ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

№ 1–2 (1141)

Научно-практический журнал
Основан в декабре 1918 р.

Награждён Почётной грамотой

Президиума Верховного Совета Украинской ССР

ЯНВАРЬ–МАРТ
2017

Киев, ИНЦ «Лікарська справа», 2017

Учредитель **ООО Информационно-научный центр «Лікарська справа»**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **В. В. ЗАГОРОДНИЙ**

Е. Н. Амосова, Н. В. Банчук, Т. Д. Бахтеева, А. Н. Беловол, Е. В. Богомолец, Д. А. Василенко, С. П. Весельский, С. В. Выдыборец, Ж. И. Возианова, А. П. Волосовец, Ю. В. Вороненко, Л. Г. Воронков, А. И. Гоженко, Е. Н. Горбань, Н. Г. Горовенко, И. Н. Емец, И. С. Зозуля, В. Н. Коваленко, А. И. Костюков, Ю. И. Кундиев (зам. главного редактора), *П. В. Куц, В. В. Лазоришинец* (председатель редакционной коллегии), *В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, В. П. Лысенюк, И. Р. Малыш, О. С. Мусий, Т. Д. Никула, В. А. Олейник, Е. Г. Педаченко, Л. А. Пыриг, Ю. В. Поляченко, Р. Г. Процюк, А. Н. Сердюк, В. П. Сильченко,* ***Г. А. Соловьёва*** (зам. главного редактора, ответственная за выпуск издания), *А. К. Толстанов, Н. Д. Тронько, Е. А. Федоровская, Ю. И. Фещенко, Н. В. Харченко, К. М. Хачик, М. К. Хобзей, И. С. Чекман, С. А. Шалимов, Л. М. Шаповал, В. П. Широбоков, Е. Е. Шунько*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В. В. Безруков (Киев), *В. Н. Буряк* (Донецк), *Т. Н. Бойчук* (Черновцы), *П. В. Волошин* (Харьков), *Н. А. Горчакова* (Киев), *Е. И. Гусев* (Москва), *Г. В. Дзяк* (Днепр), *Джулио Тарро* (Франция), *Ю. В. Думанский* (Донецк), *В. И. Козявкин* (Трускавец), *Л. В. Кравчук* (Киев), *М. В. Кузько* (Киев), *А. А. Лобенко* (Одесса), *М. В. Лобода* (Киев), *М. Н. Матяш* (Киев), *Л. В. Новицкая-Усенко* (Днепр), *Л. Н. Павловский* (Киев), *В. П. Полевой* (Черновцы), *С. Г. Полевая* (Черновцы), *Я. Ф. Радыш* (Киев), *И. Н. Сорока* (Киев), *В. Б. Ференец* (Киев), *И. Д. Шкробанец* (Черновцы)

Рекомендовано к изданию редакционной коллегией журнала

Материалы журнала не обязательно отображают взгляды редакции, если это специально не оговорено. Редакция также не несёт ответственности за последствия, связанные с использованием поданной в журнале информации

ЛІКАРСЬКА СПРАВА

Передплатний індекс — 74088

Адреса редакції та видавця:
01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а,
поліклініка № 1, каб. 402
Тел./факс (044) 529-75-56, 067-302-86-10, 095-16-44-775, 063-99-38-276
E-mail: liksprava@i.ua, gala.sol@i.ua, liksprava@ukr.net
Internet: http://www.vrachebnoedelo.com.ua

Розрахунковий рахунок ІНЦ «Лікарська справа»
№ 26002056208761 Столичної філії ПАТ КБ «ПриватБанк», МФО 380269, ЄДРПОУ 37814783
для журналу "Врачебное дело" (це вказати обов'язково)

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія КВ № 21727-11627ПР від 02.11.2015 р.
Цитується у Scopus, Mudlayn, Publayn, Index Medicus, входить до переліку наукометричних видань
Опубліковані в номері статті прорецензовані

Здано до набору 25.02.17. Підписано до друку 30.03.17. Формат 70×108/16.
Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Ум.-друк. арк. 16,1.
Ум. фарбовідб. 16,98. Обл.-вид. арк. 16,86. Тираж 800 прим. Зам. 30.03.

Виготовлення оригінал-макета та друк ТОВ «ДІА».
03022, Київ-22, вул. Васильківська, 45, оф. 400
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців
ДК № 1149 від 12.12.2002 р.

© Інформаційно-науковий центр «Лікарська справа»

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616–091 Поступила 11.09.2015

В. С. ПРОКОПЧУК (Черновцы)

ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ ПАТОЛОГИИ (часть 1)

Буковинский государственный медицинский университет <prokopchook@gmail.com>

Технологическая революция коренным образом повлияла на мировоззрение врачей. Ведущая роль разума, логики и целостного подхода к познанию болезни, душевности и сострадания к больному сменилась многочисленными анализами, узкой специализацией врачей и проблемами эвтаназии. Учитывая собственный, более чем 50-летний опыт работы врачом-патологом, автор делает попытку создания общей теории патологии, характеризует основные законы патологии, анализирует понятия нормы (здоровья), патологии (болезни) и их взаимосвязь. Последнюю рассматривает как естественный приспособительный процесс. Приводит детальную характеристику составных частей патологии, алгоритм познания патологических явлений, подчёркивает роль личности врача в познании болезни. Характеризует некоторые общие нерешённые проблемы и перспективы развития патологии. Статья может быть полезной для врачей всех специальностей.

Ключевые слова: патология, здоровье, болезнь, этиология, патогенез.

> Ни знание предмета твоего исследования, ни мощь твоих инструментов, ни широта твоих знаний, ни точность твоих планов никогда не смогут заменить оригинальности твоей мысли и остроты твоего наблюдения.
>
> *Ганс Селье*

Стремительно прогрессирующая технологическая революция в медицине, результатом которой была визуализация внутренних структур живого организма с разрешением, значительно превосходящим аутопсию, внедрение функциональных и молекулярных методов исследования, позволяющих даже «читать» мысли человека, внедрение тонкой операционной робототехники и трансплантация искусственных органов сопровождаются, к сожалению, *искривлением* мировоззрения врачей.

На основе этого прогресса появилось *технократическое* мышление, когда при установлении диагноза разум и мудрость уходят на второй план, а цель может превалировать над содержанием, происходит неоправданная специализация, а установление, например, диагноза сердечной патологии начинают с проведения ЭКГ, а не осмотра больного. Поэтому чрезвычайно актуальной в настоящее время является *общепатологическая* мировоззренческая подготовка медицинских работников.

Термин **pathos** обозначает «страдание» независимо от того, чем оно вызвано. Патология – понятие, которое противопоставляется физиологии в такой же мере, как болезнь – здоровью, и относится к описанию проявлений определённых сторон *жизнедеятельности*.

Несмотря на очевидность различий между нормой и патологией, многочисленные попытки дать научное определение этим состояниям так и не увенчались успехом, причём из-за объективных причин.

Если проанализировать ситуацию логически, то очевидно, что и патология и физиология являются разными сторонами *жизни*, а кардинальные проявления жизнедеятельности следующие:

© В. С. Прокопчук, 2017

1. Поддержание постоянства внутренней среды живого организма, т. е. *гомеостаз*. Известно, что серьёзные нарушения гомеостаза несовместимы с жизнью.
2. Другим проявлением жизнедеятельности является *самообновление* – важнейшее *отличие* живого от неживого.

Известно, что в мире (в замкнутых системах) действует второй закон термодинамики, т. е. любые термодинамически неравновесные системы стремятся к уравновешиванию за счёт равномерного распределения энергии (тепла), т. е. к повышению энтропии. Однако это не относится к *живым* организмам [1], которые как бы «сопротивляются» действию второго закона термодинамики и *поддерживают* гомеостаз, т. е. термодинамически неравновесное упорядоченное состояние с *минимальной* энтропией. Причина этого в постоянном притоке энергии извне в виде пищи и кислорода, т. е. живые системы, в отличие от неживых, являются «*открытыми*».

За счёт непрерывного *притока* энергии и поддерживается термодинамически неравновесное упорядоченное состояние, т. е. структура и функции живого организма.

Однако получить энергию химических связей пищевых продуктов живые организмы могут только путём «включения» молекул пищи в собственные надмолекулярные структуры (АТФ, мембраны и др.), что проявляется *самообновлением* живых организмов (*метаболизм, аутофагия* и др.). Поэтому прекращение доступа внешней энергии означает *смерть* живого организма.

3. Чтобы получать энергию внешней среды, живые организмы должны постоянно к ней *приспосабливаться*. Благодаря этому жизнь проникла во все мыслимые и немыслимые экологические ниши – от 11 км океанских глубин и 6 км толщины льда до океанских гейзеров с температурой +270 °С и космического холода.

Поэтому внешние проявления жизнедеятельности практически стремятся к постоянным *приспособительным* процессам, т. е. к непрерывному «приспособлению» организма к окружающей среде.

Если организм находится в пределах действия «обычных» (по силе и частоте) параметров факторов внешней среды, то это не требует включения каких-либо особых приспособительных актов (например, пребывание в зоне комфортной температуры, обычного давления, влажности и др.). Такое состояние организма принято называть *нормой,* или здоровьем.

Следовательно, «*норма*» – существование организма в интервалах («круг», «ниша») действия факторов внешней среды, в пределах которых организм приспосабливается (выживает) с помощью обычных физиологических актов, что субъективно воспринимается как *здоровье*.

Однако, если любой фактор внешней среды, например температура, выходит за пределы определённых параметров, т. е. отклоняется от «зоны комфорта», например в сторону повышения, то для поддержания гомеостаза организм, как известно, использует такие приспособительные механизмы, как потоотделение, расслабление мышц, расширение периферических сосудов и др. Такое состояние, несмотря на потерю работоспособности, дискомфорт и плохое самочувствие, способствует сохранению гомеостаза и его ещё нельзя рассматривать как болезнь.

Дальнейшее повышение температуры окружающей среды может уже привести к явной *болезни* – тепловому удару. Вместе с тем анализ этого состояния показывает, что расширение сосудов и снижение давления с потерей сознания приводят не только к повышенной теплоотдаче, но и полному расслаблению мышц с максимально низким уровнем выработки тепла, т. е. к процессам, чётко направленным на поддержание *постоянства* внутренней температуры организма – гомеостаза.

Следовательно, явно *патологический* процесс – тепловой удар, – безусловно, имеет признаки приспособления, ибо только так организм может выжить в необычном тепловом режиме, т. е. «выиграть» у смерти *время,* в течение которого, возможно, и температура среды снизится.

Аналогичным образом можно проанализировать всю патологию и все болезни человека и животных [6].

Следовательно, *патология* – это способ *выживания* (приспособления) организма в условиях, при которых параметры действия факторов внешней среды выходят далеко за пределы экологической ниши, к которой организм приспособился на протяжении филогенеза.

Очевидно, Р. Вирхов [9] был прав, характеризуя болезнь как жизнь при *ненормальных* условиях. Ведь говорят, что болезнь – это роскошь для животного организма! Именно так при помощи «болезненных» приспособлений границы пребывания живых организмов расширяются на суше, в воде, воздухе и даже в космосе.

Каковы же ***особенности*** патологических приспособительных реакций?

А. Патологические процессы всегда протекают на основе уже заложенных в организме *физиологических* механизмов (например, воспаление – эмиграция лейкоцитов и др.).

Б. Патология – понятие намного *шире* физиологии. Она не противопоставима физиологии, а *включает* её: физиология и патология – не антиподы.

В. Патология – не «поломка» или «расстройство», а *закономерный* процесс.

Г. Именно при патологии «*раскрываются*» физиологические механизмы, которые не «проявляются» в обычных условиях.

Д. Между патологией и нормой не существует резкой (*чёткой*) границы (например, реакция на температурный фактор).

Известно, что физиологические акты, в частности роды, иногда заканчиваются смертью, а большинство инфекций в инкубационном периоде, атеросклероз [3] и другие заболевания длительное время клинически ничем не проявляются.

Е. Интересной особенностью патологии, т. е. «болезненного» приспособления, является его *опережающий* характер [5].

Люди синтезировали более пяти миллионов органических веществ и на каждое из них, как доказано, организм может ответить специфической (аллергической) реакцией иммунной системы, т. е. выработать отдельные антитела неповторимой конфигурации. И если через несколько лет количество органических веществ удвоится, то и это не повлияет на иммунитет!

Человек только планирует полёт на Марс, а его организм уже готов приспособиться к жизни на этой планете с помощью особых «марсианских» болезней.

Какова ***методология*** изучения патологии, т. е. каков алгоритм познания этого процесса?

I. Первый этап познания патологии, как и в принципе философской категории познания, состоит в ответе на вопрос: «Что такое?», т. е. начинается с ***описания*** патологического состояния.

Это описание включает характеристику обеих сторон патологического явления – *морфологическую* (структурную) и *функциональную*.

Описанием структурных изменений, возникающих в организме при патологии, занимается *патологическая анатомия* – это обобщающий термин. Для разделов патологии, рассматривающих морфологические изменения на разных уровнях организации живой материи, используют соответствующие методы, следовательно, и такие термины, как анатомическая, гистологическая, цитологическая, ультраструктурная и молекулярная патология.

Таким образом, для современной патологической анатомии стало возможным рассматривать диапазон структурных изменений в параметрах от 0,2 нанометра (макромолекул) до размеров органов.

Что касается *функциональной патологии*, то её изучением занимается патологическая физиология – очень неудачное и алогичное словосочетание, которое не используют в клинической практике. За рубежом термин «патологическая физиология» заменён понятием «*доклиническая* медицина».

II. Следующий этап познания патологии (болезни) – ответ на вопрос «***Почему*** возник патологический процесс?»

Ответом на этот вопрос занимается раздел патологии под названием *этиология* (*aitio* – причина). Следует чётко понимать, что этиология – это процесс, а не

вещь. Чтобы выяснить причину болезни, необходимо изучить весь процесс – от действия внешних факторов до проявления болезни.

Среди причин болезни различают «внешние» и «внутренние», «приобретённые» и «врождённые» этиологические факторы.

Если относительно понятия внешний фактор никаких вопросов не возникает, то следует особо подчеркнуть, что в историческом аспекте внутренние этиологические факторы (генетические, врождённые и др.) во многих случаях оказываются внешнего происхождения.

Например, генетически обусловленная серповидноклеточная анемия, связанная с мутацией генов, кодирующих гемоглобин, возникает у людей под влиянием плазмодия. При этом замена HbA на HbS значительно повышает устойчивость к малярии, т. е. болезнь является приспособительным процессом, развивающимся под воздействием внешнего фактора.

Этиологические факторы могут действовать самостоятельно или в комбинации (монокаузальные – инфекции и плюрикаузальные – опухоли-болезни), а также лишь в особых условиях (кондиционализм).

Среди этиологических факторов важное значение в современной патологии имеют нарушения биологических ***ритмов***, что, к сожалению, недооценивают врачи, хотя они являются основой почти 80 % всех болезней [4]. Дело в том, что, согласно постулату Эрвина Бауэра [1], выполнение любой функции сопровождается дезинтеграцией соответствующей структуры и для поддержания гомеостаза (восстановления структуры) обязательно необходим период отдыха. Ярким примером могут быть необъяснимые случаи внезапной смерти школьников и спортсменов на беговой дистанции. К сожалению, замена в англоязычной литературе [8] общепатологической категории «общая дистрофия» на понятие «обратимые повреждения клеток» *«разрушила»* структурные основы *неспецифических* проявлений болезней.

Практическим последствием выяснения этиологии являются возможности *этиотропной* терапии, т. е. устранение причин болезни.

III. Важнейшим этапом познания патологии является ответ на вопрос: «Каким ***образом*** развился патологический процесс или какова *биотехнология* болезни?» Эти вопросы изучает раздел патологии под названием *патогенез*.

Если организм представить кибернетическим «чёрным ящиком», то программы, заложенные в нём и имеющие свою внутреннюю логику, как раз и будут обеспечивать развитие болезни – *патогенез*. Эти программы функционируют по принципу самоорганизации и самодвижения, т. е. *автоматически*.

На входе «кибернетического ящика» находятся этиологические (один или множество) факторы, на выходе – болезнь.

Важнейшими особенностями ***патогенеза*** являются:

А. *Количество* биотехнологических программ (общепатологических процессов, например дистрофия, воспаление, шок и др.) *ограничено* и намного порядков *меньше* количества этиологических факторов, способных запускать эти программы (философский принцип «бритвы У. Оккамы»).

Б. Стартовавшие программы функционируют автоматически по типу *цепной* реакции, часто с обратными связями по принципу «*порочного круга*».

В. Запущенный патогенетический процесс в большинстве случаев «*отрывается*» от этиологического фактора как во времени, так и в пространстве.

Г. Патогенетический процесс (программа) может запускаться с *различных* точек патогенетической цепи (порочный круг), например артериальная гипертензия, или с разного *уровня* организации – тканевого, клеточного или молекулярного, например опухолевый процесс, воспаление и др.

Д. Патогенез не создаёт никаких *новых* программ, а лишь использует уже готовые, генетически заложенные (физиологические) механизмы, видоизменяя их, как отметил Р. Вирхов [9], по принципу *гетерометрии, гетеротопии и гетерохронии*.

Е. Наконец, адекватное *вмешательство* в биотехнологический процесс (патогенетическая терапия) является *основой* современной медицины.

IV. *Конечный* этап познания патологии заключается в ответе на вопрос: «***Зачем*** возник тот или иной патологический процесс, т. е. какова его *сущность*?»

Как следует из вышеизложенного, очевидно, что любой патологический процесс является *приспособительным,* поэтому выделение из патогенеза особого явления – *саногенеза* (*sanos* – здоровье) алогично и антидиалектически [6].

«Полезность» патологических реакций следует рассматривать не упрощенно, а диалектически. Если приспособительная воспалительная реакция, направленная на устранение инфекции, например в гортани, приводит к смерти из-за асфиксии, то биологическая сущность процесса воспаления от этого не меняется.

Даже гибель миллионов людей во время эпидемии чумы («чёрная смерть») не может изменить приспособительную сущность болезни, даже на уровне *популяции*. Как сказал поэт: «Природа зла, ей важен вид, а не отдельная судьба!».

Согласно изложенной оценке патологии, можно сделать очень важный **вывод**, которым, к сожалению, часто пренебрегают в практической медицине, стремясь любым способом «*устранить*» патологический процесс вместо того, чтобы использовать его для организма.

Например, повышенная температура тела является важнейшим, если не единственным эффективным средством борьбы с вирусной инфекцией, но всем известна при этом тактика врачей – любой ценой снизить температуру тела!

Следует помнить завет древних медиков: «Primum – nil nocere!», в первую очередь – не вреди, т. е. не *нарушай* бездумно законы природы.

В практической медицине ***познание*** патологии происходит за счёт использования «ступеней абстракции», т. е. определённого логического алгоритма.

Первая ступень абстракции – понятие «*симптом,* или признак», т. е. выявление и обозначение самого простого, описательного признака болезни, например высыпание, некроз, лейкоцитоз, лихорадка, тахикардия и др. К сожалению, процесс познания иногда ограничивается только этим этапом и, как следствие, назначением «*симптоматической*» терапии.

Вторая, более высокая ступень абстракции, – понятие «*синдром*», которая предполагает раскрытие патогенетической связи между отдельными симптомами, знаниями динамики и возможными последствиями процесса. Это даёт возможность врачу влиять на болезненный процесс с помощью *патогенетической* терапии.

В связи с недостатком знаний познание патологии может оставаться на «*синдромном*» уровне определённый исторический период (например, эссенциальная артериальная гипертензия, многие виды опухолей и др.).

Третьей, ещё более высокой ступенью абстракции, является понятие «*болезни,* или нозологической единицы» (morbus, illness, sickness). Эта ступень абстракции предполагает знание этиологии, признаков (симптомов) и патогенеза болезни, т. е. это *идеал* познания, к которому стремится практикующий врач. Данная ступень познания позволяет в наиболее полном объёме применять все методы терапии. Важно подчеркнуть, что в центре этой ступени абстракции находится *конкретный* больной.

Наконец, *высшей* ступенью абстракции является *групповое* понятие *болезни* (disease), т. е. абстрактное представление о болезни или группе болезней без отношения к конкретному больному.

Если в историческом плане перечисленные ступени абстракции являются одновременно и временными ступенями познания, то в учебном процессе нередко используют обратный или комбинированный путь познания болезни.

Что касается методов изучения структурных основ патологии, то в настоящее время первое место занимает *биопсия* – «хирургическая патология». Полное или частичное вскрытие трупа *потеряло* своё основное значение.

Применение современных иммуногистохимических методов позволило не только коренным образом улучшить диагностику болезней, но и принимать врачу-патогистологу непосредственное участие в терапии, например при определении сущности злокачественной трансформации (амплификация онкогена) клетки и др.

Таким образом, врачебная *субспециализация* (в Украине более 75 видов), являясь двигателем прогресса в практической медицине, должна основываться на

глубоком знании *общей* патологии, ибо, как предостерегал И. В. Давыдовский [2], «Нельзя стать «узким» специалистом, предварительно не став болваном!»

Врачебная деятельность – опасное занятие. Возможно, в настоящее время от лечения умирает людей больше, чем без лечения [7]. Только постоянное самосовершенствование проведёт врача между Сциллой – «Primum – nil nocere!» и Харибдой – «Осторожность в лечении не есть мать безопасности – это сестра некомпетентности и дочь малодушия».

Список литературы

1. *Бауэр Э. С.* Теоретическая биология. – М.; Л.: ВИЭМ, 1935. – 206 с.
2. *Давыдовский И. В.* Избранные лекции по патологии. – М.: Медицина,1975. – 72 с.
3. *Прокопчук В. С.* Унитарная теория атеросклероза // Укр. мед. часопис. – 2002. – Вип. 29, № 3. – С. 84–88.
4. *Прокопчук В. С.* Сучасний погляд на дистрофічний процес // Укр. журн. патології. – 1999. – Вип. 1. – С. 66–69.
5. *Прокопчук В. С.* Перед вічною загадкою сущого «Бог-Дух, Бог-Отець, Бог-Син – релігійна догма чи формула життя?» // Людина і світ. – 1999. – Вип. 460, № 1. – С. 52–55.
6. *Прокопчук В. С.* Введение в патологию: Конспект лекций // Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи. – Чернівці, 2007. – С. 214–219.
7. *Illich Ivan.* Limits of Medicine. The medical nemesis: The expropriation of health. – London: Marian Boyars, 1975. – 184 p.
8. *Kumar V., Cotran R. S., Collins T.* Robbins Pathologic basis of disease. – W. B. Saunders Co, 1999. – 1425 p.
9. *Virchow R.* Die Krankhaften Geschwulste. – Berlin, 1865. – B. 3. – 895 p.

ОСНОВИ ЗАГАЛЬНОЇ ТЕОРІЇ ПАТОЛОГІЇ
(частина 1)

В. С. Прокопчук (Чернівці)

Технологічна революція докорінно вплинула на світогляд лікарів. Провідна роль розуму, логіки і цілісного підходу до пізнання хвороби, душевності і співчуття до хворого змінилася численними аналізами, суперспеціалізацією лікарів і проблемами евтаназії. Враховуючи власний, понад 50-річний досвід роботи лікарем-патологом, автор робить спробу створення загальної теорії патології, характеризує основні закони патології, аналізує поняття норми (здоров'я), патології (хвороби) і їх взаємозв'язок. Хворобу розглядає як природний пристосувальний процес. Наводить алгоритм пізнання патологічних явищ, детальну характеристику складових патології. Підкреслює роль особистості лікаря в пізнанні хвороби. Характеризує деякі загальні невирішені проблеми та перспективи розвитку патології. Стаття може бути корисною для лікарів усіх спеціальностей.

Ключові слова: патологія, здоров'я, хвороба, етіологія, патогенез.

BASIS OF GENERAL THEORY OF PATHOLOGY
(Part 1)

V. S. Prokopchook (Prokopchuk) (Chernovtsy, Ukraine)
Bukovinian State Medical University

Technological revolution has radically affected world outlook of doctors. Leading role of reason, logic and holistic approach in understanding of disease as well as heartfulness and compassion to a patient were replaced by numerous analyzes, high specialization of doctors and euthanasia issues. Considering own experience as a physician-pathologist of more than 50 years, the author makes an attempt to create a general theory of pathology. The author describes basic laws of pathology and analyzes meaning of norm (health), pathology (disease) and their interrelationships. The last one is regarded as a natural adaptive process. The author shows an algorithm of cognition of pathological changes. He gives a detailed description of basic components of the pathology. He emphasizes the role of personality of a physician in cognition of a disease. The author describes some common unsolved problems and prospects of development of pathology. The article might be useful for all specialty physicians.

Key words: pathology, healthy, disease, aetiology, pathogenesis.

УДК 616–006.441–085.277.3 Надійшла 28.01.2016

К. С. ФІЛОНЕНКО, І. А. КРЯЧОК, А. В. МАРТИНЧИК (Київ)

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ: СТАН ПРОБЛЕМИ

Національний інститут раку <ksfilonenko@yahoo.com>

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) належить до потенційно виліковних захворювань. Проте група хворих на ДВВКЛ є дуже різнорідною і для визначення прогнозу перебігу захворювання існує кілька шкал. Згідно із шкалою Міжнародного прогностичного індексу, 5-річна загальна виживаність хворих групи високого ризику становить 26 % порівняно з 73 % серед хворих групи низького ризику. Стандарту терапії хворих на ДВВКЛ групи високого ризику наразі не існує. У статті наведено огляд літератури із вивчення ефективності різних курсів хіміотерапії у хворих на ДВВКЛ групи високого ризику та власні дані щодо лікування хворих на ДВВКЛ групи високого ризику.

Ключові слова: дифузна В-великоклітинна лімфома, група високого ризику, Міжнародна прогностична шкала, фактори ризику, терапія, ритуксимаб, виживаність.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру, протягом останніх років в Україні зберігається тенденція до підвищення захворюваності на лімфому [2], а в 2008–2009 рр. приріст становив 4,3–8,1 % серед чоловічого та жіночого населення [1]. Найвищу питому вагу серед різних підтипів неходжкінських лімфом (НХЛ) має ДВВКЛ, яка становить 30–58 % [14]. ДВВКЛ належить до агресивних лімфом, однак вона є потенційно виліковним захворюванням.

До Класифікації гематологічних неоплазій ВООЗ 2008 р. внесено кілька підтипів ДВВКЛ різного походження, з різними морфологічними, біологічними, імунологічними та молекулярно-генетичними характеристиками, що впливають на клінічний перебіг захворювання і результати лікування. Найбільш поширеним підваріантом її є ДВВКЛ неспецифікована (ДВВКЛ-НС, шифр – ICD-0 code 9680/3) [21].

Визначення та клінічні особливості ДВВКЛ у хворих групи високого ризику

Результати лікування і відповідь на стандартну терапію у хворих на ДВВКЛ значно різняться. Зважаючи на це, з кінця XX ст. триває пошук факторів ризику, що впливають на прогноз захворювання та відповідь на терапію.

Першою прогностичною моделлю стала клінічна модель прогнозу перебігу захворювання. У 1993 р. вчені з США запропонували модель Міжнародного прогностичного індексу (МПІ), за якою усіх хворих на цю агресивну лімфому було стратифіковано на чотири групи ризику: низького, низького проміжного, високого проміжного та високого (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993). Дослідники вивчали клініко-гематологічні показники, що впливали на виживаність хворих: вік старше 60 років, підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), стан за шкалою ECOG 2–4 бали, III–IV стадії захворювання, > 2 екстранодальних вогнищ. Групи ризику формуються відповідно до кількості факторів ризику, виявлених у хворого; 0–1 бал – група низького ризику; 2 бали – група низького проміжного ризику; 3 бали – група високого проміжного ризику; 4–5 балів – група високого ризику. У кожній з чотирьох груп показники 5-річної загальної виживаності (ЗВ) достовірно різнились. Так, у групі низького ризику показник 5-річної ЗВ становив 73 %, в групі високого ризику – 26 % [3].

З часу даної публікації з'явилось декілька модифікацій МПІ. Зокрема, для прогнозування перебігу захворювання у хворих молодого віку – до 60 років застосовують адаптовану до віку шкалу МПІ (age-adjusted IPI). До неї включено всього три прогностичних фактори – підвищення рівня ЛДГ, стан за шкалою

© К. С. Філоненко, І. А. Крячок, А. В. Мартинчик, 2017

ECOG 2–4 бали, III–IV стадія захворювання; до групи низького ризику належать пацієнти, у яких немає факторів ризику; до групи низького проміжного ризику – хворі з одним фактором ризику; високого проміжного ризику – з двома; до групи високого ризику – з трьома факторами [3].

Остання модифікація МПІ була опублікована в 2007 р. L. H. Sehn та співавт. [12] і пов'язана з впровадженням нового стандарту терапії – курсів хіміотерапії (ХТ) із застосуванням моноклонального антитіла проти антигена CD20, ритуксимабу. До переглянутого МПІ (Revised IPI, R-IPI) включено майже ті самі фактори ризику: вік хворих старше 60 років, підвищення рівня ЛДГ, стан за шкалою ECOG 2–4 бали, III–IV стадія захворювання, > 1 екстранодального вогнища (на відміну від > 2 екстранодальних вогнищ у МПІ). Хворих було розподілено на три групи: 0 балів – група дуже сприятливого прогнозу; 1–2 бали – група сприятливого прогнозу; 3–5 балів – група несприятливого прогнозу [19].

В усіх цих моделях пацієнти, у яких виявлено ≥ 2–3 несприятливих факторів прогнозу, належать до особливої групи – групи несприятливого прогнозу (високий ризик). Крім того що відповідь на стандартну терапію та виживаність хворих даної групи значно нижча порівняно з групами більш сприятливого прогнозу, у них має місце ряд особливостей. Так, однією з особливостей ДВВКЛ групи високого та високого проміжного ризику є вища вірогідність вторинного ураження центральної нервової системи (ЦНС) як у дебюті захворювання, так і під час рецидиву. Ураження ЦНС реєструють у 2–9 % хворих на ДВВКЛ-НС групи високого ризику [5, 22]. Такий перебіг захворювання характеризується вкрай несприятливим прогнозом. Медіана виживаності після виникнення вторинного ураження ЦНС, за даними W. M. Tai та співавт. [22], становить 3,2 міс. Тому хворим групи високого ризику перед плануванням терапії необхідно проводити магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку та діагностичну люмбальну пункцію для виключення ураження ЦНС, оскільки це суттєво змінить тактику терапії. У разі відсутності ураження структур ЦНС до плану лікування потрібно включати профілактику ураження ЦНС [5, 22].

Клінічні моделі прогнозування перебігу захворювання допомогли виділити хворих з менш сприятливим перебігом ДВВКЛ. Однак існуючі прогностичні моделі, що ґрунтуються виключно на клініко-гематологічних показниках, не досконалі, адже не враховують біологічних властивостей пухлини. Тому тривають дослідження для виявлення нових прогностичних чинників, зокрема експресії імуногістохімічних (CD30, bcl2), цитогенетичних (c-myc тощо) маркерів. Нині вони не набули клінічного значення, але становлять значний науковий інтерес [4, 17, 25].

Зокрема, серед основних напрямів вивчення особливостей молекулярного і генетичного профілю пухлин та їх впливу на прогноз захворювання можна виділити вивчення мутацій генів та експресії білків bcl2, bcl6, myc, double-хіт й triple-хіт лімфоми; підтипів ДВВКЛ гермінального (GCB) та негермінального (non-GCB) походження; маркерів, пов'язаних з регуляцією імунної відповіді (PD(L)-1/2); епігенетичних особливостей; вивчення інших маркерів [4, 17, 25].

Дослідження біологічних маркерів прогнозу ДВВКЛ активно проводять у світі, вони мають високу цінність та в найближчому майбутньому, імовірно, допоможуть уточнити розуміння поняття «група високого ризику» при ДВВКЛ.

Таким чином, хворі на ДВВКЛ-НС групи високого ризику є особливою категорією, яка потребує глибокого вивчення не тільки на рівні клінічних особливостей захворювання, але й біологічних властивостей пухлини, а також удосконалення підходів до терапії.

Лікування хворих на ДВВКЛ групи високого ризику

Розділи клінічних рекомендацій, присвячені лікуванню хворих на ДВВКЛ групи високого ризику, здебільшого починаються з констатації відсутності сталого стандарту терапії цих хворих.

Тривалий час «золотим стандартом» лікування хворих на ДВВКЛ залишався курс ХТ за схемою CHOP, застосування якого дозволило досягти 57 % 5-річної

ЗВ та 38 % 5-річної безподійної виживаності (БПВ) [15]. У зв'язку з недостатньою ефективністю ХТ із застосуванням схеми CHOP було запропоновано декілька варіантів її інтенсифікації.

Необхідність використання ритуксимабу при лікуванні хворих на ДВВКЛ безсумнівна. Проте для хворих групи високого ризику не було проведено рандомізованих проспективних досліджень з вивчення ефективності включення ритуксимабу до базисних курсів ХТ. У ретроспективному дослідженні польських авторів, опублікованому в 2015 р., проаналізовано дані лікування 371 хворого на ДВВКЛ групи високого ризику з 15 центрів. Загальна відповідь на терапію становила 76,7 % у групі хворих, які не отримували ритуксимабу (перша група); 95,6 % – які отримували терапію з ритуксимабом (друга група); $P < 0,05$. У хворих молодого віку (до 60 років) 5-річна ЗВ та БПВ у першій групі становила 42 та 38 % відповідно проти 46 та 27 % відповідно у другій групі ($P < 0,05$). У хворих похилого віку (старше 60 років) 5-річна ЗВ та БПВ становили 67 та 45 % відповідно у першій групі проти 82 та 52 % відповідно у другій групі ($P < 0,05$). Отже, включення ритуксимабу підвищувало ефективність терапії всіх хворих на ДВВКЛ, проте у хворих молодого віку результати стандартних курсів ХТ із застосуванням ритуксимабу були вкрай незадовільними, що спонукає до удосконалення підходів до лікування хворих даної групи [12].

Для підвищення ефективності терапії хворих даної групи запропоновано такі стратегії: скорочення інтервалів між курсами ХТ (курси (R)–CHOP-14) [6, 15]; включення ще одного препарату (курси (R)–CHOEP) [15]; подальше посилення інтенсивності лікування за рахунок підвищення доз препаратів (Mega-CHOEP) [10]; альтернативні CHOP-подібним курсам ХТ режими (R-ACVBP) [16]; консолідуюча терапія із застосуванням високодозової ХТ (ВДХТ) [5, 20]; підтримуюча терапія ритуксимабом [29]. Однак вони не сприяли суттєвому підвищенню ефективності терапії.

Розглянемо окремо всі стратегії підвищення ефективності терапії хворих на ДВВКЛ групи високого ризику.

У британському дослідженні курс ХТ за схемою R-CHOP-14 не показав переваг порівняно із схемою R-CHOP-21 у всій популяції хворих на ДВВКЛ та окремо в кожній підгрупі згідно з МПІ. У дослідження було включено 1080 хворих. У разі медіани спостереження 37 міс при порівнянні кривих ЗВ та БПВ не виявлено статистично значущої різниці: $P = 0,75$ та $P = 0,98$ відповідно [7].

Порівнюючи ефективність різних ритуксимабвмісних режимів у дослідженні MINT, також не відмічено статистично значущої різниці. Так, повна відповідь (ПВ) була досягнута у 87 % хворих, які отримували як курси R-CHOEP, так і курси R-CHOP; 2-річна ЗВ становила 93 та 97 % відповідно.

У дослідженні датських вчених з включенням 159 хворих курс R-CHOEP-14 показав вищу ефективність порівняно з курсом R-CHOP-14: 4-річна БПВ становила 70 та 58 % відповідно ($P = 0,02$); 4-річна ЗВ – 75 та 62 % відповідно ($P = 0,04$) [9]. У дослідженні італійських та німецьких вчених (FIL, DSHNHL), яке включало 100 хворих, не показано переваг у виживаності хворих на ДВВКЛ групи високого ризику при проведенні курсів R-CHOEP-14 порівняно з курсами R-CHOP-14: 3-річна БПВ становила 74 та 63 % відповідно ($P = 0,177$) [27].

