6 і ω -3 ПНЖК.

Введение. Обычное подсолнечное масло, широко используемое в питании, содержит около 60 % линолевой кислоты (C_{18:2}), содержащей две двойные связи в радикале [1]. Однако потребность человека в линолевой кислоте весьма ограничена (6-8 г/сутки), и она выполняет не энергетическую, а, главным образом, пластическую функцию, входя в состав

мембранных и транспортных липидов [2, 3]. Избыток линолевой кислоты окисляется в пероксисомах до CO_2 и H_2O , не образуя АТФ [3]; часть линолевой кислоты участвует в образовании псевдоэйкозаноидов, обладающих провоспалительными свойствами, или подвергается перекисному окислению с образованием токсичных продуктов пероксидации [4].

В отличие от линолевой, олеиновая кислота ($\text{C}_{18:1}$), содержащая одну двойную связь, выполняет, главным образом, энергетическую функцию, окисляясь в митохондриях до CO_2 и H_2O с образованием АТФ [5]. Олеиновая кислота не образует эйкозаноидов и значительно более устойчива к перекисному окислению.

Селекционным путем в Украине, а также в ряде зарубежных стран, были созданы сорта и гибриды подсолнечника, содержащие в масле значительное количество (до 90 %) олеиновой кислоты, при существенном снижении других жирных кислот и, прежде всего, линолевой [6]. По жирнокислотному составу высокоолеиновое подсолнечное масло приближается к природному оливковому маслу, однако содержит в 3 раза меньше пальмитиновой кислоты ($\text{C}_{16:0}$), повышенное поступление которой (более 15 %) в организм человека может приводить к развитию атеросклероза [7].

Целью настоящего исследования стало определение влияния питания с использованием высокоолеинового подсолнечного масла на жирнокислотный состав липидов печени, играющей главную роль в жировом обмене.

Материалы и методы исследования

В работе было использовано обычное (высоколинолевое) подсолнечное масло (масло «Щедрый дар» производства ЧАО «Полтавский масло-экстракционный завод») и высокоолеиновое подсолнечное масло «Оливка» (производитель НПА «Одесская биотехнология». ТУ У 15.4-13903778-36:2002. Заключение МЗУ № 5.10/27499 от 26.07.2002 г.).

Эксперименты по кормлению были проведены на 12 белых крысах линии Вистар (самцы, 5 месяцев, средняя живая масса 235 ± 11 г), распределенных в 2 равные группы: 1-ая получала полусинтетический рацион, содержащий 5 % обычного подсолнечного масла, 2-ая группа получала аналогичный рацион, однако вместо обычного подсолнечного масла она получала высокоолеиновое подсолнечное масло «Оливка». Состав рационов представлен в таблице 1.

Таблица 1

Состав рационов для крыс, содержащих высокоолеиновое или высокоолеиновое подсолнечное масло

Компонент	Обычное (высоколинолевое) подсолнечное масло	Высокоолеиновое подсолнечное масло «Оливка»
Крахмал кукурузный	610	610
Шрот соевый	150	150
Овальбумин	50	50
Сахар	90	90
Минеральная смесь	40	40
Витаминная смесь	10	10
Подсолнечное масло обычное	50	0
«Оливка»	0	50

Жирнокислотный состав обоих масел был исследован с помощью метода газожидкостной хроматографии [8] и представлен в таблице 2, из которой видно, что главной жирной кислотой обычного подсолнечного масла является линолевая (57,12 %), а главной кислотой высокоолеинового подсолнечного масла является олеиновая (84,57 %).

Продолжительность опыта составила 30 дней. Эвтаназию крыс осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали часть печени, в гомогенате которой определяли содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) ферментативными методами [9]. Экстракцию фракций липидов печени (триглицериды и эфиры холестерина), фосфолипиды и свободные жирные кислоты (СЖК) осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями [8]. Жирнокислотный состав

липидных фракций осуществляли после их перевода в метиловые эфиры и разделения методом газо-жидкостной хроматографии, используя стандартный набор эталонов жирных кислот [8]. Жирнокислотный состав представлен в виде средних величин из трех повторностей.

Таблица 2

Жирнокислотный состав подсолнечных масел (%)

Жирная кислота	Обычное подсолнечное масло	Масло «Оливка»
Миристиновая (C _{14:0})	0,12	0,06
Пальмитиновая (C _{16:0})	6,53	4,15
Пальмитоолеиновая (C _{16:1})	0,12	0,13
Стеариновая (C _{18:0})	2,86	2,75
Олеиновая (C _{18:1})	30,29	84,57
Линолевая (C _{18:2})	57,12	6,16
Линоленовая (C _{18:3})	0,08	0,21
Арахидиновая (C _{20:0})	0,26	0,28
Бегеновая (C _{22:0})	0,81	1,06

Результаты и их обсуждение

В таблице 3 представлены результаты определения содержания в печени триглицеридов и общего холестерина. Как видно из этих данных, кормление крыс высокоолеиновым подсолнечным маслом снижает содержание в печени жира на 10,3 %, а холестерина на 28,3 %.

Таблица 3

Содержание липидов в печени крыс, получавших масло «Оливка»

Показатель	Обычное подсолнечное масло	Подсолнечное масло «Оливка»
Триглицериды, ммоль/кг	15,5±0,8	13,9±1,4 p>0,05
Общий холестерин, ммоль/кг	9,2±1,3	6,6±0,5 p<0,05

В таблице 4 представлен жирнокислотный состав фракции липидов печени, содержащей триглицериды и общий холестерин.

Таблица 4

Жирнокислотный состав фракции ТГ+ЭХ в липидах печени крыс, получавших масло «Оливка» (%) (среднее из 3-х определений)

Жирная кислота	Обычное подсолнечное масло	Подсолнечное масло «Оливка»
Миристиновая	1,05	1,24
Пальмитиновая	21,62	20,66
Пальмитоолеиновая	6,08	4,61
Стеариновая	1,69	1,31
Олеиновая	33,37	54,10
Линолевая	27,29	11,27
Линоленовая	0,23	0,31
Арахидиновая	2,69	1,32
Эйкозапентаеновая	<0,01	0,02
Докозапентаеновая	0,09	0,12
Докозагексаеновая	0,13	0,27
ω-6/ω-3	55	17

Видно, что при кормлении высокоолеиновым маслом более чем в 1,5 раза возрастает содержание олеиновой кислоты, а содержание линолевой кислоты снижается в 2,5 раза. Важно отметить заметный рост уровня эссенциальных ω -3 жирных кислот: линоленовой ($C_{18:3}$), эйкозапентаеновой ($C_{20:5}$), докозапентаеновой ($C_{22:5}$) и докозагексаеновой ($C_{22:6}$) кислот при двукратном снижении содержания ω -6 арахидоновой кислоты ($C_{20:4}$). Соотношение суммы ω -6 ПНЖК (линолевой + арахидоновой) и суммы ω -3 ПНЖК (α -линоленовой + эйкозапентаеновой + докозагексаеновой) снижается при потреблении масла «Оливка» почти в 4 раза, приближаясь к физиологическому оптимуму, который равен 3-5 [10, 11].

В таблице 5 представлен жирнокислотный состав фракции фосфолипидов печени. Видно, что при потреблении обычного подсолнечного масла почти 50 % жирных кислот фосфолипидов представлено насыщенными кислотами (пальмитиновой и стеариновой). При потреблении масла «Оливка» содержание насыщенных и линолевой кислот снижается, однако существенно возрастает содержание эссенциальных ПНЖК: линоленовой в 6 раз, эйкозапентаеновой в 10 раз, а докозагексаеновой в 25 раз. При этом соотношение ω -6/ ω -3 ПНЖК снижается почти в 20 раз, соответствуя идеальной норме.

Таблица 5

Жирнокислотный состав фракции фосфолипидов (ФЛ) липидов печени крыс, получавших масло «Оливка» (%) (среднее из 3-х определений)

Жирная кислота	Обычное подсолнечное масло	Подсолнечное масло «Оливка»
Миристиновая	0,37	0,49
Пальмитиновая	24,70	21,34
Пальмитолеиновая	2,98	1,98
Стеариновая	22,14	19,70
Олеиновая	16,07	19,75
Линолевая	14,00	10,79
Линоленовая	0,01	0,06
Арахидоновая	11,96	15,48
Эйкозапентаеновая	<0,01	0,10
Докозапентаеновая	0,09	0,41
Докозагексаеновая	0,13	3,24
ω -6/ ω -3	108	6

В таблице 6 показан жирнокислотный состав СЖК печени.

Таблица 6

Жирнокислотный состав фракции свободных жирных кислот (СЖК) липидов печени крыс, получавших масло «Оливка» (%) (среднее из 3-х определений)

Жирная кислота	Обычное подсолнечное масло	Подсолнечное масло «Оливка»
Миристиновая	0,79	0,78
Пальмитиновая	17,89	17,10
Пальмитолеиновая	4,92	3,25
Стеариновая	7,49	9,31
Олеиновая	24,40	31,85
Линолевая	21,44	11,94
Линоленовая	0,15	0,19
Арахидоновая	14,52	15,65
Эйкозапентаеновая	0,04	0,31
Докозапентаеновая	0,26	0,57
Докозагексаеновая	1,19	2,28
ω -6/ ω -3	22	7,6

Видно, что потребление масла «Оливка» увеличивает содержание олеиновой кислоты

(в 1,3 раза) и в 2 раза снижает содержание линолевой. Вместе с тем возрастает содержание всех ω -3 ПНЖК: линоленовой (в 1,3 раза), эйкозапентаеновой (в 8 раз), эйкозапентаеновой и докозагексаеновой (почти в 2 раза). Соотношение ω -6/ ω -3 ПНЖК падает в 3 раза, приближаясь к физиологическому оптимуму.

Таким образом, питание высокоолеиновым подсолнечным маслом оказывает положительное действие на жировой обмен в печени, снижая накопление липидов в этом органе (профилактика стеатоза) и увеличивая содержание ПНЖК ω -3 ряда, играющих чрезвычайно важную роль в регуляции метаболизма и оказывающих профилактический эффект при многих заболеваниях [12].

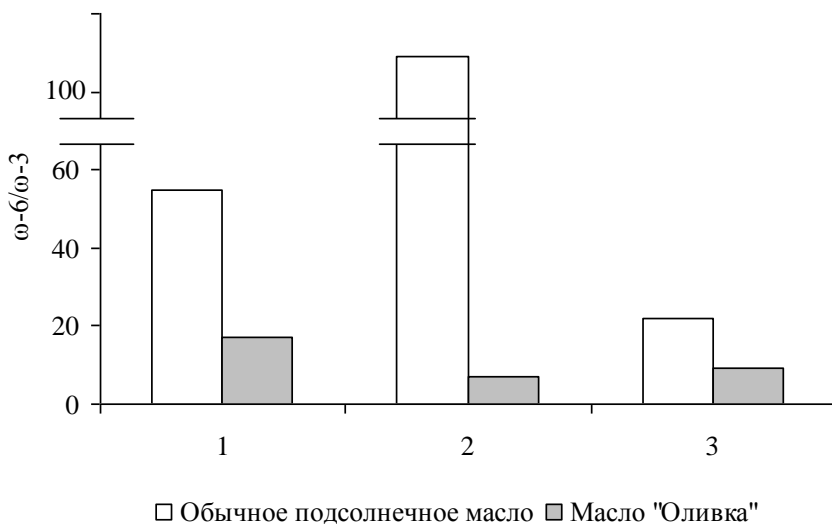


Рис. Влияние масла «Оливка» на соотношение ω -6/ ω -3 ПНЖК в липидах печени (1 – ТГ+ЭХ; 2 – ФЛ; 3 – СЖК)

Выводы

1. Высокоолеиновое подсолнечное масло, содержащее до 80-90 % олеиновой кислоты ($C_{18:1}$), снижает риск развития ожирения и стеатогепатита.
2. Высокоолеиновое подсолнечное масло увеличивает содержание в липидах эссенциальных кислот.

Литература:

1. Титов В. Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006. – 672 с.
2. Levitsky A. P. Fatty food, fatty acids, Healthy sun-flower olive / A. P. Levitsky, I. L. Potarova // Journ. Food a Nutrition. Sciences. – 2015. – v. 4, iss. 3. – P. 15-20.
3. Коткина Т. И. Иные представления о β -окислении жирных кислот в пероксисомах, митохондриях и кетоновые тела. Диабетическая, ацидотическая кома как острый дефицит ацетил-КоА и АТФ / Т. И. Коткина, В. Н. Титов, Р. М. Паркинович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 14-23.
4. Folco G. Eicosanoid Transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses / G. Folco, R. C. Murphy // Pharmacological reviews. – 2006. – v. 58, № 3. – P. 375-388.
5. Роль високоолеїнової соняшникової олії у вирішенні проблеми жирового забезпечення сільськогосподарських тварин та птиці / А. П. Левицький, А. П. Лапінська, І. В. Ходаков [та ін.] // Зернові продукти і комбіорма. – 2016. – т. 62, № 2. – С. 38-43.
6. Применение высокоолеинового подсолнечного масла «Оливка» для профилактики неинфекционных заболеваний: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2016. – 15 с.
7. Роль пальмитиновой жирной кислоты в инициации гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза и атероматоза / В. Н. Титов, Т. А. Рожкова,

В. А. Амелюшкина [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2015. – т. 21, № 2(82). – С. 5-14.

8. Левицкий А. П. Методы исследования жиров и масел / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков. – Одесса: КП ОГТ, 2015. – 32 с.

9. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н. У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 128, 459-460.

10. Effects of different dietary ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acid rations on boar reproduction / Y. Lin, X. Cheng, J. Mao [et al.] // Lipids Health. Dis. – 2016. – № 15(31). – P. 1-10.

11. Optimizing DHA levels in piglets by lowering the linolenic and to α -linolenic and ration / C. Blank, M. A. Neumann, M. Makrides [et al.] // J. Lipid Res. – 2002. – v. 43. – P. 1537-1543.

12. Гладышев М. И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека / М. И. Гладышев // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. – 2012. – т. 4, № 5. – С. 352-386.

References

1. Titov V. N., Lisitsyn D. M. Zhyrnye kisloty. Fizicheskaya khimiya, biologiya i meditsyna [Fat acids. Physical chemistry, biology and medicine]. Tver, Triada, 2006: 672.

2. Levitsky A. P., Potapova I. L. Fatty food, fatty acids, Healthy sun-flower olive. Journ. Food a Nutrition. Sciences. 2015; 4(3): 15-20.

3. Kotkina T. I., Titov V. N., Parkinovich R. M. The new idea about β -oxidation of fatty acids in peroxisomes, mitochondriae and ketone bodies. Diabetic, acidotic coma as the acute deficiency of Acetyl-CoA and ATP. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2014; 3: 14-23.

4. Folco G., Murphy R. C. Eicosanoid Transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. Pharmacological reviews. 2006; 58(3): 375-388.

5. Levitsky A. P., Lapins'ka A. P., Khodakov I. V. [et al.]. The role of high-oleic acid sunflower oil in the determination of problem agricultural animals and ponetry ensuring. Zernovi produkty i kombikormy, 2016; 62(2): 38-42.

6. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Primenenie vysokooleinovogo podsolnechnogo masla «Olivka» dlya profilaktiki neinfektsionnykh zabolovaniy: metodicheskie rekomendatsii [The application of high olein sunflower oil “Olivka” for the prevention of noninfectious diseases: the guidelines]. Odessa, KP OGT, 2016: 15.

7. Titov V. N., Rozhkova T. A., Amelyushkina V. A. [et al.]. Role of palmitic fatty acid in initiation of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis and atheromatosis. Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2015; 21(2(82)): 5-14.

8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. Metody issledovaniya zhirov i masel [Methods to investigate fats and oils]. Odessa: KP OGT, 2015: 32.

9. Entsiklopediya klinicheskikh laboratornykh testov [The encyclopedia of clinical laboratoric tests]. Red. N. U. Tica. Moskva: Labinform, 1997: 128, 459-460.

10. Lin Y., Cheng X., Mao J. [et al.]. Effects of different dietary ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acid rations on boar reproduction. Lipids Health. Dis. 2016; 15(31): 1-10.

11. Blank C., Neumann M. A., Makrides M. [et al.]. Optimizing DHA levels in piglets by lowering the linolenic and to α -linolenic and ration. J. Lipid Res. 2002; 43: 1537-1543.

12. Gladyshev M. I. Essential polyunsaturated fatty acids and their sources for men. Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Biologiya.. 2012; 4(5): 352-386.

Работа поступила в редакцию 28.11.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ СТЕНКИ МОЧЕТОЧНИКА ПОСЛЕ ЛИКВИДАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Summary. Yakovtsova I. I., Stestyshin R. V., Danilyuk S. V. **PATMORPHOLOGICAL CHANGES OF URETER'S WALLS AFTER LIQUIDATION OF EXPERIMENTAL OBSTRUCTION.** – Kharkov Medical Academy of Post-graduate Education; e-mail: torak@list.ru. The objective- to learn with light optic technique pathomorphological changes of ureter walls hystostructure. The template has been simulated on 16 outbred rabbits with the further morphological study of the ureter state in the area of obstruction at the 7-8 and 12-14 days of the experiment. At the investigation of the ureter walls after the obstruction remote practically complete restoration of the ureter mucosa was observed at the 14th day of the less prolongation of the previous obstruction (7 days). The ureter mucosa investigation after the previous obstruction during 14 days presents partial epithelium restoration and areas of substitution of the connective tissue. Further it will lead to the destruction of regeneration and the organ functioning. Taking into account the degree of morphological changes of the ureter walls we concluded that the earlier liquidation of obstruction gives possibility to the complete restoration of structural-and-functional state of the organ. More prolonged terms (14 days) of concretment presense requires a correspondent duration of urete stents use and their setting at the earliest possible terms from the moment of obstruction.