Німецькі дослідники спробували інтенсифікувати курси CHOEP шляхом проведення режиму MegaCHOEP з підвищеними на 40–200 % дозами хіміопрепаратів та реінфузією стовбурових клітин периферичної крові після першого, другого та третього циклів. Повний обсяг терапії отримали 81,85 % хворих: 5-річна ЗВ становила 67,2 %, час, вільний від похибки в лікуванні, – 67,2 %, смертність, пов'язана з терапією, – 4,5 %. На думку авторів, результати терапії були задовільними, а токсичність досить прийнятною, тому було заплановане подальше вивчення даного режиму в рандомізованому дослідженні [10].

Результати дослідження [18] опубліковані в 2012 р., в якому режим R-MegaCHOEP порівнювали з режимом R-CHOEP-14. Дослідження включало 275 хворих, рандомізованих у співвідношенні 1 : 1 у дві групи. При медіані

спостереження 42 міс 3-річна БПВ становила 69,5 % у групі R-CHOEP-14 та 61,4 % у групі R-MegaCHOEP (P = 0,14). Лейкопенію IV ступеня спостерігали у 100 % хворих групи R-MegaCHOEP та у 58,5 % хворих групи R-CHOEP-14; тромбоцитопенію III–IV ступеня – у 100 та 33,8 % хворих відповідно; інфекційні ускладнення – у 75 та 31,3 % хворих відповідно. Таким чином, режим R-MegaCHOEP не показав переваг ефективності порівняно з режимом R-CHOEP-14, проте мав достовірно більшу токсичність.

Група французьких вчених GELA провела дослідження з вивчення ефективності ХТ за схемою R-ACVBP порівняно з курсами R-CHOP (дослідження LNH03-2B). При медіані спостереження 44 міс 3-річна БПВ становила 87 % у групі хворих, які отримували лікування з використанням режиму R-ACVBP, та 73 % у групі хворих, які отримували лікування за режимом R-CHOP (P = 0,0015); ЗВ становила 92 та 84 % відповідно (P = 0,0071). Серйозні побічні явища зареєстровано у 42 та 15 % хворих, гематологічні ускладнення III–IV ступеня – у 38 та 9 % хворих відповідно [16].

Дослідження (LNH2003-3) цієї групи було присвячене вивченню ефективності консолідації лікування за схемою R-ACVBP з ВДХТ + АТГСК. У дослідження ввійшло 209 хворих, з яких 155 хворим, які досягли відповіді на курси ХТ R-ACVBP, проведено ВДХТ + АТГСК у першій лінії. Крім того, у дослідження ввійшов 181 хворий, якому проводили курси ACVBP без включення ритуксимабу, з подальшою консолідацією ВДХТ. При медіані спостереження 45 міс 4-річна БПВ становила 76 %, ЗВ – 78 %. У хворих, які отримували ритуксимаб, 4-річна БПВ становила 74 % порівняно з 58,5 % у хворих, які не отримували його (P = 0,0005), ЗВ становила 76 та 68 % відповідно (P = 0,0494) [8].

Консолідація ВДХТ + АТГСК на даний час не є стандартною опцією. Жодне з проведених досліджень не показало переваг у показниках ЗВ у хворих, які отримували ВДХТ [8, 13, 20, 23, 26, 28], проте у деяких дослідженнях отримано дані про переваги в показниках БПВ.

Зокрема, канадські та американські автори у дослідженні показали переваги в БПВ у групі хворих, які отримували ВДХТ після проведення курсів CHOP з/без ритуксимабу. Дослідження включало 397 хворих. Пацієнтів, які після п'яти курсів досягли повної (ПР) або часткової (ЧР) ремісії, рандомізовано для проведення ще одного курсу ХТ за обраною схемою з подальшою консолідацією ВДХТ або для проведення трьох курсів ХТ за обраною схемою. Для груп ВДХТ та стандартної терапії 2-річна БПВ становила 69 та 56 % відповідно (P = 0,005); 2-річна ЗВ – 74 та 71 % відповідно (P = 0,32). Статистично значущу різницю в показниках ЗВ виявлено лише в групі високого ризику (МПІ 4–5 балів); ЗВ становила 82 та 64 % відповідно (P = 0,01) [20].

Разом з тим у дослідженні французьких авторів жодних переваг консолідації з ВДХТ не відмічено. Хворих (286 осіб) рандомізовано для проведення восьми курсів R-CHOP-14 або високодозової терапії з ритуксимабом (R-ВДХТ – 2 високодозові CHOP-подібні курси з ритуксимабом, потім вводили ритуксимаб з високодозовим цитарабіном, колекцією стовбурових клітин та подальшим проведенням ВДХТ + АТГСК). Загальна відповідь на терапію становила 78 та 71 % у групах хворих, які отримували R-CHOP та R-ВДХТ, відповідно (P = 0,8). Безподійна виживаність була значимо нижчою в групі R-ВДХТ.

Опубліковано декілька досліджень, присвячених вивченню ролі підтримуючої терапії після проведення ХТ за схемою R-CHOP у хворих на ДВВКЛ. У 2015 р. на щорічній конференції ASCO було оприлюднено результати мета-аналізу ефективності підтримуючої терапії ритуксимабом при В-клітинній лімфомі. Результати шести досліджень (в тому числі чотирьох рандомізованих) з 22 включених були присвячені ДВВКЛ. Мета-аналіз показав переваги у БРВ (P = 0,0000), проте не виявлено статистично значущої різниці у ЗВ хворих на ДВВКЛ (P = 0,284), які отримували підтримуючу терапію ритуксимабом [29]. У більшості з цих досліджень не проводили стратифікацію хворих за групами ризику. Проте ми хочемо привернути увагу до дослідження китайських авторів, у якому проведено стра-

тифікацію хворих за групами ризику. У хворих, у яких було ≥ 2 факторів ризику (ФР) згідно з МПІ, не виявлено значущої різниці в показниках ЗВ при порівнянні з хворими групи підтримуючої терапії та групи спостереження. Але серед хворих, у яких спостерігали ≥ 3 ФР, 5-річна ЗВ осіб, яким проводили підтримуючу терапію, становила 62 % проти 49 % у хворих групи спостереження (P = 0,033) [11].

Одним з найбільш перспективних напрямів підвищення інтенсивності терапії ДВВКЛ-НС є впровадження курсів ХТ з пролонгованим введенням хіміопрепаратів ((R)-DA-EPOCH). Особливостями даного режиму є введення нижчих курсових доз хіміопрепаратів, але шляхом тривалої інфузії. Так, доксорубіцин, вінкристин та етопозид вводять за допомогою безперервної 96-годинної інфузії (табл. 1).

Таблиця 1. **Схема режиму (R)-DA-EPOCH**

Хіміопрепарат	Спосіб введення	День				
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Ритуксимаб, 375 мг/м^2	Внутрішньовенно за схемою	+				
Циклофосфамід, 750 мг/м^2	Внутрішньовенно за 120 хв					+
Вінкристин, 0,4 мг/м^2	Внутрішньовенно 24 год	→	→	→	→	
Доксорубіцин, 10 мг/м^2	Внутрішньовенно 24 год	→	→	→	→	
Етопозид, 50 мг/м^2	Внутрішньовенно 24 год	→	→	→	→	
Преднізолон, 60 мг/м^2	Per os	+	+	+	+	+

Також особливістю курсу є можливість змінювати дози цитостатиків залежно від показників гемограми після попереднього курсу ХТ за умови контролю гемограми двічі на тиждень. Схема зміни дозування наведена в табл. 2.

Таблиця 2. **Схема зміни дозування цитостатиків залежно від показників гемограми**

Показник	Умова	Корекція дози
Нейтрофільні гранулоцити	≥ $0,5 \cdot 10^9$ на 1 л	+ 20 % дози етопозиду, доксорубіцину, циклофосфаміду від попереднього циклу
	< $0,5 \cdot 10^9$ на 1 л в 1–2 вимірюваннях	Така сама доза етопозиду, доксорубіцину, циклофосфаміду як у попередньому циклі
	< $0,5 \cdot 10^9$ на 1 л в ≥ 3 вимірюваннях	– 20 % дози етопозиду, доксорубіцину, циклофосфаміду від попереднього циклу
Тромбоцити	< $25 \cdot 10^9$ на 1 л в ≥ 1 вимірюваннях	– 20 % дози етопозиду, доксорубіцину, циклофосфаміду від попереднього циклу

Вивчення даного режиму почалося ще на початку 1990-х років, а ідея проведення даного курсу як режиму лікування хворих на ДВВКЛ з рецидивним або рефрактерним перебігом захворювання виникла в американських вчених. В одне з перших досліджень ввійшло 70 хворих з рецидивним або рефрактерним перебігом ДВВКЛ. Не відповіли на попередню лінію терапії 17 хворих, однак вони відповіли на курс EPOCH, 1-річна БПВ становила 28 %. Нейтропенія супроводжувала 51 % циклів, але фебрильну нейтропенію спостерігали лише у 17 % циклів [30].

У дослідженні цієї групи авторів, опублікованому в 2002 р., у 50 хворих, які отримували терапію за схемою DA-EPOCH, в першій лінії було досягнуто 73 % 5-річної ЗВ (порівняно з історичним контролем (курси CHOP – 58 %). При цьому ні прогностична група згідно з МПІ, ні показник кількості факторів несприятливого прогнозу не впливали на відповідь на терапію та виживаність хворих [31].

Пізніше, у 2008 р. було опубліковано результати лікування хворих за даною схемою з включенням ритуксимабу. У дослідження ввійшло 72 хворих на вперше діагностовану ДВВКЛ II–IV стадії. У цих хворих було досягнуто показника БПВ 79 % та ЗВ 80 % (при медіані спостереження 54 міс). Для хворих групи високого

ризику показник 5-річної БПВ становив 67 та 47 % у хворих на МПІ 3 та 4–5, а показник 5-річної ЗВ – 74 і 37 % відповідно.

Отже, результати, отримані в рамках невеликих нерандомізованих досліджень, свідчать про перспективність застосування даного режиму у хворих на ДВВКЛ-НС. Для валідації даних про ефективність режиму ХТ (R)-DA-EPOCH необхідні рандомізовані дослідження. У 2015 р. було ініційовано кілька рандомізованих та проспективних когортних досліджень.

Нині не всі провідні робочі групи виділяють окремі стратегії лікування хворих на ДВВКЛ групи високого ризику. Одна з настанов, у якій приділено увагу даній проблемі, є клінічні рекомендації ESMO. Так, згідно з цією настановою, для лікування хворих на ДВВКЛ молодого віку групи високого ризику лікарям на вибір пропонується кілька стратегій: вісім курсів R-CHOP-21 чи шість курсів CHOP-14 з вісьмома інфузіями ритуксимабу, або можливість застосування більш інтенсивних стратегій: 6 R-CHOEP-14 або R-ACVBP з подальшою консолідацією ВДХТ + АТГСК, чи R-CHOP-14-подібні режими з подальшою консолідацією ВДХТ + АТГСК. Обов'язковим у даній групі є виключення ураження ЦНС при плануванні терапії першої лінії та проведення профілактики вторинного ураження ЦНС [24].

Таким чином, визначення групи високого ризику серед хворих на ДВВКЛ-НС недосконале. Існуючі прогностичні шкали враховують лише клініко-гематологічні особливості захворювання без біологічних властивостей пухлини. Ефективність лікування хворих на ДВВКЛ-НС групи високого ризику залишається незадовільною. Індивідуалізовані підходи до терапії таких хворих відсутні, а деякі проведені дослідження не дали чіткого визначення оптимального режиму лікування. Вивчення особливостей ДВВКЛ-НС у хворих групи високого ризику з урахуванням як клініко-гематологічних особливостей, так і біологічних властивостей пухлини є надзвичайно актуальним питанням в онкогематології. Удосконалення підходів до лікування та розробка чіткого алгоритму терапії дозволять поліпшити показники безпосередніх і віддалених результатів лікування хворих на ДВВКЛ групи високого ризику.

Власний досвід лікування хворих на ДВВКЛ групи високого ризику

З метою визначення оптимального терапевтичного режиму в 2014 р. розпочато українське проспективне когортне багатоцентрове дослідження «Порівняння ефективності та токсичності хіміотерапії за схемами R-CHOP та R-DA-EPOCH у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи несприятливого прогнозу». Дослідження включало хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу, які отримували терапію у відділеннях онкогематології Національного інституту раку, радіаційної гематології Національного наукового центру радіаційної медицини, гематології Одеської обласної клінічної лікарні. Хворі належали до групи несприятливого прогнозу, якщо у них за шкалою МПІ виявлено 3–5 балів. Вони отримували терапію за CHOP-подібними режимами, схемами R-CHOP або R-DA-EPOCH за вибором дослідників. Після трьох курсів ХТ оцінювали відповідь на терапію за критеріями Cheson (1999, 2007). При досягненні ПВ на лікування (повна ремісія – ПР або часткова ремісія – ЧР) терапію продовжували за обраною схемою до шести курсів ХТ. Після проведення всього обсягу запланованої ХТ остаточно оцінювали відповідь на терапію. У подальшому частині хворих проведено консолідуючу променеву терапію (ПТ) та профілактику ураження центральної нервової системи (ЦНС) за стандартними показаннями. У разі відсутності позитивної відповіді на терапію змінювали тактику лікування. Хворим призначали курси сальвадж-терапії, частина хворих отримували ВДХТ + АТГСК. Таким чином, в обох групах пацієнти отримали від трьох до шести курсів ХТ за обраними схемами. Первинною кінцевою точкою обрано 2-річну безрецидивну виживаність (БРВ), вторинними кінцевими точками були частота позитивної відповіді та ПР, 2-річна ЗВ, показники гематологічної (частота анемії, тромбоцитопенії, нейтропенії, фебрильної нейтропенії) та негематологічної (гепатотоксичність, нейротоксичність, кардіотоксичність) токсичності. Порівняння між групами проведено за *t*-критерієм Стьюдента, критерієм χ_2, аналіз виживаності проведено методом Каплана – Майєра.

Аналіз даних проведено у січні 2017 р. У дослідження включено 104 пацієнти; 50 (48,1 %) чоловіків, 54 (51,9 %) жінки, вік – 23–86 років, медіана віку – 63 роки (I квартиль 46,5; III квартиль 70 років) (95 % ВІ 60;65). Ранні стадії (I–II) виявлено у 92 (88,5 %) хворих, пізні стадії (III–IV) – у 12 (11,5 %). B-симптоми відмічено у 54 (51,9 %) хворих, не виявлено B-симптомів у 50 (48,1 %) хворих. У 67 (64,4 %) хворих спостерігали три фактори ризику відповідно до МПІ, чотири фактори – у 31 (29,8 %) хворого, п'ять факторів – у 6 (5,8 %) хворих. Період спостереження становив 1–64 міс (медіана 10,5 міс). Пацієнти отримали 1–8 курсів ХТ (медіана – 6 курсів).

Хворих розподілено на три групи відповідно до отриманих курсів ХТ. До I групи ввійшли хворі, які отримували CHOP-подібні режими ХТ (CHOP, CNOP, CHOEP); до II – терапію за схемами R-CHOP; до III – лікування за режимом R-DA-EPOCH. Характеристику груп наведено в табл. 3.

Таблиця 3. **Характеристика груп хворих відповідно до отримуваного режиму терапії**

Показник	Група			P
	I – CHOP-подібні режими	II – R-CHOP	III – R-DA-EPOCH	
Кількість хворих	52	40	12	
Вік, роки	31–86	24–77	23–57	$P_{1\ vs\ 2} = 0{,}92$
Середній вік, роки	59,98 ±13,3	61,02 ±13,38	39,7 ±14,07	$P_{1\ vs\ 3} = 0{,}01$ $P_{2\ vs\ 3} = 0{,}01$
Стать, абс. од. (%)				
чоловіки	27 (50)	19 (47,5)	4 (33,3)	
жінки	27 (50)	21 (52,5)	8 (67,7)	P = 0,05
Стадія, абс. од. (%)				
рання	29 (55,8)	1 (2,5)	4 (33,3)	
пізня	23 (44,2)	39 (97,5)	8 (67,7)	P = 0,05
Тривалість спостереження, міс	1–57	1–64	4–49	
Середня тривалість спостереження, міс	14,44 ±12,68	18,43 ± 17,29	20,3 ±13,93	P = 0,31
Кількість отриманих курсів ХТ (медіана)	2–8 (6)	1–8 (6)	6 (6)	P = 0,81
Променева терапія, абс. од. (%)	1 (1,9)	1 (2,5)	1 (8,3)	P = 0,481

Групи хворих різнились за статево-віковим розподілом (у III групі були пацієнти молодшого віку і більшість становили жінки) та стадіями (поширені стадії виявлені у II групі).

При оцінці відповіді на терапію виявлено статистично значущу різницю між групами за частотою ПВ, ПР, рецидивів. Частота ПВ та ПР була вищою в III групі (табл. 4).

Таблиця 4. **Безпосередня відповідь на терапію**

Показник, абс. од. (%)	Група			P
	I	II	III	
Частота позитивної відповіді на терапію	32 (61,5)	25 (52,5)	10 (83,3)	P = 0,01 $P_{1\ vs\ 2} = 0{,}78$ $P_{1\ vs\ 3} = 0{,}004$ $P_{2\ vs\ 3} = 0{,}028$
Частота повних ремісій	9 (17,3)	17 (42,5)	10 (83,3)	P = 0,001 $P_{1\ vs\ 2} = 0{,}052$ $P_{1\ vs\ 3} = 0{,}001$ $P_{2\ vs\ 3} = 0{,}013$

Закінчення табл. 4

Показник, абс. од. (%)	Група			P
	I	II	III	
Частота рецидивів	19 (36,5)	6 (15)	2 (16,7)	P = 0,048 $P_{1\ vs\ 2}$ = 0,103 $P_{1\ vs\ 3}$ = 0,59 $P_{2\ vs\ 3}$ = 0,95

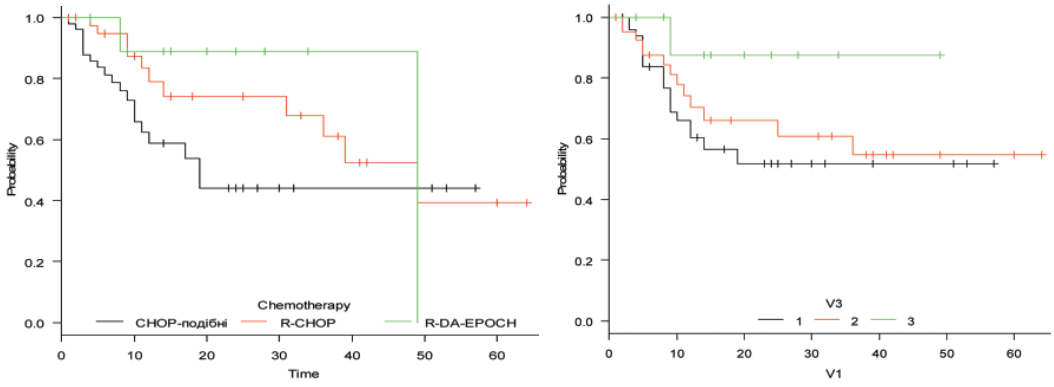
При аналізі виживаності хворих встановлено, що показник 2-річної БРВ для хворих I групи становив (44,1 ± 9,7) %, II – (74,1 ± 8,8) %, III – (88,9 ± 10,5) % (P = 0,09) (табл. 5, рисунок).

2-річна ЗВ для хворих I групи становила (51,8 ± 8,7) %, II – (54,8 ± 10,2) %, III – (87,5 ± 11,7) % (P = 0,197).

Показники безпосередньої відповіді на терапію (частота ПВ та ПР) були кращими у III групі.

Таблиця 5. **Показники виживаності хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи високого ризику**

Показник, міс	Група			P
	I – CHOP-подібні курси	II – R-CHOP	III – R-DA-EPOCH	
2-річна БРВ	44,1 ± 9,7	74,1 ± 8,8	88,9 ± 10,5	0,013
Медіана БРВ	19	49	49	
2-річна ЗВ	51,8 ± 8,7	54,8 ± 10,2	87,5 ± 11,7	0,197
Медіана ЗВ	–	–	–	



а *б*

Показники безрецидивної (*а*) і загальної (*б*) виживаності хворих трьох груп

Показники токсичності наведені у табл. 6. Частота анемії, тромбоцитопенії та гепатотоксичності була порівнянною в усіх групах. Частота нейтропенії, фебрильної нейтропенії та кардіотоксичності була меншою у групі R-DA-EPOCH. Частота нейротоксичності була вищою у групі R-DA-EPOCH.

Таблиця 6. **Показники токсичності терапії хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи високого ризику**

Частота показника, %	Група			P
	I (*n* = 52)	II (*n* = 40)	III (*n* = 12)	
Анемія всього	45,9 ± 11,3	41,8 ± 9,2	39,3 ± 8,07	P = 0,45
Анемія III–IV ступеня	23,4 ± 4,6	16,3 ± 3,1	12,3 ± 4,7	
Тромбоцитопенія всього	19,4 ± 3,7	14,5 ± 5,7	13,4 ± 5,7	
Тромбоцитопенія III–IV ступеня	9,3 ± 3,2	5,2 ± 1,8	7,2 ± 4,1	P = 0,36

Закінчення табл. 4

Частота показника, %	Група			P
	I (n = 52)	II (n = 40)	III (n = 12)	
Нейтропенія всього	68,9 ± 16,3	65,4 ± 12,3	43,1 ± 9,7	
Нейтропенія III–IV ступеня	53,1 ± 15,6	45,2 ± 13,7	31,5 ± 15,1	P = 0,05
Фебрильна нейтропенія	23,44 ± 11,5	17,41 ± 15,73	10,5 ± 6,4	P = 0,051
Гепатотоксичність	8,3 ± 2,2	7,4 ± 3,6	6,9 ± 4,5	P = 0,481
Нейротоксичність	20,3 ± 3,4	19,8 ± 5,1	31,9 ± 12,5	P = 0,043
Кардіотоксичність	17,6 ± 4,9	20,5 ± 6,8	0	P < 0,01

Таким чином, при аналізі в січні 2017 р. доведено переваги застосування курсу R-DA-EPOCH у хворих на ДВВКЛ групи високого ризику за показниками частоти досягнення ПВ та ПР, 2-річної БРВ. Не виявлено статистично значущої різниці в показнику 2-річної ЗВ хворих. При оцінці токсичності даного курсу ХТ було відмічено, що частота нейтропенії, фебрильної нейтропенії та кардіотоксичності була нижчою в III групі, а частота нейротоксичності була вищою у цій групі.

Висновки. Визначення груп ризику серед хворих на ДВВКЛ дозволяє виділити осіб з потенційно несприятливим перебігом захворювання. Удосконалення прогностичних шкал з урахуванням біологічних властивостей пухлини дає можливість покращити стратифікацію хворих та виділити групу з найбільш несприятливим прогнозом. Ефективність лікування хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу залишається незадовільною. Удосконалення підходів до лікування та створення чіткого алгоритму терапії дозволять поліпшити показники безпосередніх і віддалених результатів лікування хворих на ДВВКЛ групи високого ризику. Одним з найперспективніших курсів ХТ хворих на ДВВКЛ групи високого ризику є курс ХТ за схемою R-DA-EPOCH. Застосування даного курсу дозволяє покращити показники безпосередньої відповіді на терапію та БРВ порівняно з CHOP-подібними курсами ХТ і режимом R-CHOP. Цей курс має прийнятний профіль токсичності. Проведення подальших досліджень, в тому числі рандомізованих, дозволить остаточно визначити оптимальні підходи до лікування хворих на ДВВКЛ групи високого ризику.

Список літератури

1. *Федоренко З. П., Гайсенко А. В., Гулак Л. О.* та ін. Рак в Україні, 2008–2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – 2010. – № 11. – 111 с.
2. *Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О.* та ін. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Там само. – 2013. – № 14. – 120 с.
3. *A Predictive* Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 987–994.
4. *Amen F., Horncastle D., Elderfield K.* et al. Absence of cyclin-D2 and Bcl-2 expression within the germinal centre type of diffuse large B-cell lymphoma identifies a very good prognostic subgroup of patients // Histopathology. – 2007. – Vol. 51, N 1. – P. 70–79.
5. *Bing Cao, Xiaoyan Zhou, Dongmei J. I.* et al. Central nervous system involvement in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma: Influence of rituximab // Oncol. Lett. – 2012. – Vol. 4, N 3. – P. 541–545.
6. *Cunningham D., Hawkes E. A., Jack A.* et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles // Lancet. – 2013. – Vol. 381, N 9880. – P. 1817–1826.
7. *Cunningham D., Smith P., Mouncey P.* et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 15 (Suppl.). – Abstr. 8000.

8. *Fitoussi O., Belhadj K., Mounier N.* et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA // Haematologica. – 2011. – Vol. 96, N 8. – P. 1136–1143.
9. *Gang A. O., Strøm C. , Pedersen M.* et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group Ann. // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23, N 1. – P. 147–153.
10. *Glass B., Kloess M., Bentz M.* et al. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma // Blood. – 2006. – Vol. 107, N 8. – P. 3058–3064.
11. *Huang B. T., Zeng Q. C., Yu J.* et al. How to determine post-RCHOP therapy for risk-tailored adult patients with diffuse large B-cell lymphoma, addition of maintenance rituximab or observation: multicenter experience / // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 138, N 1. – P. 125–132.
12. *Jurczak W., Ochrem B., Giza A.* et al. Role of rituximab in the first-line therapy of high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective analysis by the Polish Lymphoma Research Group // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2015. – Vol. 125, N 10. – P. 741–748.
13. *Milpied N.-J. , Legouill S., Lamy T.* et al. No benefit of first-line rituximab (R)-high-dose therapy (R-HDT) over R-CHOP14 for young adults with diffuse large b-cell lymphoma. Preliminary results of the GOELAMS 075 Prospective Multicentre Randomized Trial // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 116. – P. 685.
14. *Morgan G., Vornanen M., Puitinen J.* et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group // Ann. Oncol. – 1997. – Vol. 8 (Suppl. 2). – P. 49–54.
15. *Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A.* et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group // Lancet Oncol. – 2006. – Vol. 7. – P. 379–391.
16. *Récher C., Coiffier B., Haioun C.* et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial // Lancet. – 2011. – Vol. 378, N 9806. – P. 1858–1867.
17. *Savage K. J. , Johnson N. A., Ben-Neriah S.* et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy // Blood. – 2009. – Vol. 114, N 17. – P. 3533–3537.
18. *Schmitz N., Nickelsen M., Ziepert M.* et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1) // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13, N 12. – P. 1250–1259.
19. *Sehn L. H., Berry B., Chhanabhai M.* et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP // Blood. – 2007. – Vol. 109, N 5. – P. 1857–1861.
20. *Stiff P. J., Unger J. M., Cook J.* et al. Randomized phase III U.S. / Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP {+/-} R for eight cycles to CHOP {+/-} R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29 (Suppl. 15). – P. 8001.
21. *Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L.* et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. – 4 ed. – WHO, 2008. – 439 p.
22. *Tai W. M., Chung J., Tang P. L.* et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab // Ann. Hematol. – 2011. – Vol. 90, N 7. – P. 809–818.
23. *Tarella C. , Zanni M., Di Nicola M.* et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) // Leukemia. – 2007. – Vol. 21. – P. 1802–1811.
24. *Tilly H., Gomes M. da Silva, Vitolo U.* et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26 (Suppl. 5). – P. 116–125.

25. *Vaidya R., Witzig T. E.* Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25, N 11. – P. 2124–2133.
26. *Vitolo U., Chiappella A., Brusamolino E.* et al. A randomized multicentre phase III study for first line treatment of young patients with high risk (AAIPI 2–3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): rituximab (R) plus dose-dense chemotherapy CHOP14/MEGACHOP14 with or without intnesified high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Results of DLCL04 trial of Italian Lymphoma Foundation (FIL) // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22. – P. 106.
27. *Vitolo U., Ziepert M., Glass B.* et al. Comparison Of R-CHOP14 and R-CHOEP14 As First Line Treatment In Young Patients With High-Risk (aaIPI 2-3) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Joint Analysis Of Two Prospective Phase III Randomized Trials Conducted By The Fondazione Italiana Linfomi (FIL) and The German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL) // Blood. – 2013. – Vol. 122, N 21. – P. 4341.
28. *Vitolo U., Chiappella A., Angelucci E.* et al. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study // Haematologica. – 2009. – Vol. 94. – P. 1250–1258.
29. *Wang Yucai, Shen Yan, Yang Fang* et al. Rituximab maintenance Therapy in B-cell lymphoma: A meta-analysis // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33 (Suppl.). – Abstr 8551.
30. *Wilson W. H., Bryant G., Bates S.* et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11, N 8. – P. 1573–1582.
31. *Wilson W. H., Grossbard M. L. , Pittaluga S.* et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy // Blood. – 2002. – Vol. 99, N 8. – P. 2685–2693.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Е. С. Филоненко, И. А. Крячок, А. В. Мартынчик (Киев)

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВВКЛ) принадлежит к потенциально излечимым заболеваниям. Однако эта группа очень разнородна. Имеется несколько шкал определения прогноза течения заболевания. Согласно шкале Международного прогностического индекса, 5-летняя общая выживаемость пациентов группы высокого риска составляет 26 % по сравнению с 73 % у пациентов группы низкого риска. В настоящее время не разработан стандарт терапии больных ДВВКЛ группы высокого риска. В статье приведён обзор литературы, посвящённый изучению эффективности разных курсов химиотерапии больных ДВВКЛ группы высокого риска.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, группа высокого риска, Международная прогностическая шкала, факторы риска, терапия, ритуксимаб, выживаемость.

TREATMENT OF PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA FROM HIGH-RISK GROUP

K. S. Filonenko, I. A. Kriachok, A. V. Martynchyk (Kyiv, Ukraine)
National Cancer Institute

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a potentially curable disease. Nevertheless this group of patients is very heterogeneous. There are several scales for the assessment of the prognosis risk. According to the International Prognostic index 5-year overall survival of patients from high-risk group is 26 % comparing to 73 % in patients from low-risk group. There is no standard approach to the treatment of patients with DLBCL from high-risk group. The literature review of the efficacy of different treatment regimens in patients with DLBCL from high-risk group is presented in the article.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, high-risk group, risk factors, therapy, rituximab, survival.

УДК 611.018.1 : 576.371 + 616–003.9 + 615.8 Поступила 14.01.2015

В. Н. ЗАЛЕССКИЙ (Киев)

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины

Регенеративная медицина – новая междисциплинарная область медико-биологических исследований, целью которой является репарация или замена тканевых повреждений, органов в результате врождённых дефектов, процесса старения, приобретённых травм или заболеваний человека. Различные биотехнологии с использованием стволовых клеток относятся к актуальным темам в научной литературе, а медицинские исследования стволовых клеток помогают расширить наши представления о патогенезе заболеваний и открывают новые направления в регенеративной медицине. В настоящее время проблемы регенеративной медицины и реабилитации тесно взаимосвязаны. Реабилитологи должны быть не только осведомлены об инновационных медицинских разработках, но и совместно с физиотерапевтами работать в направлении фундаментальных дисциплин, связанных с проблемами регенеративной медицины для дальнейшего усовершенствования клинических релевантных протоколов. Это позволит сформулировать новое направление – клеточную реабилитацию, что откроет широкие возможности вертикальной интеграции между врачами-практиками и учёными медико-биологического профиля в будущем.

Ключевые слова: стволовые клетки, регенеративная медицина, клеточная реабилитация.

В биологии и медицине в последние десятилетия, особенно в последние годы, были сделаны выдающиеся открытия, связанные с развитием клеточных технологий. Возможность выделения клеток из организма и их искусственного выращивания лежит в основе большого количества новейших научных методик. Открытие стволовых клеток и механизма их действия имеет огромное значение, что, по мнению известных учёных, наряду с расшифровкой структуры ДНК и генома человека, является одним из главных открытий в медицине XX в. Клеточную терапию называют медициной XXI в. и высокоэффективным новым средством для лечения многих заболеваний – от сахарного диабета до рака [43].

Стволовая клетка – это способная к делению и самообновлению недифференцированная клетка, полученная от эмбриона или из «взрослой» ткани. Самообновление стволовой клетки – её способность к самоподдерживанию в недифференцированном («стволовое», незрелое) состоянии за счёт микроокружения и влияния специфических ростовых факторов. В определённых условиях такая клетка может трансформироваться в клетку со специализированными функциями, например в клетку сердечной мышцы или поджелудочной железы, вырабатывающую инсулин [49].

Стволовые клетки находятся в различных тканях и органах в строго определённых местах, которые принято называть нишами [2]. Ниши стволовых клеток существуют практически во всех органах и тканях. Например, в коже такой нишей является слой дермы. С годами количество стволовых клеток, расположенных в нишах, уменьшается, а качество их снижается. Эти процессы, согласно современной концепции старения, лежат в основе возрастного старения всех структур организма. Стволовые клетки можно искусственно нарастить в культуре вне организма. Предварительно их надо получить из соответствующего источника, которыми могут быть костный мозг, мышечная ткань, жировая ткань, кожа, во-

© В. Н. Залесский, 2017

лосяные фолликулы. Культивируемые клетки отличаются постоянством хромосомного набора и генной экспрессией в течение длительного времени (до 300 дней). Эти клетки устойчивы к воздействию инфекционных и мутагенных факторов. Особенностью стволовых клеток также является чрезмерная способность к делению. Основная роль этих клеток в организме – восстановление (репарация, регенерация), происходящее при этом вследствие самых разных повреждений. Они способны активизироваться при любом нарушении в функционировании органов и систем, воспалении, возникшем в каком-либо участке организма [36, 49].

Выделяют два основных типа стволовых клеток: плюрипотентные стволовые клетки и взрослые (соматические). Следует напомнить, что соматическими клетками являются все клетки организма, кроме половых (мужские и женские). Клетки, относящиеся к разным типам, характеризуются различными функциями и свойствами. Наиболее универсальны эмбриональные стволовые клетки (их обозначают буквами ES – embryonic stem) [40]. ES получают на самой ранней стадии развития плода из той его зоны, которая даёт начало трём разным слоям (зародышевые листки) более позднего эмбриона и в дальнейшем – всем органам и тканям. С этим свойством ES-клеток связано их название – плюрипотентные. Плюрипотентность (мультипотентность) – способность стволовой клетки дифференцироваться в несколько типов клеток различных органов. Отдельная плюрипотентная стволовая клетка может дифференцироваться (превращаться) в три основных вида клеток – мезо-, эндо- и эктодерму. В настоящее время единственными источниками этого типа стволовых клеток являются внутренняя масса бластоцисты – эмбриона, возраст которого 3–5 дней (эмбриональные стволовые клетки), и изолированные и специальным образом культивированные клетки ткани эмбриона в возрасте 5–10 дней, предназначенной для образования гонад (зародышевые стволовые клетки).

Стволовые клетки из человеческого эмбриона (на животных аналогичные исследования проводят уже в течение нескольких десятилетий) впервые были извлечены, а затем выращены в условиях лаборатории в 1998 г. [59]. Материал, необходимый для получения культуры эмбриональных клеток, подготавливают посредством искусственного оплодотворения в лабораторных условиях. Этот материал является 3–5-дневным эмбрионом, который называется бластоцистой. В бластоцисте выделяют наружный слой и полость, в которых образуется внутренняя клеточная масса. Из наружного слоя формируются плацента и другие поддерживающие структуры, а из внутренней клеточной массы – ткани и органы плода. На 3-й неделе в эмбрионе уже есть три первичных зародышевых листка, из которых образуются сотни типов клеток тела человека. Такой эмбрион называется гаструлой. Чтобы получить линию эмбриональных стволовых клеток, внутреннюю клеточную массу извлекают из бластоцисты и помещают в чашку Петри с питательной средой. Через несколько дней в чашке образуется клеточная колония. Клетки можно считать эмбриональными в том случае, если результат специальных стандартных тестов положительный и клетки способны к самоподдерживанию. В одной бластоцисте содержится примерно 30 эмбриональных стволовых клеток. Эти клетки составляют её внутреннюю массу и в последующем могут стать основой для образования миллиардов высокоспециализированных клеток, из которых формируются разные органы –лёгкие, сердце, кожа и др. [36, 59].

Потенциал эмбриональных стволовых клеток очень высок: они могут давать начало практически всем типам клеток организма и отличаются высокой пролиферативной активностью (пролиферация – увеличение количества клеток вследствие их размножения). В ряде случаев введение эмбриональных стволовых клеток может вызывать образование опухолей (тератом) у мышей со сниженной иммунной системой [12]. Следует учитывать и этические проблемы. Инородный донорский материал может содержать чуждые организму пациента гены. В связи с этим все бóльшее внимание уделяется собственным стволовым клеткам, аутологическим клеткам взрослого организма [55].

Взрослая стволовая клетка – недифференцированная клетка, которая находится в дифференцированной ткани и способна к размножению, благодаря делению и дальнейшей дифференцировке. Основная функция взрослых стволовых клеток – восстановление повреждённых клеток органов, в которых они находятся. Взрослые стволовые клетки называют также соматическими. Если источник эмбриональных стволовых клеток известен, то о происхождении взрослых стволовых клеток нет чёткой информации. Проведённые в последние годы исследования, направленные на изучение соматических стволовых клеток, показали, что клетки этого типа локализованы во многих органах. Некоторые виды взрослых стволовых клеток, как и эмбриональных, при определённых условиях могут дифференцироваться в различные клеточные типы. В таких случаях процессом дифференцировки можно пока управлять только в лабораторных условиях [50, 63, 65].

Дифференцировка – процесс, при котором неспециализированная стволовая клетка становится одной из множества типов клеток, составляющих отдельный орган, является необратимым. В процессе дифференцировки одни гены активируются, другие продолжают оставаться в «спящем» состоянии. Для регулирования этого процесса существует тончайший механизм, детали которого остаются ещё не выясненными. Именно это обусловливает трудности, с которыми встречаются учёные при попытке применения стволовых клеток в практических целях. Результатом дифференцировки является приобретение клеткой определённой структуры и функции. При этом в лабораторных условиях можно создавать как полностью дифференцированные, так и частично специализированные клетки [65].

Клеточная терапия – метод лечения с помощью стволовых клеток и тканей, ставший в последние годы одним из перспективных направлений медицины настоящего и будущего. За разработку метода один из создателей клеточной терапии Е. Томас в 1990 г. получил Нобелевскую премию.

Отмечены многие заболевания, методика клеточной терапии которых в настоящее время наиболее чётко разработана и позволяет достичь хороших результатов [55]. Уже в течение нескольких лет специалисты с успехом занимаются лечением ожогов и трофических язв [22, 68]. Следует отметить, что проведено немало исследований с целью определения возможности пересадки клеток, вырабатывающих инсулин, но до окончательного решения этой проблемы ещё далеко [7, 51]. Представляет интерес и такое направление, как применение собственных клеток, например пересадка стволовых клеток жировой ткани, содержащей собственные стволовые клетки, которые могут дифференцироваться в русле определённого направления. Однако точные механизмы наблюдаемых эффектов не выяснены [15].

Популярной становится программа по хранению пуповинной крови. При этом учитывается возможность контроля за заболеванием ребёенка в будущем. Замороженные стволовые клетки могут оказать при этом существенную помощь. Создаются специальные банки пуповинной крови, которые являются альтернативой банкам костного мозга, например при терапии лейкоза у детей [60].

В перспективе при наличии изначальных клеточных банков со свойствами замороженного материала, перекрывающими все типы иммуносовместимости, можно будет персонифицированно создавать различные ткани организма. Реальным может стать лечение болезней Альцгеймера и Паркинсона (посредством пересадки в мозг дефицитных при этих заболеваниях допаминергических нейронов) [45, 58].

Указанные выше ростовые дифференцирующие факторы как универсальные биологические регуляторы тканей и маркёры для стволовых клеток широко известны современной медицине. Однако эти факторы в основном используют в лабораторных условиях. Их применение в клинической практике только начинается. Последовательная целенаправленная дифференцировка стволовых клеток в клетки тканей, которым необходимо восстановление, реализуется при наличии дифференцирующих факторов [48].

Мезенхимальные стволовые клетки можно использовать и без направленного дифференцирования, они не вызывают иммунных реакций со стороны организма [19]. С помощью этих клеток можно угнетать воспаление, устранять нарушения в деятельности различных систем и восполнять пространство стволовых ниш, замедляя таким образом процессы старения. Отмечено, что культура мезенхимальных стволовых клеток оказывает иммуносупрессорное действие (угнетает иммунологические реакции организма) и поэтому её введение может помочь в лечении аутоиммунных заболеваний [64, 66]. Мезенхимальные стволовые клетки не являются однородными, они имеют разную структуру и различный потенциал действия. По данным американских исследователей, самым высоким потенциалом характеризуются мельчайшие клетки, размер которых не превышает 10 мк. Потенциал таких клеток сопоставим с потенциалом эмбриональных стволовых клеток. Вместе с тем их использование имеет преимущества применения взрослых стволовых клеток. Данные клетки в настоящее время усиленно изучают в ведущих лабораториях мира. Получать и культивировать их значительно труднее, чем клетки больших размеров, но исследования в этом направлении чрезвычайно перспективны [19].

Известно, что природа при создании человека заложила в его организм механизм восстановления после повреждения. В основе этого механизма лежат процессы, связанные со стволовыми клетками. Учёные выяснили, что в восстановительных реакциях принимают участие два типа стволовых клеток – специализированные тканевые и универсальные стромальные костномозговые. Тканевые стволовые клетки способствуют регенерации только в данном месте и в ткани определённого вида (костная, мышечная и др.), тогда как стромальные стволовые клетки костного мозга являются универсальными. Они с током крови попадают в повреждённый орган или ткань и под влиянием различных сигнальных веществ трансформируются в специализированные клетки, необходимые для замены повреждённых. Из стромальных клеток костного мозга можно вырастить любые клетки, например костные, хрящевые, жировые. Следует указать на важную деталь: способность к трансформации сохраняется даже при выращивании колоний из одной единственной стромальной клетки. Таким образом, существует потенциальная возможность вырастить в культуре достаточно много стромальных клеток, а впоследствии задать им требуемое направление с помощью особых сигнальных веществ. Итогом такой процедуры будет восстановление повреждённых тканей [55].

В случае серьёзных повреждёний недостаточно собственных стромальных клеток. Организм можно поддержать посредством введения стромальных клеток извне. Во время многочисленных экспериментов, проведённых на животных, выявлено, что стромальные клетки приближаются к повреждённой зоне и получают своего рода химический сигнал, на основании которого они «понимают», в какие клетки им необходимо трансформироваться.

Огромное значение имеют попытки применения клеточной терапии для восстановления повреждённого миокарда после инфаркта [1, 30, 31, 67]. Следует подчеркнуть важное преимущество собственных стволовых стромальных клеток: они не отторгаются организмом, а при введении взрослых стволовых клеток отсутствует риск их трансформации в опухолевые. Существует ряд важных научных достижений, полученных учёными пока только на уровне экспериментов в условиях лаборатории. Но положительные результаты дают надежду на внедрение методик в клиническую практику в будущем. К таким достижениям относится превращение стромальных клеток в нейроны (при воздействии определённых сигнальных факторов). Если такое превращение удастся осуществить на уровне организма, можно будет кардинально помочь тяжелобольным с поражением спинного и головного мозга, в частности с таким широко распространённым заболеванием, как инсульт [8, 11, 35, 47]. Стромальные клетки трансформируются в клетки печени – гепатоциты [62]. По данным отечественных и зарубежных учёных, при атеросклерозе поступление стромальных клеток из костного мозга в кровяное

русло увеличивается [39]. Из крови эти клетки поступают в уплотнённые участки атеросклеротически изменённой стенки сосудов. В этих участках располагаются так называемые атеросклеротические бляшки. Согласно одной из гипотез, стромальные клетки с целью устранения повреждений трансформируются в клетки костной или хрящевой ткани. Возможно, этим можно объяснить наличие плотных костеподобных отложений в сосудистой стенке. Конечно, эта гипотеза имеет ещё много «белых пятен», однако интенсивные исследования в данном направлении продолжаются [39].

В области лечебного применения стромальных клеток в настоящее время первое место, пожалуй, занимает ортопедия [33]. Учёным удалось получить специфические белки («bone morphogenetic proteins, BMP»), под воздействием которых стромальные клетки превращаются в клетки костной ткани [42, 61]. Например, при долго незаживающем переломе кости вживляют специальную коллагеновую пластину, на поверхности которой находятся BMP. Поступающие в зону перелома стромальные клетки «притягиваются» к введённой пластине и начинают трансформироваться в клетки костной ткани под влиянием BMP [18, 25]. В результате этого через несколько месяцев целостность повреждённой кости восстанавливается. Учёные США разработали и начали применять на практике особые губки, наполненные стромальными клетками в комбинации с BMP [69]. При введении губки в участок перелома или полость, оставшуюся после удаления костной опухоли остеосаркомы, удаётся за несколько месяцев заполнить промежуток длиной до 15 см. Также проводятся исследования по встраиванию гена BMP в стромальные клетки. В результате такой процедуры стромальные клетки после превращения в остеобласты (клетки костной ткани, участвующие в образовании её межклеточного вещества и превращающиеся в остеоциты – зрелые отростчатые клетки костной ткани) будут способны самостоятельно синтезировать белок BMP, запускающий процесс трансформации стромальных клеток в костные [42].

Стромальные клетки начинают поступать в зону повреждения после получения особого сигнала из центральной нервной системы. Под влиянием определённых сигнальных молекул они трансформируются в этой зоне в недостающие клетки повреждённой ткани. Но фактом является то, что резервы стромальных клеток не бесконечны. После устранения крупномасштабных повреждений костный мозг истощается. Кроме того, с годами резервных стромальных клеток становится всё меньше. Как же можно восстанавливать целостность повреждённых тканей на практике? Как и откуда можно получить собственные стволовые стромальные клетки костного мозга? После возникновения инсульта, инфаркта миокарда, получения травмы и др. нет возможности проводить отбор костного мозга и выращивать из него культуру стромальных клеток для введения в зону повреждения.

В связи с вышеизложенным возникает вопрос о необходимости создания индивидуальных или донорских банков стромальных клеток. Конечно, это особенно необходимо для развития восстановительной медицины будущего. В принципе проблему поиска доноров можно решить. Однако существует другая проблема: после рождения в костном мозге на 10 тыс. стволовых кроветворных клеток приходится одна стромальная клетка. В подростковом возрасте количество стромальных клеток становится уже в 10 раз меньше. В 70 лет брать пробу костного мозга вообще не имеет смысла. Поэтому сдавать костный мозг целесообразно только лицам молодого возраста, а лицам пожилого не избежать применения чужих культур стромальных клеток.

Следует отметить, что донорские стромальные клетки удобнее всего получать сразу после рождения ребёнка из пуповины, а также из плаценты, в которой их так же много. Можно предположить, что в недалёком будущем промышленными источниками стромальных клеток станут пуповина, плацента и жировая ткань [15, 24, 49, 55, 57]. Относительно жировых клеток – адипоцитов, то, по последним научным данным, стромальные клетки можно получать из адипоцитов. Установлено, что клетки жировой ткани ушли от своих предшественников совсем неда-

леко и при воздействии особых веществ могут проходить «обратный путь». Это направление является весьма перспективным, поскольку получить жировые клетки относительно несложно.

В начале XXI в. интенсивное развитие получили современные терапевтические программы регенерации, целью которых было восстановление утраченных функций альтеративно изменённых тканей и органов. Регенеративная медицина позволила восстанавливать дисфункции, в частности при таких заболеваниях, как сахарный диабет, болезнь Паркинсона, хроническая сердечная недостаточность, и она также дала мощный импульс развитию современных реабилитационных технологий, особенно в травматологии и ортопедии. Успехи, достигнутые в результате регенеративных программ в эксперименте, способствовали развитию коммерческой активности по созданию специальных клеточных продуктов, которые, как ожидается, получат распространение в условиях клиники.

Регенеративная медицина – мультидисциплинарная область биологических, медицинских, инженерных, химических и других знаний, позволяющая восстанавливать тканевые дефекты и дисфункции органов и систем в результате старения, повреждения, травмы или заболевания [6, 56, 57]. Специалисты по регенеративной медицине ведут постоянный поиск новых способов восстановления повреждённых тканей и органов, используя не только возможности стволовых клеток из тканей плода или новорождённого, но также из пуповинной крови, кожи, жировой ткани, зубодесневых тканей взрослого организма.

В настоящее время учёные в области реабилитационной науки начинают работать совместно со специалистами по клеточной регенерации в трёх главных направлениях: 1) создание биомедицинских устройств/искусственных органов, при этом восстановление тканевой функции происходит в результате использования биосинтетических конструкций и механических биопротезов; 2) развитие тканевой инженерии и клеточных биоматериалов, при этом изменяются временные так называемые скаффорд-биоконструкции, позволяющие замещать крупные тканевые дефекты; 3) использование клеточной терапии, которая способствует успешной реализации программ трансплантации стволовых клеток и генетического манипулирования клеточным материалом для решения репаративных задач [9, 11, 24, 26, 32, 52, 53, 56].

Предложена концепция вертикального интеграционного увеличения количества одновременно реабилитационных и регенерационных экспериментально-клинических исследований [4], которая предполагает кооперативное взаимодействие специалистов на всех этапах (от разработки до внедрения в клиническую практику), включающих решение концептуальных, инновационных, имплементационных, трансляционных, прикладных и других задач. Объединение усилий специалистов в этих дисциплинах может позволить существенно ускорить достижение ими положительных результатов в каждой отдельно взятой области и одновременно получить высокую эффективность от внедрения новых методов восстановления дисфункций и тканевых повреждений. Хорошим примером взаимодействия специалистов нескольких смежных дисциплин в области регенеративной медицины может быть терапевтическая программа восстановления травматически повреждённых мышц, оптимизированная клеточной реабилитацией.

Известно, что повреждение мышц существенно ослабляет функциональные свойства мышечной ткани и способность индивида участвовать в профессиональной деятельности. При этом четыре фазы изменений (дегенерации, воспалительного ответа, регенерации и фиброза) [27, 28] сопровождают процесс восстановления. При незначительных мышечных повреждениях выздоровление наступает спонтанно на фоне развития незначительных дисфункций, сравнительно быстропротекающих регенеративных событий, а также процессов рубцевания или фиброза. Кроме того, рубцевание снижает контрактильные свойства мышечной ткани, повышает вероятность возникновения повторных мышечных повреждений [20], а персистенция процесса рубцевания делает невозможным завершение процесса мышечной регенерации.

Многочисленные методы реабилитации, используемые в клинике, преимущественно направлены на контроль болевого и провоспалительного ответов непосредственно в посттравматическом периоде. Соблюдение основных принципов (покой, местные аппликации льда, давящая повязка, иммобилизация) обеспечивает минимизацию воспалительной реакции, образования гематом и накопления интерстициальной жидкости в посттравматическом очаге [28, 29]. Использование эмпирического опыта и результатов многоцентровых (доказательная база) исследований обеспечивает результативность и эффективность лечения. Применение высокочастотного ультразвука (как аппаратной реабилитации) влияет (согласно механизмам микромассажа) на восстановление повреждённых тканей. Электрическая стимуляция мышц также эффективна для восстановления посттравматических повреждений мягких тканей при использовании оптимальных временных и дозовых режимов. Фармакологическое воздействие нестероидными противовоспалительными средствами (NSAID) также часто применяют с целью минимизации болевой реакции и дискомфорта после перенесенной травмы, что позволяет оптимально восстанавливать функциональную активность. Однако длительное применение NSAID с противовоспалительной целью, как оказалось, вызывает замедление процесса миофибриллярной регенерации [13, 53, 54].

Учёными в области регенеративной медицины разработан ряд лечебных подходов к восстановлению мышечных повреждений с акцентом на завершающие этапы заживления (промоция регенерации миофибрилл, торможение образования рубцовой ткани). Ингибирование фиброобразования в значительной степени связано с секрецией трансформирующего фактора роста (TGF)-β1 [34], что позволяет эффективно использовать введение специфических ингибиторов TGF-β1, в частности релаксина [44], декорина [70] и сурамина [17, 46]. Антагонисты TGF-β1 в модельных системах достоверно снижали фиброобразование на фоне ускорения регенерации миофибрилл [23, 44]. В клинических исследованиях сурамин применяли как противоопухолевое средство [41]. Однако инъекции сурамина достаточно болезненно переносят пациенты и их можно использовать при отсутствии альтернативного лечения [41].

Клеточная терапия получила развитие как метод поддержания регенеративного потенциала повреждённой мышечной ткани. Мышечные стволовые (или сателлитные) клетки, локализованные вокруг миофибрилл [38], после возникновения болевого стресса выходят из состояния покоя для активации процесса регенерации в участке повреждения мягких тканей [38]. Известно, что у лиц пожилого возраста замедление процесса восстановления мышечного повреждения обусловлено возраст-ассоциированной дисфункцией мышечных стволовых клеток. Поэтому растворимые факторы их микроокружения могут направлять процесс дифференцировки этих клеток как в сторону миогенеза, так и фиброгенеза [14], что часто способствует инициации активного фиброобразования у лиц пожилого возраста. Кроме того, снижение у этих пациентов пролиферативных свойств мышечных стволовых клеток обусловлено истощением их депо и ограничивает их регенеративный потенциал. С целью пополнения запасов ниш мышечных стволовых клеток в старости и соответственно повышения их регенеративного потенциала был разработан метод пересадки предшественников стволовых клеток из исчерченной (поперечно-полосатой) мышечной ткани. Оказалось, что функционализация трансплантированных клеток была несколько снижена по сравнению с эмбриональными СК [16]. По-видимому, омоложение ниш мышечных стволовых клеток у лиц пожилого возраста в будущем может стать хорошей предпосылкой для более успешной пересадки этих клеток при терапии состояний, связанных с мышечным повреждением [16].

Предполагают, что положительный функциональный эффект в лечении мышечных повреждений может быть более выраженным в случаях сочетания принципов регенеративной медицины и реабилитационных стратегий. В частности, механическая стимуляция является многообещающим методом для оптимизации поведения и накопления мышечных стволовых клеток в очаге посттравматиче-

ского повреждения после их трансплантации. Применение «бегущей дорожки» в эксперименте на животных (после контузии мышц) способствовало повышению миогенной составляющей клеток донора через 5 нед после трансплантации [3]. Сочетанное применение пересадки мышечных стволовых клеток и нейромышечной электростимуляции достоверно повышало регенеративный потенциал тканей после контузии (по сравнению с контролем – только нейромышечная электростимуляция) [4, 21]. Полученные данные подтверждают синергизм между методами аппаратной реабилитации и клеточной терапии в лечении посттравматических мышечных повреждений. При этом с помощью возможных механизмов механотрансдукции сигналов могут быть усилены регенеративные свойства как донорских мышечных стволовых клеток, так и клеток хозяина на фоне повышения терапевтической эффективности комбинированного воздействия. Вероятно, контрактильная мышечная активность является наиболее мощным инструментом для восстановления регенеративного потенциала клеток мышечных тканей у лиц пожилого возраста. Оказалось, что локальное повышение контрактильной мышечной активности улучшало молекулярный целлюлярный ответ и тканевую функционализацию мышечных стволовых клеток [3].

До настоящего времени традиционные реабилитационные программы, в целом направленные на организм и физиологический ответ на механическую нагрузку или другие модальности, недостаточно учитывают особенности реакций, происходящих на клеточном и молекулярных уровнях. Вместе с тем медицинская наука в области регенеративной медицины способна контролировать процессы таргетной модуляции на молекулярном, клеточном и клеточно-тканевом уровнях с помощью передовых протеомно-геномных технологий, что поможет выявлять коррелятивные взаимосвязи между экспериментальными и клиническими данными, а также активизировать трансдисциплинарные исследования, объединяя совместные усилия учёных. Это способствует устранению «барьеров» между регенеративной и реабилитационной наукой и технологиями, а также позволит в будущем сформировать такое направление на стыке двух дисциплин, как клеточная реабилитация. Дальнейшее развитие регенеративной реабилитации в рамках медико-биологической науки довольно сложное, но неизбежное. Оно открывает новые возможности вертикальной интеграции между учёными в будущем [5].

Таким образом, активно развиваемые подходы к использованию стволовых клеток и их предшественников в регенеративной медицине удачно дополняют современную доктрину оказания лечебно-реабилитационной помощи больным с хроническими мультифакториальными заболеваниями. В этой связи возникла необходимость в обобщении современных данных об иммуновоспалительных механизмах функционирования мезенхимальных и раковых стволовых клеток при хронических неинфекционных (в т.ч. онкологических) заболеваниях и их клеточной (восстановительной) терапии – бурно развивающемся направлении медицинской науки.

Список литературы

1. *Залесский В. Н., Дынник О. Б.* Эндотелиоцитоподобные стволовые клетки и их антиишемический потенциал // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2/3. – С. 20–26.
2. *Корочкин Л. И.* Биология индивидуального развития (генетический аспект): Учебник. – М.: Изд-во МГУ, 2002. – 262 с.
3. *Ambrosio F., Ferrari R. J., Distefano G.* et al. The synergistic effect of treadmill running on stem-cell transplantation to heal injured skeletal muscle // Tissue Eng. Part A. – 2010. – Vol. 16, N 3. – P. 839–849.
4. *Ambrosio F., Russell A.* Regenerative rehabilitation: a call to action // J. Rehabil. Res. Dev. – 2010. – Vol. 47, N 3. – P. XI–XV.
5. *Ambrosio F., Boninger M. L., Brubaker C. E.* et al. Guest Editorial: Emergent themes from Second Annual Symposium on Regenerative Rehabilitation, Pittsburgh, Pennsylvania // J. Rehabil. Res. Dev. – 2013. – Vol. 50, N 3. – P. VII–XIV.
6. *Atala A., Lauza R., Nerem R., Thomson J.* Principles of regenerative medicine. – New York: Academic Press, 2007. – 1472 p.

7. *Baetge E. E.* Production of beta-cells from human embryonic stem cells // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol.10 (Suppl. 4). – P. 186–194.
8. *Bambakidis N. C., Theodore N., Nakaji P.* et al. Endogenous stem cell proliferation after central nervous system injury: alternative therapeutic options // Neurosurg. Focus. – 2005. – Vol. 19, N 3. – P. E1.
9. *Barber J. G., Handorf A. M., Allee T. J., Li W. J.* Braided nanofibrous scaffold for tendon and ligament tissue engineering // Tissue Eng. Part A. – 2013. – Vol. 19, N 11/12. – P. 1265–1274.
10. *Barnabé-Heider F., Frisén J.* Stem cells for spinal cord repair // Cell. Stem. Cell. – 2008. – Vol. 3, N 1. – P. 16–24.
11. *Batter A., Leor J.* Stem Cell and Gene0Based Therapy: Frontiers Intogenerative Medicine. – Springer, 2006. – 422 p.
12. *Blum B., Benvenisty N.* The tumorigenicity of human embryonic stem cells // Adv. Cancer Res. – 2008. – Vol. 100. – P. 133–158.
13. *Bondesen B. A., Mills S. T., Pavlath G. K.* The COX-2 pathway regulates growth of atrophied muscle via multiple mechanisms // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – Vol. 290, N 6. – P. C1651–C1659.
14. *Brack A. S., Conboy M. J., Roy S.* et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis // Science. – 2007. – Vol. 317, N 5839. – P. 807–810.
15. *Bunnell B. A., Flaat M., Gagliardi C.* et al. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation // Methods. – 2008. – Vol. 45, N 2. – P. 115–120.
16. *Carlson M. E., Conboy I. M.* Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches // Aging Cell. – 2007. – Vol. 6, N 3. – P. 371–382.
17. *Chan Y. S., Li Y., Foster W.* et al. The use of suramin, an antifibrotic agent, to improve muscle recovery after strain injury // Am. J. Sports Med. – 2005. – Vol. 33, N 1. – P. 43–51.
18. *Chen D., Zhao M., Mundy G. R.* Bone morphogenetic proteins // Growth Factors. – 2004. – Vol. 22, N 4. – P. 233–241.
19. *Chen Y., Shao J. Z., Xiang L. X.* et al. Mesenchymal stem cells: a promising candidate in regenerative medicine // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2008. – Vol. 40, N 5. – P. 815–820.
20. *Croisier J. L.* Factors associated with recurrent hamstring injuries // Sports Med. – 2004. – Vol. 34, N 10. – P. 681–695.
21. *Distefano G., Ferrari R. J., Weiss C.* et al. Neuromuscular electrical stimulation as a method to maximize the beneficial effects of muscle stem cells transplanted into dystrophic skeletal muscle // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e54922.
22. *Ehrlich H. P.* Understanding experimental biology of skin equivalent: from laboratory to clinical use in patients with burns and chronic wounds // Am. J. Surg. – 2004. – Vol. 187, N 5A. – P. 29S–33S.
23. *Foster W., Li Y., Usas A.* et al. Gamma interferon as an antifibrosis agent in skeletal muscle // J. Orthop. Res. – 2003. – Vol. 21, N 5. – P. 798–804.
24. *Frontera W. R.* The Nobel Prize, stem cells, and rehabilitation // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2013. – Vol. 92, N 3. – P. 189–190.
25. *Grigoriou M., Tucker A. S., Sharpe P. T., Pachnis V.* Expression and regulation of Lhx6 and Lhx7, a novel subfamily of LIM homeodomain encoding genes, suggests a role in mammalian head development // Development. – 1998. – Vol. 125, N 11. – P. 2063–2074.
26. *Hendriks J. A., Moroni L., Riesle J.* et al. The effect of scaffold-cell entrapment capacity and physico-chemical properties on cartilage regeneration // Biomaterials. – 2013. – Vol. 34, N 17. – P. 4259–4265.
27. *Huard J., Li Y., Fu F. H.* Muscle injuries and repair: current trends in research // J. Bone Joint Surg. Am. – 2002. – Vol. 84-A, N 5. – P. 822–832.
28. *Järvinen T. A., Järvinen TL, Kääriäinen M.* et al. Muscle injuries: biology and treatment // Am. J. Sports Med. – 2005. – Vol. 33, N 5. – P. 745–764.
29. *Järvinen T. A., Järvinen T. L, Kääriäinen M.* et al. Muscle injuries: optimising recovery // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 21, N 2. – P. 317–331.
30. *Jawad H., Lyon A. R., Harding S. E.* et al. Myocardial tissue engineering // Br. Med. Bull. – 2008. – Vol. 87. – P. 31–47.
31. *Kaminski A., Steinhoff G.* Current status of intramyocardial bone marrow stem cell transplantation // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – Vol. 20, N 2. – P. 119–125.
32. *Kusano T., Jakob R. P., Gautier E.* et al. Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2012. – Vol. 20, N 10. – P. 2109–2115.

33. *Kwan M. D., Slater B. J., Wan D. C., Longaker M. T.* Cell-based therapies for skeletal regenerative medicine // Hum. Mol. Genet. – 2008. – Vol. 17, N R1. – P. R93–R98.
34. *Liu N., He S., Ma L.* et al. Blocking the class I histone deacetylase ameliorates renal fibrosis and inhibits renal fibroblast activation via modulating TGF-beta and EGFR signaling // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. e54001.
35. *Louro J., Pearse D. D.* Stem and progenitor cell therapies: recent progress for spinal cord injury repair // Neurol. Res. – 2008. – Vol. 30, N 1. – P. 5–16.
36. *Low W. C., Verfaillie C. M.* (Eds.). Stem cells and regenerative medicine. – New York: World Scientific, 2008. – 551 p.
37. *Lu Z. F., Zandieh Doulabi B., Wuisman P. I.* et al. Differentiation of adipose stem cells by nucleus pulposus cells: configuration effect // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – Vol. 359, N 4. – P. 991–996.
38. *Mauro A.* Satellite cell of skeletal muscle fibers // J. Biophys. Biochem. Cytol. – 1961. – Vol. 9. – P. 493–495.
39. *Mannarino E., Pirro M.* Endothelial injury and repair: a novel theory for atherosclerosis // Angiology. – 2008. – Vol. 59, N 2 (Suppl.). – P. 69S–72S.
40. *Masters J. R., Palsson B. O., Thomson J. A.* (Eds.) Embryonic stem cells. – Dordrecht: Springer, 2007. – 281 p.
41. *McGeary R. P., Bennett A. J., Tran Q. B.* et al. Suramin: clinical uses and structure-activity relationships // Mini Rev. Med. Chem. – 2008. – Vol. 8, N 13. – P. 1384–1394.
42. *McKee M. D.* Recombinant human bone morphogenic protein-7: applications for clinical trauma // J. Orthop. Trauma. – 2005. – Vol. 19, N 10 (Suppl.). – P. S26–S28.
43. *Mimeault M., Batra S. K.* Recent progress on tissue-resident adult stem cell biology and their therapeutic implications // Stem Cell Rev. – 2008. – Vol. 4, N 1. – P. 27–49.
44. *Negishi S., Li Y., Usas A.* et al. The effect of relaxin treatment on skeletal muscle injuries // Am. J. Sports Med. – 2005. – Vol. 33, N 12. – P. 1816–1824.
45. *Newman M. B., Bakay R. A.* Therapeutic potentials of human embryonic stem cells in Parkinson's disease // Neurotherapeutics. – 2008. – Vol. 5, N 2. – P. 237–251.
46. *Nozaki M., Li Y., Zhu J.* et al. Improved muscle healing after contusion injury by the inhibitory effect of suramin on myostatin, a negative regulator of muscle growth // Am. J. Sports Med. – 2008. – Vol. 36, N 12. – P. 2354–2362.
47. *Okano H.* Adult neural stem cells and central nervous system repair // Ernst. Schering Res. Found Workshop. – 2006. – Vol. 60. – P. 215–228.
48. *Pusic I., DiPersio J. F.* The use of growth factors in hematopoietic stem cell transplantation // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14, N 20. – P. 1950–1961.
49. *Rajasekhar V. K., Vemuri M. C.* (Eds.). Regulatory Networks in Stem Cells (Stem Cell Biology and Regenerative Medicine). – Totowa: Humana Press, 2009. – 1126 p.
50. *Reinecke H., Minami E., Zhu W. Z., Laflamme M. A.* Cardiogenic differentiation and transdifferentiation of progenitor cells // Circ. Res. – 2008. – Vol. 103, N 10. – P. 1058–1071.
51. *Seissler J., Schott M.* Generation of insulin-producing beta cells from stem cells-perspectives for cell therapy in type 1 diabetes // Horm. Metab. Res. – 2008. – Vol. 40, N 2. – P. 155–161.
52. *Sharma H. S., Sharma A.* New therapeutic advances in CNS injury and repair // Expert. Rev. Neurother. – 2012. – Vol. 12, N 8. – P. 901–905.
53. *Shen W., Li Y,, Tang Y.* et al. NS-398, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, delays skeletal muscle healing by decreasing regeneration and promoting fibrosis // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 167, N 4. – P. 1105–1117.
54. *Shen W., Prisk V., Li Y.* et al. Inhibited skeletal muscle healing in cyclooxygenase-2 gene-deficient mice: the role of PGE2 and PGF2alpha // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 101, N 4. – P. 1215–1221.
55. *Smith R. M. M., Sovers S.* (Eds.). Stem cells medicine: the new adult stem cells regenerative therapy for cancer, spinal injuries, multiple sclerosis, Parkinson's and other conditions. – London: Hatherligt Press, 2009. – 288 p.
56. *Smith D. S.* The law of regenerative medicine and tissue engineering. – CRC Press, 2012. – 270 p.
57. *Stocum D. L.* Regenerative biology and medicine. – London: Elsevier/AP, 2012. – 461 p.
58. *Sugaya K., Merchant S.* How to approach Alzheimer's disease therapy using stem cell technologies // J. Alzheimers Dis. – 2008. – Vol. 15, N 2. – P. 241–254.
59. *Sullivan S., Cowan C. A., Eggan K.* (Eds.). Human embryonic stem cells. – New York: Wiley Lyss & Son, 2007. – 424 p.
60. *Sullivan M. J.* Banking on cord blood stem cells // Nat. Rev. Cancer. – 2008. – Vol. 8, N 7. – P. 555–563.

61. *Takahashi K.* Bone morphogenetic protein (BMP): from basic studies to clinical approaches // Nihon Yakurigaku Zasshi. – 2000. – Vol. 116, N 4. – P. 232–240.
62. *Theise N. D.* Liver stem cells // Cytotechnology. – 2003. – Vol. 41, N 2/3. – P. 139–144.
63. *Wataya T., Muguruma K., Sasai Y.* Human pluripotent stem cell and neural differentiation // Brain Nerve. – 2008. – Vol. 60, N 10. – P. 1165–1172.
64. *Weissman I. L., Shizuru J. A.* The origins of the identification and isolation of hematopoietic stem cells, and their capability to induce donor-specific transplantation tolerance and treat autoimmune diseases // Blood. – 2008. – 1 Vol. 12, N 9. – P. 3543–3553.
65. *Wescoe K. E., Schugar R. C., Chu C. R., Deasy B. M.* The role of the biochemical and biophysical environment in chondrogenic stem cell differentiation assays and cartilage tissue engineering // Cell Biochem. Biophys. – 2008. – Vol. 52, N 2. – P. 85–102.
66. *Williams K. M., Gress R. E.* Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2008. – Vol. 21, N 3. – P. 579–596.
67. *Williams B. A., Keating A.* Cell therapy for age-related disorders: myocardial infarction and stroke – a mini-review // Gerontology. – 2008. – Vol. 54, N 5. – P. 300–311.
68. *Wu Y., Wang J., Scott P. G., Tredget E. E.* Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review // Wound Repair. Regen. – 2007. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. S18–S26.
69. *Yoshikawa H., Myoui A.* Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics // J. Artif. Organs. – 2005. – Vol. 8, N 3. – P. 131–136.
70. *Zhu J., Li Y., Shen W.* et al. Relationships between transforming growth factor-beta1, myostatin, and decorin: implications for skeletal muscle fibrosis // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, N 35. – P. 25852–25863.

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ, РЕГЕНЕРАТИВНА МЕДИЦИНА ТА КЛІТИННА РЕАБІЛІТАЦІЯ

В. М. Залеський (Київ)

Регенеративна медицина – нова міждисциплінарна галузь медико-біологічних досліджень, метою якої є репарація або заміна тканинних пошкоджень, органів у результаті вроджених дефектів, процесу старіння, отриманих травм або захворювань людини. Різні біотехнології з використанням стовбурових клітин належать до актуальних тем в науковій літературі, а медичні дослідження стовбурових клітин допомагають розширювати наші уявлення про патогенез захворювань і відкривають нові напрями регенеративної медицини. Нині проблеми регенеративної медицини і реабілітації тісно пов'язані між собою. Реабілітологи повинні бути не лише обізнані з інноваційними медичними розробками, але й разом з фізіотерапевтами працювати в напрямі фундаментальних дисциплін, що стосуються проблеми регенеративної медицини, для подальшого вдосконалення клінічних релевантних протоколів. Це дозволить остаточно сформулювати новий напрям – клітинну реабілітацію, що відкриває широкі можливості вертикальної інтеграції між лікарями-практиками і вченими медико-біологічного профілю в майбутньому.

Ключові слова: стовбурові клітини, регенеративна медицина, клітинна реабілітація.

STEM CELLS, REGENERATIVE MEDICINE AND CELLULAR REHABILITATION

V. N. Zalessky (Kiev)

National Science Center «Institute of Cardiology named after M.D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Regenerative medicine is a new interdisciplinary field in biomedical science, which aims at the repair or replacement of the defective tissue or organ by congenital defects, aging, injury or diseases. Various cell-related techniques are a hot topic in the current press, and stem cell research can help us to expand our understanding of development as well as the pathogenesis of diseases and open a new area for regenerative medicine. Is now regenerative medicine and rehabilitation problems tightly intertwined. Rehabilitation specialist not only must be aware of cutting edge medical advances but also with physical therapy doctors must work closely with basic scientist (relatively to regenerative medicine problems) to guide the development of clinical relevant protocols. New direction of cellular rehabilitation open steps vertical integration between doctors and scientists of the medico-biological profile in toward.

Key words: stem cells, regenerative medicine and cellular rehabilitation.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.441–008.64–02–092 Поступила 31.05.2015

Н. О. АБРАМОВА, Н. В. ПАШКОВСКАЯ (Черновцы)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»
<natalloka84@gmail.com>

Любые острые и хронические заболевания, вовлекающие в патологический процесс весь организм, могут вызвать нарушения обмена тиреоидных гормонов на фоне отсутствия сопутствующей патологии щитовидной железы, гипофиза и (или) гипоталамуса. Такие нарушения называют «синдромом эутиреоидной патологии» (СЭП), или «синдромом низкого T_3», и встречаются у 70 % госпитализированных. В данном обзоре мы рассмотрели этиологию, патогенез и частично пути коррекции синдрома эутиреоидной патологии.