Key words: uroletiasis, pathomorphological changes, urolithic disease

Реферат. Яковцова И. И., Стецишин Р. В., Данилюк С. В. **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ СТЕНКИ МОЧЕТОЧНИКА ПОСЛЕ ЛИКВИДАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ.** Цель исследования: изучить на светооптическом уровне патоморфологических изменений гистоструктуры стенки мочеточника в эксперименте. Модель воспроизведена на 16 беспородных кроликах с дальнейшим морфологическим исследованием состояния стенки мочеточника в зоне обструкции на 7-8 и 12-14 сутки. При исследовании стенки мочеточника после ликвидации обструкции отмечается практически полное восстановление структуры слизистой оболочки мочеточника на 14 сутки при наименьшей продолжительности предшествующей обструкции (7 суток). Исследование слизистой оболочки мочеточника после предшествующей обструкции в течение 14 суток презентует частичное восстановление эпителия и участки замещения соединительной тканью, что в дальнейшем приведет к нарушению процессов регенерации и функционирования органа. Учитывая выраженность морфологических изменений стенки мочеточника, можно сделать вывод, что более ранняя ликвидация обструкции дает возможность для наиболее полного восстановления структурно-функционального состояния органа. Более длительные сроки (14 суток) присутствия конкремента требуют соответствующей длительности использования мочеточниковых стентов и постановки их в наиболее ранние сроки от момента обструкции

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уретеролитиаз, патоморфологические изменения

Реферат. Яковцова І. І., Стецишин Р. В., Данилюк С. В. **ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРИ СТІНКИ СЕЧОВОДА ПІСЛЯ ЛІКВІДАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ.** Метою дослідження було вивчення на світлооптичному рівні патоморфологічних змін гістоструктури стінки сечоводу в експерименті. Модель відтворена на 16 беспородних кролях з подальшим морфологічним дослідженням стану стінки сечоводу в зоні обструкції на 7-8 і 12-14 добу. При дослідженні стінки сечоводу після ліквідації обструкції спострігається практично повне відновлення структури слизової оболонки сечоводу на 14 добу при найменшій тривалості попередньої обструкції (7 діб). Дослідження слизової оболонки сечоводу після попередньої обструкції протягом 14 діб презентує часткове відновлення епітелію і ділянки заміщення сполучною тканиною, що в подальшому призведе до порушення процесів регенерації і функціонування органу. З огляду на вираженість морфологічних змін стінки сечоводу, можна зробити висновок, що більш рання ліквідація обструкції дає можливість для найбільш повного відновлення структурно-функціонального стану органу. Більш тривалі терміни (14 діб) присутності конкременту вимагають відповідної тривалості використання сечовідних стентів і встановлення їх в найбільш ранні терміни від моменту обструкції.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, уретеролітиаз, патоморфологічні зміни

Актуальность проблемы. Камни мочеточников являются наиболее сложной формой МКБ, что обусловлено трудностями диагностики и рядом осложнений при проведении различных оперативных вмешательств [1, 6, 9].

На современном этапе моделирование в клинической и экспериментальной урологии стало одним из главных методов научного исследования, позволяющим ускорить понимание узловых вопросов, в частности, морфофункциональных нарушений, происходящих при уретеролитиазе, а также наметить и обосновать пути литокинетической и литолитической терапии при сложных камнях мочеточника [5].

Цель исследования – изучить патоморфологические изменения гистоструктуры стенки мочеточника подопытных животных на светооптическом уровне после ликвидации предшествующей обструкции имитатором камня в течение 7 и 14 суток.

Материалы и методы. В наших исследованиях предложена экспериментальная модель с воспроизведением уретеролитиаза у лабораторных животных, как наиболее отображающая таковую при сложных камнях мочеточника, позволила изучить ряд факторов, способствующих отхождению инородного тела из мочеточника, а также проследить возможные морфофункциональные изменения, подобные происходящим у больных с камнями мочеточника [4].

Экспериментальные исследования для моделирования обструкции мочеточника имитатором конкремента выполнены на 16 беспородных кроликах массой от 2,8 до 3,1 кг, с дальнейшим морфологическим исследованием состояния стенки мочеточника в зоне обструкции на 7 и 14 сутки.

Для моделирования обструкции после вскрытия брюшной полости под мочеточник подводили держалку из монокриловой нити 1-0. Концы нити проводили в просвет силиконовой трубки с внутренним диаметром 5 мм и длиной до 4 см. Участок мочеточника подтягивали в просвет трубки в виде петли 0,4 см. Одним из концов нитей прошивали стенку трубки и завязывали хирургическим узлом. Брюшную полость затем ушивали. Животных наблюдали в течение 7-8 и 12-14 суток. Оперативные вмешательства проводились у кроликов, наркотизированных кетаминем (0,1 мг/1000 г массы животного).

Выведение животных из эксперимента проводили путем внутривенного введения 5,0 мл 25 % раствора $MgSO_4$, либо чрезмерной дозы тиопентала натрия (200 мг/1000 г массы животного).

Манипуляции с животными проводились в соответствии с положениями Закона Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження» и Европейской конвенции по защите позвоночных животных [3, 8].

Для микроскопического исследования фрагменты мочеточников после фиксации в 10 % растворе нейтрального формалина по стандартизированной методикой обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации, а потом заливали в парафиновые блоки [2].

Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, соединительную ткань окрашивали по методу Ван-Гизона [7]. Препараты изучали и фотографировали с помощью фотоаппарата Canon PowerShot A510 и микроскопа Leica DM LS2.

Морфологическая структура мочеточника на 14 сутки после ликвидации 7-дневной обструкции имитатором камня подтверждает высокий регенераторный потенциал переходного эпителия и обратимость дистрофических процессов в эпителиальном и мышечных слоях мочеточника.

В складках мочеточника определяются все слои переходного эпителия обычной структуры.

На остальном протяжении слизистая оболочка мочеточника представлена 4-6 рядами эпителиоцитов без патологических изменений, однако отмечаются мелкие участки уменьшения рядности эпителия за счет еще незавершившейся регенерации в участках глубоких повреждений (рис. 1).

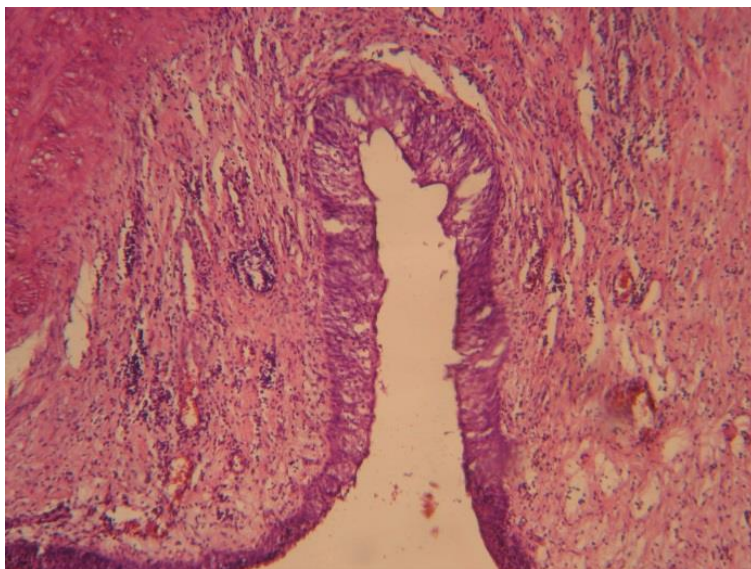


Рис. 1. Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 7 суток. Очаговое умеренное истончение поверхностного слоя, мелкоочаговые воспалительные инфильтраты на фоне умеренного отека подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Базальная мембрана однородна, параллельное расположение коллагеновых волокон не нарушено. В подслизистом слое отмечались признаки отека незначительной выраженности, однако имели также место немногочисленные очаги утолщенных коллагеновых волокон и отдельно лежащие гомогенные эозинофильные (фунсинофильные) гиалиноподобные массы (рис. 2).

Признаки острого нарушения гемоциркуляции в сосудах микроциркуляторного русла отсутствовали, отмечалось умеренное полнокровие венозных сосудов. В структуре стенки сосудов отмечалось наличие участков склероза, гиалиноза и умеренное утолщение мышечного слоя за счет гипертрофии. В периваскулярных пространствах отмечались единичные, частично лизированные эритроциты, отложения гемосидерина и гемосидерофаги, признаки склерозирования с наличием множественных фиброцитов и фибробластов (рис. 3).

В мышечном слое очагов миоцитолита не выявлялось, отмечалось повышение активности фибропластической реакции с увеличением количества соединительной ткани между пучками мышечных волокон. Определялись мелкие очаги неравномерно истонченных, извитых миоцитов в цитоплазме бледной окраски, расположенные преимущественно по ходу сосудов.

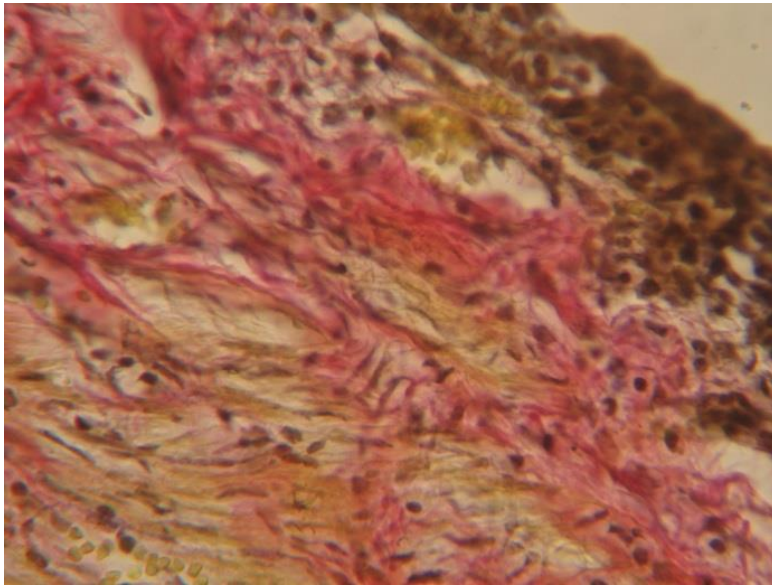


Рис. 2. Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 7 суток. Единичные утолщенные пучки коллагеновых волокон, очаги гиалиноза. Окраска по методу Ван-Гизона. Ув. 400

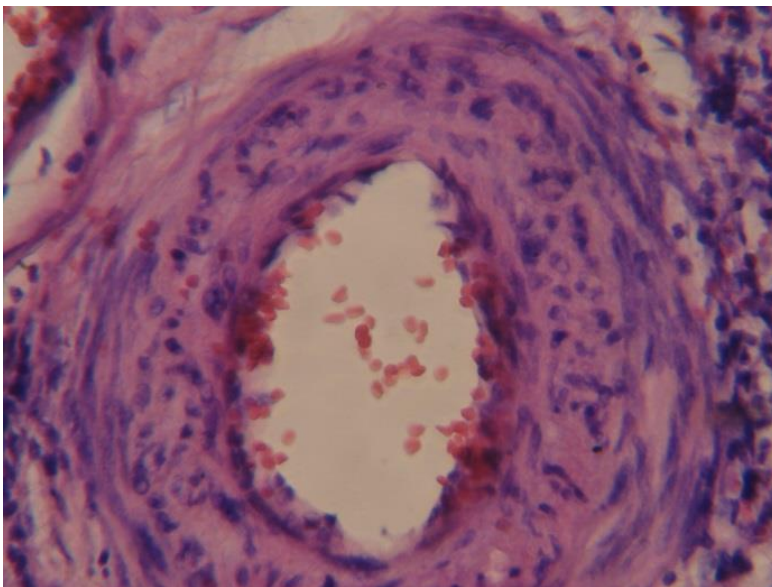


Рис. 3. Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 7 суток. Гипертрофия мышечного слоя с признаками склерозирования стенки артериолы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Отмечалась мелкоочаговая активность стромальных элементов, признаки умеренного склерозирования интерстициального и периваскулярного пространств (рис. 4).

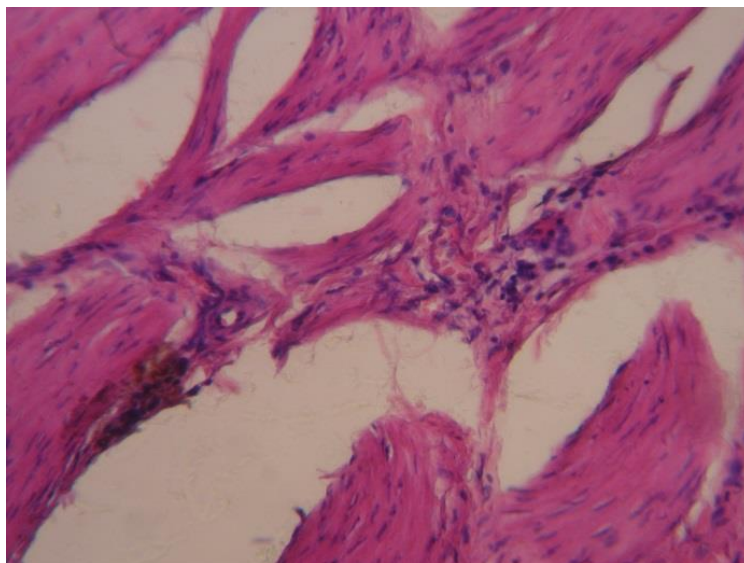


Рис. 4. Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 7 суток. Разрастание соединительной ткани в толще мышечной оболочки и периваскулярно. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Изменения стенки мочеточника на 14 сутки после ликвидации обструкции имитатором камня в течение 14 суток характеризовались наличием некробиотических изменений эпителия, воспалительными изменениями и выраженными процессами склерозирования.

Регенерация эпителия отмечалась в виде очагов с пролиферативной активностью клеток переходного эпителия. Отмечались участки эпителия с некротическими и дистрофическими изменениями, очагами десквамации с разрушением базального слоя эпителия. Базальная мембрана была непрерывной, отмечались признаки умеренного отека, очаги склерозирования и гиалиноза (рис. 5).

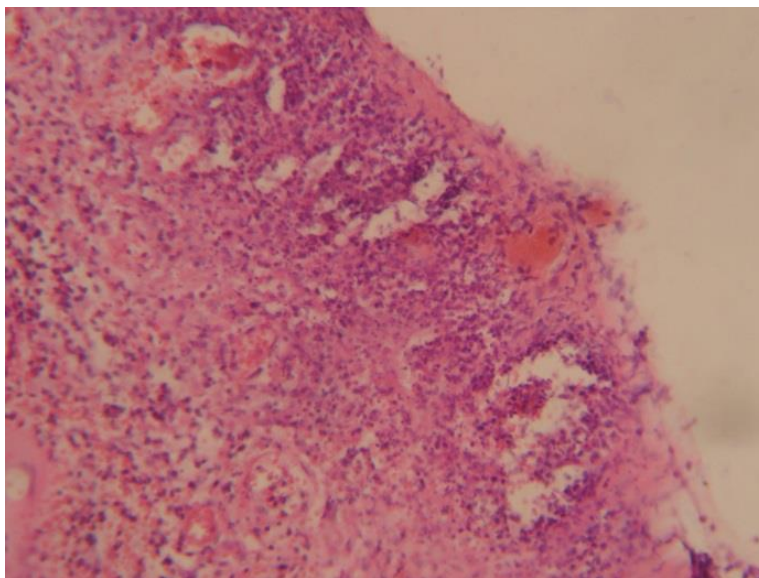


Рис. 5. Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 14 суток. Отсутствие переходного эпителия, утолщенная гиалинизированная базальная мембрана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Степень выраженности местных нарушений кровообращения в сосудах

микроциркуляторного русла была различной.

В части сосудов выявлялось полнокровие сосудов с явлениями стаза, сладжа, тромбоза, периваскулярный отек и кровоизлияния на фоне периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов. Стенки большинства сосудов были утолщены, слои с признаками склероза и гиалиноза (рис. 6).

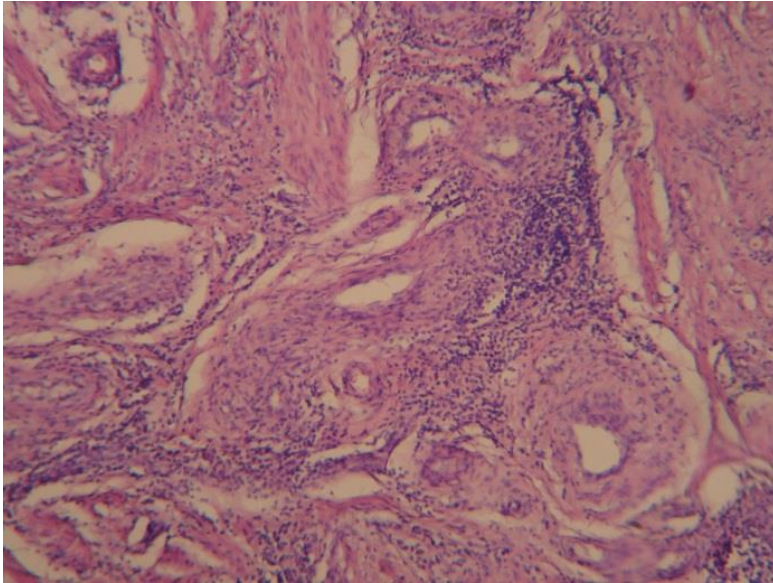


Рис. 6. Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 14 суток. Утолщение стенки сосудов за счет склероза и гиалиноза, периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Периваскулярный отек был выражен незначительно, однако отмечалось выраженное склерозирование периваскулярных пространств. На значительных участках среди грануляций и воспалительного инфильтрата выявлялись явления пролиферации мелких вновь образованных сосудов типа синусоидов, скопления эндотелиальных клеток без просвета. В толще всех слоев мочеточника сохранялась морфологическая картина воспалительных изменений диффузно-очагового характера в клеточном составе которого преобладали клетки лимфоидного ряда (рис. 7).

Мышечная ткань отличалась гетерогенностью строения за счет чередования очагов истонченных атрофичных миоцитов, гипертрофированных миоцитов с увеличенным гиперхромным ядром, мелкими очагами миоцитолита, очагами пролиферации клеточных элементов в интерстиции на фоне очаговой лимфоцитарной инфильтрации. На значительных по протяженности участках определялись признаки дезорганизации соединительной ткани различной степени выраженности.

Отмечались участки с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, в других участках отмечались более тяжелые деструктивные изменения в виде фибриноидного некроза с деструкцией, потерей фибриллярности и гомогенизацией коллагеновых волокон.

В толще подслизистого и мышечного слоев морфологическая картина патологических изменений выявляла мозаичность структуры. На фоне участков дистрофических изменений, очаговых некрозов и грануляций отмечались обширные очаги зрелой волокнистой соединительной ткани, состоящие из пучков широких гомогенных коллагеновых волокон, которые местами врастали в окружающую жировую клетчатку.

В толще пучков между волокнами были расположены фиброциты, фибробласты, множественные участки пролиферации фибробластов с образованием толстых пучков коллагеновых волокон и тонких сетчатых структур (рис. 8)

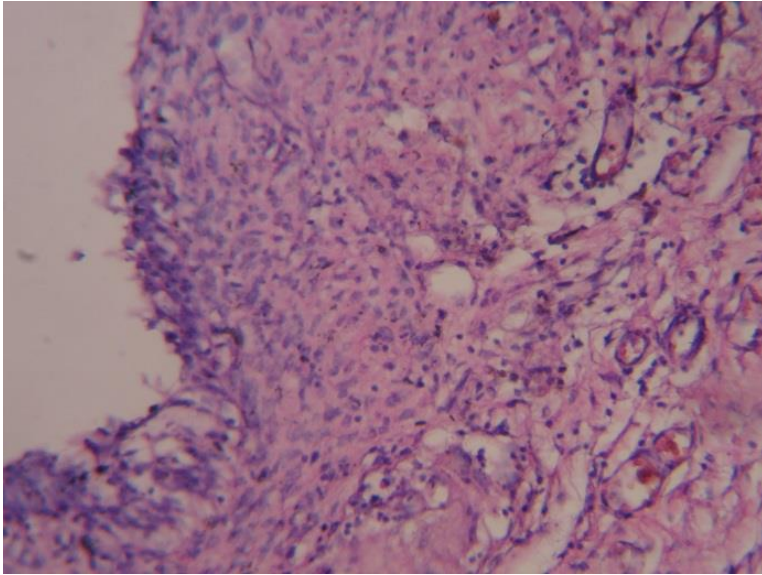


Рис. 7. Стенка мочеочника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 14 суток. Грануляционная ткань с ангиоматозом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

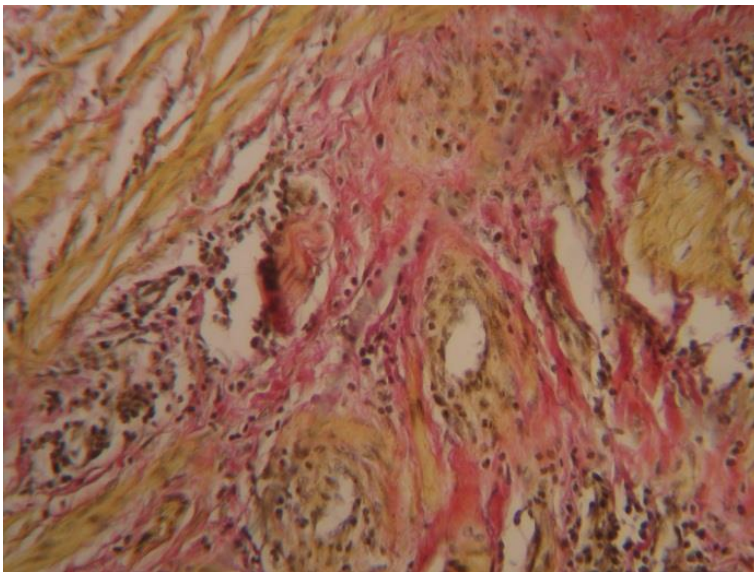


Рис. 8. Стенка мочеочника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции длительностью 14 суток. Очаги деструкции, пучки утолщенных коллагеновых волокон. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 100

Выводы:

При исследовании стенки мочеочника после ликвидации обструкции отмечается практически полное восстановление структуры слизистой оболочки мочеочника на 14 сутки при наименьшей продолжительности предшествующей обструкции (7 суток). Исследование слизистой оболочки мочеочника после предшествующей обструкции в течение 14 суток презентует частичное восстановление эпителия и участки замещения соединительной тканью, что в дальнейшем приведет к нарушению процессов регенерации и функционирования органа.

Повреждения и склерозирование стенки сосудов микроциркуляторного русла, отек и склероз периваскулярных пространств в подслизистом, мышечном слоях мочеочника при

более длительных сроках обструкции (14 сутки), дополнительно повреждает миоциты, стимулирует развитие соединительной ткани, тем самым усиливая альтерацию даже после ликвидации фактора, вызывающего обструкцию. В результате усиления степени повреждения соединительнотканного компонента с увеличением срока предшествующей обструкции, при исследовании стенки мочеточника на 14 сутки после ликвидации 7-суточной обструкции степень склерозирования стенки мочеточника и, как следствие, нарушение функции органа является наименее выраженными.

Учитывая выраженность морфологических изменений стенки мочеточника, можно сделать вывод, что более ранняя ликвидация обструкции дает возможность для наиболее полного восстановления структурно-функционального состояния органа. Более длительные сроки (14 суток) присутствия конкремента требуют соответствующей длительности использования мочеточниковых стентов и постановки их в наиболее ранние сроки от момента обструкции. Последние в данном случае играют роль протекторов, способствующих оптимальному восстановлению слоев стенки мочеточника, предохраняют от образования стриктур и деформаций просвета мочеточника в отдаленные сроки лечения.

Литература

1. Возіанов С. О. Сучасний підхід до діагностики ниркової коліки та уретеролітіазу / С. О. Возіанов, М. В. Зеляк // Урологія. – 2006. — Том 10. – №2. – С. 62–68.
2. Жаров А. В. Патоморфологические методики / А. В. Жаров, И. В. Иванов, А. П. Стрельников. – М: Колос, 2000. – 400 с.
3. Закон України №3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”//Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С.230.
4. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. / И. П. Западнюк [и др.] – К.: Вища школа, 1983. – С. 216; С. 268.
5. Люлько О. В. Розробка та впровадження ефективних економічних технологій руйнування сечових каменів як біологічних об'єктів // О. В. Люлько, С. І. Баранник, Ю. М. Постолюк // Урологія. – 2005. – № 3. – С. 5–14.
6. Переверзев А. С. Камни почек и мочеточников / А. С. Переверзев, В. В. Россихин, Ю. А. Илюхин. - Харьков, 2004. – 223 с.
7. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Петров. - М: Медицина, 1996. – 548 с.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
9. Practice variation in the surgical management of urinary lithiasis / C. D. Jr1-Scales, T. L. Krupski, L. H. Curtis [et al.] // J. Urol. – 2011. – Vol. 186, N 1. – P. 146–150.

References:

- 1.Vozianov SO. Modern approach to the diagnosis of renal colic and urolithiasis // Urology.- 2006, Vol. 10.- N 2.- P. 62-68 (Ukr.)
- 2.Zharov AV. Pathomorphological methods.- Moscow: Kolos, 2000.- 400 p. (Rus.)
- 3.The Law of Ukraine “About animals protection against cruelty” // News of the Supreme Council of Ukraine. – 2006.- N 27.- P. 230 (Ukr.)
- 4.Experimental animals. Breeding, management and use in an aexperiemnt. 3rd ed., suppl./ IP. Zapadnyuk, et al. – Kiev: Higher School, 1983.- 268 p. (Rus.)
- 5.Lyulko OV. Working out and introduction of effective economical techniques of urinal stones breaking as biological objects // Urology.- 2005.- N3.- P. 5-14 (Ukr.)
- 6.Pereverzev AS. Stones of kidneys and ureter.- Kharkov, 2004.- 223 p. (Rus.)
- 7.Sarkisov DS. Microscopic technique.- Moscow: Medicine, 1996.- 548 p. (Rus.)
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
9. Practice variation in the surgical management of urinary lithiasis / C. D. Jr1-Scales, T. L. Krupski, L. H. Curtis [et al.] // J. Urol. – 2011. – Vol. 186, N 1. – P. 146–150.

Работа поступила в редакцию 03.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

О. М. Ігнат'єв

ЗАХВОРЮВАННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ТА ПЕРЕНАПРУЖЕННЯМ ОКРЕМИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ

Частина 2. Захворювання кістково-м'язової системи та сполучної тканини

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Summary. Ignatyev A. M. **THE DISEASES ASSOCIATED WITH PHYSICAL ACTIVITY AND THE OVERSTRAIN OF SOME ORGANS AND SYSTEMS.** – *Odessa National Medical University, e-mail: prophpat@ukr.net* Pathology of the musculoskeletal system caused by a functional overstrain and microtraumatism takes an important place among occupational diseases. Information on classification, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and examination of disability the most common diseases of the musculoskeletal system and connective tissue occupational origin including diseases of muscles, diseases of fibrous and synovial formations, osteochondropathy, etc. is provided in the second part of the lecture. Special attention is given to measures to development of pathology of musculoskeletal system of occupational etiology.

Keywords: occupational pathology, musculoskeletal system, diseases of muscles, diseases of fibrous and synovial formations, osteochondropathy.

Реферат. Ігнат'єв А. М. **ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ И ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕМ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ.**

Среди профессиональных заболеваний значительное место занимает патология опорно-двигательного аппарата (ОДА), обусловленная функциональным перенапряжением и микротравматизацией. Во второй части лекции приведена информация о классификации, этиологии, патогенезе, диагностике, лечению и экспертизе трудоспособности наиболее распространенных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани профессионального происхождения к числу которых относятся болезни мышц, болезни фиброзных и синовиальных образований, остеохондропатии и др. Уделено внимание мерам по предупреждению развития патологии опорно-двигательного аппарата профессиональной этиологии.

Ключевые слова: профессиональная патология, опорно-двигательный аппарат, болезни мышц, болезни фиброзных и синовиальных образований, остеохондропатии.

Реферат. Ігнат'єв О. М. **ЗАХВОРЮВАННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ТА ПЕРЕНАПРУЖЕННЯМ ОКРЕМИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ.**

Серед професійних захворювань значне місце посідає патологія опорно-рухового апарату (ОРА), зумовлена функціональним перенапруженням і микротравмуванням. В другій частині лекції наведена інформація з класифікації, етіології, патогенезу, діагностики, лікування і експертизи працездатності найбільш поширених захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини професійного походження до числа яких відносяться хвороби м'язів, хвороби фіброзних і синовіальних утворень, остеохондропатії та ін. Приділена увага заходам з попередження розвитку патології опорно-рухового апарату професійної етіології.

Ключові слова: професійна патологія, опорно-руховий апарат, хвороби м'язів, хвороби фіброзних і синовіальних утворень, остеохондропатії.

Захворювання кістково-м'язової системи та сполучної тканини - одна з найбільш розповсюджених форм професійної патології, зумовленої функціональним перенапруженням, яка об'єднує хвороби м'язів, хвороби фіброзних і синовіальних утворень, остеохондропатії.

Хвороби м'язів характеризуються трьома клінічними синдромами: міалгією, міозитом, міофасцикулітом.

Зустрічаються ці стани у робітників різних професій, праця яких пов'язана зі значним статико-динамічним навантаженням. Це насамперед будівельники, робітники цегляних і хлібозаводів, доярки, друкарки, піаністи. Найчастіше страждають м'язи передпліч, рідше — м'язи плеча.

Міалгія, або міопатоз (М79.1 за МКХ-10), починається з ниючого болю, почуття незручності, тяжкості, стягнення у відповідних м'язах. Знижується темп роботи, підвищується механічна збудженість м'язів, їх біоелектрична активність. Знижується сила і особливо їх витривалість до статичних зусиль. Міалгія є функціональною стадією захворювання. Нормалізація стану відмічається вже через кілька днів відпочинку, хоча досить часто, в разі відновлення роботи, спостерігається рецидив захворювання з тенденцією до подальшого прогресування, аж до розвитку дегенеративно-дистрофічних і вторинних запальних змін у м'язах.

Міозит, або міофасцит (М60 за МКХ-10). Професійний міозит – захворювання, яке розвивається внаслідок значного фізичного навантаження.

Патогенез складається з перенапруження м'язів, дистрофічних змін та наступних надривів окремих м'язових волокон.

Клінічно міозит проявляється ознаками локального запалення – набряком та болем у невеликій зоні. Основним значенням міозиту є зниження функції м'яза, і, відповідно, перекладання цієї функції на інші м'язи, які також дистрофічно змінені, з їх наступною травматизацією. Тобто, у клінічній практиці ми бачимо пацієнта не з одиничним вузликом запалення, а з декількома вогнищами, інколи на обох руках, які знаходяться у різних стадіях процесу. Основна скарга пацієнта на біль у руках, яка не дозволяє йому виконувати роботу. У деяких випадках, зменшення працездатності, а не біль, є основним приводом для звернення за допомогою.

Діагностика міозиту не складає труднощів, але з метою уточнення діагнозу може виконуватись визначення рівнів ревмофакторів, рентгенологічне дослідження кінцівок, електронейроміографія та ін. Важливим методом дослідження є динамометрія. Здорова людина, яка може займатися важкою працею, повинна вижимати понад 60% від маси свого тіла. Якщо середня маса дорівнює 70 кг, то при динамометрії нормальними для фізично розвинених робітників відповідних професій вважається 40 кг.

Лікування міозиту складається з призначення знеболюючих (центральні ненаркотичні анальгетики) та не стероїдних протизапальних засобів, вітамінотерапії, масажу здорових кінцівок. Важливе місце відіграє місцева терапія - електрофорез лікарських засобів (новокаїн, гідрокортизон) на відповідні ділянки або вологі пов'язки з деміксидом, новокаїном та гідрокортизоном.

Профілактика міозиту, як і інших хвороб перенапруження, складається з автоматизації та механізації виробництва, що у сучасному виробництві здійснюється завдяки поширеному застосуванню міні елеваторів, під'йомників та іншої техніки. Значне місце у профілактиці займають дотримання режиму праці та відпочинку, виробнича гімнастика.

Експертиза працездатності. Одування займає до 21 доби. Якщо за цей час також повністю відновилась сила по результатам динамометрії хворий повертається до роботи. Якщо після згасання гострих явищ з'ясується, що дистрофічні та атрофічні розлади значно вплинули на працездатність, хворий потребує на раціональне працевлаштування. В умовах сучасного виробництва та завдяки проведенню періодичних медичних оглядів розвиток важких ускладнень миозиту, наприклад контрактур, які можуть призвести до наступної інвалідизації працівника, практично виключено.

Міофасцикуліту, або фіброміофасциту (М72 за МКХ-10), притаманна біль не лише у м'язах, але й в інших тканинах опорно-рухового апарату. Окрім болю, під час активних рухів характерними є відчуття втоми і важкості в кінцівках. Істотно знижуються витривалість м'язів при статичному зусиллі та сила м'язів. Внаслідок фіброзу м'язи

втрачають еластичність та пружність. Найбільш розповсюджений міофасцикуліт м'язів-розгиначів кисті. Пальпаторно виявляються болючі ущільнення в м'язах передпліччя. Відмічається іррадіація болю по зовнішній поверхні передпліччя при навантаженні на м'язи-розгиначі кисті (симптом натягнення). При зниженні виразності патологічного процесу цей симптом стає негативним, проте міодистрофічні зміни в м'язах залишаються тривалий час, набуваючи по мірі прогресування щільності хряща. Під час пальпації навколо міогелозів і на інших ділянках м'язів визначають крепітацію та болючість. В м'язах передпліччя впродовж гребеня променевої кістки часто утворюються фіброзні ущільнення, які мають вигляд ланцюжків зернят (целюліти за Корнеліусом).

Диференціальну діагностику наведених захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини проводять з гострими та хронічними міозитами та фіброміозитами запальної природи, остеoarтрозами, захворюваннями нервової системи.

Лікування при захворюваннях м'язів найефективніше на початкових стадіях. Позитивний результат дає застосування ультразвуку, короткохвильової діатермії та струмів Бернара. Істотне значення в лікуванні міофасцитів мають лікувальна гімнастика та масаж. За наявності різкої болючості м'язів рекомендують внутрішньом'язове введення 5 мл 2% розчину новокаїну через добу протягом 10 діб, вітаміну В1 (по 30 мг на добу протягом 15 діб внутрішньом'язово). Призначають також теплі ванночки з наступним масажем рук і м'язів плечового пояса.

Хвороби фіброзних і синовіальних утворень включають хвороби периферійних зв'язок або м'язових прикріплень, як периартрит, лігаментит, епікондиліт, тендовагініт, бурсит.

Плечолопатковий периартрит (M17 за МКХ-10) розвивається під час виконання роботи, що супроводжується повторними рухами у плечовому суглобі, особливо на фоні значного статико-динамічного навантаження (до групи ризику входять каменярі, штукатури, малярі). Починається захворювання з болю в плечовому суглобі під час руху — піднімання, ротації плеча.

З часом біль посилюється, стає постійним, виникає хрускіт у суглобі під час руху. Поступово зростає обмеження руху в суглобі, особливо ротації та бокового відведення плеча. Значно обмеженим, а часто і неможливим, стає заведення руки за спину. Надалі можливий розвиток тугоухомості в плечовому суглобі. З'являється біль під час пальпації великого горбка плечової кістки, рідше — дельтоподібного м'яза, особливо в місці прикріплення його до плечової кістки. Рентгенологічне дослідження виявляє склеротичну зміну поверхні горбка плечової кістки і наявність тіней вапнякових відкладень різних розмірів, форми і щільності. Найчастіше на рентгенограмі при цій патології спостерігають множинні крайові резорбції, оточені склеротичним процесом, і деструкцію великого горбка плечової кістки, сольові відкладення в синовіальній сумці. Терапевтичні заходи при периартриті плечового суглоба складаються з іммобілізації, новокаїнової анестезії, фізіотерапії, в тому числі рентгенотерапії і лікування ультразвуком, за допомогою проколів і промивання субакроміальної сумки. У періоді загострення застосовують реопірин, анальгін з амідопірином, електрофорез новокаїну. Тривалу іммобілізацію плечового суглоба не рекомендують, тому що це може призвести до розвитку тугоухомості суглоба.