Ключевые слова: синдром эутиреоидной патологии, синдром низкого T_3, нарушение обмена тиреоидных гормонов.

Любые острые и хронические заболевания, вовлекающие в патологический процесс весь организм, могут вызвать нарушения обмена тиреоидных гормонов на фоне отсутствия сопутствующей патологии щитовидной железы (ЩЖ), гипофиза и (или) гипоталамуса [14]. Такие нарушения принято называть «синдромом эутиреоидной патологии» (СЭП). Понятие СЭП отображает лабораторные изменения обмена тиреоидных гормонов и характеризуется снижением в сыворотке крови уровня трийодтиронина (T_3), увеличением содержания обратного трийодтиронина (rT_3), нормальным или повышенным уровнем тироксина (T_4), сопровождающихся неадекватно нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) [15].

СЭП является распространённым явлением в клинической практике внутренних болезней, чаще всего СЭП характеризуется снижением уровня сывороточного T_3 и встречается у 70 % госпитализированных [41]. Уровень сывороточный T_3 может колебаться от низкого до нормального, в среднем на 40 % ниже нормальних референтних значений [9].

Существуют различия в механизмах развития СЭП в острой и хронической фазах заболеваний. В острой фазе обмен тиреоидных гормонов нарушается преимущественно на периферии и проявляется повышенным их разрушением и сниженной продукцией ТТГ в результате локального повышения уровня дейодиназы типа 2 (D_2). При переходе заболевания в хроническую фазу к указанным изменениям присоединяется ещё и нейроэндокринный компонент, характеризующийся угнетением продукции тиролиберина (ТРГ) в гипоталамусе [30]. Данные изменения направлены на снижение энергетических затрат, связанных с повышенным метаболизмом, что характерно для стрессовых состояний, ведь они сопровождаются такими процессами, как повышенный расход энергии, гипергликемия и потеря мышечной массы [11, 14].

В норме 80–90 % T_3 вырабатывается на периферии путём дейодирования 40 % циркулирующего T_4 при участии дейодиназ и только 10–20 % образуется в ЩЖ [14]. Поэтому нарушение этого механизма сопровождается тяжёлым клеточным гипотиреозом, тогда как сывороточный уровень T_3 снижается до 30–40 %, но все ещё остаётся в пределах «нормальных референтных величин», снижение уровня T_3 в тканях составляет более 70–80 % [33].

Учитывая, что СЭП является частью генерализованного ответа организма на стрессовый фактор, интересно рассмотреть механизмы его возникновения у па-

© Н. О. Абрамова, Н. В. Пашковская, 2017

циентов с метаболическим синдромом (МС), так как инсулинорезистентность (ИР) и центральное ожирение сопровождаются рядом патофизиологических механизмов, которые приводят к тотальному поражению всех органов и систем.

Одним из возможных механизмов является *нарушение активности дейодиназ.*

Идентифицированы три типа дейодиназ (D): D_1 находится в печени и почках, D_2 – в сердце, коронарных артериях, гладких мышцах артерий, скелетных мышцах, нервной системе, в жировой ткани и в ЩЖ, D_3 – в эмбриональной ткани, плаценте, печени и коже [13].

D_1 и D_2 участвуют в превращении T_4 в его активный метаболит T_3 путём дейодирования в положениях 5 (D_1) и 5' (D_1 та D_2), с помощью D_1 происходит продукция T_3 для экспорта в плазму, D_2 регулирует локальную тканевую активность T_3 и доступность его для ядерных рецепторов [18, 43]. В то же время D_3 инактивирует тиреоидные гормоны путём образования rT_3 из T_4 и дийодтиронина (T_2) из T_3 и rT_3 [22].

Известно, что в условиях стресса, ожирения, резистентности к инсулину, на фоне заболеваний печени, почек и другой сопутствующей патологии наблюдается снижение активности D_1 и повышение активности D_2 и D_3 [33].

Тиреоидные гормоны регулируют функционирование адренорецепторов артериальной стенки. Так, в норме они повышают плотность β-адренорецепторов (β-АР), которые отвечают за расширение сосудов. В условиях сниженной периферической активности тиреоидных гормонов, которая проявляется периферическим гипотиреозом, количество β-АР значительно снижается, а количество α-АР увеличивается, что сопровождается повышением уровня артериального давления (АД). Отмечено повышение активности D_2 у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которое является компенсаторной реакцией организма на тканевый дефицит тиреоидных гормонов [14].

Следующей причиной нарушения обмена тиреоидных гормонов является *угнетение связывания тиреоидных гормонов с белками-переносчиками и нарушенное связывание с тканями-мишенями.* Основная масса тиреоидных гормонов в сыворотке крови находится в связанном с белками состоянии, такими как тироксинсвязывающий глобулин, транстиреин и альбумин. Только 0,03 % общего T_4 и 0,3 % общего T_3 циркулируют в крови в несвязанной форме и доступны для транспорта через клеточные мембраны [29, 31].

Веществами, способными нарушать связывание T_4 с транспортными белками, являются свободные жирные кислоты, которые в большом количестве попадают в портальную систему при МС. Кроме того, при МС возникает жировой гепатоз печени, для которого характерно нарушение захвата T_4 гепатоцитами вследствие повышения уровня билирубина [15].

Из-за увеличения активности D_3, в случае развития СЭП, повышается уровень rT_3, который также угнетает связывание тиреоидных гормонов с рецепторами и захват T_3 и T_4 клетками [33].

Повышенная продукция провоспалительных цитокинов, характерная для МС, сопровождается угнетением таких рецепторов тиреоидных гормонов (ТР), как α, β и их ядерного партнёра – ретиноидного рецептора X (RXRG) [21–23].

Некоторые исследователи установили снижение уровня ядерного ТР β1 в печени и почках, чем можно объяснить сниженную экспрессию мРНК D_1 и уменьшение уровня T_3 [36].

На фоне стрессового состояния, вызванного основным заболеванием, у пациентов нарушен захват T_4 гепатоцитами. Вследствие негативного энергетического баланса происходит истощение аденозин-5-трифосфата в гепатоцитах, что приводит к снижению образования T_3 путём монодейодирования с помощью D_1 [23, 30].

Распад и растворение тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Некоторыми исследователями обнаружено, что воспалительные процессы могут сопровождаться растворением ТСГ, что сопровождается снижением связывания T_4 с ТСГ. У некоторых пациентов на фоне хронических заболеваний печенью производит-

ся растворимая форма ТСГ, афинность которой к тиреоидным гормонам в 10 раз ниже, в результате чего значительно уменьшается способность к связыванию последних [25, 42].

Нарушение активности транспортёров тиреоидных гормонов. Монокарбоксилат-транспортёр-8 (МКТ-8) имеет афинность к T_3, T_4 и ТТГ и находится в сердце, мозге, печени, скелетных мышцах и почках. Монокарбоксилат-транспортёр-10 (МКТ-10) обнаружен в сердце, скелетных мышцах, почках, плаценте и кишечнике [29, 31].

Выявлено снижение МКТ-8 в печени крыс по мере их старения [23]. У мышей с нуль-мутацией гена МКТ-8, которая характеризовалась отсутствием протеина МКТ-8, обнаружен блок транспорта T_3 в клетки мозга, что может привести к инактивации аккумулированного в кровеносном русле T_3 нейрональной D_3 [38].

Другое исследование показало повышение экспрессии генов МКТ-8 и МКТ-10 и положительные корреляционные связи с тяжестью СЭП, что авторы объясняют развитием адаптационных процессов к низкому уровню T_3 в некоторых тканях за счёт повышения экспрессии транспортёров тиреоидных гормонов. Однако исследователям не удалось определить уровни этих транспортёров, поэтому неизвестно, увеличивалось ли их содержание в тканях [29].

Нарушение секреции тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ) и ТТГ. D_2 обнаружена в клетках центральной нервной системы (ЦНС), в том числе в гипофизе и гипоталамусе. Имеются сведения о том, что 80 % T_3 в мозге производится путём дейодирования T_4 в T_3 при помощи D_2 [30, 31]. Кроме того, известно, что в гипофизе обнаружено высокое количество D_2 и низкое D_1 и D_3 [17]. На фоне хронической сопутствующей патологии наблюдается снижение активности D_1 и повышение активности D_2 и D_3 [13, 23, 44].

Такие изменения приводят к тому, что уровень T_3 в гипофизе находится в пределах нормы благодаря сохранённой его конверсии из T_4 при помощи D_2, поэтому ТТГ также соответствует пределам нормы. С помощью такого же механизма происходит торможение продукции ТРГ в гипоталамусе, который регулирует обмен ТТГ по принципу обратной связи [16, 43]. Кроме того, лептин в норме является стимулятором синтеза ТТГ, но на фоне резистентности рецепторов к лептину этой стимуляции не происходит и исчезает ещё один из механизмов регулирования его продукции [4, 8].

Таким образом, ТТГ является ненадёжным индикатором обмена тиреоидных гормонов на периферии на фоне заболеваний, вызывающих СЭП.

Следующий механизм нарушения регуляции продукции ТРГ связан с повышенным транспортом тиреоидных гормонов с помощью их транспортёров. У мышей с нуль-мутацией гена МКТ-8, связанной с отсутствием протеина МКТ-8, отмечено повышение экспрессии ТРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, что свидетельствует о причастности этого транспортёра к регуляции выработки ТРГ [38].

L. Mebis и соавт. обнаружили увеличение экспрессии генов, в частности мРНК, МКТ-10, и органического анион ко-транспортного полипептида (ОАТП1С1), в клетках ЦНС у пациентов на фоне хронической сопутствующей патологии, что сопровождалось локальным увеличением количества тиреоидных гормонов в гипоталамусе и нарушением продукции ТРГ в ответ на снижение их сывороточной концентрации [30].

Третий механизм нарушения регуляции выделения ТРГ связан с увеличением активности D_3. Так, в модели хронического воспалительного процесса на мышах выявлено снижение экспрессии D_3 мРНК в области паравентрикулярных ядер гипоталамуса [7].

Нейроны, продуцирующие ТРГ, стимулируются сигнальной системой меланокортина, которая производит как антагонисты, так и синергисты выделения ТРГ.

Нейроны, продуцирующие альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ), являются активирующими, а нейроны, синтезирующие нейропептид У (НПУ), угнетают продукцию ТРГ [27, 31]. Лептин является одним из регуляторов этой

системы, он активирует нейроны, вырабатывающие α-МСГ. Так, при голодании происходит угнетение α-МСГ и ТРГ-зависимой продукции ТТГ [27].

Следовательно, можно предположить, что в случае резистентности рецепторов к лептину не происходит стимулирующего влияния лептина на α-МСГ-продуцирующие нейроны и это сопровождается снижением продукции ТРГ.

Причиной сниженной продукции ТРГ может быть также угнетение экспрессии гена ТРГ, связанное с различными факторами. Так, длительная инфузия интерлейкина 1 (IL-1) привела к снижению содержания мРНК ТРГ в гипоталамусе у крыс. Механизм такого влияния ещё не изучен, но есть предположение, что оно является результатом воздействия цитокинов на рецепторы тиреоидных гормонов. Известно, что тиреоидные гормоны влияют на экспрессию генов клеток всего организма через лигандзависимые факторы транскрипции, которыми и являются специфические нуклеарные рецепторы, модифицирующие транскрипцию генов [12, 16].

ТРГ, кроме повышения выделения ТТГ, стимулирует D_1 и угнетает активность D_3, поэтому нарушение его продукции влияет на развитие СЭП как через систему гипофиз–щитовидная железа централизованно, так и путём нарушения метаболизма тиреоидных гормонов на периферии [12]. О нейроэндокринном происхождении СЭП свидетельствует восстановление секреции ТТГ и возвращение уровней T_3 и T_4 к нормальным значениям после инфузии ТРГ [40].

Влияние провоспалительных цитокинов. Известно, что в основе патогенеза МС лежат ИР и центральное ожирение, сопровождающиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Лептинорезистентность сопровождается повышенной секрецией адипоцитами цитокинов на фоне повышенной продукции лептина [39].

Активация ядерного фактора каппа (NF-kb) является ключевым механизмом в развитии СЭП, так как его гиперпродукция, стимулированная цитокинами, в том числе туморнекротизирующим фактором альфа (TNF-α), как было показано на модели с использованием Hep-G2 клеток, сопровождается снижением образования T_3 и угнетением экспрессии гена D_1 [32].

S. M. Wajner и соавт. [41] доказали, что у пациентов на фоне гиперпродукции интерлейкина-6 (IL-6) происходит снижение D_1- и D_2- стимулированной конверсии T_4 в T_3 и увеличение образования rT_3 в результате стимуляции D_3 как следствие оксидативного стресса, который приводит к истощению запасов восстановленного глутатиона.

Гиперпродукция интерлейкинов IL-1 и IL-6 сопровождается снижением экспрессии гена D_1 в результате угнетения активности стероидного коактиватора рецепторов 1 (SRC-1) [45].

Так, воспалительный ответ, индуцированный введением сублетальных доз бактериального эндотоксина, сопровождался снижением активности рецепторов тиреоидных гормонов в культуре клеток гепатомы под влиянием провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-1 и IL-6 [21, 22].

Длительная инфузия IL-1 крысам привела к снижению концентрации тиреоидных гормонов и угнетению экспрессии гена ТРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [16].

Кроме того, цитокины нарушают функцию ЩЖ. В частности, TNF-α и IL-1 препятствуют захвату йода, TNF-α, IL-1 и интерферон γ (IFN-γ) снижают синтез тиреоглобулина и T_3, TNF-α, IL-1 и интерферон α (IFN-α) угнетают активность тиреопероксидазы, нарушают увеличение количества тиреоцитив и высвобождение тиреоидных гормонов [23, 28], под влиянием цитокинов происходит также угнетение рецепторов тиреоидных гормонов [28].

Выявлены негативные корреляционные связи между уровнем С-реактивного белка и T_3 у пациентов с МС [17].

Лептин является гормоном, который вырабатывается жировой тканью для регуляции процесса насыщения, стимулирует выделение перечисленных цитокинов, поэтому увеличение его уровня непременно приводит к нарушению тиреоидного гомеостаза. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с ожирением на фоне лептинорезистентности наблюдается снижение уровня сы-

вороточного T_3, вследствие угнетения активности D_1. Кроме того, у них отмечается снижение уровня ТТГ в результате активации D_2 в гипофизе [7, 8]. Лептин в норме также стимулирует продукцию ТТГ гипофизом. Из-за резистентности рецепторов к лептину происходит угнетение этого процесса, что вызывает снижение продукции ТТГ [4].

Несмотря на то, что в некоторых исследованиях выявлено повышение уровня ТТГ у пациентов на фоне ожирения по сравнению с группой здоровых, его значение все ещё находилось в пределах нормальных референтных значений [26].

В результате исследований последних лет выявлены положительные корреляционные связи между показателями нарушенного метаболизма тиреоидных гормонов и компонентами МС.

Так, во многих работах установлены положительные корреляционные связи между уровнем ТТГ и количеством холестерина в сыворотке крови, липопротеинами низкой плотности, содержанием триацилглицеролов [2, 26].

Представляют интерес наблюдения K. Saltiki и соавт. [19], которые установили положительную корреляционную зависимость между уровнями АД систолического и диастолического и продуктом умножения значений свободного (cT_4) на ТТГ – «в cT_4 × ТТГ-продуктом», который авторы расценивали как индекс резистентности к T_4. Также выявлено, что чаще всего АГ встречается у пациентов с уровнем ТТГ > 2 мМЕ/л.

У пациентов с повышенным уровнем ТТГ обнаружено снижение затрат энергии в состоянии покоя, авторы связывают это явление с нарушенным метаболизмом тиреоидных гормонов на периферии вследствие патологического влияния лептинорезистентности и гиперлептинемии [6].

Интересно, что рецепторы к ТТГ находятся в бурой жировой ткани. Исследователи провели инкубацию бурых жировых клеток при ТТГ и обнаружили повышение мРНК D_2 и активности фермента. Таким образом, на фоне увеличения уровня ТТГ повышается продукция T_3 тканями, т. е. активируется компенсаторный механизм [10].

У пациентов с ожирением отмечено увеличение уровня ТТГ, кортизола и пролактина, которые снижались после коррекции их массы тела [1].

В исследовании А. А. Логвиненко и соавт. [2] выявлено достоверно более высокий уровень инсулина и HOMA-IR у больных с нарушением функции щитовидной железы по сравнению с группой больных тиреотоксикозом и здоровых, у которых эти показатели были в пределах нормы, что свидетельствует о наличии у больных на фоне тиреоидной недостаточности проявлений ИР.

Некоторые исследователи обнаружили отрицательные корреляционные связи между уровнем cT_4 и холестерином сыворотки крови, уровнем липопротеинов низкой плотности, триацилглицеролов и положительную корреляционную связь с содержанием липопротеинов высокой плотности. Также они выявили отрицательную корреляционную связь между cT_4 и индексом HOMA-IR. Поэтому авторы сделали вывод, что у пациентов с низким нормальным уровнем cT_4 развивается ИР и увеличивается риск развития сердечно-сосудистой патологии [35]. Низкий уровень T_4 и высокий ТТГ у лиц с повышенной массой тела, независимо от того были ли они курильщиками, также обнаружены норвежскими учёными [3].

У пациентов с ожирением, кроме снижения уровня T_4, незначительного увеличения ТТГ, обнаружено также снижение содержания T_3 и соотношения T_3/T_4 по сравнению с группой здоровых, что было наиболее выражено у пациентов со сниженным уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), т. е. с центральным ожирением. Назначение низких доз T_3 способствовало увеличению уровня тиреоидных гормонов и соотношения T_3/T_4, которое отражает периферический метаболизм тиреоидных гормонов, снижению концентрации липопротеинов низкой плотности и повышению уровня С-пептида на фоне увеличения показателей ГСПГ. Повышение уровня С-пептида связано с улучшением высвобождения его из печени, о чём свидетельствует снижение коэффициента инсулин/С-пептид. Автор считает, что снижение уровня ГСПГ обусловлено нарушенным дейодированием тиреоидных гормонов на периферии и ИР [20].

Таким образом, патологические процессы, характерные для МС, способствуют нарушению гомеостаза тиреоидных гормонов, в результате чего развивается СЭП, увеличивается частота аутоиммунных заболеваний и узловой гиперплазии ЩЖ. Однако этот процесс не односторонний, снижение тиреоидного обеспечения организма сопровождается уменьшением использования энергетических ресурсов организма, что приводит к увеличению массы тела пациентов, усугублению ИР и всех компонентов МС – развивается «порочный круг», требующий дальнейшего изучения и коррекции.

Список литературы

1. *Демидова Т. Ю., Галлиев О. Р.* Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома // Терапевт. арх. – 2009. – № 4. – С. 69–73.
2. *Логвиненко А. О. , Мітченко О. І., Романов В. Ю.* та ін. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4. – С. 56–61.
3. *Asvold B. O.* Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – N 94. – P. 5023–5027.
4. *Aydogan B. I., Sahin M.* Adipocytokines in Thyroid Dysfunction // ISRN Inflammation. – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа к журн.: http://www.hindawi.com/isrn/inflammation/2013/646271/.
5. *Ayturk S., Gursoy A., Kut A.* et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 161. – P. 599–605.
6. *Biondi B.* Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship // The journal of clinical endocrinology and matabolism. – 2010. – Vol. 95, N 8. – Режим доступа: http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2010–1245.
7. *Boelen A., Kwakkel J., Wiersinga W. M.* et al. Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake // J. Endocrinol December. – 2006. – Vol. 191. – P. 707–714.
8. *Boelen A., Kwakkel J., Vos X. G.* et al. Differential effects of leptin and refeeding on the fasting-induced decrease of pituitary type 2 deiodinase and thyroid hormone receptor β2 mRNA expression in mice // J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 190. – P. 537–544.
9. *Chopra I. J.* A radioimmunoassay for measurement of 3,3'-diiodothyronine sulfate: Studies in thyroidal and nonthyroidal diseases, pregnancy, and fetal/neonatal life // Metabolism. – 2004. – Vol. 53, N 4. – P. 538–543.
10. *De Lloyd A., Bursell J., Gregory J. W.* et al. TSH receptor activation and body composition // J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 204. – P. 13–20.
11. *De Vries E. M., Fliers E., Boelen A.*The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome // J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 225, N 3. – P. 67–81.
12. *Debaveye Y., Ellger B., Mebis L.* et al. Tissue Deiodinase Activity during Prolonged Critical Illness: Effects of Exogenous Thyrotropin-Releasing Hormone and Its Combination with Growth Hormone-Releasing Peptide-2 // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146, N 12. – P. 5604–5611.
13. *Dentice M., Salvatore D.* Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation // J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 209, N 3. – P. 273–282.
14. *Economidou F., Douka E., Tzanela M.* et al. Thyroid function during critical illness // Hormones (Athens). – 2011. – Vol. 10, N 2. – P. 117–124.
15. *Farwell A. P.* Nonthyroidal illness syndrome // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2013. – Vol. 20, N 5. – P. 478–484.
16. *Fliers E., Guldenaar S. E. F. , Wiersinga W. M.* et al. Decreased Hypothalamic Thyrotropin-Releasing Hormone Gene Expression in Patients with Nonthyroidal Illness // The J. of Clin. Endocrinol.& Metabolism December. – 1997. – Vol. 82, N 12. – P. 4032–4036.
17. *Fortes P. C., Carrero J. J., Hauser A.* et al. Association between euthyroid sick syndrome and metabolic syndrome in dialysis patients // Perit. Dial. Int. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 11–27.
18. *Galton V. A., Schneider M. J., Clark A. S.* Life without thyroxine to 3,5,3′-triiodothyronine conversion: studies in mice devoid of the 5′-deiodinases // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N 6. – P. 2957–2963.
19. *Katerina S. , Voidonikola P. , Stamatelopoulos K.* et al. Association of thyroid function with arterial pressure in normotensive and hypertensive euthyroid individuals: A cross-sectional study // Thyroid Research. – 2008. – Vol. 1, N 3. – P. 1186–1188.

20. *Krotkiewski M.* Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 440, N 2–3. – P. 85–98.
21. *Kwakkel J., Chassande O., van Beeren H. C.* Lacking thyroid hormone receptor β gene does not influence alterations in peripheral thyroid hormone metabolism during acute illness // J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 197. – P. 151–158.
22. *Kwakkel J., Fliers E., Boelen A.* Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level (review article) // Neth. J. Med. – 2011. – Vol. 69, N 5. – P. 224–228.
23. *Lado-Abeal J.* Thyroid hormones are needed to sustain "inappropriately" normal TSH during non-thyroidal illness syndrome: a clinical observation in severely ill patients with primary hypothyroidism // Neuroendocrin. Lett. – 2015. – Vol. 36, N 1. – P. 41–47.
24. *Lado-Abeal J., Romero A., Castro-Piedras I.* et al. Thyroid hormone receptors are down-regulated in skeletal muscle of patients with non-thyroidal illness syndrome secondary to non-septic shock // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 163, N 5. – P. 765–773.
25. *Larsen P. R., Zavacki A. M.* Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action // Eur. Thyroid J. – 2012. – Vol. 1, N 4. – P. 232–242.
26. *Lee Y. K. , Kim J. E. , Oh H. J.* et al. Serum TSH Level in Healthy Koreans and the Association of TSH with Serum Lipid Concentration and Metabolic Syndrome // Korean J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 26, N 4. – P. 432–439.
27. *Légrádi G., Emerson C. H., Ahima R. S.* et al. Leptin Prevents Fasting-Induced Suppression of Prothyrotropin-Releasing Hormone Messenger Ribonucleic Acid in Neurons of the Hypothalamic Paraventricular Nucleus // Flier Endocrinology. – 1997. – Vol. 138, N 6. – P. 2569–2576.
28. *Mancini A., Di Segni C., Raimondo S.* et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation // Mediators of Inflammation. – 2016. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1155/2016/6757154.
29. *Mebis L., Debaveye Y. , Ellger B.* et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13, N 5. – P. 147.
30. *Mebis L., Paletta D., Debaveye Y.* et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 161. – P. 243–250.
31. *Mebis. L., Van den Berghe G.* Thyroid axis function and dysfunction in critical illness // Clin. Endocrinol. & Metabolism. – 2011. – Vol. 25, N 5. – P. 745–757.
32. *Nagaya T., Fujieda M., Otsuka G.* et al. A potential role of activated NF- B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106, N 3. – P. 393–402.
33. *Peeters R. P. , Geyten S. V. , Wouters P. J.* et al. Tissue thyroid hormone levels in critical illness // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – N 12. – P. 6498–6507.
34. *Rezzonico J., Rezzonico M., Pusiol E.* et al. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome // Thyroid. – 2008. – Vol. 18. – P. 461–464.
35. *Roos A., Bakker S. J. L., Links T. P.* et al. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects // The J. of Clin. Endocrinol. & Metabolism February. – 2007. – Vol. 92, N 2. – P. 491–496.
36. *Silvestri E., Lombardi A., de Lange P.* et al. Age-related changes in renal and hepatic cellular mechanisms associated with variations in rat serum thyroid hormone levels // Endocrinol. and metabolism. – 2008. – Vol. 294, N 6. – P. 1160–1168.
37. *Stabouli S., Papakatsika S., Kotsis V.* Hypothyroidism and Hypertension: Mechanisms of Hypothyroidism-related Hypertension / S. Stabouli // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010. – Vol. 8, N 11. – P. 1157–1163.
38. *Trajkovic M., Visser T. J., Mittag J.* et al. Abnormal thyroid hormone metabolism in mice lacking the monocarboxylate transporter 8 // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, N 3. – P. 627–635.
39. *Tsiotra P. C. , Boutati E., Dimitriadis G.* et al. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells // BioMed. Research. International. – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа к журн.: http://dx.doi.org/10.1155/2013/487081.
40. *Vanhorebeek I., Van den Berghe G.* The Neuroendocrine Response to Critical Illness is a Dynamic Process // Crit. Care Clin. – 2006. – Vol. 22. – P. 1–15.
41. *Wajner S., Goemann L. M., Bueno A. L.* IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells // The J. of Clin. Investigation. – 2011. – Vol. 121, N 5. – P. 1834–1845.
42. *Warner M. H., Beckett G. J.* Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update // J. Endocrinol. April. – 2010. – Vol. 205. – P. 1–13.

43. *Williams G. R., Duncan Bassett J. H.* Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase Deiodinases: the balance of thyroid hormone // J. of Endocrinol. – 2011. – Vol. 209. – P. 261–272.
44. *Wittmann G., Harney J. W., Singru P. S.* et al. Inflammation-inducible type 2 deiodinase expression in the leptomeninges, choroid plexus, and at brain blood vessels in male rodents // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155. – P. 2009–2019.
45. *Yu J., Koenig R. J.* Induction of type 1 iodothyronine deiodinase to prevent the nonthyroidal illness syndrome in mice // Endocrinol. – 2006. – Vol. 147, N 7. – P. 3580–3585.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИНДРОМ НЕТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н. О. Абрамова, Н. В. Пашковська (Чернівці)

Будь-які гострі та хронічні захворювання, що втягують у патологічний процес весь організм, можуть викликати порушення обміну тиреоїдних гормонів на фоні відсутності супутньої патології щитоподібної залози, гіпофіза та (або) гіпоталамуса. Такі порушення називають «синдромом нетиреоїдної патології» (СНТП), або «синдромом низького T_3», і зустрічаються у 70 % госпіталізованих. У даному огляді ми розглянули етіологію, патогенез та частково шляхи корекції синдрому нетиреоїдної патології.

Ключові слова: синдром нетиреоїдної патології, синдром низького T_3, порушення обміну тиреоїдних гормонів.

CURRENT VIEWS ON NONTHYROIDAL ILLNESS SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE (REVIEW)

N. O. Abramova, N. V. Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

Any acute and chronic diseases that involve the whole organism into pathological process, can cause violation of thyroid hormones metabolism against a background of absence of concomitant diseases of thyroid gland, pituitary gland or hypothalamus. Such violations are called “nonthyroidal illness syndrome” (NTIS) or “low T_3 syndrome” and occur in 70 % of hospitalized patients. In this review we described etiology, pathogenesis and partly ways of correction of NTIS.

Key words: nonthyroidal illness syndrome, low T_3 syndrome, violation of thyroid hormones metabolism.

УДК 613.79 : 159.963.233/.232 Поступила 16.02.2016

V. I. PONOMARYOV[1], V. I. VOVK[1], M. E. CHERNENKO[2], V. V. PONOMARYOVA[1] (Kharkiv, Ukraine)

SLEEP AND ITS DISORDERS: IS THE PROBLEM NEUROPSYCHIATRIC OR SOMATIC?

[1]Department of Psychiatry, Narcology, Neurology and Medical Psychology (Headofthe Department – Full Professor Vladimir I. Ponomaryov) of the V. N. Karazin Kharkiv National University; [2]GI “Institute of Neurology, Psychiatry and Addiction” Medical Sciences of Ukraine <v.i.vovk@ukr.net>

In this article, we showed the results of an analysis of the scientific literature on sleep issues and its violations. Wedes cribed somno logical disorders according to existing classifications, etiological factors and pathogenetic mechanisms of data generation disorders. We briefly described the algorithm for treating in somnia. We concluded that the data presented reflect the complexity of the problemofs leep disturbance and the import ance of doubtforboth psychoneurological specialists and general practitioners. We expres sed the state ment that knowledge of somnologyis mandatory in the predegree and postgraduatet raining of doctors.

Key words: sleep disturbance, somnology, insomnia.

© В. И. Пономарёв, В. И. Вовк, М. Е. Черненко, В. В. Пономарёва, 2017

Introduction. According to various data, 30–55 % of planet's population have periods of sleep problems. Complaints about sleep disorders are rarely the primary reason for the patients to turn for medical help, and they can be mainly met in the list of other physical or psychoneurological complaints. Despite the statistic fact that two of three cases of sleep disorders are connected with psychic problems, most patients turn to therapists, some of them – to neurologists, and only few of them – to psychiatrists. Most general practitioners do not try to analyze and explain this pathological phenomenon, confining themselves only to prescribing a medicine that improves the sleep. The physicians' lack of knowledge in clinical picture and general notions of sleep disorders defines the goal of this work – to analyze the literary data concerning insomnia disorders (sleep disorders).

Results of the study. In 2005, the new International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) was approved, according to which the known sleep disorders were divided into 8 main groups that included 85 nosologic units (insomnia; sleep-disordered breathing; hypersomnia; circadian rhythm sleep disorders; parasomnia; increased activation of sympathetic nervous system, circadian rhythm ('inner clock'), high insulin sensitivity, endocrine system ingestive behavior, energy consumption, α- and β-secretion, physical activity of energy consumption, lipidic and carbohydrate metabolism, reduced satiation, S. Schmidt metabolic syndrome, 'sleep-wake' cycle disorders, sleep deficit, quality of sleep, other sleep disorders) [2, 14, 16]. Among the clinically significant sleep disorders in population one can often meet insomnias, sleep-disordered breathing and circadian rhythm sleep disorders that represent the heterogeneous group of primary and secondary type.

Insomnia (sleeplessness) is a clinical syndrome that is characterized by recurrent disorders in initiation, duration, consolidation and quality of sleep that appear despite the availability of time and conditions and develop into various disorders in daytime activity. The polysomnographic correlates of these disorders are prevailing light sleep stages, frequent awakening, long periods of wakefulness in sleep, reduction of deep sleep stages, and increased motor activity. The occurrence of insomnia in population is quite high. At the same time, the data as for occurrence vary in quite a wide range, depending on diagnostic criteria – from 3.9 % to 48 %. Thus 30–48 % of population complain about symptoms of insomnia [4, 17].

According to the criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV, 1994) (complaints about sleep disorders three or more nights a week accompanied with daytime impairments), 22.1 % of the population have insomnia. 9.8 % have insomnia while meeting the criterion of disorders that last no less than 1 month, and only 6.6 % are diagnosed with insomnia while having no concomitant psychic pathology (primary insomnias). At the same time, the occurrence of insomnia, according to the diagnostic criteria of ICSD-2 (three criteria of diagnosis listed below), is 14.7 %, and in case of exclusion of primary sleep disorders (obstructive sleep apnea syndrome – OSA, restless leg syndrome, circadian rhythm sleep disorders) – less than 6 %. It needs be noted, that the cases of OSA in patients with insomnia in general population make up only 2.1 % [3, 11].

According to the ICD-10, insomnia is defined as 'nonorganic insomnia' (primary) and occurs only in 3.9 % of population. Insomnia is more often diagnosed in women due to widely-spread psychic disorders, especially during menopause. Aging promotes insomnia. About half of the population of 65 years old and more have sleep disorders. It has been found out that development of insomnia in most cases is connected with emotional stress and psychic disorders. The clinical significance of insomnia is determined by the length of night sleep, apparent deterioration of cognitive functions and quality of life [13, 17, 18]. Nowadays, the most widely used in clinical practice are the diagnostic criteria of 'insomnia' according to ICSD-2 (2005):

1) presence of sleep disorders ≥ 3 nights a week (difficulty falling asleep, night awakenings, feeling of superficial non-deep sleep, early morning wakening);
2) adequate opportunity and circumstances for sleep;
3) symptoms connected with sleep disorders in the daytime (fatigue, attention impairment, memory impairment, mood disturbance, daytime sleepiness and others).

The primary form includes adaptive, psychophysiological, paradoxical, idiopathic, behavioral insomnia in children as well as insomnia as a result of sleep hygiene non-observance. Adaptive (acute) insomnia develops as a result of identifiable impact (emotional, physical or environmental) and disappears after the stressor's impact stops. The duration of sleep disorders in this case is no longer than 3 months. Psychophysiological insomnia is a disorder caused by associations that disturb the sleep ("fear of not falling asleep"). The patient is usually anxious about sleep problems and their consequences, and it leads to the 'vicious circle' of arousal which results in further sleep disorders. Paradoxical insomnia is a special form of insomnia that is characterized by the sleep disorder 'misperception' by the patient while the main complaints are partial or total absence of night sleep during a long period of time with no apparent disorders in the daytime. Polysomnography shows the discrepancy between the stated duration of sleep and the real one that is less than 50 %. Insomnia as a result of sleep hygiene non-observance develops under the influence of behavioral factors (coffee, alcohol, smoking, physical activity before sleep and others) that cause excessive arousal or impede the sleep directly (irregular sleep pattern, bright light in the bedroom and others). Idiopathic insomnia first appears in early childhood and is present in patient's life without long periods of remission. It is diagnosed when it is impossible to find the factors that cause the disorder. Behavioral insomnia in children can mainly occur in early childhood and is connected with the establishment of behavioral habits of sleep [7, 9, 10, 14].

Secondary insomnia is diagnosed when development or aggravation of sleep disorders happens concurrently with exacerbation of the primary disease. Secondary forms of the syndrome include insomnia as a result of somatic and neurological pathology, psychic disorders as well as addiction to soporific medicines or other psychoactive substances (alcohol, narcotic substances and others). The distinctive feature of secondary insomnia is considerable improvement or disappearance of symptoms after reduction or remitting of the primary disease or discontinuation of the identified psychoactive medicines. The most frequent in clinical practice are acute insomnia and secondary forms associated with psychic disorders or pain syndrome as a result of primary disease [19].

Somnology (study of sleep) is a medical field that has exceptionally important fundamental and applied aspects. Sleep is a special genetically determined state of organism characterized by consecutive and natural change of polygraphic pictures in cycles, phases and stages.