Рис. 1. Хворий П. 38 р., працює такалажником. Периартрит плечового суглоба, асептичний некроз головки плеча - схема розвитку, рентгенограма, томограма.

Епікондиліт (M77.0, M77.1 за МКХ-10) діагностують у разі локалізації асептичного хронічного запалення та дегенеративно-дистрофічних змін у ділянці бічного надвиростка — місця прикріплення сухожилка розгинально-супінаторної групи м'язів передпліччя (латеральний епікондиліт) або в зоні присереднього надвиростка — місця прикріплення сухожилка м'язів-згиначів кисті і пальців (медіальний епікондиліт). Розвивається захворювання переважно в осіб, зайнятих тяжкою фізичною працею і внаслідок частих розгинально-згинальних і ротаційних рухів у ліктьовому суглобі (робітники сільського господарства, будівельних професій, ковалі тощо). Латеральний епікондиліт характеризується появою ниючого болю у зоні бічного надвиростка плечової кістки під час форсованих рухів передпліччя і напруженої екстензії кисті. З часом біль посилюється і виникає при будь-яких рухах у ліктьовому суглобі. Постійною ознакою є болючість під час пальпації надвиростка. Іноді в цій ділянці з'являється незначна припухлість. У більшості хворих обмежене розгинання передпліччя до 160—170°. У всіх хворих відзначають зниження сили стискання кисті. Лікування епікондиліту плеча в початковій стадії починають з іммобілізації кисті і передпліччя гіпсовою лонгеткою. В зону надвиростка вводять гідрокортизон (від 5 до 25 мг) через день протягом 6—8 днів. Позитивний результат отримують завдяки новокаїновій блокаді ділянки надвиростка. Курс лікування складається з 3—4 блоkad з інтервалом 5 дб і одночасною іммобілізацією кінцівки. Із фізіотерапевтичних процедур ефективні діадинамотерапія, парафінові аплікації на ділянку ліктьового суглоба (через 3—4 тижнів після іммобілізації).

Тендовагініт (M65 за МКХ-10) характеризується ураженням синовіальної оболонки сухожильних піхв дегенеративно-дистрофічного характеру із супутнім асептичним (серозно-геморагічним) запаленням. Як професійне захворювання тендовагініт розвивається переважно на верхніх кінцівках, особливо внаслідок виконання значної кількості рухів пальцями, кистю (у ізолювальників, каменярів, обмотників, операторів комп'ютерного набору, кравців). Зазвичай уражуються сухожилки згиначів і розгиначів пальців кисті, значно рідше — сухожилки довгої головки двоголового м'яза плеча, п'ятковий сухожилок.

За клінічними проявами розрізняють гостру і хронічну форми захворювання. При гострому тендовагініті асептичний запальний процес супроводжується відкладанням фібрину на поверхні сухожилка і може розповсюджуватися на клітковину навколо нього. При гострому тендовагініті частіше уражуються синовіальні піхви, що розташовані на тильній поверхні кисті, головним чином у ділянці сухожилка короткого м'яза-розгинача великого пальця і довгого м'яза, що відводить великий палець кисті. Початок захворювання звичайно пов'язують зі значним фізичним навантаженням на відповідні м'язи, безпосередньо після якого з'являється ниючий біль, відчуття жару, поколювання, тяжкість у передпліччі, відчуття втоми, слабості в руці. Через кілька годин або 1-2 дні на тильно-променевої поверхні нижньої третини передпліччя з'являється щільна, нерідко болюча припухлість завдовжки 8-12 см і завширшки 3-4 см. Протягом кількох годин або 2-3 днів під час пальпації припухлості визначається крепітація (крепітувальний тендовагініт).

У разі хронічного тендовагініту патологічний процес найчастіше розвивається в зоні синовіальної піхви згиначів пальців, що розташована в каналі зап'ястка. Хронічний тендовагініт характеризується накопиченням у синовіальному просторі ексудату, який містить багато фібрину, з нього спочатку формуються так звані рисові тільця, а потім утворюються фібринозні зрощення між парієтальним і вісцеральним листками стовщеної та розпушеної синовіальної оболонки. Відповідні сухожилки болісні лід час пальпації, потовщені. На долонній поверхні променево-зап'ясткового суглоба і дистальній частині передпліччя може з'явитися припухлість. Під час її пальпації має місце біль і флюктуація. Невдовзі знижується сила відповідної кінцівки. Хронічний тендовагініт розвивається теж поволі або ж є наслідком рецидиву крепітувального тендовагініту. При цьому варіанті клінічного перебігу тендовагініту запальна реакція нерізно виражена, хоча треба зауважити, що наростаючі явища склеротичного процесу призводять до стовщення синовіальної оболонки, звуження синовіального простору і порушення рухів сухожилків (так звана стенозувальна форма тендовагініту).

Лікування тендовагініту передбачає звільнення хворого від праці, призначення новокаїнових блоkad у зону передпліччя (8—10 мл 0,5% розчину) і накладення гіпсової пов'язки. З 3—4-ї доби призначають тепло, УВЧ-терапію, парафінові аплікації (4—6

сеансів). На 7—8-му добу знімають гіпсову пов'язку і збільшують об'єм рухів кистю і пальцями.

Стенозувальний лігаментит (M67.8 за МКХ-10). У виробничих умовах це захворювання найчастіше формується в ділянці променево-зап'ясткового суглоба. Запальний процес поширюється на зв'язкові структури одного із кістково-фіброзних каналів кисті або внаслідок первинного розвитку в ньому дегенеративно-дистрофічних змін спостерігається рубцеве зморщування зв'язок, які утворюють канал і його стеноз із защемленням сугилків, що через нього проходять.

Прикладом такого ураження може бути стенозувальний лігаментит кільцевої частини фіброзної піхви пальця (стенозувальний тендовагініт м'язів-згиначів пальців). Тривала травматизація долоні на рівні п'ястково-фалангових зчленувань (в обрубників, штампувальників) може призвести до рубцевих змін кільцевої частини фіброзної піхви м'язів-згиначів пальця (зазвичай I-III) з наступним звуженням сухожилкової піхви і деформацією сугилка. Виникає біль у ділянках відповідного п'ястково-фалангового суглоба в разі стискання інструмента, оброблюваної деталі і під час руху пальця. Через деякий проміжок часу з'являється переміжна контрактура — защемлення пальця, який фіксується в положенні згинання, і для того щоб його розігнути, треба докласти немало зусиль. Це супроводжується болем. З часом защемлення частішає, виведення пальця із патологічного положення стає дедалі важчим і потребує залучення другої руки. Інколи це стає неможливим, навіть у разі такої допомоги.

Може також розвиватися стилоїдит, або стенозуючий лігаментит тильної зв'язки зап'ястку за ходом 1-го каналу, хвороба де Кервена (Рис.2) (M77 за МКХ-10) розвивається внаслідок тривалої травматизації відповідної зв'язки та окістя шилоподібного відростка променевої кістки.



Рис. 2. Хвороба де Кервена. Симптом Фількенстайна

Зустрічається частіше у осіб, яким в процесі роботи доводиться робити часті та напружені відведення першого пальця, а також ліктьові відведення всієї кисті (малярі, штукатури, теслярі, ткачі, шліфувальники, полірувальники). Захворювання характеризується болем та набряклістю в ділянці шилоподібного відростка променевої кістки. Біль ірадіює в кисть та передпліччя, підсилюється під час роботи. Відведення великого пальця різко болюче. На рентгенограмі кисті - деформація або періостит шилоподібного відростка.

При синдромі зап'ясткового каналу, або стенозуючому лігаментиті поперечної зв'язки зап'ястку (M77 за МКХ-10), відмічається ущільнення поперечної зв'язки та звуження каналу зап'ястку. При цьому відбувається стиснення серединного нерва, сухожилків згиначів пальців. Характерні нічні парестезії та біль в кистях. Парестезії підсилюються при тиску на плече, на поперечну зв'язку, при підніманні руки вгору. Визначається гіпалгезія в ділянці II-III пальців, атрофія проксимальної частини тенара, порушення рухової функції протиставлення великого пальця.

Професійний бурсит (M70 за МКХ-10) — хронічне запалення синовіальної сумки, яке розвивається внаслідок систематичного стискування, перенапруження і травматизації у гірників, покрівельників, каменярів, мостівників, паркетників, обрубувачів сучків, тобто у представників тих професій, де доводиться часто спиратися на лікоть або коліно. Це приводить до розвитку асептичного запалення сумки й утворення в ній серозно-геморагічного ексудату. Розвиткові захворювання сприяють незручна поза, шорсткість

грунту, недосконалість захисного одягу, переохолодження, різка зміна температури навколишнього середовища, вібрація. Під впливом тривалого тиску і тертя поблизу робочих поверхонь суглобів виникають дистрофічні зміни в порожнині уражених синовіальних сумок з утворенням численних вільних тіл, що мають хрящоподібну щільність. Ділянки, уражені склеротичним процесом, а також рідкий вміст сумок зазнають кальцинації. Наслідком цих процесів є втрата еластичності і стовщення шкіри, фіброз у підшкірній жировій клітковині, гіперплазія стінки синовіальних сумок. Розрізняють бурсит гострий (серозний і гнійний) та хронічний (серозний і проліферативний).

При гострому серозному бурситі хворі скаржаться на біль у суглобі, наявність припухлості м'якої консистенції та округлої форми. Шкіра в ділянці припухлості гіперемійована, під час дотику визначають локальне підвищення температури. Рухомість у суглобі обмежена. Вміст сумки має серозний характер. При гнійному бурситі підвищується температура тіла до 39—40°C. Пунктат бурси гнійний, зі значним вмістом лейкоцитів.

Хронічний серозний бурсит зустрічається рідко. Він характеризується тривалістю перебігу, помірно вираженим болем, наявністю обмеженої яйцеподібної форми припухлості. Поширеною формою хронічного бурситу є проліферативна. Перебіг такої форми хронічного бурситу затяжний, з періодами ремісії і загострень, часто може приєднуватись інфекція. Локально визначається флюктуація, стінки сумки стовщені, суглобна щілина зменшена.

Лікування при гострому бурситі консервативне: спокій, протизапальні засоби (антибіотики, сульфаніламідні препарати, блокада гідрокортизоном або введенням 25 мг (1 мл) суспензії гідрокортизону в порожнину сумки після промивання її 0,5% розчином новокаїну, 2—3 ін'єкції через 3—4 дні), фізіопроцедури (УВЧ, парафінові аплікації, діадинамотерапія з 10% розчином калію йодиду протягом 15 хв, усього 10—20 сеансів). У разі рецидиву або переходу процесу в хронічний застосовують оперативне лікування.

Синдром Дюпюїтрена — фіброзно-рубцеве переродження апоневрозу з утворенням тендогенної контрактури III-IV пальців у ділянці п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів. Виникає в разі виконання робіт, що супроводжуються травматизацією долоні. Клінічно, як правило, болючі відчуття з'являються під час виконання значної фізичної роботи. Визначається ущільнення і рубцювання долонного апоневрозу біля основи III-V пальців; ущільнення і вкорочення їхніх сухожилків, утворення контрактури цих пальців. На початковій стадії контрактури долонного апоневрозу призначають ін'єкції гідрокортизону, новокаїну, румалону, лідази (по 1 мл) під рубцево-змінені тканини кожної доби або через добу (10—15 ін'єкцій), а також фонофорез гідрокортизону, електрофорез йоду, літію, лідази; у подальшому показано хірургічне лікування.

Остеохондропатії включають артроз, спондилоартроз, некроз кістки асептичний.

Остеоартроз (остеоартрит) (M15-M19 за МКХ-10). Професійний деформуючий остеоартроз розвивається при значному динамічному і статичному навантаженні на суглоб. Сприяють розвитку цієї патології супутня вібрація, а також значна кількість рухів, поштовхів. Найчастіше хворіють представники таких професій: каменярі, вантажники, ковалі, штукатури, малярі, друкарки, мостівники, паркетники ті інші.

Локалізація патологічного процесу в суглобах залежно від професії

Професія	Уражені суглоби
Шахтарі	Колінні, поперековий відділ хребта
Докери, робочі верфі	Колінні, суглоби кистей
Складальники бавовни	Суглоби кистей
Працівники млинарського виробництва	Суглоби кистей
Оператори пневматичних інструментів	Ліктьовий, промінезап'ястний суглоби
Малярі, бетонники	Колінні

Також високий ризик розвитку остеоартрозу спостерігається у осіб, що займаються професійним спортом (легка атлетика, футбол і ін.).

Клініка хвороби відображає відповідність між функціональними можливостями тканин суглобу (в першу чергу хряща) і навантаженням, яке діє на цей суглоб.

Остеоартроз умовно підрозділяють на первинний і вторинний. Первинний

остеоартроз розвивається в інтактному до цього хрящі під впливом підвищеного навантаження, при вторинному відбувається деградація вже зміненого, наприклад, в результаті травми, суглобового хряща. По клінічних проявах вторинний остеоартроз не відрізняється від первинного за виключенням того, що причиною вторинного є конкретний етіологічний чинник.

На верхніх кінцівках частіше уражується ліктьовий суглоб, а на нижніх — колінний. Хворих турбує відчуття незручності, наявність хрусту в суглобі, біль невизначеного характеру. Поступово біль посилюється, стає постійним. Спостерігають припухлість, деформацію суглоба. Амплітуда рухів і рухомість у суглобі обмежені (Рис. 3).

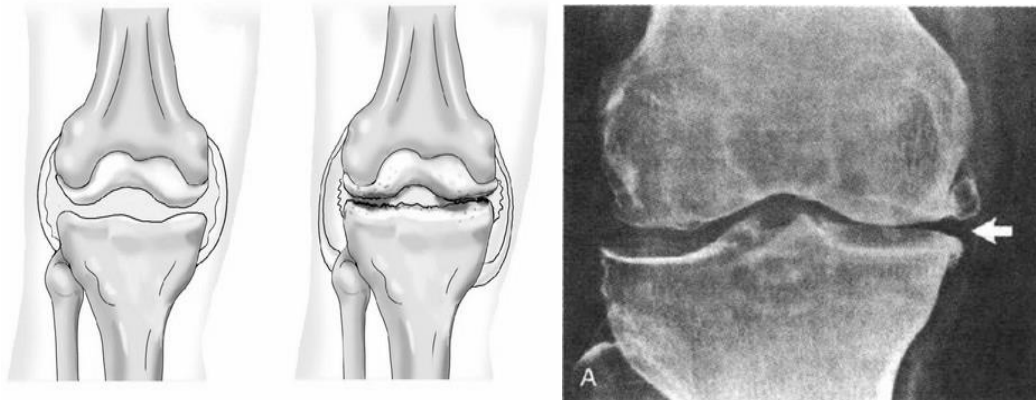


Рис. 3. Остеоартроз. Схема розвитку, рентгенограма колінних суглобів.

Шкідливі фактори виробництва (вібрація, випромінювання, інтоксикація важкими металами) і перенапруження мають провокуючий, модифікуючий ефект, який є важливим каталізатором природних інволюційних процесів, що призводять до передчасного старіння кісткової тканини. Існує невідповідність між дією шкідливих факторів та вираженістю змін у кістках, яка проявляється, наприклад у розповсюдженні системного остеопорозу при локальній дії. Первинний остеоартроз і первинний остеопороз — два процеси, які викликаються дією чинників виробництва, розвиваються синхронно і антагоністичних взаємин між ними немає.

У хворих остеоартрозом розвивається періартікулярний остеопороз кісток, прилеглих до суглоба. В подальшому локальні явища розповсюджуються та набувають системного характеру. Схильність до остеопоретичних переломів у хворих з остеоартрозом пов'язана з порушенням якості кісткової тканини. З іншого боку, хоча остеопороз субхондральної частини кісток не ініціює остеоартроз, він сприяє його прогресу, оскільки зміни підхрящової кісткової пластинки ведуть до пошкодження хряща.

Спондилоартроз (M47 за МКХ-10) – поліетіологічне захворювання, обумовлене дегенеративно-дистрофічним ураженням міжхребцевих дисків та інших тканин хребта. Остеохондроз поперекового відділу частіше зустрічається у робітників важкої фізичної праці (гірники, металурги, обрубники, лісоруби, трактористи, екскаваторники, бульдозеристи). Перенапруження та мікротравматизація хребта часто пов'язують з незручною позою, охолодженням, вібрацією. До ускладнень відносять рецидивуючі люмбаго та дискогенні радикуліти.

Некроз кістки асептичний (M87 за МКХ-10) - професійне захворювання, що характеризується розвитком дегенеративно-дистрофічних змін в опорних кістках кисті і стопи, а також у кістках великих суглобів кінцівок, передусім ліктьового. Причиною їх виникнення є хронічне професійне перевантаження та мікротравматизація кісткових структур під час виконання важкої фізичної роботи і впливу інтенсивної локальної вібрації, у спектрі якої переважають низько- і середньочастотні коливання. Частіше патологічний процес розвивається в півмісяцевій кістці, яка з усіх кісточок променево-зап'ясткового суглоба зазнає найбільшого навантаження.

Асептичний некроз півмісяцевої кістки (хвороба Кінбека) розвивається за значного систематичного статико-динамічного навантаження кисті у прохідників, обрубувачів, робітників будівельних професій, столярів. Процесу властивий розвиток субхондрального

асептичного некрозу, який супроводжується переломами, деформацією та фрагментацією кістки. Захворювання характеризується болем у променево-зап'ястковому суглобі, який виникає під час руху. З часом біль посилюється, стає постійним. У ділянці проекції півмісяцевої кістки на тильній поверхні зап'ястка визначають припухлість діаметром 1—1,5 см, яка болюча під час пальпації. Амплітуда рухів у цьому суглобі обмежена.

Діагностика професійної приналежності хвороб, спричинених функціональним перенапруженням, викликає деякі складнощі, що зумовлено, передусім, відсутністю специфічних клінічних проявів цих станів. Тому для встановлення діагнозу треба в кожному конкретному випадку проаналізувати умови праці, характер та інтенсивність праці хворого, наявність супутніх несприятливих факторів виробничого середовища, тривалість професійного стажу, особливості перебігу і клінічних проявів патології, наявність або відсутність інших етіологічних факторів.

Виникають професійні захворювання від функціонального перенапруження звичайно поволі, розвиваються поступово, протягом досить тривалого часу. Для професійних захворювань характерно також значне поліпшення стану під час досить тривалих перерв у роботі, а в початкових стадіях і після кількох днів відпочинку. Важливе значення має відсутність інших етіологічних факторів, передусім інфекційних захворювань і травм. Більшість цих станів розвивається в осіб, тривалість професійного стажу яких не менше 10-12 років. Має значення також локалізація захворювання, що залежить від ступеня навантаження на ту чи іншу кінцівку.

Лікування. Хворі з професійними та професійно обумовленими захворюваннями опорно-рухового апарату підлягають комплексному лікуванню, яке включає медикаментозну терапію, ортопедичну корекцію, ЛФК, фізіотерапію та ін.

Протизапальна та знеболююча терапія.

1. Анальгетики:

- ненаркотичні: ацетаминофен до 2 г/добу за потребою,
- наркотичні (лише у випадках неефективності або непереносності інших препаратів, не тривало): трамадола гідрохлорид 50 мг тричі на день.

2. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП):

- ЦОГ-2-селективні: мелоксикам (моваліс) 7,5—15 мг/добу, німесулід (месулід) 100 мг двічі на день, целекоксиб (целебрекс) 200 мг 1—2 рази на день;
- неселективні: диклофенак натрію (вольтарен) 100-150 мг/добу; диклофенак калію (вольтарен-рапід) 100-150 мг/добу, зінаксін 1 капс. 2 рази/добу.

3. Пролонговані форми глюкокортикостероїдів внутрим'язово та внутрішньосуглобово (при неефективності інших протизапальних препаратів, не більше 4 ін'єкцій на рік): метилпреднізолон (доза 20-40 мг в залежності від розміру суглобів), бетаметазон до 2 мг в залежності від розміру суглобів.

Лікування остеоартрозу.

1. Препарати системної ензимотерапії: Вобензим по 5 таб. 3 р/добу 2-3 тижні з подальшим переходом на 3 таб. 3 р/добу тривало.

2. Хондропротектори (препарати повільної дії):

- пероральні: суміш хондроїтинсульфату та глюкозамінсульфату (Структум) по 500 мг 2 рази на день протягом не менше 6 місяців;
- парентеральні: гіалуронова кислота (гіалган) 20 мг внутрішньосуглобно 1 раз на тиждень протягом 2-х тижнів, 3 цикла кожні 3 тижні;

Лікування остеопорозу.

1. Препарати з переважним пригніченням кісткової резорбції

- естрогени та естроген-гестагенні препарати, тіболон;
- тамоксифен та його аналоги;
- кальцитоніни;
- бісфосфонати;

2. Препарати з переважною стимулюючою дією на кісткову тканину:

- солі фтору;
- фрагменти паратгормону;
- простагландин E₂;
- гормон росту.

3. Препарати з багатоплановою дією на обидва процеси кісткового ремоделювання:

- вітамін D;
 - іпріфлавон;
 - оссеїн–гідроксиапатит;
 - тiazидні діуретики;
 - анаболічні стероїди.
4. Солі кальцію.

Поліпшення мікроциркуляції

1. Пентоксифілін (трентал, агапурін) 100 мг 3 рази на добу, дипіридамо́л (курантіл) 75 мг/добу.

Місцеве лікування.

1. Електрофорез глікокортикоїдів, новокаїну;
2. Фізіотерапевтичні процедури

Ортопедичне лікування.

В залежності від вираженості больового синдрому, функціональних порушень та рентгенологічних проявів хірургічне втручання може складатись з корекції біомеханічних відхилень, корегуючої остеотомії, артродези суглобу у анатомічно-вигідному положенні або тотальному ендопротезуванні суглобу.

Критерії якості лікування:

1. Відсутність або істотне зменшення проявів больового синдрому, суглобового синдрому, відсутність рецидивів синовіту, відновлення функції кінцівки та ін.
2. Збереження професійної придатності та поліпшення якості життя робітника.
3. Уповільнення рентгенологічного прогресування процесів остеоартрозу та остеопорозу, деструктивних змін суглобових хрящів (ультразвукове дослідження суглобів, МРТ та ін.).

Експертиза працездатності при захворюваннях, пов'язаних з фізичним навантаженням та перенапруженням окремих органів і систем. Лікування хворого з міалгією, вегетативною поліневропатією, серозним бурситом можна проводити амбулаторно з переведенням його на легшу роботу згідно з довідкою ЛКК терміном на 2 тижні. При інших формах патології слід звільнити хворого від роботи: на 5-6 діб при міалгії з больовим синдромом і люмбалгії, на 2-3 тижні при поліневропатії, міозиті, тендовагініті з крепітацією, епіконділіті, на 3-4 тижні при плечелопатковому періартриті, артрозі, асептичному некрозі кістки.

Для закріплення результатів лікування хворих потім переводять на легку роботу в умовах, що виключають травматичну дію, на термін від 10 до 14 діб при міалгії, тендовагініті і від 4-6 тижнів при інших станах цієї патології. Після цього показане санаторно-курортне лікування.

Розвиток дистрофічних змін, часті рецидиви, прогресування перебігу патологічного процесу, наявність стійкого больового синдрому, стійке порушення функції є основою для перекваліфікації хворого і його раціонального працевлаштування на роботу, що не пов'язана функціональним перенапруженням. У разі зниження кваліфікації під час зміни місця роботи хворих направляють на МСЕК для розгляду питання про ступінь втрати працездатності (1—2 роки). У разі стійкого зниження функціональної здатності хворого (асептичний некроз кісток зап'ястя) йому може бути встановлено І групу інвалідності.

Профілактика захворювань, пов'язаних з фізичним навантаженням та перенапруженням окремих органів і систем. Серед профілактичних заходів щодо запобігання несприятливої дії функціонального перенапруження найефективнішим є комплексна механізація найтяжчих робіт і тих операцій, що потребують виконання значної кількості стереотипних рухів руками і пальцями. Важливе значення має також правильно організований режим праці й відпочинку, виробнича гімнастика, масаж і теплі ванни для рук, профілактична вітамінізація і загальне ультрафіолетове опромінення, що проводять восени і навесні.

Поряд з професійним відбором, особливе значення в профілактиці цих захворювань надається періодичним медичним оглядам, що проводять один раз у кожні 2 роки за участю лікаря-невропатолога, хірурга, гінеколога, терапевта.

Література:

1. Професійні хвороби : [підручник] / В.А. Капустник, І.Ф. Костюк, О.М.

Ігнат'єв та ін. ; за ред. проф. В.А Капустника, проф. І.Ф. Костюк. - 4-е вид., переробл. і допов.- К., :ВСВ «Медицина», 2015.-536 с. + 4 кольор. вкл.

2. Діагностика, лікування і профілактика структурно-функціональних змін кісткової тканини у робітників, що працюють при підвищених вібраційних та статичних навантаженнях: Методичні рекомендації/ ОДМУ. Укладачі: Ігнат'єв О. М., Ярмула К. А. - К., 2006. - 37 с.

3. Ушкова И. Н., Малькова Н. Ю. Профилактика заболеваний опорно-двигательного аппарата при статических, динамических нагрузках на руки и воздействии локальной вибрации // Медицина труда и промышленная экология. - 2004. - № 12. - С. 41-43.

4. Покровский В. И. Современные проблемы экологически и профессионально обусловленных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. - 2003. -№ 1. -С.2-6.

5. Rosenstock L., Cullen M.R. Brodtkin C, Redlich C Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. - 2nd edition. - Saunders, 2004. -1328 p.

References:

1. Occupational diseases: [Manual] / V. A. Kapusnflc etal.. — 4th ed., updated and revised.-Kiyev: Medicine, 2015.-536 p. (Ukr.).

2. Diagnosis, treatment and prophylaxis of structural and functional changes of bone tissue in the workers with higher vibratin and static loads: Methodical guide-lines / Odessa Medical University.- Draftsman: Ignatiev A.M., et al. - Kiyev., 2006. - 37 p. (Ukr.)

3. Ushkova I. N. Prophylaxis of the diseases of locomotor system at static, dymanic loads of hands and arms and influence of local vibration // Med. Labour and Occup. Ecology. - 2004. -№ 12.-P. 41-43 (Rus.).

4. Pokrovsky V. I. Modern problems of ecology and occupation related diseases // Med. Labour and Occup. Ecology. - 2003. -№ 1. - P. 2 - 6 (Rus.).

5. Rosenstock L., Cullen M.R. Brodtkin C, Redlich C Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. - 2nd edition. - Saunders, 2004. -1328 p.

Работа поступила в редакцию 28.11.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

*А. А. Машуков***МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**Одесский национальный медицинский университет
КУ Одесский областной онкологический диспансер

Рак желудка остается актуальной проблемой в мире из-за его высокой распространенности и агрессивности. Стабильно высокая смертность характерна для РЖ, ее уровень занимает третье место в мире как у мужчин так и у женщин, уступая лишь смертности при раке легкого. В мире ежегодно регистрируется 989 000 случаев заболевания РЖ, на которые приходится 738000 смертельных исходов. [1]. РЖ встречается у мужчин в 1,5-2,5 раза чаще, чем у женщин, эта статистика характерна для всех стран мира. [2] РЖ имеет крайне неудовлетворительный прогноз.

РЖ относится к заболеваниям, которые очень часто выявляются на поздней стадии, когда хирургическое лечение, как правило, нецелесообразно. Около 60 % больных на момент постановки диагноза имеют III или IV стадии РЖ. [3] При первичном обращении 2/3 больных во всем мире имеют запущенные формы РЖ, кроме того до 65 % имеют неоперабельную форму РЖ или отдаленные метастазы. Пятилетняя выживаемость составляет 25-27%, в Японии 60 %. [4]. Химиотерапия улучшает среднюю выживаемость больных с неоперабельным и / или метастатическим РЖ. Но на сегодняшний день нет комбинации химиотерапии, чтобы признать ее «золотым стандартом»[5]. В Украине впервые выявленный РЖ у 30-40 % больных в запущенной IV стадии, у 20 % больных проводить оперативное лечение уже невозможно[6].

Ранний РЖ в Японии составляет 50-56 % в общей доле благодаря государственной программе скрининга РЖ, при этом во всех других странах мира этот показатель не превышает 20 %. Однако и в Японии по-прежнему до 80% пациентов, перенесших резекцию, имеют локорегионарные или отдаленные рецидивы.

Выявление раннего РЖ на начальных стадиях позволяет предупредить прогрессирование заболевания, возможно вылечить с помощью радикальной гастрэктомии [7].

Ранняя диагностика позволяет добиться пяти- и десятилетней выживаемости у 90-95 % больных [8].

При РЖ с метастазами в регионарные лимфотические узлы показано хирургическое лечение. При отдаленных метастазах лучшим считается проведение паллиативных операций, позволяющих обеспечить качество жизни.[9].

Современные методы позволяют определить опухоль и степень ее дифференцировки, распространенность, размер опухоли, морфологические параметры и глубину прорастания новообразования, степень инвазии, локализация образования, гистологический тип [10]. Но спрогнозировать клиническое течение, возможность излечения, исхода выбранного лечения, просчитать показатель выживаемости на сегодняшний день до конца не возможно. Требуется дальнейшее изучение прогностических и диагностических возможностей биологических онкомаркеров РЖ [11].

Исследование взаимосвязи выраженности тех или иных гистологических и иммуногистохимических маркеров до сих пор носит в значительной степени умозрительный, теоретизированный характер, оставаясь «кабинетной наукой». Его клиническое значение раскрывается в основном при прогнозировании химиотерапии или

скрининга. Значимая экспрессия her2/new – назначение трастузумаба, лапатиниба [12]; мутированный ген EGRF – назначение эрлотиниба, gefитиниба, афатиниба; транслокации EML4-ALK – кризотиниба; транслокации BCR-ABL – иматиниба; «дикий» тип генов тирозинных киназ K-RAS и N-RAS – предикторы эффективности терапии цетуксимабом и панитумумабом [13], серин-треониновой киназы B-RAFwt – вемурафенибом; наличие мутации генов CDH-1, BRCA-1, MLH1 [14], MLH3, MSH-2, MSH-6, PMS-1 – аутосомно-доминантное наследование предрасположенности к раннему РЖ и т.д. В процессе разработки находятся новые терапевтические «мишени»: ингибиторы ЦОГ-2 (имеются сообщения об эффективности аспирина при мутированном PIK3CA[15]), металлопротеиназы [16], теломераза, фарнезилтрансфераза [17].

ЦОГ-2 (COX-2), наряду с VEGFR-3 (VEGF-C) считается фактором прогноза при раке желудка [18]. Имеется целый ряд сообщений о прогностической роли маркера HER-2 при РЖ [19, 20, 21, 22].

Экспрессия ERCC1 упоминается как предиктор чувствительности к оксалиплатину [23] при раке желудка.

Уровень информационной РНК (mRNA – messenger RNA) гена BRCA-1 при раке желудка в клинических исследованиях имел негативную корреляцию по отношению к чувствительности РЖ к цисплатину и положительную – по отношению к чувствительности к таксанам. Имеется описанный в литературе случай успешного излечения BRCA-1 положительного метастатического РЖ с поражением печени доцетакселом [24], см. рис. 1.

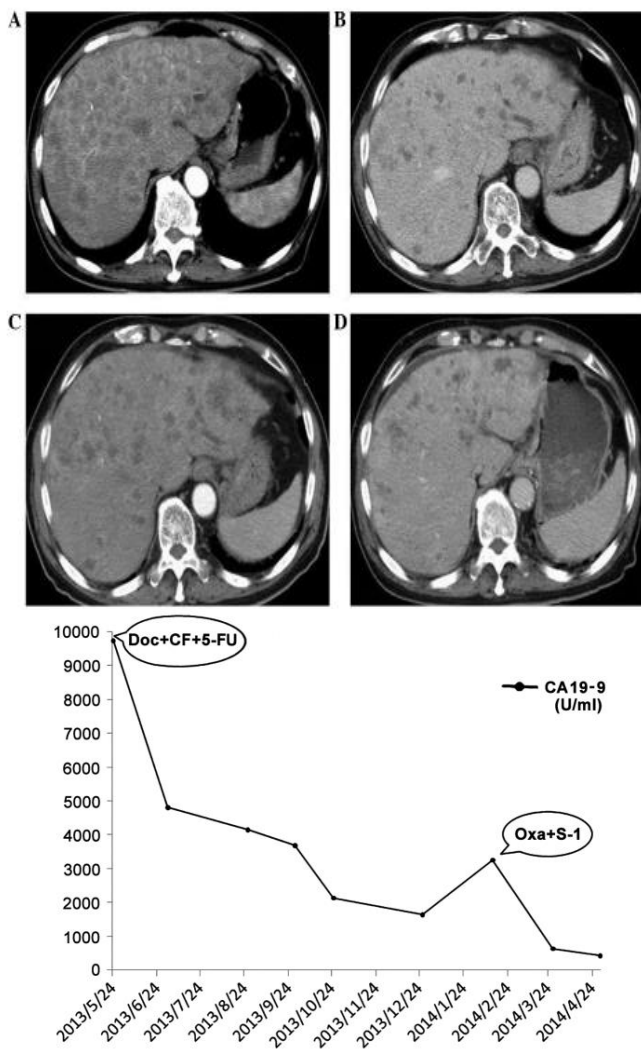


Рис. 1. Полная клиничко-инструментальная регрессия у больного с BRCA-1 положительного метастатического РЖ с поражением печени на фоне терапии доцетакселом.

Jong Gwang Kim [25] описывает следующие молекулы-мишени, актуальные при распространенном РЖ (2013 год):

1. Моноклональные антитела к рецептору EGFR (cetuximab/panitumumab).
2. Ингибиторы тирозиновой киназы EGFR (erlotinib/gefitinib).
3. Моноклональные антитела к рецептору Anti-HER-2 mAbs (trastuzumab).
4. Ингибиторы тирозиновой киназы HER-2 TKI (lapatinib)
5. Моноклональные антитела к фактору роста Anti-VEGF (bevacizumab).
6. Моноклональные антитела к рецептору Anti-VEGFR (ramucirumab).
7. Ингибиторы тирозиновой киназы рецептора VEGFR (sunitinib / sorafenib / cediranib / apatinib).
8. Everolimus – ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin), Akt pathway.
9. Onartuzumab – моноклональные антитела к hepatocyte growth factor receptor (HGFR), кодируемому онкогеном c-Met.

И некоторые другие молекулы, еще находящиеся на этапе клинических испытаний. Продолжается мультицентровое исследование KEYNOTE-012 (1b фаза), посвященное перспективности иммунотерапии пембролизумабом у больных распространенным PD-L1+ РЖ [26].

Генетическое тестирование для индивидуализации программы скрининга здоровых людей, - хотя и достаточно дорогостоящее, - делается всего однократно за весь период жизни (полноэкзомное секвенирование). Популяция же опухолевых клеток неоднородна, имеются субпопуляции клеток в различных стадиях клеточного цикла, с различной чувствительностью к химиотерапевтическим режимам [27]. Различия между хемонаивными и предлеченными раками (формирование лекарственной устойчивости) мотивируют к получению повторных биопсий и стимулируют постепенное внедрение иммуногистохимического исследования не только удаленных операционных препаратов, но и биоптатов опухолей [28], в т.ч. при раке желудка.

Введение в клиническую практику молекулярной классификации рака желудка [29], наподобие той, которая ныне широко используется при раке молочной железы, делает это направление поиска актуальным.

The Cancer Genome Atlas Research Network предлагает молекулярную классификацию РЖ: 1. опухоли положительные на вирус Эпштейна-Барра, которые отображают текущие мутации PIK3CA, крайней гиперметилированием ДНК и амплификации JAK2, CD274 (также известный как PD-L1) и PDCD1LG2 (также известный как PD-L2) - (9%); 2. микросателлитные нестабильные опухоли, которые показывают повышенную частоту мутаций, в том числе мутаций генов, кодирующих онкогенные белки - 22%; 3. genomically стабильные опухоли, которые характерны для диффузного гистологического варианта и мутаций RHOA или слияния с участием Po-семейных ГТФ активации белков - 20% 4. опухоли с хромосомной нестабильностью, которые показывают заметное фокусное усиление рецепторов тирозинкиназ. - 50%. Идентификация этих подтипов обеспечивает дорожную карту для стратификации и испытаний таргетной терапии пациента. (Atlas Research Network, 2014).