Night sleep cycle is a 90-minute (for an adult) period during which a sleeping person goes through 4 stages. Cycles of diurnal rhythm, sleep phases (slow and fast sleep) and stages 1–4 of slow sleep are three components that are the basis of contemporary somnology. The functions of sleep are diverse. Thus, the phase of slow sleep (SWS or sleep stage 1–2 + stages 3–4 – deep sleep or deltasleep) is responsible for recovery of brain homeostasis, optimization of control over viscera, synthesis of phosphatergic compounds – "energy accumulators", proteins, nucleic acids, somatotropic hormone secretion and others. Rapid eye movement sleep (REMS, paradoxical sleep or REM sleep) is responsible for psychic adaptation (normalization of information, its synthesis, summation and development of the future behavioral program). Poor or insufficient sleep leads to a wide spectrum of changes in all neural and neuroendocrinal functions including changes in "stress" hormones secretion, cognitive and metabolic disorders, immune system malfunction, higher risk of oncological and cardiovascular diseases. Alternation of sleep and wake states obeys to chronobiological laws. Suprachiasmatic nucleus is responsible for the generation of circadian rhythms thus playing the role of "biological clock". Along with suprachiasmatic structures of hypothalamus, chronobiological regulation in organism is carried out by epiphysis through melatonin secretion. Its main functions are transmission of information about light conditions to the organism and modification of "sleep-wake" cycle. The presence of circadian rhythm genes or 'clock-genes' is found in most living organisms from eubacteria to human. Most physical and biochemical processes in organism are characterized by circadian rhythms, and 'sleep-wake' cycle is the most expressed one among them. In normal condition,

circadian rhythms are synchronized with the 24-hour "day-night" cycle. The correlation of sleep with endocrine system is clear as secretion of most hormones changes normally within twenty four hours and is associated with "sleep-wake" rhythm. The twenty-four-hour rhythm of melatonin typically has high levels of hormone at night with the peak of secretion between midnight and 4 am and low level in the daytime. With aging, the circadian rhythm of melatonin secretion is preserved but its average daily concentration in elderly people becomes 50 % less than in young people. The biological role of melatonin in organism is diverse with its antioxidant, antitumoral, immunomodulating, calming and antidepressant activity detected [12, 13].

Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep can interact in several ways: deep sleep has inhibitory effect on cortisol secretion while HPA axis activation or exogenous introduction of glucocorticoids stimulates wakening. Corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropic hormone (ACTH) reach the peak of secretion in the morning and determine the circadian rhythm of cortisol secretion with its maximum secretion in the morning and minimum secretion in the evening.

Thyrotropin secretion (TSH) is pulsatile, the rate and amplitude of pulsation is higher in the evening with the peak of secretion between 11 pm and 4 am and gets to its minimums in the first half of the day. Most works have not revealed the daily variation of thyroid hormone levels [3, 4].

Hypothalamo-pituitary-adrenal axis

Somatotropic hormone (STH) or growth hormone secretion is pulsatile with evident circadian rhythm and depends on age, sex, and puberty stage. As opposed to other hormones, STH secretion is exclusively tightly associated with specific phases of sleep. It has been found out that the maximal growth hormone secretion (about 70 %) is carried out through one burst during the deep stages of sleep (delta sleep) the main features of which are slow-wave activity and basal hormone secretion being about zero. Circadian rhythm of IGF1 as of the basic peripheral mediator of STH biological activity in healthy volunteers has insignificant peak in the nighttime (2 am – 8 am), and its minimal blood level is between 6 pm and 10 pm.

The hypothalamic-pituitary-gonadal axis

Gonadotropic hormones secretion is typically pulsatile over a period of 24 hours for adults, its tight connection with the process of night sleep can be found in pubertal period only. However, the highest levels of testosterone and luteinizing hormone (LH) in young men are found to be in the morning [3, 4].

Prolactin

Prolactin secretion in normal conditions grows during the first 60–90 minutes after falling asleep and stays stable high during the entire sleep. Maximal secretion of the hormone is between 5 am and 7 am decreasing then rapidly during the first hour after the awakening reaching the minimal blood concentration at noon. The secretion of prolactin also increases during sleep in the daytime [3, 4].

Sympathoadrenal system

The presence of circadian rhythm of catecholamine has been detected. Plasma concentration of adrenalin and noradrenalin within the regular "sleep-wake" cycle is minimal in the nighttime and reaches the maximal levels in the first half of the day at 8–11 am. It has been proved that insulin secretion depends on circadian periodicity and does not depend on dietary patterns. Maximal blood concentration of the hormone has been observed in the second half of the day, and minimal – between the middle of the night and 6 am. Most hormones that control appetite also have secretion rhythms associated with the "sleep-wake" cycle [5, 9].

Thus, the biorhythms of hormones are the basis of homeostasis, and disorders in their daily secretion as a result of sleep disorders may be clinically significant.

Night sleep cycle is a 90-minute (for an adult) period during which a sleeping person goes through 4 stages, starting from drowsy sleep (stage 1) and ending with the deepest so-called 'delta sleep' (stages 3 and 4) that make up the phase of normal (slow, slow sleep) sleep that abruptly changes into the phase of paradoxical (REM) sleep. Dreaming is usual for human in REMS phase. After the REM sleep, a new cycle of sleep

starts or a person wakes up. During one night a person can “go through” 4–6 cycles of sleep. The cycles differ in their structure: Deep delta sleep prevails in the first half of the night, and light sleep (stage 2) and the REMS phase prevail in the morning. Every stage of slow sleep phase as well as REMS phase have their typical electrographic features. Thus, wakefulness usually shows low-voltage disorganized activity which changes into the alpha-rhythm of 8–12 Hz in some people during relaxation; stage 1, being the transitional stage between wakefulness and sleep, typically shows theta-waves in EEG – low waves with frequency of 3–7 Hz; stage 2 – light superficial sleep – shows spindles and K-complexes (12–14 Hz), and delta sleep – deep sleep – shows high-voltage slow (delta) waves (0.5–2 Hz). EEG in REM sleep is not very different from EEG in wakefulness, though one can sometimes see sawtooth bursts that do not appear in wakefulness and, above all, one can observe typical activity in EOG – rapid eyes movement that can be never observed in slow sleep phase (that is why REMS is called rapid eyes movement sleep) – as well as total absence of activity in EMG [6, 7].

Sleep disorders, specified in ICSD-2 as those connected with ‘sleep-wake’ cycle disorders, take the third place in the list of the most frequent cases and have a common chronobiological basis that lies in miscoordination between the inner (‘endogenous’ or ‘own’) period of ‘sleep-wake’ rhythm and the outer twenty-four-hour ‘day-night’ cycle that appears due to various reasons. The latter include circadian rhythm sleep disorders connected with changeable working hours, changes of time zone (jet lag), irregular and freely chosen rhythm of “‘sleep-wake” cycle, delays and untimely starts of sleep phase. The main feature of these disorders is that a patient cannot fall asleep when it is socially required while the ‘own’ ‘sleep-wake’ cycle funtions normally. Circadian rhythm sleep disorders due to jet lag or changeable working hours are the most widely-spread in the population. The main complaints of those having the disorders are the symptoms of insomnia and transient excessive daytime drowsiness [8].

The role of social factors in the development of circadian rhythm disorders is being currently studied. Chronobiological disorders connected with inconformity of the ‘sleep-wake’ cycle duration on workdays and holidays due to various social reasons (working hours or study hours, long rest etc) are described in literature as ‘weekend insomnia’ or ‘social jet lag’. The studies that investigated the connection of ‘social jet lag’ syndrome with individual features of ‘sleep-wake’ cycle show that sleep disorders within this syndrome are more typical for evening chronotype [16].

The treatment of sleep disorders must be integrated and aimed at elimination of reasons that cause them. If psychophysiological factors dominate in the basis of insomnia, the fundamental therapeutic measures include: psychological treatment, relaxation training, reconstruction, medicinal treatment. Insomnia therapy has the following aspects: circadian therapy that is aimed at regulation of cycle, psychiatric treatment that includes specific pharmacotherapy, elimination of the effects caused by psychoactive substances and alcohol, treatment of somatic and neurological disorders [1, 6, 15, 21].

Conclusions. Thus, the data in this work reflect the complexity of sleep disorders and importance of somnology for neuropsychiatrists as well as for general practitioners. Knowledge of somnology is compulsory for pre-graduate and postgraduate medical education.

Referens

1. *Александровский Ю. А., Аведисова А. С., Литвищенко Ю. Ф.* Современные средства и методы лечения нарушений сна. – М.: ГНЦСиСП, 1994. – 81 с.
2. *Вейн А. М.* Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. – М.: МИА, 1998. – 752 с.
3. *Вейн А. М.* Нарушения сна и бодрствования. – М.: Медицина, 1974. – 383 с.
4. *Вейн А. М., Гехт К.* Сон человека. Физиология и патология. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
5. *Ковальзон В. М., Фесенко Г. Н.* Нейропептид-тирозин (NPY), дельта-сон индуцирующий пептид (DS1P) и сон у кроликов // Нейрохимия. – 2003. –Т. 20, № 1. – С. 42–45.
6. *Ковальзон В. М.* Необычайные приключения в мире сна и сновидений // Природа. – 2000. – № 1. – С. 12–20.

7. *Ковальзон В. М.* Парадоксы парадоксального сна // Природа. – 1982. – № 8. – С. 74–79.
8. *Ковальзон В. М.* Стресс, эмоциональность и парадоксальный сон: двадцать лет спустя // Нейронауки. – 2006. – № 2. – С. 3–7.
9. *Ковальзон В. М., Цибульский В. Л.* Депривация парадоксального сна, стресс и эмоциональность у крыс // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1984. – Т. 34. – С. 117–124.
10. *Ковальзон В. М.* Эволюционные и экологические аспекты сна // Успехи соврем. биологии. – 1976. – Т. 81, № 3. – С. 381–398.
11. *Cirelli C., Tononi G.* Is sleep essential? // PLoS Biol. – 2008. – Vol. 6, N 8. – P. 1605–1611.
12. *Frank M. G., Mallick B. N., Inoue S.* Phylogeny and evolution of Rapid Eye Movement (REM) sleep // Rapid Eye Movement Sleep / (Eds.). – New Delhi: Narosa, 1999. – P. 17–38.
13. *Jouvet M.* REM sleep as a genetic programming system for physiological individualization // The Regulation of Sleep. – Strasbourg: HFSP, 2000. – P. 171–178.
14. *Kavanau J. L.* Evolutionary approaches to understanding sleep // Sleep Medicine Reviews. – 2005. – Vol. 9. – P. 141–152.
15. *Kaynak H., Kaynak D., Gözükirmizi E., Guilleminault C.* Влияние Тразодона на сон у больных, принимающих стимулирующие антидепрессанты // Вестн. ассоциации психиатров Украины. – 2013. – № 2. – С. 70–76.
16. *Lesku J. A., Roth T.C., Rattenborg N.C.* History and future of comparative analyses in sleep research // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2009. – Vol. 33. – P. 1024–1036.
17. *Nicolau M. C. Akaârir M., Gamundí A.* Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep // Progress in Neurobiology. – 2000. – Vol. 62. – P. 379–406.
18. *Rattenborg N. C.* Avian sleep homeostasis: Convergent evolution of complex brains, cognition and sleep functions in mammals and birds // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2009. – Vol. 33. – P. 253–270.
19. *Rial P. K., Nicolau M. C., Gamundí A.* et al. The evolution of waking state // Sleep and Sleep Disorders: from Molecule to Behavior. – Tokyo: Academic Press., 1997. – P. 99–112.
20. *Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Canter E.* Brief communication: Sleepcurtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141, N 11. – P. 846–850.
21. *Wu J., Buchsbaum M. S., Gillin J. C.* Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex // Am. J. Psychiat. –1999. – Vol. 156. – P. 1149–1158.

СОН ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ: ПРОБЛЕМА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНА ЧИ ЗАГАЛЬНОСОМАТИЧНА?

В. І. Пономарьов, В. І. Вовк, М. Є. Черненко, В. В. Пономарьова (Харків)

Наведено результати аналізу даних сучасної літератури про сон та його порушення. Описано сомнологічні розлади згідно з існуючими критеріями, а також етіологічні фактори та патогенетичні механізми формування даних порушень. Наведено алгоритм лікування інсомній. Зроблено висновок про те, що наведені дані відображають складність питань порушень сну та важливість сомнології як для лікарів психоневрологічного профілю, так і для спеціаліст в загальної практики. Висловлено твердження, що знання з питань сомнології є обов'язковими при до- та післядипломній підготовці лікарів.

Ключові слова: порушення сну, сомнологія, інсомнія.

СОН И ЕГО НАРУШЕНИЕ: ПРОБЛЕМА НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ИЛИ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКАЯ?

В. И. Пономарёв, В. И. Вовк, М. Е. Черненко В. В. Пономарёва (Харьков)

Приведены результаты анализа данных современной литературы о вопросах сна и его нарушениях. Описаны сомнологические расстройства согласно существующим классификациям, этиологические факторы и патогенетические механизмы формирования данных нарушений. Кратко описан алгоритм лечения инсомнии. Сделан вывод о том, что приведённые данные отражают сложность вопроса нарушения сна и важность сомнологии как для врачей психоневрологического направления, так и для специалистов общей практики. Высказано утверждение, что знания о сомнологии являются обязательными при пред- и последипломной подготовке врачей.

Ключевые слова: нарушение сна, сомнология, инсомния.

УДК 616.379–008.64 : 616–001.28 Надійшла 03.02.2015

Н. С. ДОМБРОВСЬКА (Київ)

РОЛЬ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ У ВИНИКНЕННІ ТА РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»
<n.s.dombrovskaya@gmail.com>

Проведений аналіз результатів клінічних, епідеміологічних та експериментальних досліджень дозволяє дійти висновку, що вплив іонізуючого випромінювання у широкому діапазоні доз при різних режимах (гостре, фракціоноване, хронічне) та типів опромінення (загальне зовнішнє та внутрішнє, зумовлене надходженням радіонуклідів, або їх поєднання) може бути фактором ризику розвитку цукрового діабету типу 2.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, цукровий діабет типу 2, чорнобильська катастрофа.

Аварія на ЧАЕС 26 квітня 1986 р. є наймасштабнішою в світі (7-й рівень за шкалою МАГАТЕ). В об'єктивній оцінці медичних наслідків аварії на ЧАЕС головна роль належить довгостроковим клініко-епідеміологічним дослідженням, оскільки негативний вплив іонізуючого випромінювання (ІВ) на здоров'я постраждалого населення залежить від тривалості і буде мати наслідки не лише для нинішнього, але й для майбутніх поколінь [31].

Аналіз медико-статистичних даних Державного реєстру України осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, та епідеміологічних досліджень свідчить про стійкі негативні зміни стану здоров'я в динаміці післяаварійного періоду [31, 32].

Протягом післяаварійного періоду частка практично здорових серед учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) зменшилась від 67,6 до 5,4 %, а з хронічною непухлинною патологією збільшилась від 12,8 до 83,3% [6].

Збільшення захворюваності, поширення хвороб, інвалідності та смертності даного контингенту відбувається як за рахунок деяких форм раку, так і внаслідок зростання непухлинної соматичної патології, в структурі якої провідне місце посідають непухлинні хронічні хвороби органів травлення, серцево-судинної, нервової систем та органів чуття, ендокринної системи [31].

Незважаючи на те, що після аварії на ЧАЕС минуло майже 30 років, очікуваного зменшення непухлинної патології серед постраждалих не відбувається. Високий рівень нестохастичної ендокринної патології на сучасному етапі перебуває на плато без очікуваного зниження [23]. Зокрема, серед УЛНА на ЧАЕС та евакуйованих із зони відчуження у післяаварійні роки зареєстрована підвищена частота цукрового діабету (ЦД) [20, 21].

Згідно з офіційними статистичними даними, в УЛНА на ЧАЕС у післяаварійні роки захворюваність на ЦД коливалась у межах 24,6–33,5 на 10 000 населення та істотно перевищувала даний показник в осіб, які не брали участі в ліквідації наслідків аварії. Серед осіб – жителів радіоактивно забруднених територій (РЗТ) та евакуйованих із зони відчуження – захворюваність на ЦД була значно нижчою і становила у різні роки від 12,8–15,2 до 15,1–22,5 випадку на 10 000 населення [32].

При довготривалому спостереженні за УЛНА на ЧАЕС з необтяженим анамнезом щодо ЦД типу 2 та нормальними показниками глікемії натще (в перші післяаварійні роки) через 11–12 років після аварії (1997–1998) серед обстежених це захворювання було виявлено у 26 %. Поява ЦД типу 2 практично у кожного четвертого групи спостереження УЛНА дозволяє припустити, що ІВ може бути самостійним своєрідним ризик-фактором даного захворювання [19].

© Н. С. Домбровська, 2017

Ці результати узгоджуються з даними інших авторів, які серед великої групи УЛНА (понад 5000 осіб) відмітили високе поширення ЦД типу 2 впродовж післяаварійних років [15].

Відносна кількість пацієнтів з ЦД типу 2 серед реконвалесцентів гострої променевої хвороби (ГПХ) становила 15,4 % проти 10,9 % у групі порівняння (УЛНА на ЧАЕС гострого йодного періоду) при недостовірності різниці за *t*-тестом: $t = 0{,}96$ ($P > 0{,}05$) [3].

Серед УЛНА, які проживають у Харківській області (11 238 осіб), також відмічено високе поширення ЦД типу 2 порівняно з аналогічними показниками населення області. Максимальне збільшення кількості пацієнтів з ЦД типу 2 відмічено в період 1990–1995 рр., у подальшому темпи помірно знижувалися, проте залишалися вищими порівняно з обласними та загальнодержавними показниками [14].

Результати проведеного ретроспективного дослідження 10 033 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, за даними клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) ННЦРМ, свідчать про високу частоту ЦД серед УЛНА. Через 25 років після аварії його частота становила 14,2 %, що в 2,5 раза вище, ніж серед евакуйованих та жителів радіаційно забруднених територій (РЗТ) [22].

Водночас за матеріалами бази даних Північно-Західного регіонального центру Національного радіаційно-епідеміологічного реєстру Російської Федерації встановлено, що поширення ЦД типу 2 та ожиріння серед УЛНА відповідно в 3,7–9,3 раза нижче, ніж при цільових обстеженнях населення (відповідно 20–60 %) [28].

Особам, які пережили атомні бомбардування японських міст Хіросіма та Нагасакі, властивий підвищений рівень захворюваності на ЦД упродовж десятиріч після опромінення [40]. Це підтвердили результати остаточного аналізу даних масового скринінгу (113 000 постраждалих від бомбардувань). Частота ЦД в цій популяції хвилеподібно збільшувалася, починаючи із середини та наприкінці 80-х років з подальшим незначним зниженням і становила 2,7 % у чоловіків та 3,2 % у жінок [43].

Відносний ризик на одиницю дози опромінення у постраждалих внаслідок атомних бомбардувань виявився вищим, ніж в осіб, які зазнали променевого впливу при проведенні радіотерапії, і в середньому відповідав рівню ризиків у професійно опромінюваних груп, зокрема у працівників ядерних підприємств та гірничої галузі [45].

Слід звернути увагу на популяційну групу аборигенів Океанії – регіону, в якому проводили інтенсивні підводні, наземні та повітряні ядерні/термоядерні випробування протягом 1946–1958 рр. Населення багатьох острівних архіпелагів Тихого океану при цьому зазнавало як гострого, так і хронічного опромінення [50]. В динаміці спостереження (1980–2008) встановлено суттєве збільшення частоти порушень вуглеводного обміну і в 2008 р. в цьому регіоні зареєстровано найвище поширення ЦД у світі (15,5 % у чоловіків та 15,9 % у жінок) [37].

Викид радіоізотопів численних радіоактивних елементів з коротким і тривалим періодами напіврозпаду, в тому числі тропних до ендокринних тканин, у поєднанні із зовнішнім γ-опроміненням призвів до ушкодження органів ендокринної системи. Частина поглинутої дози формувалась у перші дні та місяці аварії, решта – пролонговано, протягом років. Взагалі відбулась сумація зовнішнього γ-опромінення та внутрішнього променевого впливу радіонуклідів на тропні структури гормонпродукуючих клітин, що призвело до ураження різних ланок гормональної регуляції. Радіаційне пошкодження цих тканин могло реалізуватися через активацію генетичної схильності шляхом взаємодії негативних факторів навколишнього середовища [23].

Відомо, що реакції тканин на дію ІВ визначаються не тільки дозою та її потужністю, але й структурно-функціональними характеристиками. Тканини суттєво різняться за швидкістю фізіологічної регенерації клітин, а також за динамікою їх дозрівання, старіння та загибелі. Ці процеси визначають швидкість, з якою різноманітні тканини відповідають на радіаційний вплив. Тканини багатоклітинного організму є епігенетично гомогенною клітинною популяцією, а орган містить систему тканин, для клітин кожної з них властивий свій епігенотип [1].

Паренхіма залоз внутрішньої секреції належить до слабооновлюваних тканин. Їх клітини вважають відносно резистентними до безпосереднього променевого впливу (крім високих доз ІВ), проте є радіочутливими за віддаленими наслідками [23].

У непроліферуючих і повільнопроліферуючих клітинних системах, які з цієї причини традиційно вважали некритичними, деструктивні зміни формуються пізно, через значний проміжок часу після опромінення, визначаючи більшу частину симптомів віддаленої променевої патології, та, імовірно, відіграють ключову роль в процесах пострадіаційного старіння [33–35].

В експериментальних дослідженнях отримано характеристику функціонального стану β-клітин острівців підшлункової залози за дії загального зовнішнього γ-опромінення, що викликають ГПХ різного ступеня тяжкості. Визначено підвищення їхньої інкреторної активності, при цьому максимальні зрушення збігалися з підвищенням активності кори надниркових залоз і відповідали періодам первинної реакції і розпалу ГПХ [7].

Після локального опромінення ділянки черева щурів-самців у дозах 5 Гр і 15 Гр встановлено, що віддаленою за часом променевою патологією підшлункової залози є дозозалежний розвиток ЦД і підвищений ризик канцерогенезу в цьому органі [9–13].

Стадійні зміни рівня інсуліну в крові визначені у щурів після одноразового γ-опромінення в дозі 1 Гр. Через 1 міс після опромінення в ізольованих острівцях Лангерганса виявлено зниження вмісту інсуліну на 23 % при концентрації глюкози в середовищі інкубації 5 ммоль/л та на 20 % – при 15 ммоль/л відповідно. Через 7 міс після опромінення відбулося підвищення рівня інсуліну в острівцях при тій самій концентрації глюкози в середовищі. Нормалізацію показників спостерігали лише наприкінці 12-го місяця. Упродовж всього терміну спостереження різниці за всіма іншими параметрами в опромінених та неопромінених тварин не визначено [4, 5].

У щурів спостерігали також схожі зміни концентрації інсуліну, зокрема зниження його рівня через 1 міс після внутрішнього опромінення у поглинутій дозі 0,3 сГр, що відбувалося на фоні одночасного підвищення концентрації кортикостерону в сироватці крові [17].

Незначне підвищення рівня інсуліну спостерігали також у щурів через 40 діб після загального опромінення в дозі 5 Гр на фоні збільшення вмісту в крові кортикостерону та помірного зниження тироксину й адреналіну, а також суттєвого зниження рівня тестостерону. Підвищення концентрації інсуліну виникало у щурів відразу після загального опромінення в дозі 0,1–0,5 Гр. Загальне опромінення в дозі 5 Гр призводило до зниження концентрації цього гормону. Рівень адреналіну підвищувався тільки при опроміненні в дозі 2–5 Гр [30].

Морфофункціональні ознаки зниження секреторної активності β- і α-клітин підшлункової залози (зменшення кількості секреторних гранул та дистрофічні процеси у цитоплазмі) визначали на 30-ту добу після загального опромінення щурів у дозі 5 Гр [29, 30].

Дослідження вікових особливостей змін інсулінорезистентності під впливом ІВ в дозі 5 Гр у дорослих та старих щурів показало, що в обох групах зміни розрахункових індексів HOMA і Matsuda свідчили про радіаційно зумовлене підвищення інсулінорезистентності/зниження інсуліночутливості [11].

Через 1 міс після одноразового рентгенівського опромінення дорослих щурів у дозі 5 Гр відмічався підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну, що вказує на високу гіперглікемію впродовж даного періоду [12, 13].

Виникнення ЦД спостерігали у щенят-біглей без обтяженої щодо ЦД спадковості, опромінених в сумарній дозі до 88,3 сГр в різні терміни від народження і до 1 року [36].

Встановлено підвищення чутливості до дії ІВ у низьких дозах у мишей з обтяженою щодо ЦД спадковістю [9].

Патогенез ЦД дотепер залишається предметом інтенсивних досліджень. Той факт, що в розвитку цієї патології мають місце три основні механізми – зміна функції β-клітин, порушення інсулінзалежного захоплення глюкози тканинами-мішенями і продукування глюкози печінкою – не викликає сумнівів. Водночас питання, яка ланка відіграє провідну роль, а які є наслідком, залишається дискусійним [16, 18, 38, 39].

ІР або тривалу гіперінсулінемію (ГІ) розглядають як фактори ризику розвитку ЦД типу 2 та патології системи кровообігу [49, 50].

Нема сумнівів, що саме ІР є поєднуючим фактором більшості симптомів, які описано в межах метаболічного синдрому [9, 18, 42, 47, 48].

Первинна ІР є патофізіологічною основою серії послідовних метаболічних порушень, що можуть відігравати провідну роль у патогенезі поширених мультифакторіальних захворювань: ЦД типу 2, ожиріння, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (ІХС). Під ІР розуміють первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням споживання інсуліну тканинами (переважно скелетними м'язами) і призводить до хронічної компенсаторної ГІ [41, 44, 46–48, 52].

Зміни ендокринної функції підшлункової залози під впливом низьких доз ІВ майже не вивчали, а механізм післярадіаційної ГІ до кінця не з'ясовано.

При короткочасному опроміненні у відносно низьких дозах спостерігали стадійні зміни вироблення інсуліну: зниження його продукування у ранній період після опромінення, збільшення через певний час та нормалізацію у віддалений період. Вважають, що збільшення вироблення інсуліну в опроміненому організмі є наслідком підвищеного продукування контрінсулярних гормонів – глюкокортикоїдів, адренокортикотропного (АКТГ) і соматотропного гормону, ангіотензину ІІ, норадреналіну, а також вільних жирних кислот (ВЖК) [8, 23].

Щодо впливу ІВ на чутливість до інсуліну, то відомо, що цей чинник навіть у низьких дозах порушує взаємодію гормонів (інсулін, лептин тощо) на мембранному рівні в тканинах-мішенях. При цьому не виключають впливу генетичних чинників, а також навколишнього та внутрішнього середовища [23].

Не заперечуючи ролі вікового фактора в формуванні ЦД і основних захворювань серцево-судинної системи – гіпертонічної хвороби, цереброваскулярних порушень, ІХС, вважають актуальним аналіз особливостей формування в опромінених осіб синдрому ІР, що зумовлено не тільки його поширенням, а й розвитком ускладнень.

У післяаварійні роки в УЛНА відмічали суттєве підвищення базальної концентрації інсуліну в крові, що було найбільш вираженим через 3–4 роки після участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС [24].

Крім ГІ, в УЛНА в процесі проведення гіперінсулінового тесту відмічено зниження чутливості до інсуліну, що проявлялося у відсутності у них гіпоглікемічної реакції на введення цього гормону (0,1 од/кГ), тобто на розвиток у них ІР [26].

ГІ в УЛНА на ЧАЕС супроводжувалась зниженням чутливості до інсуліну за результатами навантажувальних проб (інсулінова та глюкозотолерантний per os тест), ІР і підвищенням у крові рівня контрінсулінових гормонів (глюкокортикоїди) [19].

Подальші дослідження показали, що збільшення індексу маси тіла (ІМТ) в УЛНА супроводжується поступовим і достовірним підвищенням ІР і лептинорезистентності (ЛР), про що свідчить достовірне збільшення концентрації С-пептиду, лептину та коефіцієнта HOMA порівняно з особами з ожирінням, які не зазнали впливу наслідків аварії на ЧАЕС [27].

Дослідження постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС показало, що високий рівень постпрандіальної глікемії стимулює збільшення концентрації проінсуліну в сироватці крові при відсутності підвищення концентрації С-пептиду. Це вказує на поєднання у цих осіб вираженої резистентності до інсуліну з недостатнім його продукуванням. У жителів РЗТ через 120 хв після харчового навантаження встановлена уповільнена реакція на постпрандіальну гіперглікемію, зокрема паралельне

збільшення концентрацій С-пептиду і проінсуліну. В осіб, які не зазнали радіаційного впливу, також виявлено тенденцію до підвищення вмісту С-пептиду та проінсуліну, однак слід зазначити, що в УЛНА рівень стимульованої проінсулінемії був суттєво вищим, ніж у жителів РЗТ та Києва [25].

Тривале динамічне спостереження за УЛНА і проведення кореляційного аналізу показало залежність між дозою зовнішнього опромінення і показниками, що характеризують ІР (коефіцієнти QUICKI-IP, HOMA-IP, QUICKI-СП) та базальну компенсаторну ГІ (інсулін, С-пептид) [21].

Обстеження медичних спеціалістів, професійно пов'язаних з впливом ІВ, свідчить про ініціацію в них ГІ та ІР як преморбідного стану ЦД типу 2 [2].

Таким чином, проведений аналіз результатів клінічних, епідеміологічних та експериментальних досліджень дозволяє дійти висновку, що вплив ІВ у широкому діапазоні доз при різних режимах (гостре, фракціоноване, хронічне) і типів опромінення (загальне зовнішнє та внутрішнє, зумовлене надходженням радіонуклідів, або їх поєднання) може бути фактором ризику розвитку ЦД типу 2.

Список літератури

1. *Аклеев А. В.* Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения // Радиац. биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 5–20.
2. *Ахмедов Т. А.* Маркёры преждевременного старения медицинских специалистов, профессионально связанных с облучением малыми дозами ионизирующего излучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2012. – 24 с.
3. *Білий Д. О., Дубровіна Г. В., Білая В. В.* та ін. Клінічні особливості та ризики розвитку цукрового діабету 2 типу в осіб, які перенесли гостру променеву хворобу (25 років після аварії на ЧАЕС) // Пробл. радіац. медицини та радіобіології: Зб. наук. праць. – 2012. – Вип. 17. – С. 144–154.
4. *Брилевская С. И.* Инсулинпродуцирующая функция поджелудочной железы и регуляция обмена углеводов после гамма-облучения организма: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Минск, 1993. – 17 с.
5. *Брилевская С. И., Гацко Г. Г.* Структурно-функциональные изменения в поджелудочной железе при облучении и введении стрептозотоцина в организм // Весці АН Беларуси. Сер. біял. наук. – 1997. – № 2. – С. 71–75.
6. *Бузунов В. П., Терещенко В. М., Красникова Л. І.* та ін. Епідеміологія непухлинних захворювань // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986– 2011 / А. М. Сердюк, В. Г. Бебешко, Д. А. Базика. – Тернопіль, ТДМУ: Укрмедкнига, 2011. – С. 367–369.
7. *Вершинина С. Ф.* Экспериментальный лучевой сахарный диабет и его место в отдаленной радиационной патологии : Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб, 1999. – 35 с.
8. *Гацко Г. Г., Милевич Т. И.* Инсулин и радиация. – Минск: Беларуская навука, 2014. – 124 с.
9. *Горбань Є. М.* Вплив низьких доз радіації на ендокринну систему // Мед. консультант. – 1996. – № 1. – С. 12–15.
10. *Горбань Є. М.* Ендокринна система в умовах дії низьких доз іонізувального випромінювання // Укр. реф. журн. – 1996. – № 4. – С. 96–103.
11. *Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Осипов М. В.* Вікові особливості радіаційних змін інсулінорезистентності організму за умов гіпоксичного впливу // Укр. радіол. журн. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 446–452.
12. *Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Подьяченко Е. В., Осипов Н. В.* Влияние кораргина на проявления метаболического синдрома у взрослых и старых крыс, подвергнутых воздействию рентгеновского облучения // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2011. – № 7/8. – С. 86–91.
13. *Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Подьяченко Е. В., Утко Н. А.* Возрастные особенности некоторых проявлений метаболического синдрома, обусловленных однократным облучением в различных дозах // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2012. – Т. 15, № 3, Ч. 1. – С. 73–76.
14. *Горбачёва Е. В.* Распространённость сахарного диабета и диабетической ретинопатии среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, проживающих в Харьковской области // Междунар. эндокринол. журн. – 2011. – Вип. 33, № 1. – С. 15–19.
15. *Данилова О. І., Федірко П. А., Письменна Н. В.* Цукровий діабет, діабетична ангіоретинопатія та діабетична катаракта у учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: результати клініко-епідеміологічних досліджень // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 138–145.

16. *Дедов И. И., Шестакова М. В.* Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. – М.: МИА, 2011. – 801 с.
17. *Дерев'янко Л. П.* Гормональный статус та ультраструктура нейроендокринних органів за умов уведення ізотопу цезію-137 // Гигиена населённых мест. – 2000. – Вып. 36, Ч. 2. – С. 223–228.
18. *Зак К. П., Тронько Н. Д., Попова В. В., Бутенко А. К.* Сахарный диабет. Иммунитет. Цитокины. – К.: Кн.-плюс, 2015. – 488 с.
19. *Зуева Н. А., Коваленко А. Н., Ефимов А. С., Тронько Н. Д.* Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность. – К.: Здоровья, 2004. – 200 с.
20. *Камінський О. В., Коваленко О. М.* Нестохастична ендокринна патологія: етапи розвитку (24 роки після аварії на ЧАЕС) // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2010. – № 2. – С. 64–67.
21. *Камінський О. В., Коваленко О. М.* Частота незлоякісної ендокринної патології у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (порівняльний аналіз клінічних даних із загальною популяцією) // Пробл. радіац. медицини та радіобіології: Зб. наук. праць. – 2012. – Вип. 17. – С. 176–181.
22. *Камінський О. В., Пронін О. В., Афанасьєв Д. Є.* Уточнена структура ендокринної патології у учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (дані 1992–2014 рр.) // Там само. – 2014. – Вип. 19. – С. 267–276.
23. *Коваленко А. Н.* Ионизирующая радиация, гормональная регуляция и метаболизм. – Николаев: ЧГУ, 2013. – 288 с.
24. *Коваленко А. Н., Сушко В. А., Федирко П. А.* Гормональные функции, регулирующие углеводный обмен у участников ликвидации аварии на Чернобыльской атомной электростанции с синдромом нейроциркуляторной дистонии // Врачеб. дело. – 1992. – № 6. – С. 52–55.
25. *Коваленко А. Н., Чикалова И. Г., Муравьёва И. Н.* Дефекты синтеза и секреции инсулина у пострадавших в связи с аварией на ЧАЭС больных сахарным диабетом 2-го типа // Междунар. эндокринол. журн. – 2012. – Вып. 43, № 3. – С. 47–51.
26. *Коваленко О. М.* Гормональні та вегетативні зрушення у учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС // Укр. радіол. журн. – 1996. – № 4. – С. 71–75.
27. *Коваленко О. М., Камінський О. В., Талько В. В.* Порушення механізмів гормональної регуляції маси тіла в осіб з її надлишком або ожирінням, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 366–372.
28. *Племянникова Е. В.* Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. ... канд. мед. – СПб, 2011. – 24 с.
29. *Руднєв І. М.* Ендокринна функція підшлункової залози при дії іонізуючої радіації // Матеріали 3-го симпоз. «Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації» (К., 17–19 квіт. 1997 р.). – К., 1997. – С. 213–214.
30. *Руднєв І. М.* Характер змін інсуліну й адреналіну в експериментальних тварин в залежності від дози опромінення // Гигиена населенных мест: Сб. трудов. – К., 2000. – Вып. 36, Т. 2. – С. 218–222.
31. *Сердюк А. М., Бебешко В. Г., Базика Д. А.* Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986–2011. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – 1091 с.
32. *Стан* здоров'я потерпілого населення України через 20 років після Чорнобильської катастрофи: статистично-аналітичний довідник у двох частинах. – К. Техмедекол, 2007. – Ч. 1. – 178 с., Ч. 2. – 255 с.
33. *Степанов Р. П., Бычковская И. Б., Кирик О. В.* Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2003. – № 6. – С. 5–17.
34. *Степанов Р. П., Стрелин Г. С.* Закономерности лучевого повреждения и репарации медленно восстанавливающихся тканей // 1-й Всесоюз. радиобиол. съезд: Тез. докл. (М., 21–27 авг. 1989 г.). – Т. 1. – Пущино, 1989. – С. 235–236.
35. *Федорцева Р. Ф., Степанов Р. П., Бычковская И. Б.* Особые долговременные изменения клеток при воздействии радиации в малых дозах // Радиац. биология. Радиоэкология. – 2002. – № 1. – С. 20–35.
36. *Benjamin S. A., Lee A. C., Angleton G. M.* et al. Mortality in beagles irradiated during prenatal and postnatal development. 1. Contribution of non-neoplastic diseases // Radiation Research. – 1998. – Vol. 150, N 3. – P. 316–320.
37. *Danaei G., Finucane M. M., Lu Y.* et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group Collaborators (Blood Glucose). National, regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health ex-

amination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // Lancet – 2011. – Vol. 378, N 2. – P. 31–40.
38. *Donath M. Y.* Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start // Nature Reviews Drug. Discovery. – 2014. – Vol. 13. – P. 465–476.
39. *Halban P. A., Polonsky K. S., Bowden D. W.* et al. β-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, N. 6. – P. 1751–1758.
40. *Ito C.* Trends in the prevalence of diabetes mellitus among Hiroshima atomic bomb survivors // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1994. – Vol. 24 – P. 29–35.
41. *Lam D. W., LeRoith D.* Metabolic Syndrome. [Електронний ресурс], режим доступу: www.endotext.org.
42. *Lebovitz H. E.* Insulin resistance – a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease // Diabetes, Obesity and metabolism. – 2006. – Vol. 8. – P. 237–243.
43. *Little M. P.* Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors // J. Radiol. Prot. – 2009. – Vol. 29, N 2A. – P. 43–59.
44. *Moller D. E.* Insulin resistance. – Wiley and Sons, West Sussex, 2003. – 424 p.
45. *Oeffinger K. C., Sklar Ch. A.* Abdominal radiation and diabetes: one more piece in the puzzle // Lancet Oncol. – 2012. – Vol.13, N 10. – P. 961–962.
46. *Reaven G. M.* Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
47. *Reaven G. M.* Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32, N. 8. – P. 1754–1759.
48. *Reaven G. M.* Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2008. – Vol. 37, N. 3. – P. 581–601.
49. *Report* of a WHO Consultation Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. – Geneva, WHO, 1999. – 59 p.
50. *Report* of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26 (Suppl. 1). – P. 5–20.
51. *Shulman G. I.* Cellular mechanisms of insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 107. – P. 171–177.
52. *Simon S. L., Bouville A., Melo D.* et al. Acute and chronic intakes of fallout radionuclides by Marshallese from nuclear weapons testing at Bikini and Enewetak and related internal radiation doses // Health Phys. – 2010. – Vol. 99, N. 2. – P.157–200.