Итак, генетическая классификация рака желудка включает четыре разновидности опухолей [30, 31]:

1. Генетически стабильный рак.
2. Микросателлитно-нестабильный.
3. Хромосомно-нестабильный рак желудка.
4. Эпштейн-Барр вирус-ассоциированный РЖ.

Например, при т.н. хромосомно-нестабильном раке желудка (CIN) наблюдается амплификация гена TP53 (короткое плечо 17 хромосомы) и онкогена her2/new (длинное плечо 17 хромосомы) – соответственно при иммуногистохимическом исследовании будут экспрессированы белки p53 и erbB2 (CD 340), см. рисунки №2 и №3. Chromosome instable gastric cancer (CIN) составляет примерно 50% всех злокачественных эпителиальных опухолей желудка, поэтому исследование этих двух маркеров представлялось эффективным.

Три других генетических формы РЖ представлены микросателлитно нестабильным раком (MSI) [32, 33]; генетически стабильным раком («рак Наполеона» [34] – CDH-1 индуцированный, белковый продукт E-кадгерин) или как его еще называют

«кадхериновым» РЖ; и Эпштейн-Барр (EBV) вирус-индуцированным раком желудка [35, 36], в котором наблюдается экспрессия гена из другого сигнального каскада эпидермального рецептора EGRF, - PI3K или PIK3CA, - фосфоинозитол-3-киназы.

Наиболее часто наблюдаемой мутацией при микросателлитно нестабильном РЖ является т.н. «умолкание» (silencing) главного гена репарации ДНК – MLH1. Выключение других генов репарации – MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 (хотя, строго говоря, все гены-супрессоры считаются генами репарации, например BRCA) наблюдается реже.

При CIN чаще имеет место интестинальная форма РЖ по классификации Лорена, при GS (генетически стабильный, кадхериновый вариант) – диффузный тип РЖ. Считается, что именно из-за дефицита или дефектности «межклеточного цемента» E-кадгерина при диффузном РЖ раньше наступает гематогенная диссеминация. MSI связан с гиперметилированием [37] наиболее активных участков ДНК – CpG-островков (участков, где цитозин предшествует гуанину). Имеются отдельные сообщения о большей чувствительности этой генетической категории к химиотерапии иринотеканом. EBV-рак наиболее часто поражает антральный отдел желудка.

Генетический анализ MSI является единственным, который как представляется, может быть использованным в качестве хирургического фактора прогноза, т.к. классическая химиотерапия, особенно у пожилых пациентов, в случае MSI не перспективна [38]. Данный вид опухолей проявляют выраженную локальную иммуносупрессивную активность [39, 40]. Поэтому, как и EBV-РЖ, MSI-РЖ считается перспективным для назначения новых иммунологических препаратов (PD-L1/ PD-L2: ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) [41].

Уже доступны моноклональные антитела для более широкого исследования микросателлитной нестабильности при РЖ [42]:

- Mismatch Repair Protein (MLH1) – антитела ES05
- Mismatch Repair Protein (MSH2) – антитела 25D12
- Mismatch Repair Protein (MSH6) – антитела PU29
- Mismatch Repair Protein (PMS2) – антитела M0R4G.

В частности Е. Н. Имянитов так комментирует важность анализа MSI для химиотерапии и его особенную значимость для хирургической онкологии:

1. Большинство микросателлитных - нестабильных карцином (MSI-H KPP, РЖ, РЭ входят в синдром Линча) являются спорадическими. [43, 44].

2. Наследственный колоректальный рак (KPP) поражают относительно молодых субъектов, спорадические же случаи MSI-H (H – high, высокий уровень нестабильности) накапливаются у пациентов пожилого возраста. Наследственные раки возникают из-за мутационной инактивации MLH1, MSH2, PMS2 или MSH6; спорадические опухоли MSI-H обычно возникают в результате метилирования промотора гена MLH1, который может быть следствием широко распространенных нарушений эпигенетической регуляции ("methylator фенотипа"). По неизвестной причине, BRAF мутации происходят только в спорадических, но не в наследственных MSI-H опухолях [45].

3. Хотя MSI-H опухоли низкодифференцированы, они, как правило, характеризуются благоприятным течением заболевания. В частности, MSI-H опухоли демонстрируют относительно низкую частоту рецидивов после хирургического вмешательства [46, 47]; в соответствии с этим, только 4% местно-распространенных KPP имеют MSI-H фенотип [48, 49]. В результате, случаи MSI-H исключительно редки в исследованиях, связанных с метастатическим раком, поэтому прямая клиническая оценка их химиочувствительности является весьма сложным. Большинство данных ответа на лечение для случаев MSI-H является производным от адьювантной терапии, где надежная дифференцировка между прогнозируемой и прогностической значимостью данного параметра не всегда возможна.

4. Чувствительность MMR-дефицитных клеток к различным противоопухолевым препаратам является предметом многочисленных лабораторных исследований. Важно иметь в виду, что естественные раковые клетки с MSI-H имеют исключительно высокую частоту мутаций и, следовательно, накапливается значительное количество "вторичных" генетических поражений; в зависимости от спектра генов-мишеней, эти вторичные повреждения могут существенно изменить ответ на терапию [50]. Кроме того, инактивация различных MMR генов, например, MSH2 и MLH1, может привести к различным моделям химиочувствительности [51].

5. Большинство доклинических исследований указывают на резистентность MSI-H клеток к 5-фторурацилу (5-FU) [48, 52]. MSI-H статус также ассоциируется с низкой чувствительностью к цисплатину, карбоплатину, 6-тиогуанину, однако эти соединения в любом случае не используются для лечения KPP [48, 51-53]. В то время как MMR-дефицитность связана с нечувствительностью к цисплатину [54, 55, 56] и карбоплатину, препарату третьего поколения оксалиплатину. Результаты нескольких исследований показали специфическую чувствительность MSI-H клеток к иринотекану; было показано, что ответ на топоизомеразу I может быть опосредован наличием вторичных мутаций в генах MRE11 и Rad50 [53]. Метотрексат является селективным ингибитором MSH2-дефицитных клеток; MLH1-дефектные клетки не показали специфическую чувствительность к этому соединению [57, 51].

6. Существует консенсус в литературе, что у пациентов MSI-H не пользуются 5-фторурацил в основе адьювантной терапии [58]. Некоторые сообщения предполагают даже худший результат по сравнению с пролеченными пациентами; ПХТ может поставить под угрозу естественный иммунный ответ на MSI-H клеток [48, 59, 60]. Адьювантная химиотерапия пациентов с наследственными случаями KPP также продемонстрировала отсутствие выгоды от 5-фторурацила [61]. Учитывая улучшенный прогноз MSI-H опухолей, по общему мнению, адьювантная терапия должна быть опущена для MSI-H KPP [48, 62, 63]. Комбинация 5-фторурацила с оксалиплатином была недавно включена в руководящие принципы для адьювантной терапии III стадии KPP; так как только несколько MSI-H пациентов в настоящее время доступны, то пока невозможно сделать выводы из существующих наборов данных [64, 65]. Опыты с иринотеканом не квалифицировали этот препарат для использования в адьювантной терапии; Однако, анализ подгруппы пациентов с MSI-H показал, что эта специфическая категория пациентов могут получить выгоду от добавления иринотекана к фторурацилу и лейковорину [66].

7. Данные об использовании химиотерапии для распространенных MSI-H раков ограничены несколькими небольшими исследованиями. Лян и др. [67] и Brueckl и др. [68] сообщили об улучшении отклика микросателлитно нестабильного KPP к 5-фторурацилу. Существует противоречивая информация относительно роли статуса MSI в определении ответа на комбинацию терапии 5-фторурацилом и оксалиплатином [69-71]. Несколько докладов продемонстрировали большую частоту отклика MSI-H для иринотекана [72-74], хотя это утверждение было оспорено недавнем исследовании Ким и др. [75].

Учитывая вышесказанное, MSI-H раки соответствуют достаточно нередкой клинической ситуации, выражаемой словами: «как при таких размерах опухоли до сих пор нет отдаленных метастазов?» (в противоположность, например, когда метастазы множественные, а первичной опухоли не удается найти вообще). При этом гистологически такие раки имеют наихудшие показатели агрессивности гистологии. Они низкодифференцированные, Inf γ микроскопической опухолевой инфильтрации, прорастают в окружающие структуры и могут иметь *множественные* метастазы в регионарные лимфоузлы. При этом, после их удаления, как уже было неоднократно сказано, процент рецидива достаточно низкий.

Еще одной, выявленной недавно, генетической особенностью РЖ является принадлежность части больных (не более 5%) к т.н. «синдрому Анжелины Джоли» [76]: наследственно передаваемой мутации одного из аллелей гена BRCA-1. Другими заболеваниями, относящимся к этому синдрому, является рак молочной железы и рак яичников. Делеция оставшегося здорового аллеля (LOH – loss of heterosigosity, потеря гетерозиготности) ведет ко второму виду наследственного РЖ (первый – CDH1-ассоциированный). Т.к. все наследственные раки относятся к доминантно наследуемым, данная мутация проявляется в относительно раннем возрасте (до 50 лет).

Также, как и для BRCA-ассоциируемого рака молочной железы, наличие амплификации этого гена при РЖ означает резистентность к химиотерапевтическим режимам на основе таксанов [77] и антрациклинов и *чувствительности* к митомицину С [78], цисплатину и PARP-ингибиторам (поли-АДФ-рибоза-полимераза ингибиторы: парибы [79]), перспективность иммунотерапии [80]. Her-2neu позиционируется не только как фактор чувствительности к терапии трастузумабом, но и чувствительности терапии эпирубицином, доксорубицином [81], липосомальным доксорубицином.

Все выше сказанное означает перспективность этого направления для анализа даже

не в лабораторных, а полевых, клинических условиях.

Иммуногистохимические исследования выполнялись для оценки степени экспрессии белковых продуктов p53, VEGFR-3, Ki67 [82], Her2/new (рисунок №4 и №5). Одним из самых важных фактов об экспрессии Her2/new при раке желудка является более мягкий подход для признания маркера положительным, по сравнению с раком молочной железы [83]. В нашем исследовании маркер «++» считался положительным. В то время как для рака молочной железы необходимым является критерий «+++».

Ki67 – ядерный антиген, окраска антителами на который имеется в случае наличия клеток, находящихся в пролиферативной фазе клеточного цикла (G1, S, G2, M). Он также считается митотическим индексом. Renault-Llorca установили [84], что больные, опухоли которых экспрессируют Ki67 больше, чем у 50% клеток, имеют значительный развития рецидива заболевания (не местного, а именно клинического рецидива). Экспрессию Ki67 в исследовании связывали с чувствительностью к химиотерапии доцетакселом [84]. В нашем исследовании положительным считалась экспрессия у более 30% клеток. Использованный реактив – моноклональные антитела MIB-1.

VEGFR-3 и его росткового фактора VEGF-C ассоциирован с очень плохим прогнозом при раке желудка [85]. Наконец, VEGFR-3 является не обычным маркером того дефектного неоангиогенеза, который происходит в опухоли (образование сосудов без перicyтов, только эндотелиоциты). VEGFR, также как и Ki67 не может быть использован в качестве фактора прогноза терапии: назначение бевацизумаба не требует выполнение данного анализа [86]. VEGFR-3 (VEGF-C) является фактором, который может быть использован для анализа процесса образования новых лимфатических сосудов в самой опухоли и вокруг нее – т.к. называемого лимфангиогенеза [87, 88]. В нормальной ситуации VEGFR3 экспрессируется эндотелием ранних эмбрионов.

Перспективным, но не включенным в наше исследование, маркером является Her1 или, как его называют сегодня EGFR. Мы имеем одно наблюдение РЖ с мутацией данного гена и экспрессией соответствующего белкового продукта.

Патогенез РЖ отличается своей многоступенчатостью и разнообразием генетических патологий – мутациях в генах, геномах и хромосомах, эпигеномное ремодулирование хромосом.

Канцерогенез кишечного и диффузного типов РЖ по молекулярно-генетическим показателям имеет отличия. Для интестинального РЖ характерна мутация p53, уменьшение экспрессии p27, процесс малигнции от предракового состояния до развития интестинального РЖ включает экспрессию циклина E и мутацию c-met гена, амплификация Her2. При диффузном РЖ наблюдаются тоже мутация p53, мутация или потеря E-кадгерина и другие мутации [89].

Агрессивность опухолевого процесса при РЖ в значительной степени определяется состоянием слизистой. На молекулярном уровне за этот процесс отвечают онкогены и мутация генов супрессоров, гиперэкспрессия эпидермального фактора роста (EGFR, HER2), сосудистый фактор роста (VEGFR) [90].

Луд А. Н. исследовал связь молекулярно-биологический маркеров ECRC1, HER 2/new, Ki-67 и клиническое течение РЖ, гистологический тип опухоли, резистентность химиотерапии [91].

Одним из видов хромосомной нестабильности является амплификация гена HER2. Это трансмембранный белок с молекулярной массой 185 kDa и он относится к рецепторам эпидермального фактора роста. При РЖ частота мутации достигает 20 % [92].

Иммуногистохимический анализ белков, участвующих в клеточном цикле, таких как ядерный антиген пролиферирующих клеток и p53, степень их экспрессии является прогностическим в современной онкологии [93].

В регуляции клеточной пролиферации, дифференцирования, апоптоза и ангиогенеза принимает участие ген c-MYC- протоонкоген. Экспрессия c-myc позитивные ядро и экспрессия c-myc позитивные цитоплазмы характерны для аденокарциномы с дифференциацией G3 [94].

Науке известны некоторые прогностические методы оценки риска возникновения осложнений течения РЖ. Но они достаточно неоднозначны. Очевидно, что для более полной картины молекулярно-генетических изменений слизистой желудка при РЖ целесообразно использовать не один маркер, а панель биологических маркеров, отвечающих

за разные этапы канцерогенеза. На сегодняшний день нет абсолютных маркеров, позволяющих определить РЖ, но ценность в уточнении диагноза, дополнительная помощь в выборе оптимального лечения несомненно принадлежит молекулярным маркерам [95].

А.А. Налётов, Т.А. Нелюбова, Ю.В. Солнцева, Н.М. Карпова, [96] 2015 изучали роль рецепторов эпидермального фактора роста, пролиферативной активности, сосудистого эндотелиального фактора роста в механизме канцерогенеза, возможность фармакологической коррекции молекулярных механизмов пролиферативных (гиперпластических) процессов, исследовали связь частоты выявления и определения уровней рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР), антигена Ki-67, мутаций онкогенов с агрессивностью опухолевого процесса прогнозом результатов лечения. Всем больным было проведено хирургическое лечение и полихимиотерапия. Уровень экспрессии антигена Ki-67 в клетках опухоли определяли методом иммуногистохимического анализа сразу после оперативного вмешательства и после проведения лечения, с применением полихимиотерапии по классической схеме. Наибольшее значение Ki-67 отмечено при низкодифференцированных опухолях. Наибольшее значение рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) и сосудистого эндотелиального фактора роста отмечено у больных с низкодифференцированной аденокарциномой с высокими значениями Ki-67, p53, что указывает на агрессивный и метастатический характер опухоли. Молекулярно-генетический анализ, проведенный после комбинированного лечения, показал существенное снижение значений мутации генов Ki-67, p53, рецепторов эпидермального фактора роста и сосудистого эндотелиального фактора роста. Авторы считают, что мутационный статус по парафиновым образцам опухоли и плазме крови, уровень EGFRs и VEGFRs, индекс пролиферативной активности Ki-67 можно использовать в качестве маркеров для определения эффективности и полноты лечения.

Прогноз пятилетней выживаемости пациентов с РЖ после оперативного лечения в зависимости от гистологического типа опухоли изучал Лазарев А. Ф., Климачев, Зорькин В. Т. и др., 2010. Он исследовал биомолекулярные маркеры Ki-67, PCNA, p53 и уровень ангиогенеза [97].

Уровень экспрессии Ki-67 анализировали, используя поликлональные антитела (MIB 1), уровень PCNA – моноклональные антитела PC 10, а p53 – моноклональные антитела DO 7. При отчетливом ядерном окрашивании клеток (в активных участках без некроза максимального мечения), опухоль считалась «маркер позитивная». Количество внутриопухолевых микрососудов сосудов определяло внутриопухолевую неоваскуляризацию.

В результате исследования авторы пришли к выводу, что при повышении порогового значения Ki-67 более 50 % прогноз пятилетней выживаемости пациентов РЖ после оперативного лечения снижается. При Ki-67 меньше 50 % наблюдался лучший прогноз пятилетней выживаемости, и соответствовал 48,4 %. Экспрессия маркера PCNA, не превышающая 60 %, соответствовала наилучшему прогнозу пятилетней выживаемости, и соответствовал 52,6 %.

В результате исследования авторы отмечают отсутствие связи маркера p53 с прогнозом пятилетней выживаемости. Количество внутриопухолевых микрососудов (ВОМС) может служить прогностическим фактором. При ВОМС меньше трех пятилетняя выживаемость достигает 44 % 10,1, а когда ВОМС уровень пятилетней выживаемости снижается до 29,4 % 7,8.

В исследовании также изучалось сочетание нескольких маркеров. Так, в группе пациентов, имеющих самые низкие показатели послеоперационной выживаемости (при этом опухоль имела большие значения глубины инвазии, присутствовали регионарные метастазы), наблюдалось сразу несколько показателей выше определенного порога, чаще имелось сочетание ВОМС, PCNA и Ki-67, иногда p53. ИМ PCNA наблюдалось в 80 % случаев, Ki-67 в 60 % случаев. В группе пациентов с наивысшими показателями выживаемости, 5 лет и выше, несколько показателей сразу не фиксировались. При этом показатели ИМ PCNA выше порогового значения были в 52 % случаев, а Ki-67 в 29 % случаев.

Зорькин В. Т. [98], 2010 изучали экспрессию биомолекулярных маркеров Her2/new, Ki-67, p53, в аденокарциномах желудка с различной степенью дифференцировки с метастазами в регионарные лимфотические узлы. В результате исследования экспрессия

p53 была достоверно выше в карциноме без метастазов - $64 \pm 6,4\%$, чем в карциномах с метастазами в регионарные узлы - $16 \pm 6,3\%$. При этом наблюдалось возрастание плотности ВОМС, усиление экспрессии Her2/new, увеличение количества раковых клеток, меченных Ki-67, что может в прогнозировании течения заболевания. Чем выше индекс Ki-67 тем ниже значение относительной выживаемости. Лучшая выживаемость $48,4\% \pm 9$ наблюдался при Ki-67 не больше 50%. Когда значение Ki-67 превышает 50% наблюдается снижение 5-летней выживаемости до $21,4\% \pm 7,9$. Маркеры Ki-67 и PCNA коррелируют с выживаемостью при РЖ. Продолжительность жизни в послеоперационный период имеет связь с Ki-67 и PCNA, экспрессия этих маркеров выше в группе с меньшим значением выживаемости. Уровень экспрессии маркеров Ki-67 и PCNA значимо выше в группе с непродолжительным периодом жизни после операции по сравнению с больными с продолжительным периодом послеоперационной жизни.

Базась В.М. [99], изучая 150 историй болезни, исследовал комплекс молекулярных белков, их сочетания при разных фенотипах опухоли, стадиях РЖ. Было отмечено, что при ранних формах РЖ наблюдается экспрессия белка Vcl-2 и молекул межклеточной адгезии. При III и IV стадиях РЖ наблюдается экспрессия p53, Her-2/neu и VEGF. Экспрессия E-кадгерина и α -катенина наблюдается в случаях метастазов в регионарные лимфотические узлы. При экспрессии p53, β -катенина и VEGF – опухоль с метастазами в регионарные лимфотические узлы, но отдаленные метастазы отсутствуют. Когда наблюдается экспрессия Vcl-2 и VEGF, характерно серьезное (T4) поражение слизистой желудка. Экспрессия E-кадгерина и α -катенина при пониженных значениях p53, Vcl-2 и VEGF является благоприятным прогнозом при РЖ.

А.С. Зенюков, Т.Ф. Боровская, И.С. Стилиди, и др., [100] гетерогенность РЖ определяется экспрессией E-cad, MMP-2, MMP-9, p53, EGFR, c-erbB-2, установлены иммуногистохимическими методами. Риск лимфогенного метастазирования зависит от размера опухоли (больше 4 см) и гиперэкспрессии vcat, а риск лимфогенного микрометастазирования от гиперэкспрессии MMP-9 и c-erbB-2. Отсутствие или редукция E-cad, гиперэкспрессия vcat, мембранная экспрессия EGFR, c-erbB-2, p53 указывают на повышенный метастатический статус, понижается уровень общей и безрецидивной выживаемости больных. Лимфогенное метастазирование и глубина инвазии являются независимыми признаками неблагоприятного прогноза.

Прослеженные тенденции как в доступности онкогенетических маркеров, так и в их значимости делают более свежим ощущение перспективы дальнейшего развития онкологической науки. Обилие ежемесячно появляющихся доступных экспериментальных, практических, исследовательских результатов заставляет находиться в обновляющемся потоке медицинской информации. Углубление практической онкологии в генетическую, молекулярную сферу лишь короткое время выглядит отвлеченной от реальностей жизни схоластикой; тут же принося в повседневную клиническую практику новые, еще более эффективные инструменты в борьбе за жизни пациентов. Выход «кабинетной науки» в люди является событием, полезным как для практикующего онколога, так и для пациента.

Литература:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
2. Халилова У. А. Рак желудка / У. А. Халилова, Е. М. Скворцова, В. В. Скворцов // Медицинская сестра. – 2015. – N 1. – С. 12–16.
3. Костюкевич О. И. Ранняя диагностика злокачественных заболеваний желудочно–кишечного тракта / О. И. Костюкевич, Ю. Я. Карагодина // Русский медицинский журнал. – 2011. – N 19. – С. 1213–1216.
4. Технические аспекты лапароскопической дистальной резекции желудка с D2–лимфодиссекцией / К. Суда, В. А. Кащенко, К. Ишикава [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – N 3. – С. 43–57.
5. HER2/neu testing for anti–HER2–based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer / C. Gylmez–Martin, E. Garralda, M. J. Echarri [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2012. – Vol. 65, N 8. – P. 751–757.

6. Левик Е. Н. Прогностическое значение иммуногистохимического маркера HER2/NEU у пациентов, радикально прооперированных по поводу рака желудка IIIA стадии / Е. Н. Левик // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – N 2 (83). – С. 44–46.
7. Douglass H. O. Gastric adenocarcinoma: management of the primary disease / H. O. Douglass, D. R. Nava // *Seminars in Oncology*. – 2002. – Vol. 12. – P. 32–45.
8. Зорькин В. Т. Исследование биомолекулярных маркеров и активности неоангиогенеза при раке желудка: автореф. Дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук // Томск, 2010. – 29 с.
9. Кошель А. П. К вопросу о целесообразности выполнения паллиативных операций при неоперабельном раке желудка / А. П. Кошель, Г. К. Жерлов, Е. Б. Миронова // *Паллиативная медицина и реабилитация*. – 2005. – № 2. – С. 56а–56.
10. Comparison of Prognostic MicroRNA Biomarkers in Blood and Tissues for Gastric Cancer / W. Yan, L. Qian, J. Chen [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 7, N 1. – P. 95–106.
11. Оценка молекулярнобиологических маркеров в лечении больных раком желудка / А. А. Налётов, Т. А. Нелюбова, Ю. В. Солнцева, Н. М. Карпова // *Тюменский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 17, N 3. – С. 25–27.
12. De Silva N., Schulz L., Paterson A., Qain W., Secier M., Godfrey E., Cheow H., O'Donovan M., Lao-Sirieux P., Jobanputra M., Hochhauser D., Fitzgerald R., Ford H. (2015) Molecular effects of Lapatinib in the treatment of HER2 overexpressing oesophago-gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer*. Nov 3;113(9):1305-12. doi: 10.1038/bjc.2015.342. Epub 2015 Oct 20. PMID:26484410.
13. Cidon E.U., Ellis S.G., Inam Y., Adeleke S., Zarif S., Geldart T. (2013) Molecular targeted agents for gastric cancer: a step forward towards personalized therapy. *Cancers (Basel)* 5(1):64–91. doi: 10.3390/cancers5010064.
14. Kawata S., Yashima K., Yamamoto S., Sasaki S., Takeda Y., Hayashi A., Matsumoto K., Kawaguchi K., Harada K., Murawaki Y. (2015) AID (activation-induced cytidine deaminase), p53 and MLH1 expression in early gastric neoplasms and the correlation with the background mucosa. *Oncol Lett*. 10(2):737-743.
15. Liao X., Lochhead P., Nishihara R. et al. (2012) Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation, and Colorectal-Cancer Survival. *N Engl J Med*, 367: 1596-1606.
16. Герштейн Е.С., Ли С.Н., Рябов А.Б. и др. (2009) Сравнительное иммуноферментное исследование матричных металлопротеиназ-2, -7, -9 и их тканевого ингибитора 2 типа в опухолях и плазме крови больных раком желудка. *Бюлл. эксп. биол. мед.*, 148(12): 660-663.
17. Ayril-Kaloustian S., Salaski E.J. (2002) Protein farnesyltransferase inhibitors. *Curr Med Chem.*, 9(10): 1003-1032.
18. Hong-Feng Gou, Xin-Chuan Chen, Jiang Zhu, Ming Jiang, Yu Yang, Dan Cao, and Mei Hou. (2011) Expressions of COX-2 and VEGF-C in gastric cancer: correlations with lymphangiogenesis and prognostic implications. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011; 30(1): 14. PMID: PMC3037339 (полнотекстовая).
19. Ananiev J., Gulubova M., Manolova I., Tchernev G. (2011). Prognostic significance of HER2/neu expression in gastric cancer. Article (PDF Available) in *Wiener klinische Wochenschrift* 123(13-14):450-4.
20. Jørgensen J. T., Hersom M. (2012) HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer* 3:137-144. doi:10.7150/jca.4090 (полнотекстовая).

Список литературы содержит 100 наименований. Полная версия находится в редакции.

Работа поступила в редакцию 28.11.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Tim Carter. **Seafarer medicals: population health or private gain?** - Медицинское обслуживание моряков: здоровье населения или личная выгода? //Int Marit Health.- 2016.- Vol.67, N 1. - P. 1-2

Maria del Carmen, Luis Reinoso-Barbero, et al. **Improving cardiovascular health in Spanish seafarers.** - Улучшение состояния сердечно-сосудистой системы у моряков Испании // Int Marit Health.- 2016.- Vol.67, N 1. - P. 3-8. **Обоснование и цель:** среди населения Испании преобладают такие факторы риска сердечно-сосудистой системы, как избыточный вес, ожирение и повышенное содержание холестерина. Среди испанских моряков подобных исследований данной проблемы крайне мало. Вместе с тем, существуют доказательства риска развития патологии сердечно-сосудистой системы и установлена предсказательная ценность некоторых биомаркеров. **Цель работы:** изучить пригодность внедрения детальных анкет в отношении диеты и измерения некоторых биомаркеров во время предрейсового медицинского осмотра. **Материалы и методы:** моряки, прошедшие медицинскую комиссию в 2011 г. в Мадриде, Испания (n=334). Субъекты с избыточным весом и ожирением получили советы по поводу здорового питания и физической активности. 74 из них находились под наблюдением в 2012 - 2013 г.г. В двух отобранных группах пациентов в 2011 г. были обнаружены гликированный гемоглобин (HbA1c), высоко-сенситивный С-реактивный белок (hs-CRP), тиреотропин (TSH) и микроальбуминурия. **Результаты:** У 207 человек (62%) из обследованных было установлено наличие ожирения и избыточного веса. Среди осмотренных в 2012-2013 г.г. имело место снижение индекса массы тела, уменьшение обхвата талии и снижением уровня общего холестерина. Мы наблюдали наличие фактора риска HbA1c у 60 (35.5%) человек в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистой патологии. **Выводы:** 1. Измерение HbA1c во время медосмотров увеличит возможность раннего выявления риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у моряков. 2. Люди с ожирением и избыточным весом позитивно реагируют на медицинские рекомендации и сумели уменьшить факторы риска, поэтому внедрение детальных анкет по данному вопросу может быть весьма эффективным.

Syed Sarosh Mahdi, Fabio Sibilio, et al. **Dental hygiene habits and oral health status of seafarers.** – Гигиенические привычки и здоровье ротовой полости у моряков // Int Marit Health.- 2016.- Vol.67, N 1.- P. 9-13. **Обоснование:** в данном исследовании проведена оценка привычек и исследовано состояние гигиены ротовой полости у моряков, а также их отношение/понимание значения гигиены ротовой полости (РП) с помощью анкет. **Материалы и методы:** Анкеты для исследования гигиены РП были подготовлены вместе с кратким изложением всех вопросов и разосланы на суда по электронной почте международным радио-медицинским центром. Данный центр представляет собой итальянскую телемедицинскую морскую службу помощи. Сегодня центр представляет помощь огромному количеству моряков по всему миру. Анкеты были розданы на все суда, которые проявили в этом заинтересованность. Исследование проводили с 1 июля по 31 октября 2014 г. В разработке и анализе анкет принимали участие два профессиональных зубных врача. **Результаты:** у моряки имеют место некоторые проблемы со здоровьем зубов вследствие наличия ряда вредных привычек, как-то: курение, потребление алкогольных напитков, и также вследствие низкого уровня знаний о гигиене ротовой полости и отсутствия мотивации. Во время плавания они употребляют пищу, богатую сбраживаемыми углеводами, что приводит к развитию кариеса. **Выводы:** Морякам необходимо предоставлять необходимую информацию, чтобы они могли уделять больше внимания заботе о здоровье РП. Жизнь в море полна сложных ситуаций, стресс - неотъемлемая часть жизни моряка, поэтому важно чтобы они владели полной информацией о гигиене РП и знали о всех преимуществах ее здоровья.

Gabriele Carletti, Paulo Giuliodori, Alessandro Peretti, et al. **An ontology-based consultation system to support medical care on board seagoing vessels.** - Основанная на онтологии система консультаций для поддержания обеспечения медицинской помощи на борту судна // *Int Marit Health.*- 2016.- Vol.67, N 1.- P. 14 - 20. **Обоснование:** Пациентам, находящимся в отдаленных местах, например, на судне, возможно получить медицинскую помощь, связавшись с врачом по телефону. В основном, медицинские знания того, кто отвечает за оказание медицинской помощи на борту судна ограничены, следовательно необходимо чтобы они были точными, а эффективность оказания консультаций следует увеличить. В данной работе приведено описание требований, которые могут помочь усовершенствовать запросы о медицинской помощи, поступающие с судов. Основная цель этой системы: а) максимально стандартизировать дистанционные запросы о медицинской помощи, б) преодолеть языковой барьер и помехи при приеме и передаче сообщений по телефону. **Материалы и методы:** приложение основанное на программном обеспечении извлеченных данных из онтологической базы знаний построенной ad hoc (для данного случая) с использованием редактора Protégé. **Результаты:** По сравнению с системой консультаций по телефону или электронной почте, предложенное устройство является более точным и завершенным, с т. зр. информации, предоставляемой по запросу о помощи. Кроме того, данные, полученные медицинским центром, могут быть быстрее обработаны, т. к. они предоставляются в стандартизированной форме. **Выводы:** описанная система позволяет ответственным за предоставление медицинской помощи на борту отсылать детальные запросы о помощи, включая информацию о симптомах пациента. Возможно, это станет инновационным инструментом дистанционных медицинских консультаций и позволит отдаленному центру оказывать более тщательную и быструю медпомощь.

Paulo Napoleone. **Accidents on board merchant ships. Suggestions based on Centro Internazionale Radio Medico (CIRM) experience.** - Несчастные случаи на борту торговых судов. Предложения, основанные на опыте международного радио-медицинского центра // *Int Marit Health.*- 2016.- Vol.67, N 1.- P. 21- 23. **Обоснование:** это статистическое исследование было проведено, чтобы уточнить частоту несчастных случаев, имевших место на борту. Исследование выполнялось при помощи международного радио-медицинского центра (МРМЦ) на протяжении 2010-2015 г.г. Цель - предложить рекомендации, направленные на предотвращение несчастных случаев на борту. **Материалы и методы:** исследовали истории болезней, зарегистрированные в МРМЦ в 2010-2015 г.г. Подсчитывали общее количество несчастных случаев за год и сравнивали их процентное соотношение с общим количеством обращений за год. **Результаты:** Распространенность несчастных случаев на борту составляла 14.4% - 18.4% от общего количества обращений в МРМЦ за год, при этом имеет место тенденция к их увеличению. Самыми распространенными травмами на борту, по поводу которых поступали обращения в МРМЦ, были ушибы и раны. Значителен процент обращений касался ожогов и травм глаз. Политравмы и травмы головы являлись наиболее частыми причинами смерти на борту. **Выводы:** Полная информация о частоте и виде несчастных случаев, а также их меторасположении на теле, представляет собой основу для развития стратегий по их предотвращению.

Karin Westlund, Stig Attvall, et al. **Telemedical Maritime Assistance Service (TMAS) to Swedish merchant and passengers ships 1997-2012.** - Деятельность телемедицинской службы помощи шведским торговым и пассажирским судам за 1997-2012 г.г. // *Int Marit Health.* - 2016.- Vol.67, № 1.- P. 24-30. Телемедицинская служба помощи морякам и пассажирам является важной и даже решающей для оптимизации лечения на борту судов. **Цель исследования** - проанализировать и сравнить данные консультаций и данные, полученные после эвакуации с торговых и пассажирских судов для возможного улучшения медицинских исходов. **Материалы и методы:** Изучались данные моряков и пассажиров за 1997, 2002 и 2007 со шведских кораблей и данные за 2007, 2009, 2011 и 2012 г. г. шведского медицинского радиоцентра. Симптомы и болезни были классифицированы в соответствии с Международной классификацией первичной помощи (ICPC-2). Было проанализировано распределение симптомов, несчастных случаев и заболеваний, а также лечение/ принятые меры, эвакуации и формы коммуникации. **Результаты:**

проанализированы 1095 контактов моряков и 651 пассажира со шведских судов. Количество эвакуаций моряков постепенно уменьшалось - с 18% в 1997 до 14% в 2007, 39,5% пациентов - пассажиров были эвакуированы в основном с помощью вертолетов и 70 пациентов забрала скорая помощь с причала. Из проанализированных контактов несчастные случаи составляли 20% среди моряков и 25% среди пассажиров. Эвакуированные пассажиры, в основном, подразделялись на группы с такими диагнозами как «неопределенные», с проблемами пищеварительной системы, кардиологическими проблемами, нарушениями опорно-двигательной системы и неврологической симптоматикой. Отмечается увеличение использования электронной почты и спутникового телефона и значительное уменьшение использования факса и ОВЧ - устройств. **Выводы:** различий в причинах, вызвавших обращение в центр, не было установлено на протяжении нескольких лет. За это время уменьшилось количество эвакуаций моряков, но доля эвакуированных пассажиров не изменилась (39%). Во избежание эвакуаций необходимо проанализировать обстоятельства и причины, их вызвавшие. Стандартные формы и цифровые изображения документации могут облегчить обмен знаниями и дальнейшие исследования.