РОЛЬ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Н. С. Домбровская (Киев)

Проведённый анализ результатов клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований позволяет сделать вывод о том, что воздействие ионизирующего излучения в широком диапазоне доз при различных режимах (острое, фракционированное, хроническое) и типов облучения (внешнее и внутреннее, обусловленное поступлением радионуклидов, или их сочетание) может быть одним из факторов риска развития сахарного диабета типа 2.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, сахарный диабет типа 2, чернобыльская катастрофа.

ROLE OF IONIZING RADIATION IN THE OCCURRENCE AND DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES

N. S. Dombrovska (Kyiv, Ukraine)

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

The analysis of the results of clinical, epidemiological and experimental research allows us to conclude that exposure to ionizing radiation in a wide range of doses, with various modes (acute, fractionated, chronic) and the type of exposure (external and internal, due to the arrival of radionuclides or their association) can be one from a plurality of risk factors for type 2 diabetes.

Key words: ionizing radiation, type 2 diabetes, the Chernobyl catastrophe.

УДК 616.127–085.273.55 Надійшла 02.11.2015

С. В. КОРОЛЬ (Київ)

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВІДДАЛЕНОГО НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІЗ ЗУБЦЕМ *Q*

Українська військово-медична академія <valueva.sv@mail.ru>

В рамках реєстрового дослідження STIMUL (з елевацією ST Інфаркти Міокарда в Україні та їх Летальність) обстежено 1103 хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST. Виписано з діагнозом інфаркту міокарда в гострому періоді із зубцем Q 872. В останніх незалежними прогностичними факторами дворічної смертності були: вік, ознаки гострої серцевої недостатності (СН) II класу за Killip і вище, перенесена раптова зупинка кровообігу під час ГКС, неможливість проведення реперфузії, цукровий діабет, ознаки застійної СН.

Ключові слова: інфаркт міокарда із зубцем *Q*, реєстр, дворічне спостереження, фактори ризику, віддалений прогноз.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найчастішою причиною смерті в світі. Кожний шостий чоловік і кожна сьома жінка в Європі помирають від інфаркту міокарда (ІМ) [2].

Масштабні рандомізовані дослідження показали, що своєчасне відновлення кровотоку в інфарктзумовлюючій коронарній артерії (ІЗА), використання сучасної антитромботичної терапії і проведення вторинної профілактики покращують прогноз для пацієнта після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) [2, 3]. Однак летальність цих хворих залишається високою, що зумовлює необхідність пошуку несприятливих факторів ризику, які дозволять оцінювати прогноз у хворих та сприятимуть вчасному проведенню профілактичних заходів.

Мета дослідження – визначити фактори ризику та незалежні прогностичні фактори несприятливого дворічного прогнозу у хворих, які перенесли ІМ в гострому періоді із зубцем *Q*.

Матеріали і методи. У реєстр STIMUL (з елевацією ST Інфаркти Міокарда в Україні та їх Летальність, свідоцтво про реєстрацію авторського права № 49626 від 07.06.2013 р.) увійшло 1103 хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента *ST* віком 28 років і старше, госпіталізованих до кардіологічних та кардіохірургічних стаціонарів Вінниці і Хмельницького (3 центри) за період від січня 2008 р. до червня 2011 р. протягом перших 24 год від моменту розвитку симптомів [1].

Критерії включення: типовий больовий синдром; ЕКГ-зміни: підйом сегмента *ST* ≥ 1 мм не менше ніж у двох суміжних відведеннях чи, імовірно, нова повна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Критерії виключення: смерть хворого до госпіталізації в стаціонар.

Середній вік осіб, які ввійшли до реєстру, становив (63,4 ± 11,5) року. Серед досліджуваних більшість (819, 74,3 %) чоловіків; 907 (82,2 %) хворих були віком до 75 років.

При об'єктивному обстеженні середня частота серцевих скорочень (ЧСС) становила (83,4 ± 2,6) уд./хв. Середні значення систолічного ($АТ_с$) та діастолічного ($АТ_д$) артеріального тиску (АТ) становили (138,6 ± 3,6) мм рт. ст. та (83,4 ± 2,6) мм рт. ст. відповідно. Ознаки гострої серцевої недостатності (СН) II класу за Killip діагностували у 137 (12,4 %) хворих, III – у 80 (7,3 %) хворих відповідно. У стані кардіогенного шоку госпіталізовано 39 (3,5 %) осіб.

© С. В. Король, 2017

При госпіталізації середні значення тропоніну I у сироватці крові становили (23,5 ± 0,7) нг/мл, загального холестерину (ХС) – (5,6 ± 1,4) ммоль/л, креатиніну – (102,4 ± 1,8) мкмоль/л, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) – (90,4 ± 2,3) мл/хв. Суттєве зниження функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв) реєстрували у 19,8 % осіб. Рівень глюкози крові становив (7,4 ± 1,0) ммоль/л (у хворих на цукровий діабет – 11,7 ммоль/л ± 0,4 ммоль/л), у решти осіб – (5,8 ± 0,5) ммоль/л. Середній рівень гемоглобіну при госпіталізації – (144,3 ± 1,8) г/л. Питома вага хворих з рівнем гемоглобіну < 100 г/л становила 4,9 %.

За час перебування в стаціонарі з приводу ГКС з елевацією сегмента ST пацієнтам проведено 372 (33,7 %) коронароангіографії (КАГ). У 41,1 % хворих гемодинамічно значущі стенози виявляли в одній коронарній артерії, дво- та трисудинне ураження – у 28,8 та 23,4 % хворих відповідно. У 6,7 % осіб стенозу > 50 % в артеріях не було.

Серед хворих, які увійшли до реєстру, первинні коронарні втручання провели у 21,5 %, тромболізис – у 8,4 %; решту (70,1 %) лікували консервативно без відновлення прохідності інфарктзалежної артерії (P < 0,001).

Із 1103 хворих, включених до реєстру, *Q*-ІМ сформувався у 997 (90,4 %), з них в стаціонарі померло 125 (11,3 %). Отже, після виписки з *Q*-ІМ залишилось 872 особи, за якими здійснювали тривале спостереження.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [3], терапія хворих, які перенесли ІМ, повинна включати тривалий прийом подвійної антитромбоцитарної (аспірин та клопідогрель), гіполіпідемічної терапії та β-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту.

Кінцевою точкою вважали настання серцево-судинної смерті.

Отримані дані оброблені за програмою Microsoft Excel і “SAS 9.1 for Windows 2000”. Для категоріальних величин статистичний зв’язок з результативною ознакою (дворічна смертність) визначали за кростабуляційним аналізом на основі показника χ^2. Відносну силу зв’язків оцінювали за коефіцієнтом φ (для чотирипольних таблиць) і коефіцієнтами V Крамера та зв’язаності (для асиметричних таблиць) з подальшим обчисленням співвідношення шансів (СШ). Для даних метричної шкали вимірювання зв’язку визначали методом бінарної логістичної регресії. Статистично достовірною вважали різницю P < 0,05.

Результати та їх обговорення. Як незалежні фактори, що можуть впливати на дворічну смертність хворих на ІМ із гострим зубцем *Q*, вивчали фактори ризику розвитку ІМ (стать, вік, спадковість, надлишкова маса тіла, гіперхолестеринемія, цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія,), анамнестичні дані (ознаки СН та перенесений ІМ в анамнезі), дані при госпіталізації хворих до стаціонару (час від моменту розвитку симптомів до госпіталізації, рівень $АТ_с$, ЧСС, ШКФ, вміст гемоглобіну, ознаки гострої СН), особливості стану коронарного русла, можливість проведення реперфузійної терапії (РТ) та ускладнення, що виникали в стаціонарі (ознаки гострої СН, раптова зупинка кровообігу, рецидив ІМ, кровотеча).

За аналізом таблиць залежності у хворих на гострий ІМ із зубцем *Q* встановлено сталі статистично достовірні зв‘язки (P < 0,001) між дворічною смертністю та ознаками гострої СН за Killip при госпіталізації (χ^2 – 59,3; φ – 0,2), проявами хронічної СН в анамнезі (χ^2 – 104,6; φ – 0,3), ЦД (χ^2 – 60,7; φ – 0,3), рівнем гемоглобіну < 100 г/л (χ^2 – 46,0; φ – 0,2), часом від виникнення ангінозного болю до госпіталізації (χ^2 – 32,6; φ – 0,2), з віком ≥ 75 років (χ^2 – 17,1; φ – 0,1), жіночою статтю (χ^2 – 22,2; φ – 0,2), проведенням РТ (χ^2 – 19,4; φ – 0,1), трисудинним ураженням коронарного русла (χ^2 – 15,7; φ – 0,2), а також рівнем $АТ_с$ < 100 мм рт. ст. (χ^2 – 14,7; φ – 0,12), ЧСС >100 за 1 хв (χ^2 – 19; φ – 0,1), ШКФ ≤ 65 мл/хв (χ^2 – 13,1; φ – 0,1).

З метою визначення ролі кожного з факторів у дворічній смертності обчислено «сирі» СШ.

Категорію «вік» розподіляли на групи, що пов’язано із збільшенням ризику смертності хворих з віком. Градацію на вікові категорії також використовували в побудові шкал GRACE [6], PAMI [4], CADILLAC [5].

У жінок, які перенесли ІМ, шанси померти протягом дворічного терміну були в 2,3 раза вищі, ніж у чоловіків (95 % ДІ 1,6–3,3; P < 0,001). Однак середній вік чоловіків, які померли, був на 7 років молодший, ніж жінок, і становив (65,9 ± 1,4) року (P < 0,001). У зв'язку з тим, що смертність у постінфарктному (ПІ) періоді чоловіків та жінок варіювала в різних вікових групах, ми не розглядали критерій «стать» як окремий прогностичний фактор.

У хворих на ІМ із зубцем *Q*, у яких були ознаки гострої СН II класу і вище за Killip, під час перебування в стаціонарі імовірність летального наслідку була в 8 разів вищою (95 % ДІ 5,3–12,2; P < 0,001) і становила 53,5 % (СШ 1,9; 95 % ДІ 1,5–2,3).

Серед хворих з ГКС з елевацією ST, які перенесли клінічну смерть з успішною реанімацією, протягом наступних двох років померло 54,6 % (СШ 1,8; 95 % ДІ 1,2–2,9), тоді як серед решти осіб зареєстровано 16,5 % летальних випадків (СШ 0,3; 95 % ДІ 0,2–0,5). Отже, раптова зупинка кровообігу із успішною реанімацією підвищувала шанси хворого померти в 6,1 раза при 95 % ДІ 2,6–14,4 (P < 0,001).

Таким чином, достовірно впливали на віддалений прогноз ознаки гострої СН за Killip при госпіталізації – даний фактор був статистично достовірним і при побудові моделей оцінки ризику CADILLAC [5] та PAMI [4], а також раптова зупинка кровообігу з реанімацією під час ГКС. Останній прогностичний чинник використано нами вперше, що, можливо, пов'язано з низькою частотою проведення інтервенційних втручань у таких хворих, на відміну від результатів, наведених у міжнародних дослідженнях, оскільки первинне коронарне втручання значно покращує віддалений прогноз таких пацієнтів (рівень доказів I, A) [2]. Разом з тим шкали PAMI [4] та CADILLAC [5] було розроблено саме на пацієнтах, яким проводили інтервенційні втручання в перші години виникнення ГКС з елевацією ST.

Серед хворих, яким відновили прохідність інфарктзалежної артерії, протягом 24 міс після ІМ померло 9,5 % (СШ 1,2; 95 % ДІ 1,1–1,2), що в 2,5 раза менше (95 % ДІ 1,7–3,4; P < 0,001) порівняно з хворими, яким не проводили реперфузії.

Тому в даному дослідженні, як і в міжнародному реєстрі GRACE, непроведення коронарного втручання є суттєвим фактором, що погіршує перебіг захворювання в пізньому ПІ періоді [6]. За шкалою CADILLAC [5], ризик річної смертності також залежав від ступеня відновлення коронарного кровотоку за критеріями TIMI. Таким чином, відновлення прохідності інфарктзалежної артерії є потужним фактором, що покращує прогноз хворих у пізньому ПІ періоді.

Серед пацієнтів з ІМ із зубцем *Q*, які вижили та померли протягом двох років, концентрація тропоніну I була вищою в останніх (P < 0,001). Значення кардіоспецифічного маркера 15 нг/мл мало найвищу чутливість та специфічність, тому було включено до моделі як прогностична межа. Крім того, даний критерій увійшов також до шкали GRACE [6].

Серед хворих з низьким вмістом гемоглобіну (менше 100 г/л під час гострого *Q*-ІМ) померло 53,1 % (СШ 1,2; 95 % ДІ 1,1–1,2) проти 15,4 % померлих з нормальним рівнем гемоглобіну (СШ 0,2; 95 % ДІ 0,1–0,3). Таким чином, рівень гемоглобіну < 100 г/л під час ГКС підвищував ризик дворічної смертності в 6,2 раза (95 % ДІ 3,4–11,2; P < 0,001). Показник також використовували як прогностичний фактор несприятливого річного прогнозу в шкалі CADILLAC [5]. Однак при створенні даної моделі останній був статистично недостовірним (P > 0,05; СШ 0,4; 95 % ДІ 0,1–3).

Гемодинамічно значущий стеноз у трьох коронарних судинах супроводжувався 22,66 % смертельних наслідків (СШ 1,2; 95 % ДІ 1,1–1,3), тоді як при одно- та двосудинному ураженні померло 9,9 % осіб (СШ 0,4; 95 % ДІ 0,3–0,6). Отже, гемодинамічно значущий стеноз у трьох артеріях підвищував у 3 рази шанси хворого померти (95 % ДІ 1,7–5,2; P < 0,001), однак в регресійному аналізі фактор також був статистично недостовірним. Навпаки, в шкалі CADILLAC [5] трисудинне ураження коронарного русла використовували як незалежний предиктор. Можливо, це пов'язано з низькою частотою проведення КАГ у реєстрі STIMUL –

у 29,6 % осіб [1], на відміну від вищезазначеного дослідження, в якому маніпуляцію проводили всім хворим.

Ознаки хронічної СН в анамнезі до розвитку ІМ із зубцем *Q* супроводжувались летальним наслідком у 41,3 % осіб (СШ 1,5; 95 % ДІ 1,4–1,7). Таким чином, ознаки застійної СН підвищують ризик дворічної смертності в 5,7 раза при 95 % ДІ 4–8,2 (P < 0,001), подібно до моделей оцінки ризику GRACE [6] та CADILLAC [5].

Серед хворих, які перенесли *Q*-ІМ із супутнім ЦД, протягом 24 міс померло 35,6 % (СШ 1,4; 95 % ДІ 1,2–1,5). Отримані результати свідчать, що ЦД підвищує ризик летального наслідку після ІМ із зубцем *Q* в 3,9 раза (95 % ДІ 2,7–5,6; P < 0,001). Останній також було використано у шкалі PAMI [4] для визначення шестимісячного прогнозу серед пацієнтів, які перенесли ГКС з елевацією *ST*.

Висновок. У хворих на ІМ із зубцем *Q* незалежними прогностичними факторами дворічної смертності були: вік, ознаки гострої серцевої недостатності II класу і вище за Killip, перенесена раптова зупинка кровообігу під час ГКС, неможливість проведення реперфузії, цукровий діабет, ознаки застійної СН.

Список літератури

1. *Валуєва С. В., Денисюк В. І.* Пілотний реєстр гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента *ST* «STIMUL»: характеристика хворих, організація медичної допомоги на госпітальному етапі лікування // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 3. – С. 72–79.
2. *Коваленко В. М., Насукай О. Г., Довженко М. М., Горбась І. М.* Превентивна кардіологія: імплементація міжнародних рекомендацій в Україні. – К.: Моріон, 2015. – 256 с.
3. *Пархоменко О. М., Амосова К. М., Дзяк Г. В.* та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента *ST* // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток № 3. – 51 с.
4. *Addala S., Grines C. L., Dixon S. R.* et al. Predicting mortality in patients with *ST*-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score) // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 629–632.
5. *Eagle K. A., Lim M. J., Dabbous O. H.* et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry, for the GRACE Investigators // J. Am. Med. Assoc. – 2004. – Vol. 291. – P.2727–33
6. *Halkin A., Singh M., Nikolsky E.* et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.

ФАКТОРЫ РИСКА ОТДАЛЁННОГО НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ С ЗУБЦОМ *Q*

С. В. Король (Киев)

В рамках регистрового исследования STIMUL (с элевацией *ST* Инфаркты Миокарда в Украине и их Летальность) обследовали 1103 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией *ST*. С диагнозом ИМ в остром периоде с зубцом *Q* выписано 872. У них независимыми прогностическими факторами двухлетней смертности были: возраст, признаки острой сердечной недостаточности (СН) II класса и выше по Killip, перенесённая внезапная остановка кровообращения во время ОКС, невозможность проведения реперфузии, сахарный диабет, признаки застойной СН.

Ключевые слова: *Q*-инфаркт миокарда, регистр, двухлетнее наблюдение, факторы риска, отдалённый прогноз.

MAJOR PREDICTORS OF LONG-TERM ADVERSE OUTCOMES AFTER PRESENTATION WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH *ST* SEGMENT ELEVATION

S. V. Korol (Kyiv, Ukraine)

Ukrainian Military Medical Academy

In a prospective survey STIMUL (*ST* Elevation Myocardial Infarction in Ukraine and Its Mortality Rate) conducted 1103 patients with acute coronary syndromes with *ST* segment elevation. 872 pts were discharged from the hospital with myocardial infarction with *ST* segment elevation.

Older age, higher Killip class, sudden cardiac arrest with resuscitation, unavailable of reperfusion therapy, diabetes mellitus and signs of congestive heart failure have been identified as the most important independent predictors of two-years mortality.

Key words: myocardial infarction with *ST* segment elevation, survey, two-years follow-up, risk factors, long-term outcome.

УДК 616.12 + 616.988.23–078 Поступила 12.01.2016

Ю. И. ЖДАНЮК, Е. А. ГОМОЗОВА, Д. А. ЛЕСНИЧЕНКО, Г. С. ТАКТАШОВ (Лиман)

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ МИОКАРДА, ВЫЗВАННЫХ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Кафедра внутренней медицины 2 (зав. – доц. Г. С. Такташов)
Донецкого национального медицинского университета <zhdan.yury@gmail.com>

Под наблюдением находилось 127 больных (63 мужчин и 64 женщин в возрасте от 19 до 67 лет) с поражением миокарда, вызванном кардиотропной энтеровирусной инфекцией (ЭИ). Диагноз ЭИ подтверждён при обнаружении повышенного уровня специфических антител (иммуноглобулинов – Ig классов M, A, G) к энтеровирусам Коксаки и Экхо методом иммуноферментного анализа. Достоверное повышение (P < 0,05) только уровня IgM было у 15,7 % больных, IgA – у 7,1 %, IgG – у 16,5 %. Сочетанное достоверное повышение (P < 0,05) содержания IgM и IgG выявлено у 19,7 % больных, IgA и IgG – у 5,5 %, IgA и IgM – у 10,2 %. Достоверное повышение (P < 0,05) уровня всех классов специфических Ig имело место у 25,2 % обследованных. Отмечена слабая корреляционная связь (Таи = 0,296, P < 0,05) только между уровнями IgM и IgA у пациентов с повышением содержания всех классов специфических иммуноглобулинов. Установлено, что все классы специфических Ig – антител к кардиотропным вирусам Коксаки и Экхо являются независимыми маркёрами в диагностике ЭИ, вызывающей развитие кардиальной патологии, поэтому необходимо их определение для верификации диагноза.

Ключевые слова: энтеровирусы Коксаки и Экхо, поражение миокарда, иммунологическая диагностика, специфические иммуноглобулины классов M, A, G.

Актуальность проблемы. Поражения миокарда вирусной этиологии являются важной проблемой современной кардиологии. Многообразие клинической симптоматики от латентных до выраженных форм не всегда позволяет правильно диагностировать заболевание на ранних этапах и своевременно назначить эффективное лечение. Особое место среди вирусных поражений сердца занимают заболевания, обусловленные патогенным воздействием кардиотропных энтеровирусов (ЭВ), способных персистировать в кардиомиоцитах и вызывать их тяжёлое повреждение [2, 3, 7]. Наиболее кардиотропными из многочисленного семейства ЭВ являются вирусы Коксаки группы В и Экхо, что было доказано в ранее проведённых исследованиях [6, 9]. При этом отмечалось, что диагностика ЭВ поражений миокарда была крайне затруднительной, так как требовала проведения длительных по времени и трудоёмких культуральных исследований или детекции вируса методом полимеразной цепной реакции [5, 10]. В этих случаях для выделения вируса необходимо было проведение эндомиокардиальной биопсии с извлечением исследуемого образца из поражённого участка миокарда, что было возможным только в условиях специализированных кардиохирургических центров [8]. Вместе с тем эндомиокардиальная биопсия не обеспечивала точности диагностики в случае изъятия биоптата из неповреждённого участка миокарда при его очаговом поражении.

Наиболее точным и специфичным методом диагностики энтеровирусной инфекции (ЭВИ) как этиологической причины ЭВ поражений миокарда является

© Ю. И. Жданюк, Е. А. Гомозова, Д. А. Лесниченко, Г. С. Такташов, 2017

определение специфических антител (АТ) к кардиотропным вирусам Коксаки и Экхо (ВКЭ) иммуноферментным методом (ИФА), который позволяет в минимальные сроки идентифицировать возбудителя и назначить соответствующую антивирусную терапию [1, 2]. Применение метода ИФА было ограничено из-за отсутствия доступных отечественных тест-систем для определения антиэнтеровирусных АТ, а зарубежные аналоги малодоступны для приобретения и использования в клинической лабораторной диагностике.

Решение проблемы диагностики ЭВИ стало возможным после создания и сертификации в Украине отечественных тест-систем ИФА для определения специфических иммуноглобулинов (Ig) классов М, А, G к ВКЭ. Изучению возможностей указанных тест-систем ИФА для диагностики ЭВ поражений миокарда и было посвящено проведённое исследование.

Цель исследования – изучить содержание специфических АТ – Ig классов М, А, G к ВКЭ у больных с поражением миокарда, вызванным ЭВИ, и определить их диагностическое значение для верификации этиологического фактора у больных с кардиальной патологией.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 142 больных в возрасте от 18 до 67 лет, госпитализированных в кардиологическое отделение для уточнения диагноза и стационарного лечения. Всех больных беспокоили различные нарушения сердечного ритма постоянного и преходящего характера, у 16 из них были симптомы сердечной недостаточности различной степени выраженности – одышка при физической нагрузке, тахикардия, пастозность голеней и стоп, общая слабость. Давность появления клинических симптомов – от 2 нед до 4 лет. При анализе клинической картины, результатов объективного обследования и эффективности проведённого лечения обращали на себя внимание определённые особенности, не свойственные заболеваниям, чаще всего являющиеся причиной развития вышеуказанных симптомов, – ишемической болезни сердца, ревматизма, аутоиммунной патологии и других, поэтому больные были выделены в отдельную группу для более углублённого обследования.

С диагностической целью больным был проведён комплекс кардиологических функциональных исследований: электро- и эхокардиография, для уточнения нарушений ритма сердца и исключения преходящих нарушений коронарного кровообращения – холтеровский мониторинг. Нескольким больным по имеющимся клиническим показаниям проведена велоэргометрия. Также выполнен комплекс биохимических лабораторных исследований для исключения заболеваний, которые могли бы стать причиной кардиальных нарушений: тропониновый тест, определение внутриклеточных ферментов АлАТ, АсАТ, острофазовых показателей – С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, антистрептолизина-О (АСЛ-О), серомукоида, показателей липидного обмена – холестерина, триглицеридов. У ряда больных определяли гормоны щитовидной железы, аутоантитела методом ИФА для диагностики аутоиммунной патологии с возможным вовлечением сердца в патологический процесс: антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, антинуклеарному антигену, одно- и двуспиральной ДНК.

После проведённых исследований у больных были исключены ранее предполагаемые острые нарушения коронарного кровообращения, ревматизм, тиреотоксикоз, аутоиммунные заболевания как возможные причины повреждения миокарда и развития аритмии и сердечной недостаточности.

Принимая во внимание клиническую картину, особенности течения заболевания, результаты проведённых исследований и учитывая, что этиологическим и патогенетическим фактором развития симптомов кардиальной патологии у наблюдаемых больных могла быть ЭВИ, для верификации предполагаемого диагноза всем пациентам проведено иммунологическое исследование с определением специфических Ig классов М, А, G к ВКЭ методом ИФА. Для этого использовали тест-системы производства ООО «Укрмед Дон», сертифицированных в Украине (свидетельство о государственной регистрации № 6113/2007 от 15.02.2007 г.).

Как норму использовали результаты исследований Ig классов M, A, G к ВКЭ у 40 здоровых.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ «MedStat» [4]. Проверка характера распределения полученных значений АТ к ВКЭ обследованных больных с помощью критерия *W* Шапиро – Уилка показала нормальное распределение вариационных рядов в группах с повышенным содержанием различных классов Ig, в связи с чем для статистического анализа были использованы параметрические критерии. Для сравнения выборок применяли критерий Стьюдента, для определения корреляционной связи – коэффициент ранговой корреляции Кендалла.

Результаты и их обсуждение. Уровень АТ к кардиотропным ВКЭ был повышенным у 127 больных (63 мужчины и 64 женщин) из 142. Возраст пациентов – от 19 до 67 лет. У всех больных выявлены различные нарушения ритма сердца, у 16 из них – симптомы сердечной недостаточности (СН) I–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1994).

Клинические проявления кардиальной патологии у больных и их частота приведены в табл. 1.

Таблица 1. **Вид и частота клинических проявлений кардиальной патологии у больных с повышенными титрами антител к вирусам Коксаки и Экхо**

Симптом сердечной недостаточности и нарушения ритма	Количество пациентов	Частота, %
Форма мерцательной аритмии		
пароксизмальная	17	13,4
постоянная	26	20,5
Трепетание предсердий	8	6,3
Экстрасистолия		
предсердная	24	18,9
правожелудочковая	7	5,5
левожелудочковая	16	12,6
политопная желудочковая	6	4,7
Желудочковая бигеминия	5	3,9
Тахикардия пароксизмальная		
наджелудочковая	8	6,3
желудочковая	4	3,1
Миграция водителя ритма сердца	3	2,4
Парасистолия	3	2,4
Одышка, тахикардия	9	7,1
Одышка, тахикардия, пастозность голеней и стоп	7	5,5

Среди 127 больных повышение содержания только IgM АТ к ВКЭ обнаружено у 20, IgA АТ – у 9, IgG АТ – у 21. Сочетанное повышение уровня IgM и IgG АТ выявлено у 25 больных, IgA и IgG АТ – у 7, IgA и IgM АТ – у 13 человек; повышение АТ к ВКЭ – Ig всех трёх классов (M, A, G) – у 32 больных (табл. 2).

Таблица 2. **Распределение больных с повышением уровня различных классов Ig – антител к вирусам Коксаки и Экхо**

Количество больных	Класс Ig						
	IgM	IgA	IgG	IgM и IgG	IgA и IgG	IgA и IgM	IgM, IgA и IgG
Абс. ед.	20	9	21	25	7	13	32
%	15,7	7,1	16,5	19,7	5,5	10,2	25,2

Показатели изолированного повышения уровня АТ – Ig различных классов у пациентов с ЭВИ приведены в табл. 3.

Таблица 3. **Показатели антител к вирусам Коксаки и Экхо при изолированном повышении уровня иммуноглобулинов различных классов,** усл. ед. (*M* ± *m*)

Показатель	IgM (*n* = 20)	IgA (*n* = 9)	IgG (*n* = 21)
Больные с ЭВИ	18,8 ± 7,7	10,9 ± 5,2	14,6 ± 3,3
Здоровые	6,5 ± 1,5	3,5 ± 0,4	6,3 ± 0,3
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05

При анализе сочетанного повышения АТ – Ig различных классов к ВКЭ учитывали не только их количественные значения, но исследовали также возможную корреляционную связь между ними (табл. 4–7).

Таблица 4. **Содержание IgM и IgG антител к вирусам Коксаки и Экхо при их сочетанном повышении у больных с энтеровирусной инфекцией,** усл. ед. (*M* ± *m*)

Показатель	IgM	IgG
Больные с ЭВИ (*n* =25)	20,7 ± 9,6	17,0 ± 2,4
Здоровые	6,5 ± 1,5	6,3 ± 0,3
P	< 0,01	< 0,01
Корреляция	Tau = 0; P > 0,05, корреляционная связь отсутствует	

Таблица 5. **Содержание IgA и IgG антител к вирусам Коксаки и Экхо при их сочетанном повышении у больных с энтеровирусной инфекцией,** усл. ед. (*M* ± *m*)

Показатель	IgA	IgG
Больные с ЭВИ (*n* =7)	16,4 ± 3,1	18,0 ± 3,8
Здоровые	3,5 ± 0,4	6,3 ± 0,3
P	< 0,01	< 0,01
Корреляция	Tau = 0; P > 0,05, корреляционная связь отсутствует	

Таблица 6. **Содержание IgA и IgM антител к вирусам Коксаки и Экхо при их сочетанном повышении у больных с энтеровирусной инфекцией,** усл. ед. (*M* ± *m*)

Показатель	IgA	IgM
Больные с ЭВИ (*n* =13)	12,8 ± 5,6	19,9 ± 12,1
Здоровые	3,5 ± 0,4	6,5 ± 1,5
P	< 0,05	< 0,05
Корреляция	Tau = 0; P > 0,05, корреляционная связь отсутствует	

Таблица 7. **Содержание IgM, IgA и IgG антител к вирусам Коксаки и Экхо при их сочетанном повышении у больных с энтеровирусной инфекцией,** усл. ед. (*M* ± *m*)

Показатель	IgM	IgA	IgG
Больные с ЭВИ (*n* = 32)	20,1 ± 6,4	28,5 ± 6,3	17,7 ± 2,1
Здоровые	6,5 ± 1,5	3,5 ± 0,4	6,3 ± 0,3
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Корреляция			
IgM и IgA	Tau = 0,296; P < 0,05		
IgA и IgG	Tau = 0; P > 0,05,корреляционная связь отсутствует		
IgM и IgG	Tau = 0; P > 0,05, корреляционная связь отсутствует		

Таким образом, во всех группах с парным повышением содержания различных классов Ig – АТ к ВКЭ отсутствовала корреляционная связь между их содержанием у больных с ЭВИ с признаками поражения сердца. В группе больных с повышением уровня всех классов Ig – АТ к ВКЭ отмечена только слабая связь между уровнями IgM и IgA АТ.

Исходя из результатов проведённых исследований, можем утверждать, что все классы Ig – АТ к кардиотропным ВКЭ являются независимыми маркёрами диагностики ЭВИ, вызывающей развитие кардиальной патологии, поэтому их определение необходимо проводить для верификации диагноза.

Выводы. 1. Среди больных с кардиальной патологией, развившейся вследствие перенесённой ЭВИ, достоверное повышение ($P < 0,05$) только уровня IgM АТ к кардиотропным ВКЭ отмечено у 15,7 %, IgA АТ к ВКЭ – у 7,1 %, IgG АТ – у 16,5 %. 2. Сочетанное достоверное повышение ($P < 0,05$) содержания IgM и IgG АТ к ВКЭ было у 19,7 % больных, IgA и IgG АТ – у 5,5 %, IgA и IgM АТ – у 10,2 %. 3. Достоверное повышение ($P < 0,05$) уровня всех классов Ig – АТ к ВКЭ выявлено у 25,2 % обследованных. 4. У пациентов с достоверным сочетанным повышением ($P < 0,05$) содержания различных классов Ig – АТ к ВКЭ отсутствовала корреляционная связь между ними. 5. У больных с достоверным повышением ($P < 0,05$) уровня всех классов Ig – АТ к ВКЭ имела место слабая корреляционная связь ($Tau = 0,296$, $P < 0,05$) только между уровнями IgM и IgA. 6. Все классы Ig – АТ к кардиотропным ВКЭ являются независимыми маркёрами диагностики ЭВИ, вызывающей развитие кардиальной патологии. 7. В диагностике поражений миокарда, развившихся вследствие воздействия кардиотропных ЭВ, для верификации этиологии заболевания необходимо определение всех классов Ig – АТ к ВКЭ.

Список литературы

1. *Амвросьева Т. В., Поклонская Н. В., Дьяконова О. В.* и др. Лабораторная диагностика энтеровирусных инфекций сердца // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 3. – С. 58–62.
2. *Бондарев Л. С.* Энтеровирусные инфекции (клинические проявления, лабораторная диагностика, терапия) // Лікування та діагностика. – 2001. – № 2. – С. 46–50.
3. *Задорожна В. І., Бондаренко В. І.* Сучасні проблеми ентеровірусних інфекцій // Сучасні інфекції. – 2001. – № 2. – С. 47–51.
4. *Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А.* Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Папакица Е. К., 2006. – 214 с.
5. *Archard L. C., Khan M. A., Soteriou B. A.* et al. Characterization of coxsackie B virus RNA in myocardium from patients with dilated cardiomyopathy by nucleotide sequencing of reverse transcription-nested polymerase chain reaction products // Hum. Pathol. – 1998. – Vol. 29. – P. 578–584.
6. *Huber S. A.* Coxsackievirus-induced myocarditis is depend on distinct immunopathogenetic responses in different strains of mice // Lab. Invest. – 1997. – Vol. 76, N 5. – P. 691–701.
7. *Klingel K., Hohendl A., Carm M.* et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage and inflammation // Proc. Natl. Med. Sci. – 1992. – Vol. 89. – P. 314–318.
8. *Schwaiger A., Umlauft F., Weyrer K.* et al. Detection of enteroviral ribonucleic acid in myocardial biopsies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy by polymerase chain reaction // Am. Heart J. – 1993. – Vol. 126. – P. 406–410.
9. *Tracy S., Chapman N., McManus B. M.* et al. A molecular and serologic evaluation of enteroviral involvement in human myocarditis // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1990. – Vol. 22. – P. 403–414.
10. *Weiss L. M., Movahed L. A., Billingham M. E.* et al. Detection of coxsackievirus B3 in myocardial tissues by the polymerase chain reaction // Am. J. Pathol. – 1991. – Vol. 138. – P. 497–503.

ІМУНОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА УРАЖЕНЬ МІОКАРДА, ВИКЛИКАНИХ ЕНТЕРОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Ю. І. Жданюк, О. А. Гомозова, Д. О. Лєсніченко, Г. С. Такташов (Лиман)

Під спостереженням знаходилось 127 хворих (63 чоловіки і 64 жінок віком від 19 до 67 років) з ураженням міокарда, викликаним кардіотропною ентеровірусною інфекцією (ЕІ). Діагноз

ЕІ підтверджено при виявленні підвищених рівнів специфічних антитіл (імуноглобулінів – Ig класів M, A, G) до ентеровірусів Коксакі і Екхо методом імуноферментного аналізу. Достовірне підвищення (P < 0,05) тільки вмісту IgM було у 15,7 % пацієнтів, IgA – у 7,1 %, IgG – у 16,5 %. Поєднане достовірне підвищення (P < 0,05) рівня IgM і IgG мало місце у 19,7 % хворих, IgA і IgG – у 5,5 %, IgA і IgM – у 10,2 %. Достовірне підвищення (P < 0,05) вмісту всіх класів специфічних імуноглобулінів виявлено у 25,2 % обстежених. Відмічено слабкий кореляційний зв'язок (Tau = 0,296, P < 0,05) тільки між рівнями IgM і IgA у пацієнтів з підвищенням рівня усіх класів специфічних імуноглобулінів. Встановлено, що всі класи специфічних Ig – антитіл до кардіотропних вірусів Коксакі і Екхо є незалежними маркерами діагностики ЕІ, що викликає розвиток кардіальної патології, тому необхідне їх визначення для верифікації діагнозу.

Ключові слова: ентеровіруси Коксакі і Екхо, ураження міокарда, імунологічна діагностика, специфічні імуноглобуліни класів M, A, G.

IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS OF MYOCARDIUM DAMAGE INDUCED BY ENTEROVIRAL INFECTION

Yu. I. Zhdanyuk, E. A. Gomozova, D. A. Lesnichenko, G. S. Taktashov (Liman, Ukraine)

Donetsk National Medical University

127 patients with myocardium damage induced by enteroviral infection (63 male and 64 female ones, aged 19–67) have been under medical observation and have been examined. Enteroviral infection diagnosis has been confirmed due to the detection of higher levels of specific antibodies (class M, A and G immunoglobulins – Ig) to Coxsackie and Echo enteroviruses with enzyme multiplied immunoassay. 15,7 % of patients have had accurate increment (P < 0.05) only of IgM, 7,1 % – of IgA, 16,5 % – of IgG. Complex accurate increment (P < 0.05) of IgM and IgG has been attributable for 19.7 % patients, IgA and IgG – for 5.5 % and IgA and IgM for 10.2 % patients. Immunoglobulin of all classes (A, M, and G) accurate increment (P < 0.05) has been attributable for 25.2 % examined patients. Weak connection (Tau = 0.296, P < 0.05) has been distinctive only between the levels of IgM and IgA, in a group of patients with the rise of all kinds of specific immunoglobulins. It has been stated that all specific immunoglobulins (Coxsackie and Echo cardiotropic virus immune bodies) are independent markers in diagnostics of enteroviral infection, provoking cardiac pathology development, so its determination is necessary for diacrisis verification.

Key words: enteroviruses Coxsackie and Echo, myocardium damage, immunological diagnostics, specific immunoglobulins M, A, G classes.

УДК 616–092 Надійшла 14.03.2016

Л. А. МОГИЛЬНИЦЬКА[1], Б. М. МАНЬКОВСЬКИЙ[2] (Хмельницький, Київ)

РІВЕНЬ ФІБРОНЕКТИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

[1]Ендокринологічне відділення Хмельницької обласної лікарні; [2]Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика <mogylnytska@gmail.com>

Вивчали вміст фібронектину в сироватці крові хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) як маркера ендотеліальної дисфункції, взаємозв'язок цього фактора з ендотелійзалежною дилатацією та іншими факторами ризику серцево-судинної патології. Обстежено 68 хворих з АГ та 18 осіб контрольної групи. Рівень фібронектину визначали імуноферментним методом. Ендотелійзалежну дилатацію вимірювали за стандартною методикою Целлеймайера. Виявлено підвищення вмісту фібронектину в сироватці крові пацієнтів з АГ порівняно з контролем – (336,48 ± 71,73) пмоль/мл та (222,66 ± 36,93) пмоль/мл відповідно (P < 0,05). Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем фібронектину та ендотелійзалежною дилатацією, інсуліну й індексом HOMA, основними показниками ліпідного та вуглеводного обміну, індексом маси тіла (P < 0,05). АГ супроводжується підвищенням вмісту фібронектину в сироватці крові та порушенням ендотелійзалежної дилатації, що може бути проявом ендотеліальної дисфункції

© Л. А. Могильницька, Б. М. Маньковський, 2017

при цьому патологічному стані. Підвищення рівня фібронектину у хворих з АГ пов'язане з інсулінорезистентністю, дисліпідемією, гіперглікемією та ожирінням.

Ключові слова: фібронектин, артеріальна гіпертензія, ендотелійзалежна дилатація, ендотеліальна дисфункції.

Вступ. За результатами численних досліджень, ендотеліальна дисфункція не тільки ініціюючий фактор, але й важливий чинник прогресування атеросклеротичного ураження при серцево-судинній патології [4]. Звично можливість розвитку серцево-судинних захворювань оцінюють на основі традиційних факторів ризику, хоча вони становлять близько 50% в патогенезі атеросклерозу, що вказує на важливе значення невідомих чинників цього процесу [9]. Прогресування ендотеліальної дисфункції пов'язане з інтенсивністю та тривалістю впливу традиційних факторів ризику серцево-судинної патології [16]. Крім того, ендотеліальна дисфункція є незалежним фактором ризику серцево-судинних подій, крім традиційних [17].

Фібронектин – глікопротеїн, що знаходиться в плазмі крові, екстрацелюлярному матриксі, на поверхні клітин. Він сприяє взаємодії клітина–клітина, клітина–екстрацелюлярний матрикс, також бере участь у формуванні та реконструкції тканин [11]. Фібронектин, що знаходиться в субендотеліальному шарі й матриксі сполучної тканини, продукується локально ендотеліальними клітинами, непосмугованими (гладенькими) м'язовими клітинами та фібробластами.

Функціональний стан ендотелію характеризується, з одного боку, ендотелійзалежною дилатацією, з другого, вмістом ендотеліальних вазоактивних факторів у сироватці крові. Оцінка ендотелійзалежної дилатації – неінвазивний ультразвуковий метод, що використовують для визначення функціонального стану ендотелію. Ослаблення ендотелійзалежної дилатації відображає порушення функції ендотелію та є маркером підвищення ризику серцево-судинної патології, оскільки корелює з функцією ендотелію коронарних артерій [12].

Вміст фібронектину може бути одним з маркерів ендотеліальної активації та дисфункції. Проте роль цього фактора при такому соціально важливому захворюванні, як артеріальна гіпертензія (АГ), до кінця не з'ясована.

Мета дослідження – вивчити вміст фібронектину в сироватці крові хворих з АГ як маркера ендотеліальної дисфункції, а також взаємозв'язок цього фактора з ендотелійзалежною дилатацією та іншими факторами ризику серцево-судинної патології.

Матеріали і методи. Обстежено 86 осіб: 68 хворих з АГ та 18 осіб контрольної групи. Групи були порівнянні за статтю та віком.

Клініко-лабораторна характеристика обстежених наведена в табл. 1.

Таблиця 1. **Клініко-лабораторна характеристика обстежених** (*M* ± *SD*)

Показник	Артеріальна гіпертензія	Контроль
Кількість осіб	68	18
Вік, роки	52,68 ± 6,60	50,72 ± 6,98
ІМТ, кг/м^2	32,52 ± 7,24*	24,71 ± 4,88
Глікозильований гемоглобін, %	8,19 ± 2,75*	5,26 ± 0,42
Глюкоза, ммоль/л	7,81 ± 3,20*	4,34 ± 0,72
Загальний холестерин, ммоль/л	6,26 ± 1,79*	4,21 ± 0,99
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,04 ± 0,20*	1,41 ± 0,29
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	3,53 ± 1,06*	2,69 ± 0,67
Тригліцериди, ммоль/л	2,66 ± 0,85*	1,68 ± 0,30
Інсулін, пмоль/л	114,62 ± 32,85*	56,96 ± 30,67
HOMA	41,65 ± 23,93*	11,21 ± 7,00
Ендотелійзалежна дилатація, %	2,40 ± 2,68*	9,05 ± 4,03

*$P < 0,05$.

В усіх пацієнтів з АГ була II стадія [8].

За класифікацією за рівнем артеріального тиску (АТ) АГ 1 ступеня спостерігали у 29 (42,64 %), II ступеня – у 39 (57,35 %).

Серед хворих з АГ у 41 був цукровий діабет (ЦД) типу 2, діагноз якого встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999).

У 45 (66,17 %) пацієнтів з АГ була надлишкова маса тіла. Для встановлення діагнозу ожиріння визначали індекс маси тіла (ІМТ) та обхват талії (ОТ). Ожиріння діагностували у разі ІМТ > 30 кг/м^2. При цьому I ступінь ожиріння (ІМТ 30–34 кг/м^2) був у 14 (31,11 %) хворих від загальної кількості осіб з ожирінням, II (ІМТ 35–39 кг/м^2) – у 23 (51,11 %), III ступінь (ІМТ > 40 кг/м^2) – у 8 (17,77 %).

ОТ в осіб з ожирінням був > 80 см у жінок та > 94 см у чоловіків, а співвідношення ОТ/ОС (обхват стегон) > 0,9 у чоловіків, > 0,85 у жінок, що дозволяє встановити центральний тип ожиріння в обстежених [3].

При обстеженні осіб з ожирінням для виключення ЦД та порушення толерантності до глюкози проводили стандартний тест толерантності до глюкози. Для виявлення інсулінорезистентності (ІР) визначали індекс HOMA за формулою [14]

ІР = вміст інсуліну в сироватці крові натще × вміст глюкози в сироватці крові/22,5.

В дослідження не включали осіб, які отримують препарати, що здатні потенційно впливати на функціональний стан ендотелію, зокрема: гіполіпідемічні засоби, блокатори рецепторів до ангіотензину-II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, гормональні протизаплідні засоби та препарати замісної гормональної терапії.

Ендотелійзалежну дилатацію оцінювали за стандартною методикою Целлеймайера [7]. Діаметр плечової артерії вимірювали за допомогою ультразвуку двічі: базальний та протягом реактивної гіперемії, базальний діаметр – після 10 хв спокою. Потім манжету тонометра накладали на передпліччя та нагнітали повітря до тиску 250 мм рт. ст. й утримували протягом 5 хв. Після цього повітря випускали та повторно вимірювали діаметр плечової артерії протягом однієї хвилини. Таким чином, виникали реактивна гіперемія та ендотелійзалежна дилатація. При цьому базовий діастолічний діаметр у хворих з АГ не відрізнявся від показника контрольної групи (P > 0,05).

Рівень фібронектину визначали імуноферментним методом з використанням сорбційних колонок “Amprer” (Amersham Lifesilence) та тест-систем “Amersham pharmacia biotech” (Велика Британія). Дослідження проводили на плошковому ELISA-аналізаторі “Stat Fax-303 Plus” (США).

Результати наведено як середнє ± стандартне відхилення. Достовірність різниці середніх значень визначали за критерієм *t*-Стьюдента. Різницю вважали достовірною при P < 0,05. Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували з використанням коефіцієнта Пірсона.

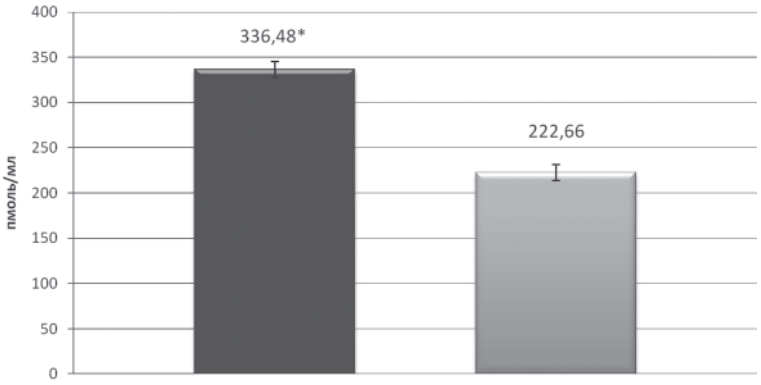
Результати та їх обговорення. Виявлено, що рівень фібронектину становив (336,48 ± 71,73) пмоль/мл у хворих з АГ, (222,66 ± 36,930) пмоль/мл – в контрольній групі (рисунок).

Сироватковий рівень фібронектину також був достовірно вищим у хворих з АГ порівняно з контролем на 51,11 % (P < 0,05).

Отже, під час дослідження виявлено підвищення вмісту фібронектину в сироватці крові хворих з АГ, що може вказувати на розвиток ендотеліальної дисфункції при даному патологічному стані.

За нормальних умов основними компонентами ендотеліального білкового матриксу є мембранні протеїни, такі як колаген IV типу, ламінін, також виявлено значну кількість фібронектину [11]. Після експериментального видалення ендотелію судин спостерігається швидке (24-48 год) підвищення експресії мРНК фібронектину, що зберігається також після відновлення ендотелію [5]. Таким чином, підвищення рівня фібронектину в сироватці крові хворих з АГ можна пояснити порушенням цілісності ендотелію при цьому патологічному стані та воно може

бути маркером ендотеліальної дисфункції. Ці припущення підтверджуються результатами кореляційного аналізу, при якому виявлено зворотний зв'язок між ендотелійзалежною дилатацією та вмістом фібронектину в сироватці крові хворих з АГ ($P < 0,05$) (табл. 2).



Рівень фібронектину у хворих з артеріальною гіпертензією та осіб контрольної групи:
■ – артеріальна гіпертензія; ■ – контроль * $P < 0,05$ – різниця між хворими з артеріальною гіпертензією та особами контрольної групи

Таблиця 2. **Показники кореляційного аналізу у хворих з артеріальною гіпертензією**

Показник	Фібронектин, пмоль/мл
ІМТ	0,28
Глікозильований гемоглобін	0,78
Глюкоза крові	0,72
Загальний холестерин	0,48
Ліпопротеїди високої щільності	–0,48
Ліпопротеїди низької щільності	0,44
Тригліцериди	0,39
Інсулін	0,6
HOMA	0,44

$P < 0,05$.

У хворих з АГ виявлено підвищення рівня інсуліну в сироватці крові та індексу HOMA порівняно з контролем (див. табл. 1) ($P < 0,05$), що вказує на розвиток ІР у цих осіб. Тому доцільним було дослідити можливий вплив ІР на підвищення рівня фібронектину. Результати проведеного кореляційного аналізу показали прямий зв'язок між рівнем інсуліну, індексом HOMA та вмістом фібронектину в сироватці крові хворих з АГ (див. табл. 2).

Зв'язок між ІР та розвитком ендотеліальної дисфункції встановлено багатьма дослідженнями. Механізм розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок ІР до кінця не з'ясований, проте є дані, що надмірне виділення вільних жирних кислот і запальних цитокінів спричинює оксидативний стрес, який, в свою чергу, і є причиною ендотеліальної дисфункції [6]. Разом з тим ІР спричинює гіперактивність симпатичної нервової системи, активацію осі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищує внутрішньонирковий тиск, що викликає затримку рідини, збільшення внутрішньосудинного об'єму та системну вазоконстрикцію і, як результат, – розвиток АГ [13].

Оскільки в обстежених був порушений ліпідний обмін, то слід було з'ясувати вплив дисліпідемії на підвищення вмісту фібронектину. Встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та фібронектину в сироватці крові

та зворотний кореляційний зв'язок між вмістом фібронектину і ліпопротеїдами високої щільності (див. табл. 2).

Ці результати свідчать про взаємозв'язок дисліпідемії та вмісту фібронектину, адже порушення ліпідного обміну відіграє важливу роль в ініціюванні та прогресуванні атеросклерозу, а також розвитку ендотеліальної дисфункції, підвищує ризик виникнення АГ [10]. Підвищення рівня фібронектину в сироватці крові осіб з АГ у поєднанні як з ЦД, так і з ожирінням може бути пов'язане з дисліпідемією.

Серед обстежених були хворі на ЦД типу 2, тому доцільно було дослідити вплив цієї патології на виявлені порушення. При проведенні кореляційного аналізу нами встановлено прямий зв'язок між вмістом фібронектину в сироватці крові та глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну ($P < 0,05$), що може свідчити про роль гіперглікемії у розвитку вказаних порушень (табл. 3).

Такі результати збігаються з даними наших попередніх досліджень про підвищення рівня фібронектину в сироватці крові хворих на ЦД типу 2 з різною масою тіла [1]. Вміст фібронектину збільшений і при ЦД типу 1 [2].

Жирова тканина експресує всі компоненти ренін-ангіотензинової системи та велику кількість прозапальних цитокінів, що викликають прозапальні зміни судинної стінки і можуть призводити до ендотеліальної дисфункції [15].

В результаті проведеного нами кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок між вмістом фібронектину та ІМТ в обстежених (табл. 3) ($P < 0,05$). Це може вказувати на вплив ожиріння на розвиток вказаних порушень.

Висновки. АГ супроводжується підвищенням вмісту фібронектину в сироватці крові та ослабленням ендотелійзалежної дилатації, що може бути проявом ендотеліальної дисфункції при цьому патологічному стані. Підвищення вмісту фібронектину в сироватці крові хворих з АГ пов'язано з ІР, дисліпідемією, гіперглікемією та ожирінням.

Список літератури

1. *Могильницька Л. А.* Вміст фібронектину у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу та ожиріння // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – Вип. 41, № 4. – С. 44–48.
2. *Могильницкая Л. А.* Содержание фибронектина в сыворотке крови больных сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями, болеющих с детства, и у лиц с ожирением // Пробл. эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 36–40.
3. *Adegbija O., Hoy W. E., Wang Z.* Waist circumference values equivalent to body mass index points for predicting absolutecardiovascular disease risks among adults in an Aboriginal community: a prospective cohort study // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5, N 11. – P. 0091–0085.
4. *Barton M., Baretella O., Meyer M. R.* Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction // Br. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 165, N 3. – P. 591–602.
5. *Bauters C., Marotte F., Hamon M.* et al. Accumulation of fetal fibronectin mRNAs after balloon denudation of rabbit arteries // Circulation. – 2005. – Vol. 92. – P. 904–911.
6. *Bornfeldt K. E., Tabas I.* Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis // Cell. Metab. – 2011. – Vol. 14, N 5. – P. 575–585.
7. *Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M.* et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
8. *ESH/ESC* Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, N 10. – P. 1925–1938.
9. *Goff D. C. Jr., Lloyd-Jones D. M., Bennett G.* et al. American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 2935–2959.
10. *Grossman E., Messerli F. H.* Hypertension and diabetes // Adv. Cardiol. – 2008. – Vol. 45. – P. 82–106.

11. *Hynes R. O.* Fibronectins // Sci. Am. – 2006. –Vol. 254. – p. 42–51.
12. *Kałmierski M., Michalewska-Włudarczyk A., Krzych L. J., Tendera M.* Diagnostic value of flow mediated dilatation measurement for coronary artery lesions in men under 45 years of age // Cardiol. J. – 2010. – Vol. 17, N 3. – P. 288–292.
13. *Martín-Timón I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Cañizo-Gómez F. J.* Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength?// World J. Diabetes. – 2014. – Vol. 5, N 4. – P. 444–470.
14. *Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S.*et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
15. *Mauricio M. D., Aldasoro M., Ortega J., Vila J. M.* Endothelial dysfunction in morbid obesity // Curr. Pharm. Des. – 2013. – Vol. 19. – P. 5718–5729.
16. *Reriani M. K., Lerman L. O., Lerman A.* Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors // Biomark. Med. – 2010. – Vol. 4. – P. 351–360.
17. *Rubinshtein R., Kuvin J. T., Soffler M.* et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31. – P. 1142–1148.

УРОВЕНЬ ФИБРОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л. А. Могильницкая, Б. Н. Маньковский (Хмельницкий, Киев)

Изучали содержание фибронектина в сыворотке крови больных с артериальной гипертензией (АГ) как маркёра эндотелиальной дисфункции, взаимосвязь этого фактора с эндотелийзависимой дилатацией и другими факторами риска сердечно-сосудистой патологии. Обследовано 68 больных с АГ и 18 лиц контрольной группы. Уровень фибронектина определяли иммуноферментным методом. Эндотелийзависимую дилатацию измеряли по стандартной методике Целлеймайера. Выявлено повышение содержания фибронектина в сыворотке крови больных с АГ по сравнению с контролем – (336,48 ± 71,73) пмоль/мл и (222,66 ± 36,93) пмоль/мл соответственно ($P < 0,05$). Установлена также корреляционная связь между уровнем фибронектина и эндотелийзависимой дилатацией, инсулина и индексом HOMA, основными показателями липидного и углеводного обмена, индексом массы тела ($P < 0,05$). Установлено, что АГ сопровождается повышением содержания фибронектина в сыворотке крови. Нарушение эндотелийзависимой дилатации, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергликемия, ожирение связаны с повышением уровня фибронектина у больных с АГ. Выявленные изменения могут быть проявлением эндотелиальной дисфункции при этом патологическом состоянии.

Ключевые слова: фибронектин, артериальная гипертензия, эндотелийзависимая дилатация, эндотелиальная дисфункция.

SERUM LEVEL OF FIBRONECTIN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.

L. A. Mogylnytska[1], B. N. Mankovsky[2] (Khmelnytsky, Kiev)

[1]Khmelnytsky regional hospital; [2]Shupik's National Medical Academy of Postgraduate Education

To investigate serum levels of fibronectin in hypertensive patients, as a marker of endothelial dysfunction, the relationship of this factor of endothelium-dependent dilatation and other risk factors of cardiovascular disease. Were examined 68 hypertensive patient and 18 control subjects. Serum levels of fibronectin were determined by immunoenzyme assay. Endothelium-dependent dilatation was measured by standard method of Celermajer. Were found an increased serum level of fibronectin in hypertensive patients compared to control (336,48 pmol/ml ± 71,73 pmol/ml and 222,66 pmol/ml ± 36,93 pmol/ml respectively; $P < 0,05$). Also, the level of fibronectin correlated with endothelium-dependent dilatation, serum levels of insulin, HOMA, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, HbA1c, blood glucose, body mass index ($P < 0,05$). There is an elevation of serum level of fibronectin and an alteration of endothelium-dependent dilatation in arterial hypertension. Hyperglycemia, dyslipidemia, insulin resistance, and obesity appears to be significant factor to contributing elevation of fibronectin. The revealed change could reflect an endothelial dysfunction in this pathological state.

Key words: fibronectin, arterial hypertension, endothelium-dependent dilatation, endothelial dysfunction.

УДК 616–053.32–056.57–06:616.24–008.4]–07:616.155.3– 097.36–07 Надійшла 14.03.2016

А. О. МЕНЬШИКОВА

СИСТЕМНІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДУ ВТОРИННОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ

Кафедра педіатрії (зав. – проф. С. Л. Няньковський) Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького <anna.menshikova.ua@gmail.com>

Одним з провідних механізмів ушкодження легень під час застосування механічної вентиляції є розвиток реакцій запалення (біотравма). Провідну роль у цьому процесі відіграють цитокіни. У відкритому рандомізованому дослідженні порівнювали вплив різних методів дихальної підтримки на рівні інтерлейкінів (IL) IL-6 й IL-8 в сироватці крові глибоконедоношених новонароджених. Під спостереженням знаходились 47 глибоконедоношених дітей (термін гестації ≤ 32 тиж) з респіраторним дистрес-синдромом (РДС), яких лікували за допомогою штучної вентиляції легень (ШВЛ). Перед екстубацією дітей перших трьох днів життя рандомізовано розподіляли у дві групи: неінвазивної вентиляції (НВ) – 19 дітей та CPAP (створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах) – 18 дітей. До третьої групи увійшло 10 дітей, яких вентилювали довше трьох діб (група порівняння). Рівень інтерлейкінів в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу на 3-тю і 14-ту добу життя. У сформованих групах порівнювали смертність та частоту бронхолегеневої дисплазії (БЛД), враховували тривалість ШВЛ, неінвазивної дихальної підтримки (НДП) й оксигенотерапії. Загальна тривалість ШВЛ та НДП не різнилась у групах НВ та CPAP. Діти групи порівняння потребували тривалішого періоду ШВЛ з вищими параметрами вентиляції. Рівні IL-6 та IL-8, визначені в сироватці крові на 3-тю та 14-ту добу життя, статистично вірогідно не різнились між групами. Однак у групі НВ на 14-ту добу життя відмічалось достовірне зниження рівня IL-6 відносно початкових значень ($P < 0,01$). Діти з вищими сироватковими концентраціями IL-6 на 1–3-тю добу життя довше перебували на ШВЛ ($r_S = 0,3$; $P < 0,05$), частіше помирали ($r_S = 0,3$; $P < 0,05$), а також помирали або виживали з БЛД ($r_S = 0,34$; $P < 0,05$). Немовлята з вищим рівнем IL-6 на 14-ту добу життя потребували достовірно тривалішого періоду неінвазивної дихальної підтримки ($r_S = 0,5$; $P < 0,05$) та довше перебували у відділенні інтенсивної терапії ($r_S = 0,44$; $P < 0,05$), вони частіше помирали або виживали з БЛД ($r_S = 0,33$; $P < 0,05$), зокрема у них частіше розвивалась середньотяжка форма БЛД ($r_S = 0,35$; $P < 0,05$). Рівні IL-8, визначені на 3-тю і 14-ту добу життя, не корелювали з тривалістю дихальної підтримки, рівнем захворюваності на БЛД або рівнем смертності. Порівняно з CPAP НВ супроводжується статистично достовірним зниженням рівня IL-6 в крові недоношених новонароджених. Встановлено вірогідно позитивну кореляцію між сироватковим рівнем IL-6 на 14-ту добу життя і захворюваністю на середньотяжку форму БЛД. Тому можна вважати НВ безпечнішим методом дихальної підтримки порівняно з CPAP.

Ключові слова: інтерлейкіни, неінвазивна вентиляція, створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах, респіраторний дистрес-синдром, новонароджені з дуже малою масою тіла.

Недоношені новонароджені часто потребують дихальної підтримки після народження у зв'язку з нестачею сурфактанту, структурною незрілістю легень і відповідною нездатністю забезпечити адекватний газообмін. Застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) сприяло покращанню показників виживання найбільш незрілих новонароджених, проте у значної їх кількості формується вторинне ураження легень, відоме як бронхолегенева дисплазія (БЛД) [2]. Установлено, що найвищий ризик виникнення БЛД пов'язаний саме із застосуванням механічної вентиляції легень, яку здійснюють через ендотрахеальну трубку [13].

Механізми вентиляторасоційованого ураження легень різні і включають дію високого тиску («баротравма»), розтягнення внаслідок вентиляції надмірним об'ємом газу («волюмотравма»), колапс альвеол з наступним «розлипанням» (ателектотравма), а також реакції запалення («біотравма»). Таке ушкодження неоднорідне та пов'язане з дисфункцією сурфактанту, супроводжується порушеннями структури альвеол, набряком легень, запаленням і фіброзом [3, 8].

© А. О. Меньшикова, 2017

Дія високого тиску, механічне розтягнення і травмування альвеол можуть через активацію макрофагів індукувати реакції запалення, спричинюючи «біотравму» [3]. Численні сигнальні шляхи, в тому числі й ті, що функціонують за участі ядерного фактора kB (NF-kB), «перетворюють» розтягування легень у прозапальний сигнал, а ступінь розтягнення визначає унікальний профіль виділення цитокінів [22].

Ушкодження легень за участі реакцій запалення є комплексним процесом, в якому важливу роль відіграють цитокіни. Вони передають сигнал між клітинами, що беруть участь у розвитку таких реакцій. Продукуються цитокіни бронхіальними, бронхіолярними й альвеолярними епітеліальними клітинами, а також альвеолярними макрофагами та нейтрофільними гранулоцитами (НГ). Баланс між прозапальними цитокінами, фактором некрозу пухлин альфа (TNF-α), інтерлейкінами (IL) -1, -6, -8 і протизапальними цитокінами, зокрема IL-10, критичний для специфічного спрямування імунної відповіді. TNF-α і IL-1 активують NF-kB, що має принципове значення для транскрипції генів, необхідної для ініціації вродженої імунної відповіді, наслідком чого в кінцевому результаті є активація і транслокація лейкоцитів та інших активованих імунних клітин тканини. Цей процес розпочинається з перших хвилин ШВЛ. Лейкоцити активуються і надходять у легені переважно під впливом хемокінів (ХК). Це дуже важливий механізм виникнення біотравми. Експериментальні дослідження у тварин з виснаженим пулом поліморфноядерних лейкоцитів свідчать про значне зниження ступеня вентиляторасоційованого ушкодження легень. Формування хронічного ураження легень новонароджених супроводжується сповільненим апоптозом лейкоцитів і прискореним апоптозом клітин легеневого епітелію [6, 18]. НГ «прилипають» до ендотеліальних клітин і транслокуються в інтерстиціальну тканину й альвеоли. Надходження НГ і активованих макрофагів до альвеол призводить до ушкодження клітин легень і глікопротеїнового матриксу (колаген, еластин). Ураження виникає внаслідок продукування фагоцитами оксидаз і вивільнення протеаз [3]. Результати досліджень з використанням трансгенних тварин показали, що запалення також може порушувати нормальний розвиток легень [12].

Іншим важливим механізмом, що впливає на виникнення вентилятор-індукованого ушкодження легень, є взаємодія між цитокінами і сурфактантом. Дисфункція або недостатність сурфактанту є провідною ланкою ушкодження легень. Дія медіаторів запалення, особливо таких цитокінів, як TNF-α й IL-1, прямо або опосередковано знижує активність сурфактанту внаслідок альвеолярного просякання протеїнів, що в подальшому пригнічує функцію сурфактанту [6].

Існують декілька механізмів вивільнення медіаторів під час механічної вентиляції легень: ушкодження цитоструктури без ультраструктурних змін (механотрансдукція), порушення альвеолярного бар'єра (декомпартменталізація), некроз клітинних мембран і незалежний від розтягнення або розриву вплив ШВЛ на судинну сітку [6, 19].

В альвеолярному лаважі передчасно народжених тварин, які протягом 2 год знаходились на ШВЛ або яким створювали постійний позитивний тиск в дихальних шляхах (CPAP), було виявлено однакову кількість лімфоцитів та моноцитів. Таку саму кількість цих клітин спостерігали в контрольній групі невентильованих тварин. Водночас кількість НГ була в 6,6 раза вищою у тварин, які знаходились на ШВЛ, порівняно з тими, яким застосовували CPAP. У тварин, які не отримували дихальної підтримки, НГ не було виявлено. Клітини в альвеолярному лаважі тварин, які знаходились на CPAP, містили менше пероксиду водню, ніж клітини тварин на ШВЛ [10]. Це свідчить про те, що застосування неінвазивної дихальної підтримки може мати менш виражений прозапальний вплив на незрілі легені.

У мультицентровому рандомізованому дослідженні за участі понад 1000 дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні було встановлено, що імовірність виникнення БЛД або смерті асоціювалась з вищими концентраціями IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 й інтерферону-γ і нижчими концентраціями IL-17 і TNF-β у сироватці крові в різні вікові періоди. Так, в перші три дні життя такий ефект був,

імовірно, пов'язаний з підвищенням рівнів IL-8 та IL-10, а після 14-ї доби – лише із збільшенням сироваткової концентрації IL-6 [1], який відіграє провідну роль у трансформації гострого запалення в хронічне [5].

У дослідженні G. Vento та співавт. [20] тяжка і середньої тяжкості форми нової БЛД поєднувались з підвищенням сироваткових концентрацій прозапальних цитокінів, тоді як легка форма характеризувалась збільшенням продукування фіброгенних (ангіогенних) цитокінів (VEGF – судинного ендотеліального фактора росту, TGF-β1 – трансформуючого фактора росту β_1 та PDGF-BB – тромбоцитарного фактора росту BB). Імовірно, це пов'язано з різним балансом двох патогенетичних механізмів під час різних фаз однієї хвороби. Підвищення концентрацій TNF-α, IL-1β, IL-6 спостерігали також у трахеальному аспіраті дітей, у яких в подальшому сформувалась БЛД [11].

У дослідженні, в якому недоношених новонароджених з помірними дихальними розладами лікували з використанням CPAP, виявлено, що раннє застосування цього методу дихальної підтримки не супроводжувалось підвищенням рівня прозапальних цитокінів у крові, тоді як спостерігалось достовірне зниження вмісту IL-6 у крові після 2 год використання CPAP [4]. В іншому дослідженні рівні цитокінів у недоношених новонароджених, які знаходились на CPAP, не відрізнялись від показників у дітей, яких лікували за допомого двофазного CPAP на 1-шу і 7-му доби життя. Водночас застосування двофазного CPAP забезпечувало досягнення кращих «респіраторних» результатів і скорочення тривалості перебування у стаціонарі [14].

Таким чином, застосування неінвазивної дихальної підтримки супроводжується менш вираженим прозапальним впливом на незрілі легені порівняно з ШВЛ. Отже, актуальним є визначення найбезпечнішого методу такої дихальної підтримки, з яким буде пов'язана мінімальна активація прозапальних цитокінів у недоношених новонароджених.

Мета дослідження – порівняти вплив різних методів дихальної підтримки на рівні IL-6 й IL-8 в сироватці крові глибоконедоношених новонароджених.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 47 глибоконедоношених дітей з респіраторним дистрес-синдромом (РДС). Критеріями включення у дослідження були термін гестації ≤ 32 тиж, маса тіла при народженні ≤ 1500 г, наявність РДС, попереднє лікування за допомогою ШВЛ, з екстубацією до досягнення віку до 3 днів.

У разі відповідності вищезазначеним критеріям перед екстубацією немовлят рандомізовано розподілили на дві групи: I – неінвазивної вентиляції – НВ (19 дітей); II – CPAP (18 дітей). До III групи увійшло 10 дітей, яких вентилювали довше трьох діб (група порівняння). Рандомізацію здійснювали з використанням непрозорих конвертів, у яких містилась інформація про включення дитини до групи НВ або CPAP.

Рівні інтерлейкінів у сироватці крові визначали за системами для імуноферментного аналізу «ВЕКТОР-БЕСТ» (Кольцево, Росія) відразу після початку дослідження і в динаміці, на 14-ту добу життя.

Неінвазивну вентиляцію або CPAP забезпечували за допомогою апаратів Servo-i (Maquet Medical Systems, Wayne, NJ) і Leoni-2 (Heinen-Lowenstein, Germany). Обраний режим неінвазивної дихальної підтримки застосовували за протоколом мінімум 48 год.

У сформованих групах порівнювали частоту найважливіших чинників ризику вагітності та пологів, антенатального призначення стероїдів, гестаційний вік і масу тіла дітей, оцінку за шкалою Апґар на 1-й і 5-й хвилинах, надання первинної реанімаційної допомоги, тяжкість стану після народження. Тяжкість загального стану на 1-шу добу госпіталізації стандартизовано оцінювали за шкалою SNAPPE-II [17]. Брали до уваги тяжкість РДС, яку визначали за рентгенологічною стадією, і терапію препаратами екзогенного сурфактанту.

У групах порівнювали частоту БЛД і найважливіших захворювань (ускладнень), пов'язаних з передчасним народженням, а також тривалість ШВЛ, неінва-

зивної дихальної підтримки (НДП) й оксигенотерапії. Діагноз БЛД встановлювали у скоригованому віці (СВ) 36 тиж згідно з консенсусними рекомендаціями Національного інституту здоров'я у модифікації M. C. Walsh та співавт. [21], розрізняючи клінічне і фізіологічне визначення цього захворювання [9].

У всіх новонароджених використовували стандартні протоколи дихальної підтримки з моніторингом газового складу крові та спостереження за станом життєвих функцій. Протягом лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених здійснювали безперервний моніторинг насичення гемоглобіну киснем (SpO_2), частоти серцевих скорочень (ЧСС). Кожні 3 год або відповідно до потреби частіше вимірювали артеріальний тиск і температуру тіла, оцінювали діурез.