Krzysztof Korzeniewski, Dariusz Juszczak, et al. **Zika – another threat on the epidemiological map of the world.** - Zika – очередная угроза на эпидемиологической карте мире. // *Int Marit Health.* - 2016.- Vol.67, № 1:- P. 31-37. Лихорадка Зика - это острое инфекционное заболевание, вызванное вирусом Зика семейства *Flaviviridae* и рода *Flavivirus*. Она передается через укусы комаров рода *Aedes*, а также половым путем, в результате переливание крови, и от матери к плоду (впоследствии вызывая микроцефалию новорождённых). Лихорадка Зика впервые была обнаружена в 1947 году у обезьяны, пойманной в Уганде. В 1954 году в Нигерии был зарегистрирован первый случай появления вируса у человека. До 2017 года были всемирно признаны лишь 14 случаев. Но в 2007 году на о-вах Микронезии возникла большая эпидемия, когда пострадало приблизительно 5 000 человек. Через некоторое время, между 2013 и 2015 г.г. вспышка заболевания распространилась на островах Тихого океана: в Полинезии, Новой Каледонии, островах Кука, остров Пасхи и Соломоновы острова. А в 2015 году лихорадка распространилась в Бразилии и более, чем в 20 других странах Южной и Центральной Америки. К маю 2016 года было зарегистрировано 1,6 млн. случаев заболевания у коренных жителей, из которых 1,5 млн - в Бразилии. В среднем, в 80% случаев лихорадка Зика протекает без каких-либо симптомов. Лихорадка, макулопапулезная сыпь, боль в мышцах и суставах, конъюнктивит - наиболее распространенные симптомы болезни. Поставить диагноз можно на основании клинических признаков (необходимо отличать их от лихорадки Денге и Чикунгунья). Распознать вирус возможно с помощью ПЦР у пациентов с острой формой болезни, путем выявления конкретных антител иммуноглобулина М и G. Сегодня не существует эффективного противовирусного лечения или эффективной вакцины против лихорадки Зика (в случаи заражения применяется только симптоматическое лечение). В связи с проведением в Бразилии летних Олимпийских игр борьба против лихорадки Зика приняла значительный масштаб.

Anna Kuna, Agnieszka Wroczynska, et al. **A case of acalculous cholecystitis in the course of dengue fever in a traveler returned from Brazil.** - Случай бескаменного холецистита во время лихорадки Денге у путешественника, вернувшегося из Бразилии // *Int Marit Health.* - 2016. -Vol.67.- N 1.- С. 38 – 41. **Обоснование.** Денге является второй, после малярии, причиной лихорадок у путешественников, возвращающихся из тропиков. Инфекция может протекать бессимптомно, но может проявляться лихорадкой, или, в некоторых случаях, геморрагиями и шоком. **Материалы и методы:** 58-летняя женщина после возвращения из турпоездки в Бразилию обратилась в университетский центр тропической медицины в Гдыне с температурой до 39 °С и недомоганием. Она проживала в Южной Америке долгое время, затем, за три года до госпитализации переехала в Европу. Во время врачебного осмотра выявили лихорадку, сухость слизистых, умеренную гипотонию и тахикардию. Лабораторные исследования выявили лейкопению, тромбоцитопению и повышенные трансаминазы. На второй день после госпитализации пациентка сообщила о боли в эпигастрии, была выявлена болезненность живота и

макулёзная сыпь на туловище и бедрах. Ультразвуковое исследование показало увеличение желчного пузыря с утолщением стенок и наличием гипоехогенного участка вокруг него, расширенный общий желчный проток, наличие свободной жидкости в брюшной полости. Через 24 часа была выполнена диагностическая лапаротомия из-за непрерывной сильной абдоминальной боли и высокой температуры. В ходе операции заметили увеличение лимфатических узлов, но без симптомов патологии со стороны желчного пузыря. Послеоперационный курс лечения был не сложным. Иммунохроматографический анализ позволил выявить лихорадку Денге. **Результаты:** Был диагностирован бескаменный холецистит. Типичные симптомы, имевшие место в данном конкретном случае, включали боль в правом подреберье, жар, положительный симптом Мерфи и нарушение функций печени. Обычно холецистэктомия не является необходимой во время лихорадки Денге в связи с высоким риском кровопотери. **Выводы:** Данный случай указывает на возможное возникновение бескаменного холецистита у пациентов с болью в животе, посетивших районы, эндемичные по лихорадке Денге.

Jacqueline Smith, Steve Trowsdale, et al . **HIV/AIDS, health and well - being study among International Transport Workers' Federation (ITF) seafarer affiliates.** - Исследование ВИЧ/СПИД, здоровья и благополучия среди работников морских филиалов ITF // Int Marit Health.- 2016. - Vol.67. - № 1. – С. 42 – 50. **Обоснование.** Работники транспорта обычно больше подвержены риску быть инфицированными ВИЧ. ITF провела исследование взглядов и нужд филиалов морского сектора, чтобы улучшить понимание проблем со здоровьем, включающем в себя не только ВИЧ/СПИД, и также чтобы подготовить соответствующие ответы. **Материалы и методы:** Международная транспортная федерация провела два опроса. Первый был проведен с помощью анкеты, разосланной всем морским филиалам (МТО) чтобы установить, какие проблемы со здоровьем вызывают наибольшее беспокойство, включая влияние ВИЧ/СПИД, и также, чтобы оценить действующие программы, осуществляемые профсоюзами. Второй опрос включал определение уровня знаний, поведения и отношения к здоровью, благополучию и наличию СПИДа среди членов морских филиалов. Этот опрос осуществлялся с помощью анонимных, конфиденциальных анкет в четырех странах разных регионов и также с помощью онлайн анкет через Survey Monkey. **Результаты:** Анализ ответов первого опроса были получены от 35 союзов 30 стран, включая Индию, Индонезию, Мьянму Филиппины, Турцию, Украину и страны бенефициарной собственности, такие как, Германия, Италия, и Южная Корея. Среди проблем со здоровьем, которые беспокоят моряков были ВИЧ/СПИД и другие болезни, передающаяся половым путем, затем употребления алкоголя, контроль веса и психическое здоровье. Все участники анкетирования отметили, что будут рады поддержке МТО в начинании и укреплении программы по изучению общего состояния здоровья, и также ВИЧ-инфицированных. Ответы на второй опрос были получены от 615 моряков. От половины до трех четвертей отметили, что их беспокоит их вес, недостаток упражнений и употребление алкоголя; более половины отметили наличие депрессии время от времени. В таких областях, как передача и предотвращение ВИЧ, отношение кВИЧ-инфицированным (высокий уровень презрения), были серьезные провалы в знаниях. **Выводы:** Некоторые проблемы со здоровьем и информационные пробелы остаются нерешенными на борту. Особенно это касается психического здоровья, и в настоящее время существует насущная необходимость их решения. Моряки полагают, что судходные кампании должны обеспечивать программы по здравоохранению, а также располагать информацией о здоровье и медобслуживании работников. МТО играет важную роль поддерживая профсоюзы в их деятельности и обеспечении технического и стратегического управления.

Jorgen Riis Jepsen, Luisa Canais, et al. **International Maritime Health Association (IMHA) – expanding participation, coverage and service.** - Международная ассоциация охраны здоровья на море (МАОЗМ) - расширение участия, покрытие и обслуживания // Int Marit Health. - 2016.- Vol.67.- №1.- С. 51 – 53.

Richard Pougnet, et al. **Is there any gambling disorder among mariners?** - Есть ли проблемы с азартными играми у моряков? //Int Marit Health. - 2016. - Vol.67. - N 1.- С. 54 – 55

Francesco Amenta. **The Centro Internazionale Radio Medico Symposium “The Way Forward of Maritime Telemedicine”.** – Симпозиум, проведенный международным радиомедицинским центром «Дальнейшее развитие морской телемедицины» //Int Marit Health. – 2016.- Vol.67.- N 1.- С. 56

Перевод: К. Гармидер

On 19 December 2016, the European Commission adopted the first version of the European List of ship recycling facilities. The first 18 shipyards included in the List are all located in the EU. They fulfil the strict requirements for inclusion in the List and as a result will have exclusive access to the recycling of ships flying the flags of Member States of the Union. The European Commission has also received applications from yards located in third countries. The applications are being thoroughly reviewed and site inspections will be conducted to check their credentials. The Commission will decide in 2017 on their inclusion in the List.

Background

According to the EC, worldwide, around 1000 large end-of-life ships are dismantled every year to recycle the steel and equipment. Most of this ship recycling takes place in South Asia, often on tidal beaches and under dangerous conditions which lead to health risks and extensive pollution of coastal areas. In fact, old ships contain many hazardous materials including asbestos, polychlorinated biphenyls (PCBs), tributyl tin and large quantities of oils and oil sludge.

Global action

The Hong Kong International Convention for the Safe and Environmental Sound Recycling of Ships (HKC) was adopted on 15 May 2009 by an IMO Diplomatic Conference. This Convention covers the design, construction, operation and preparation of ships so as to facilitate a sustainable ship recycling without compromising the safety and operational efficiency of ships. It also regulates the establishment of an appropriate enforcement mechanism for ship recycling, incorporating certification and reporting requirements. From 2011, the IMO developed several Guidelines to assist the States Parties in the early implementation of the Convention's technical standards.

EU approval

Apart from holding a licence in their respective country, facilities intending to become EU-listed have to provide a certificate from an independent verifier with expertise in the ship recycling sector and have to accept additional audits if deemed necessary by the European Commission.

In order to be approved, ship recycling facilities need to show that they meet both the strict requirements of the EU Ship Recycling Regulation regarding infrastructure and procedures, for instance those meant to guarantee the containment of all hazardous substances and their safe removal as well as safe conditions for the workers.

Beyond the structures necessary within the yard, the approval of a facilities also depends on proper downstream waste management as well as the guarantee of all core labour rights –both broadly equivalent to European standards.

**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
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
Мацегора Н. А., Бабурина О. А. ЧИ ПОДОЛАЄМО МИ ТУБЕРКУЛЬОЗ? 3	Matsegora N. A., Baburina O. A. WILL WE BREAK THE BACK OF TUBERCULOSIS? 3
Талалаєв К. О. ВІД ЛІКУВАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ ДО ПРЕДИКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ. ОЗНАКИ РОЗВОРОТУ ТРЕНДУ 7	Talalayev K. O. FROM MEDICAL CARE TO PREDICTIVE MEDICINE. THE SIGNS OF A REVERSAL TREND 7
Диев Е. В. К ВОПРОСУ ОБЪЕКТИВНОГО УСТАНОВЛЕНИЯ НОРМ ТРУДА СТОМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ И КОРРЕКЦИИ ГРАНИЦ «КРАСНО-БЕЛОЙ ЭСТЕТИКИ» ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ 11	Diev E. V. ABOUT THE OBJECTIVE SETTING OF THE DENTIST-ORTHOPEDIST LABOR STANDARDS IN THE FORMATION AND CORRECTION OF THE "RED-WHITE AESTHETICS" BORDERS IN DENTAL IMPLANTATION 11
КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
Куринная Е. Г. ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ОЖИРЕНИЕМ 17	Kurinnaya Ye. G. THE RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATION MARKERS AND LIPID METABOLISM PARAMETERS IN PATIENTS WITH NAFLD AND OBESITY 17
Кондратиук К. Л., Сон А. С. ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ В ХВОРИХ ЗІ СПОНТАННИМ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИМ КРОВОВИЛИВОМ У МОЗОЧОК У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ...23	Kondratiuk K. L., Son A. S. PROGNOSTIC VALUE OF SOME INDICATORS OF HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE SPONTANEOUS CEREBELLAR HEMORRHAGE 23
Задорожний О. А., Рожковська Н. М. ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ, ОБТЯЖЕНИМ ЗАЛІЗОДЕФИЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ 30	Zadorozhniy A. A., Rozhkovskaya N. M. WAYS TO REDUCE THE OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS, HOBbled BY IRON-DEFICIENCY ANEMIA 30
Дубинина А. Н. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МИТОКСАНТРОНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ГОРМОНАЛЬНО-НАИВНЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ 35	Dubinina A. N. SIDE EFFECTS AND TOXICITY OF COMBINED CHEMOTHERAPY ON THE GROUND OF MITOXANTRONE IN PATIENTS WITH METASTATIC HORMONE-NAIVE PROSTATE CANCER 35

Аймедов К. В., Стаханов К. О. ПРОБЛЕМИ СІМЕЙНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ	41	Aymedov K., Stakhanov K. FAMILY FUNCTIONING OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS	41
Запровальна О. Є. РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ	48	Zaprovalna O. E. THE RESISTANCE TO ANTIPLATELET THERAPY AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION AT DESTABILIZATION OF CORONARY HEART DISEASE	48
Майсара Абдельрахман ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРОК З ПАРАПЕЛЬВИКАЛЬНИМИ КІСТАМИ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ	54	Maysara A. FUNCTIONAL AND HEMODYNAMIC PECULIARITIES OF KIDNEYS WITH PARAPELVICAL CYSTS AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICAL SIGNS OF DISEASE	54
Баскина В. В. ВНЕДРЕНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВ- ЛЕННЫХ НА СЕМЬЮ, В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ	65	Baskina V. V. IMPLEMENTATION OF MEASURES AIMED AT FAMILIES, WITHIN THE PROGRAM OF PSYCHOSOCIAL SUPPORT OF WOMEN WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE	65
Пастушина А. І., Пленова О. М. ВПЛИВ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ НА РИЗИК РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ	74	Pastushnaya A. I., Plenova O. M. INFLUENCE OF MICROALBUMINURIA AT THE RISK OF COMPLICATIONS DEVELOPMENT IN HYPERTENSIVE PATIENTS	74
Головатюк К. П. ІНТЕРЛЕЙКІН-17 (ІЛ-17) І ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ІЛ-17А ТА ІЛ-17F В ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ, ЯКА НАСТАЛА В ЦИКЛАХ ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО, У ЖІНОК ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ	80	Golovatyuk K. P. INTERLEUKIN-17 (IL-17) AND POLYMORPHISM OF IL-17A AND IL-17F GENES IN RECURRENT PREGNANCY LOSS, CAME IN VITRO FERTILIZATION CYCLE IN WOMEN ODESSA REGION	80
Ишук В. В. СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЭНДО- КРИННОГО СИНДРОМА ПРИ ГИПОКОРТИЦИЗМЕ	85	Ischuk V. V. STRUCTURAL FEATURES AND CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PSYCHOENDOCRINE SYNDROME IN HYPOCORTICISM	85
Богуславська Н. Ю. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК ПРЕДИКТОРА УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ З ПЕРЕНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ	91	Boguslavskaya N. Y. CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF HOMOCYSTEINE METABOLIC DISORDERS AS PREDICTOR OF PREGNANCY COMPLICATIONS AND DELIVERY IN WOMEN WITH HIGH RISK OF PREGNANCY PROLONGATION	91

Носенко О. М., Косюга О. М.
**ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З
АДЕНОМІОЗОМ МЕТОДОМ
ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО (ЗІВ)**105

Пахмурна В. С., Березницька А. О.,
Пахмурний В. А.
**ОСОБЛИВОСТІ ЗАСУДЖЕНИХ ЖІНОК,
ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ХРОНІЧНІ
СОМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ** 109

**ГІГІЄНА, САНІТАРІЯ
ТА ПРОФЕСІЙНІ ХВОРОБИ**

Гетманец А. А., Гетманец А. В.
**КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ
ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
У РАБОЧИХ ГОРНО- РУДНОГО
КОМПЛЕКСА КРИВБАССА**120

Сидорук Н. О.
**ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ІМУНОТРОПНИХ ЕФЕКТИВ
БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ
ТРУСКАВЕЦЬКОГО І ПОМІРЕЦЬКОГО
РОДОВИЩ**125

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНІ
ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ**

Васюк В. Л., Топов І. Г.,
Ходаков І. В., Левицкий А. П.
**ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ
ВЫСОКООЛЕИНЫМ
ПОДСОЛНЕЧНЫМ МАСЛОМ НА
ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ
ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ КРЫС**137

Яковцова І. І., Стецишин Р. В.,
Данилюк С. В.
**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ СТЕНКИ
МОЧЕТОЧНИКА ПОСЛЕ ЛИКВИДА-
ЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ОБСТРУКЦИИ**142

ЛЕКЦІЇ

Ігнат'єв О. М.
**ЗАХВОРЮВАННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З
ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ТА
ПЕРЕНАПРУЖЕННЯМ ОКРЕМИХ
ОРГАНІВ І СИСТЕМ**151

Nosenko O. M., Kosyuga O. M.
**TREATMENT OF INFERTILITY IN
WOMEN WITH ADENOMYOSIS BY
VITRO FERTILIZATION (IVF).** 105

Pakhmurnaya V. S., Bereznitskaya A. O.,
Pakhmurniy V. A.
**PECULIARITIES OF CONVICTED
WOMEN WITH CHRONIC SOMATIC
DISEASES** 109

**HIGIENE, SANITARY AND
OCCUPATIONAL DISEASES**

Getmanets A. A., Getmanets A. V.
**COMORBIDITY AT THE PATHOLOGY OF
MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN THE
WORKERS OF KRIVBAS MINING
FIELD.....**120

Sidoruck N. A.
**COMPARATIVE STUDY OF
IMMUNOTROPIC EFFECTS OF
BIOACTIVE WATER NAFTUSYA
(TRUSKAVETS DEPOSIT) AND THE
WATER OF POMIRETSKIY DEPOSIT .**125

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

Vasyuk V. L., Topov I. G.,
Khodakov I. V., Levitsky A. P.
**THE INFLUENCE OF THE HIGH-OLEIC
AND SUN-FLOWER OIL NUTRITION ON
THE FATTY AND COMPOSITION OF RAT
LIVER LIPIDS**137

Yakovtsova I. I., Stestyshin R. V.,
Danilyuk S. V.
**PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF
URETER'S WALLS AFTER LIQUIDATION
OF EXPERIMENTAL OBSTRUCTION
.....**142

LECTURES

Ignatyev A. M.
**THE DISEASES ASSOCIATED WITH
PHYSICAL ACTIVITY AND THE
OVERSTRAIN OF SOME ORGANS AND
SYSTEMS**151

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Машуков А. А.
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**161

**СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ,
ЩО НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
«INTERNATIONAL MARITIME HEALTH»**

.....170

ІНФОРМАЦІЯ

..... 175

REVIEWS

Mashukov A. A.
**MOLECULAR GENETIC FEATURES OF
GASTRIC CANCER: LITERATURE
REVIEW** 161

**ABSTRACTS FROM
«INTERNATIONAL
MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....170

INFORMATION

..... 175