Використано стандартні методи описової статистики, категоріального та кореляційного аналізу. Відмінність між безперервними показниками оцінювали, використовуючи ANOVA або Kruskal-Wallis ANOVA, дискретні величини порівнювали за критерієм χ^2, динаміку показників визначали за SignTest. Показники з нормальним розподілом наведено як середнє (стандартне відхилення), а непараметричні дані – як медіана [мінімальне – максимальне значення], кореляційний зв'язок між непараметричними даними оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмана. Усі показники вважали достовірними при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Новонароджені сформованих груп не різнились за масою тіла при народженні і гестаційним віком; частотою народження за допомогою кесарського розтину, інтубації після народження у комплексі заходів первинної допомоги і лікування сурфактантом. У III групі (порівняння) рідше призначали стероїди антенатально, але різниця не була достовірною. Стан дітей цієї групи на 1-шу добу госпіталізації був тяжчим. У них частіше діагностували РДС III–IV стадії, вони також потребували тривалішого періоду початкової ШВЛ, ніж діти груп НВ і CPAP (табл. 1).

Таблиця 1. **Порівняльна клінічна характеристика дітей**

Показник	Група			P
	I – НВ (n = 19)	II – CPAP (n = 18)	III –порівняння (n = 10)	
Маса тіла, г[1]	1175,26 (211,93)	1218,88 (170,46)	1146 (256,65)	> 0,05
Гестаційний вік, тиж[1]	29,21 (2,04)	28,55 (1,46)	28,2 (1,68)	> 0,05
Антенатальна стероїдопрофілактика[2]	11 (57,89)	8 (44,44)	2 (20)	> 0,05
Кесарський розтин[2]	11 (57,89)	9 (50)	8 (80)	> 0,05
Інтубація після народження[2]	9 (47,37)	10 (55,56)	7 (70)	> 0,05
Оцінка за шкалою Апґар на 5-й хвилині < 4 балів[2]	1 (5,26)	0 (0)	4 (40)	< 0,01
Оцінка тяжкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали[3]	23 [0–75]	23 [5–33]	42,5 [23–58]	< 0,01
Тривалість початкового періоду ШВЛ, год[3]	12 [3–50]	12,5 [4–64]	134 [73–478]	< 0,01
Сурфактант (одна доза)[2]	18 (94,74)	16 (88,89)	7 (70)	> 0,05
РДС III–IV стадії[2]	9 (47,37)	7 (38,89)	9 (90)	< 0,05

Примітки: 1 – зазначено середнє, у дужках – стандартне відхилення (SD); 2 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 3 – зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення].

Загальна тривалість ШВЛ та НДП у дітей, які вижили на 14-ту добу життя, достовірно не різнились у I та II групах. Діти III групи (порівняння) потребували тривалішого періоду ШВЛ з вищими параметрами вентиляції. У них тривалішим був також і період неінвазивної дихальної підтримки, але відмінність від показників інших груп була статистично недостовірною (табл. 2). Ми додатково

враховували тривалість дихальної підтримки (ДП) у дітей, які вижили на 14-ту добу життя, оскільки у цьому віці повторно визначали рівні IL-6 й IL-8 та оцінювали вплив тривалості ДП на ці показники.

Таблиця 2. **Порівняльні особливості дихальної підтримки в групах**

Показник	Група			P
	I – НВ (n = 19)	II – CPAP (n = 18)	III – порівняння (n = 10)	
Загальна тривалість ШВЛ у дітей, які вижили на 14-ту добу життя, год[1]	12 [3–66]	16,5 [6–104]	233 [81–1905]	< 0,01
FiO_2 > 60 %[2]	3 (15,79)	2 (11,11)	8 (80)	< 0,01
Максимальний тиск на вдиху ≥ 20 см H_2O	7 (36,84)	7 (38,89)	9 (90)	< 0,05
Загальна тривалість НДП у дітей, які вижили на 14-ту добу життя, год[1]	109 [75–645]	103 [13–408]	255 [60–1239]	> 0,05

Примітки: 1 – зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення]; 2 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

БЛД за фізіологічним визначенням частіше формувалась серед дітей групи порівняння – у 5 (50 %). Серед дітей, яких лікували з використанням НВ, – у 1 (5,26 %), у групі CPAP випадків БЛД за фізіологічним визначенням не було (P < 0,01). За клінічним визначенням частота БЛД була також вищою у групі порівняння (6 випадків – 60 %), ніж у групі НВ (6 випадків – 31,58 %) та CPAP (5 випадків – 27,78 %), проте статистично достовірної відмінності між групами не виявлено (P = 0,2). Легка форма БЛД превалювала в групах НВ та CPAP, а тяжчі форми – у групі порівняння. Тяжку форму БЛД виявляли тільки у дітей групи порівняння (2 випадки – 20 %; P < 0,05). Сумарна частота БЛД або смерті також була вищою в цій групі, але статистично достовірної різниці не виявлено. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії і загальна тривалість госпіталізації були довшими у дітей групи порівняння, а в групах НВ та CPAP ці показники не різнились (табл. 3).

Таблиця 3. **Порівняльні результати лікування**

Показник	Група			P
	I – НВ (n = 19)	II – CPAP (n = 18)	III –порівняння (n = 10)	
Частота БЛД за фізіологічним визначенням[1]	1 (5,26)	0	5 (50)	< 0,01
Частота БЛД за клінічним визначенням[1]	6 (31,58)	5 (27,78)	6 (60)	> 0,05
Сумарна частота смерті/БЛД[1]	8 (42,11)	8 (44,44)	7 (70)	> 0,05
Померли[1]	2 (10,53)	3 (16,67)	3 (30)	> 0,05
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, дні[2]	8 [2–34]	8 [3–30]	30 [8–136]	< 0,05
Загальна тривалість госпіталізації, дні[2]	57 [2–82]	57,5 [3–76]	74 [9–136]	< 0,05

Примітки: 1 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 2 – зазначено медіану, у дужках – [мінімальне-максимальне значення].

Рівні IL-6 та IL-8, визначені в сироватці крові в перші 3 дні та на 14-ту добу життя, статистично не різнились між групами, хоча були вищими у дітей групи порівняння (табл. 4). У всіх групах відмічали зниження рівня IL-6 та IL-8 на 14-ту добу життя, проте тільки у групі НВ зниження концентрації IL-6 на 14-ту добу було статистично достовірним (P < 0,01).

Гостра інфекційна захворюваність під час вагітності у матерів у трьох групах була майже однаковою: 5 (26,32 %) – у I групі; 5 (27,78 %) – у II групі і 3 (30 %) – у III групі (P > 0,05). Клініко-лабораторні ознаки сепсису на момент першого забору крові були у 6 (31,85 %) дітей I групи, у 7 (38,89 %) II групи та у 6 (60 %) дітей III групи (P > 0,05). На момент повторного забору крові (14-та доба) клініко-

лабораторні ознаки сепсису виявлено у 6 (31,85 %) дітей I групи, у 4 (22,22 %) дітей II групи і у 7 (70 %) III групи ($P < 0,05$). Враховуючи відсутність статистично достовірної різниці між групами за інфекційною захворюваністю на момент першого забору крові, ми не можемо пов'язувати відмінності системних концентрацій IL з дією інфекційних чинників. Під час другого забору крові рівень захворюваності на сепсис був вищим в групі порівняння, проте рівні IL-6 та IL-8 у новонароджених цієї групи не відрізнялись від показників дітей двох інших груп.

Новонароджені з вищою сироватковою концентрацією IL-6 в перші 3 дні життя більш тривалий час перебували на ШВЛ ($r_S = 0,3$; $P < 0,05$), частіше помирали ($r_S = 0,3$; $P < 0,05$), а також помирали або виживали з БЛД ($r_S = 0,34$; $P < 0,05$). Немовлята з вищим рівнем IL-6 на 14-ту добу життя потребували достовірно тривалішого періоду НДП ($r_S = 0,5$; $P < 0,05$) та довше перебували у відділенні інтенсивної терапії ($r_S = 0,44$; $P < 0,05$), вони частіше помирали або виживали з БЛД ($r_S = 0,33$; $P < 0,05$), зокрема у них достовірно частіше розвивалась БЛД середньої тяжкості ($r_S = 0,35$; $P < 0,05$).

Вміст IL-8 у сироватці крові в перші 3 дні і на 14-ту добу життя не корелював з тривалістю дихальної підтримки, рівнем захворюваності на БЛД або смертністю (табл. 4).

Таблиця 4. **Порівняльні концентрації IL-6 та IL-8 у сироватці крові,** пг/мл

Показник	Група			P
	I – НВ (n = 19)	II – СРАР (n=18)	III – порівняння (n = 10)	
IL-6 (1)[1,2]	101,73 [7 –276,09]	52,91 [17 –281,09]	109,95 [39 –269]	> 0,05
IL-6 (2)[1,3]	9,27 [0,36–190,18][4]	20,82 [1,8–263,18]	44,91 [5,18–251]	> 0,05
IL-8 (1)[1,2]	129,42 [46,84–166,74]	138,2 [46,53–169]	154,31 [50,16–168,26]	> 0,05
IL-8 (2)[1,3]	85,26 [18,68–167]	79,58 [11,74–170,84]	119,68 [12,63–167,68]	> 0,05

Примітки: 1 – зазначено медіану, в дужках – [мінімальне – максимальне значення]; 2 – початкове визначення в перші 3 дні життя; 3 – повторне визначення на 14-ту добу життя; 4 – достовірна динаміка показника.

Встановлено достовірну позитивну кореляцію між сироватковим рівнем IL-6 на 14-ту добу життя і БЛД середньої тяжкості. Кореляційного зв'язку між формуванням легкої форми БЛД і рівнем IL-6 в перші 2 тиж життя не було, як і в дослідженні Vento та співавт., в якому виявлені легкі форми БЛД асоціювались тільки з вищою концентрацією фіброгенних (ангіогенних) цитокінів, а рівень прозапальних цитокінів не підвищувався, що може бути пов'язано з різним балансом двох патогенетичних механізмів під час різних фаз однієї хвороби [20]. Це могло вплинути на відсутність статистично достовірної різниці між групами за частотою легкої форми БЛД.

У нашому дослідженні рівні IL-6 та IL-8, визначені в сироватці крові в перші 3 дні життя, були суттєво підвищеними в усіх групах та статистично достовірно не різнилися залежно від методу дихальної підтримки. Підвищення рівня IL-6 в крові пуповини ≥ 11 пг/мл у поєднанні з гістологічними змінами судин пуповини визначають як «синдром фетальної запальної відповіді» [15]. Розвиток цього синдрому є чинником ризику виникнення ускладнень у недоношених новонароджених. Поєднання підвищеного рівня IL-6 > 11 пг/мл з низьким гестаційним віком збільшує ризик тяжкої неонатальної захворюваності та смерті [7]. В усіх трьох групах сироватковий рівень IL-6 в перші 3 дні життя значно перевищував це значення, що могло бути пов'язано як з інфекційним процесом, так і з застосуванням ШВЛ.

У групі порівняння частіше спостерігали клініко-лабораторні ознаки сепсису на 14-ту добу життя, однак в перші 3 дні життя різниці за цим показником між групами не виявлено. Водночас рівні IL-6 та IL-8 в перші 3 дні та на 14-ту добу життя в усіх групах статистично не різнились.

На 14-ту добу життя вміст IL-6 й IL-8 у сироватці крові зменшився в усіх групах, хоча у новонароджених, які перебували на ШВЛ і СРАР, залишався підвищеним. Лише у групі НВ рівень IL-6 статистично достовірно знизився до

середнього (медіана) – 9,27 пг/мл. Враховуючи те, що саме підвищений рівень IL-6 в перші 3 дні та на 14-ту добу життя корелює із сумарною частотою БЛД або смерті, НВ є безпечнішим видом неінвазійної дихальної підтримки глибоконедоношених новонароджених, ніж CPAP. Відсутність клінічних відмінностей між групами НВ і CPAP можна пояснити тим, що формування БЛД є багатофакторним процесом [16], а виникнення «нової» БЛД більше пов'язано з підвищеним рівнем фіброгенних, а не типово прозапальних цитокінів [20].

Висновки. Порівняно із CPAP НВ супроводжується статистично достовірним зниженням рівня IL-6 у крові недоношених новонароджених. Встановлено достовірну позитивну кореляцію між сироватковим рівнем IL-6 на 14-ту добу життя і БЛД середньої тяжкості. Тому можна вважати НВ безпечнішим методом дихальної підтримки порівняно із CPAP.

Список літератури

1. *Ambalavanan N., Carlo W. A., D'Angio C. T.* et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P. 1132–1141.
2. *Anderson C., Sweet D.* Non-Invasive Respiratory Support in Preterm Babies [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.cureandcareportal.com.
3. *Attar M. A., Donn S. M.* Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants // Semin Neonatol. – 2002. – Vol. 7. – P. 353–360.
4. *Carvalho C. G., Silveira R.de C., Neto E. C.* et al. Plasma cytokine levels fall in preterm newborn infants on nasal CPAP with early respiratory distress // PLoS One. – 2015. – Vol. 23, N 10. – e0120486.
5. *Gabay C.* Interleukin-6 and chronic inflammation // Arthritis Res Ther. – 2006. – Vol. 8. – S. 3–7.
6. *Halbertsma F. J. J., Vaneker M., Scheffer G. J.* et al. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature // The Netherlands J. of Med. – 2005. – Vol. 63, N 10. – P. 382–392.
7. *Hofer N., Kothari R., Morris N.* et al. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 209. – P. 542.e1–542.e11.
8. *Hubmayr R. D.* Ventilator induced lung injury without biotrauma? // J. Appl. Physiol. – 2005. – Vol. 99. – P. 384–385.
9. *Jobe A. H., Bancalari E.* Bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1723–1729.
10. *Jobe A. H., Kramer B. W., Moss T. J.* et al. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs // Ped. Res. – 2002. – Vol. 52. – P. 387–392.
11. *Jonsson B., Tullus K., Brauner A.* et al. Early increase of TNFα and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 1997. – Vol. 77. – P. 198–201.
12. *Kallapur S. G., Jobe A. H.* Contribution of inflammation to lung injury and development // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2006. – Vol. 91. – P. 132–135.
13. *Kugelman A.* International perspectives: Nasal ventilation in preterm infants: An Israel perspective // NeoReviews. – 2009. – Vol. 10. – P. 157–165.
14. *Lista G., Castoldi F., Fontana P.* et al. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2010. – Vol. 95. – P. 85–89.
15. *Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E.* et al. Funisitis and chronic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome // J. Matern. Fetal Med. – 2002. – Vol. 11. – P. 18–25.
16. *Pietrzyk J. J., Kwinta P., Wollen E. J.* et al. Gene expression profiling in preterm infants: new aspects of bronchopulmonary dysplasia development // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – e78585.
17. *Richardson D. K. , Corcoran J. D., Escobar G. J., Lee S. K.* SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risks cores // J. Pediatr. – 2001. – Vol. 138. – P. 92–100.
18. *Speer C. P.* Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia // J. Perinatol. – 2006. – Vol. 26. – P. S57–S62.
19. *Uhlig S., Ranieri M., Slutsky A. S.* Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury // Am. J. Respiratory and Critical Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 314–316.

20. *Vento G., Capoluongo E., Matassa P. G.* et al. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia // Intensive Care Med. – 2006. – Vol. 3. – P. 723–730.
21. *Walsh M. C., Wilson-Costello D., Zadell A.* et al. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia // J. Perinatol. – 2003. – Vol. 23. – P. 451–456.
22. *Wright C. J., Kirpalani H.* Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128. – P. 111–126.

СИСТЕМНЫЕ МАРКЁРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ВТОРИЧНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ

А. А. Меньшикова (Львов)

Одним из основных механизмов поражения лёгких при использовании механической вентиляции является реакция воспаления (биотравма). Ключевую роль в этом процессе играют цитокины. В открытом рандомизированном исследовании сравнивали влияние разных методов дыхательной поддержки на уровни интерлейкинов (IL) IL-6 и IL-8 в сыворотке крови глубоконедоношених новорождённых. Под наблюдением находилось 47 глубоконедоношенных детей (гестационный возраст ≤ 32 нед) с респираторным дистресс-синдромом (РДС), которых лечили с помощью искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Перед экстубацией детей первых 3 дней жизни рандомизированно распределили в две группы: неинвазивной вентиляции (НВ)– 19 детей и CPAP (постоянное положительное давление в дыхательных путях) – 18 детей. В третью группу вошли 10 детей, которых вентилировали более трёх суток (группа сравнения). Уровень интерлейкинов в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа на 3-й и 14-й дни жизни. В сформированных группах сравнивали смертность, частоту бронхолёгочной дисплазии (БЛД), учитывали продолжительность ИВЛ, неинвазивной дыхательной поддержки (НДП) и оксигенотерапии. Общая продолжительность ИВЛ и НДП не различалась в группах НВ и CPAP. Дети группы сравнения нуждались в более длительном периоде ИВЛ с более высокими параметрами вентиляции. Уровни IL-6 и IL-8, которые были определены в сыворотке крови на 3-й и 14-й дни жизни, статистически достоверно не различались между группами. Однако в группе НВ на 14-й день жизни отмечалось достоверное снижение уровня IL-6 относительно начальных значений ($P < 0,01$). Дети с более высокими сывороткovыми концентрациями IL-6 на 1–3-й дни жизни дольше находились на ИВЛ ($r_S = 0,3$; $P < 0,05$), чаще умирали ($r_S = 0,3$; $P < 0,05$), а также умирали или выживали с БЛД ($r_S = 0,34$; $P < 0,05$). Младенцы с более высоким уровнем IL-6 на 14-й день жизни нуждались в достоверно более длительном периоде неинвазивной дыхательной поддержке ($r_S = 0,5$; $P < 0,05$) и дольше находились в отделении интенсивной терапии ($r_S = 0,44$; $P < 0,05$), они чаще умирали или выживали с БЛД ($r_S = 0,33$; $P < 0,05$), в частности у них чаще развивалась среднетяжёлая форма БЛД ($r_S = 0,35$; $P < 0,05$). Уровни IL-8, которые были определены в сыворотке крови на 3-й и 14-й дни жизни, не коррелировали с продолжительностью дыхательной поддержки, уровнем заболеваемости БЛД или уровнем смертности. Таким образом, по сравнению с CPAP НВ сопровождается статистически достоверным снижением уровня IL-6 в крови недоношенных новорождённых. Установлена вероятная позитивная корреляция между сывороткovыми уровнями IL-6 на 14-й день жизни и среднетяжёлой формой БЛД. Поэтому можно считать НВ более безопасным методом дыхательной поддержки по сравнению со CPAP.

Ключевые слова: интерлейкины, неинвазивная вентиляция, постоянное положительное давление в дыхательных путях, респираторный дистресс-синдром, новорождённые с очень малой массой тела при рождении.

SYSTEMIC MARKERS OF INFLAMMATION IN PRETERM VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS DEPENDING ON THE METHOD OF SECONDARY NON-INVASIVE RESPIRATORY SUPPORT

A. O. Menshykova (Lviv, Ukraine)

Department of Pediatrics, Department Head S. L. Niankovskiy, Lviv National Medical University

Development of inflammatory reactions (biotrauma) is the primary mechanism of lung injury during mechanical ventilation. Cytokines play a key role in this process. This open randomized study looked at the influence of different methods of respiratory support on IL-6 and IL-8 serum levels in very preterm infants. The study included 47 very preterm infants (gestation age ≤ 32 weeks) with

respiratory distress syndrome (RDS) who were treated with mechanical ventilation (MV). Within the first three days of life, before extubation infants were randomized into two groups: non-invasive ventilation (NV) (n = 19) and continuous positive airway pressure (CPAP) (n = 18). The third group included 10 infants ventilated longer than three days (comparison group).The levels of interleukins in blood serum were measured by ELISA on the 3rdand on the 14th day of life. Mortality, incidences of bronchopulmonary dysplasia (BPD), as well as duration of MV, noninvasive respiratory support (NRS), and oxygen therapy were compared in the groups. No differences were observed between the NV and CPAP groups in the duration of MV and NRS. Infants from the comparison group needed longer MV with higher ventilation settings. There were no statistically significant differences between the levels of IL-6 and IL-8 in the groups on the 3rdand on the 14th day of life. However, statistically significant reduction of IL-6 concentrations was observed in the NV group on the 14thday of life compared to the initial ones ($P < 0.01$). Longer duration of MV ($r_S = 0.3$; $P < 0.05$), death ($r_S = 0.3$; $P < 0.05$), BPD or death ($r_S = 0.34$; $P < 0.05$) were associated with higher IL-6 levels on the 3rdday of life. Longer duration of NRS support ($r_S = 0.5$; $P < 0.05$), longer neonatal intensive care unit stay ($r_S = 0.44$; $P < 0.05$), BPD or death ($r_S = 0.33$; $P < 0.05$), and moderate BPD ($r_S = 0.35$; $P < 0.05$) were associated with higher IL-6 levels on the 14thday of life. Levels of IL-8 assessed on the third and 14th days of life did not correlate with duration of respiratory support, incidence of BPD or mortality. Non-invasive ventilation is associated with statistically significant reduction of serum IL-6 levels in preterm infants as opposed to CPAP. Moderate BPD was associated with higher IL-6 levels on the 14th day of life. Therefore non-invasive ventilation may be consider a safer respiratory support method in comparison with CPAP.

Key words: interleukins, non-invasive ventilation, continuous positive airway pressure, respiratory distress syndrome, infants with very low birth weight.

УДК 616.61–008.6–06–07:577.112 Поступила 20.09.2015

В. А. ВИЗИР, А. С. САДОМОВ, Е. Г. ОВСКАЯ

ВАСКУЛЯРНЫЙ КОНТИНУУМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ФОКУС НА ОСТЕОПОНТИН

Запорожский медицинский университет <vizir@zsmu.zp.ua>

Хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространена среди общей популяции и характеризуется снижением качества жизни и высокой летальностью вследствие поражения сердечно-сосудистой системы. Мы изучали роль плазменной фракции остеопонтина (ОП) в развитии сосудистой кальцификации (СК) и прогрессировании васкулярного ремоделирования, а также взаимосвязь между ОП и костно-минеральными нарушениями у больных с додиализными стадиями ХБП. Больным с ХБП III, IV и V стадии (52 чел.) проведено общеклиническое обследование, офисное измерение артериального давления (АД), определение сывороточных уровней общего кальция и фосфора, расчёт фосфорно-кальциевого продукта, иммуноферментное определение интактного паратгормона (iПТГ) и ОП. Оценивали толщину интима-медиального сегмента (ТИМС), индексы резистивности (RI) и пульсации (PI) общей сонной артерии, а также распространённость кальцификации брюшного отдела аорты (БОА) по данным латеральной рентгенографии (в миллиметрах). Установлено, что с прогрессированием ХБП наблюдается ухудшение показателей костно-минерального обмена в виде статистически значимого увеличения уровня сывороточного фосфата, фосфорно-кальциевого продукта и iПТГ, а также достоверное увеличение концентрации плазменного ОП. Ухудшение функции почек сопровождается углублением процессов сосудистого ремоделирования в виде увеличения ТИМС, RI и уменьшения PI. Выявлена прямая положительная взаимосвязь между уровнем ОП и длиной кальцификации БОА ($r = +0,35$ %; $P < 0,05$), фосфатемией ($r = +0,32$; $P < 0,05$), iПТГ ($r = +0,49$; $P < 0,05$) и ТИМС ($r = +0,37$; $P < 0,05$). Проведённый статистический анализ свидетельствует о возможной ключевой роли ОП в развитии сосудистой кальцификации и структурной перестройке сосудов на додиализных стадиях ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, толщина интима-медиального сегмента, сосудистая кальцификация, остеопонтин.

© В. А. Визир, А. С. Садомов, Е. Г. Овская, 2017

Вступление. В последнее время значительно увеличилось количество больных с хронической болезнью почек (ХБП) [5, 7]. Известно, что её распространённость в общей популяции составляет около 10 %, достигая 20 % у лиц пожилого возраста и больных сахарным диабетом [6]. В Украине в 2012 г. зарегистрировано 490 234 больных с ХБП с явной тенденцией к увеличению их количества на 22 % за 2008–2011 гг. [5, 7]. Эпидемиологические исследования показали ухудшение долгосрочного прогноза, качества жизни, высокую летальность в популяции больных с ХБП вследствие кардиоваскулярных заболеваний [10]. Поражение сердечно-сосудистой системы при ХБП мультифакториально, но в его развитии выделяют два принципиально важных механизма: артериальную кальцификацию и васкулярное ремоделирование. Известно, что сосудистая кальцификация (СК) как один из компонентов костно-минеральных нарушений способствует повышению общей и кардиоваскулярной летальности у больных с ХБП [11, 14, 23]. Исследованиями последних лет показано, что при ХБП развитие СК ассоциировано с гиперкальциемией, гиперфосфатемией [17, 20], адинамической болезнью кости и вторичным гиперпаратиреозом [10, 20, 21]. При этом изучение патогенетических механизмов СК и поиск новых её маркёров продолжаются [2, 8].

Доказано, что при ХБП триггерами макрососудистого ремоделирования является ряд факторов: артериальная гипертензия, гипергидратация, дислипидемия, синдром нарушения пищеварения, оксидативный стресс, воспаление и анемия [3, 19]. При этом установлено, что костные клетки принимают непосредственное участие в патологических изменениях функции и структуры сосудов вследствие эктопического остеогенеза [13, 14] с участием специфических костных протеинов, экспрессирующихся в стенке сосудов [4]. В связи с этим представляет интерес остеопонтин (ОП), костный сиалопротеин, главный неколлагеновый матриксный белок костей, который экспрессируется в минерализованных тканях. Синтезируется ОП фибро-, остеобластами, неисчерченными (гладкомышечными) и эндотелиальными клетками [18, 22]. Известно, что концентрация ОП увеличивается со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и прямо коррелирует с уровнем сывороточного креатинина и асимметричного диметиларгинина [15, 16, 23]. При этом окончательная роль ОП в процессах сосудистого ремоделирования не выяснена. Предполагают, что стимуляция экспрессии ОП в интиме и медии происходит под действием ангиотензина II (АТ II), альдостерона и провоспалительных цитокинов [1, 12, 23]. Полагают, что ОП обусловливает пролиферацию неисчерченных (гладких) мышечных клеток и деградацию эластичной мембраны как начальной стадии сосудистого ремоделирования. Имеются данные об участии ОП в гипертрофии медии артериол клубочка почек и сосудов петли Генле, а также пролиферации мезангиоцитов, что ассоциируется с прогрессированием канальцевой дисфункции и нефроангиосклерозом у больных с ХБП [24].

Таким образом, ОП является перспективным для изучения маркёром, который принимает участие в процессах сосудистой перестройки [1], а его вклад в развитие сосудистого кальциноза при ХБП достаточно неоднозначен [9], до настоящего времени окончательно не установлен и продолжается его изучение.

Цель исследования – изучение роли плазменной фракции ОП в развитии кальцификации брюшного отдела аорты и прогрессировании сосудистого ремоделирования, а также взаимосвязи между концентрацией ОП и костно-минеральными нарушениями у больных с додиализными стадиями ХБП.

Материалы и методы. Обследовано 52 больных с додиализными стадиями ХБП (III, IV, V), которые находились на лечении в КУ «Городская больница № 7» (Запорожье) с 2010 по 2013 г. и 20 практически здоровых. Критерии включения в исследование: ХБП в анамнезе, возраст 18–70 лет, согласие на участие в исследовании; критерии исключения: сахарный диабет, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, стабильная стенокардия напряжения, сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, острые инфекционные процессы любой этиологии, диагностированные в течение последних 3 мес, уровень С-реактивного белка > 5 мг/л и онкологические

заболевания. Диагноз «хроническая болезнь почек» и её стадия были установлены согласно рекомедациям KDIGO [14] по уровню СКФ по формуле Кокрофта – Голта [10].

Всем исследуемым проведено общеклиническое обследование, офисное измерение артериального давления (АД), определение сывороточных уровней общего кальция (Са) и фосфора (Р), расчёт фосфорно-кальциевого продукта (произведение общего кальция и сывороточного фосфата; Са × Р, ммоль^2/л^2), иммуноферментное определение уровня интактного паратгормона (iПТГ) и ОП плазмы крови с использованием наборов «DRG Diagnostics» (Германия) и «EnzoLifeSciences» (США) и анализатора SIRIO S (Италия), дуплексная импульсноволновая допплерография общих сонных артерий (ОСА) с использованием диагностического аппарата ультразвуковой диагностики My Lab 50X «ESAOTE» (Италия) для определения толщины интима-медиального сегмента (ТИМС), индекса резистивности (RI) и индекса пульсации (PI). Для визуализации кальцификации брюшного отдела аорты (БОА) проведена латеральная поясничная рентгенография (РГ) с использованием аппарата «EDR-750» и рентгеновской плёнки «Kodak». На рентгенограммах поясничного отдела была измерена суммарная длина кальцинатов БОА (в миллиметрах).

Результаты исследований были статистически обработаны с помощью параметрических (*t*-тест для выборок с несвязанными вариантами) и непараметрических (метод Манна – Уитни) методов. Разницу считали достоверной при достигнутом уровне достоверности $P < 0,05$. Данные приведены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm S$) в случае нормального распределения и в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, 25–75 %) при ненормальном распределении. Степень взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Пирсона (*r*) или Спирмана (*R*). Для определения взаимосвязи между совокупностью независимых переменных (факторов) и зависимой переменной, основываясь на результатах корреляционного анализа и полученных регрессионных уравнениях при проведении простой регрессии, использовали множественный регрессионный анализ. Цифровые данные обрабатывали на персональном компьютере с помощью прикладных компьютерных программ: Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 и стандартной версии SPSS 16.0 (США).

Таблица 1. **Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц**

Показатель	ХБП, стадия			Группа контроля (n=20)
	III (n = 17)	IV (n = 17)	V (n = 18)	
Мужчины, абс. ед. (%)	12 (70,59)	10 (58,82)	11 (61,11)	11 (55)
Женщины, абс. ед. (%)	5 (29,41)	7 (41,18)	7 (38,89)	9 (45)
Возраст, лет	51,2 ± 21,5*	49,2 ± 13,9	50,9 ± 16,4	48,2 ± 5,7
Продолжительность АГ, лет	3,87 ± 2,43$^{\$\&}$	6,14 ± 2,37$^{\#\$}$	8,23 ± 3,09$^{\#\$}$	–
СКФ, мл/мин	50,1 ± 8,6$^{\$*\&}$	22,2 ± 4,0$^{*\#\&}$	11,6 ± 2,2$^{*\#\$}$	93,22 ± 5,60$^{\$\#\&}$
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 ± 1,3*	5,2 ± 1,4*	5,0 ± 1,2*	4,2 ± 1,3$^{\#\$\&}$
Гемоглобин, г/л	141,8 ± 11,8$^{\$*\&}$	119,2 ± 12,9$^{*\#}$	85,3 ± 8,0$^{*\#\$}$	137,2 ± 12,5$^{\#\$\&}$
$АД_С$, мм рт. ст.	146,3 ± 24,3$^{\$*\&}$	172,16 ± 28,10$^{*\#}$	172,1 ± 27,3$^{*\#\$}$	114,2 ± 12,3$^{\#\$\&}$
$АД_Д$, мм рт. ст.	89,02 ± 22,20$^{\$*\&}$	84,56 ± 12,30$^{*\#}$	101,2 ± 13,2$^{*\#\$}$	73,4 ± 7,2$^{\#\$\&}$
$АД_П$, мм рт. ст.	56,12 ± 13,20$^{\$*\&}$	86,27 ± 13,10$^{*\#}$	76,23 ± 12,90$^{*\#\$}$	40,8 ± 5,3$^{\#\$\&}$

*Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем группы контроля ($P < 0,05$).
Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП III стадии ($P < 0,05$).
$ Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП IV стадии ($P < 0,05$).
& Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП V стадии ($P < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с додиализными стадиями ХБП выявлены хронический гломерулонефрит (34 %), гипертоническая болезнь (35 %), мочекаменная болезнь (17 %), подагрическая нефропатия (6 %), аномалия развития мочевой системы (4 %) и поликистоз почек (4 %).

ХБП III стадии наблюдали у 17 больных, IV стадии – у 17, V стадии – у 18. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости исследуемых групп по возрасту и полу (табл. 1).

Наиболее продолжительной АГ была у больных с ХБП V стадии. По уровню общего холестерина группы больных практически не различались. Анемия прогрессировала с ухудшением функции почек, наиболее низкий уровень гемоглобина отмечали в группе ХБП V стадии. Систолическое АД ($АД_С$) было максимальным у больных с ХБП IV и V стадии, самым низким – при ХБП III стадии. Диастолическое АД ($АД_Д$) в группе ХБП V стадии на 13,7 ($P < 0,05$) и 19,6 % ($P < 0,05$) превышало аналогичный показатель в группе больных с ХБП III и IV стадии соответственно. Самое высокое пульсовое АД ($АД_П$) наблюдали в группе больных с ХБП IV стадии, которое превышало на 53,7 ($P < 0,05$) и 13,2 % ($P < 0,05$) значение в группе ХБП III и V стадии соответственно.

При изучении показателей сосудистого ремоделирования (табл. 2) выявлено, что самый высокий показатель PI был в группе больных с ХБП III стадии и статистически достоверно на 6,8 и 19,7 % превышал аналогичный показатель в группах ХБП IV и V стадий соответственно. Установлено, что с прогрессированием заболевания RI повышается. Самое низкое значение RI оказалось в группе ХБП III стадии (0,57 усл. ед. ± 0,15 усл. ед.), максимальным – в группе больных с ХБП V стадии, при этом достоверно превышая на 33,3 и 8,6 % аналогичный показатель в группах ХБП III и IV стадий соответственно. При ХБП IV стадии RI был достоверно выше на 22,8 %, чем в группе ХБП III стадии. Выявлено, что ТИМС в группе больных с ХБП V стадии была максимальной (1,08 мм ± 0,23 мм), превышая на 30,1 и 18,7 % аналогичный показатель в группах больных с ХБП III и IV стадии. В группе ХБП IV стадии ТИМС была на 9,6 % выше, чем в группе ХБП III стадии.

Таблица 2. **Показатели васкулярного ремоделирования у обследуемых лиц** ($M \pm m$)

Показатель	ХБП, стадия			Группа контроля ($n = 20$)
	III ($n = 17$)	IV ($n = 17$)	V ($n = 18$)	
PI, у.о.	$1,58 \pm 0,23^{*\$}$	$1,48 \pm 0,20^{*\#}$	$1,32 \pm 0,22^{*\#\$}$	$1,56 \pm 0,22^{\#\$\&}$
RI, у.о.	$0,57 \pm 0,15^{*\$}$	$0,70 \pm 0,13^{*\#}$	$0,76 \pm 0,16^{*\#\$}$	$0,47 \pm 0,19^{\#\$\&}$
ТИМС, мм	$0,83 \pm 0,18^{*\$\&}$	$0,91 \pm 0,24^{*\#\&}$	$1,08 \pm 0,23^{*\#\$}$	$0,54 \pm 0,21^{\#\$\&}$

*Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем группы контроля ($P < 0,05$).
Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП III стадии ($P < 0,05$).

$ Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП IV стадии ($P < 0,05$).

& Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП V стадии ($P < 0,05$).

При изучении костно-минеральных нарушений также выявлено ухудшение их показателей с прогрессированием ХБП (табл. 3). По уровню кальция крови существенных различий в группах исследуемых не отмечено. Гиперфосфатемия усугублялась от III до V стадии заболевания и достигала максимальных значений при ХБП V стадии. Так, уровень сывороточного фосфата в группе больных с ХБП V стадии статистически достоверно превышал на 53,8 и 33,3 % аналогичный показатель в группах ХБП III и IV стадий. При изучении фосфорно-кальциевого производного наблюдалась тенденция, аналогичная фосфатемии: повышение показателя Ca×P с ухудшением функции почек. Концентрация iПТГ в группе больных с ХБП V стадии была в 14,2 ($P < 0,001$) и в 4,3 ($P < 0,05$) раза выше, чем в группах ХБП III и IV стадий соответственно. При этом iПТГ в группе больных

с IV стадией был в 3,3 раза (P < 0,05) выше, чем аналогичный показатель при ХБП III стадии.

Выявлено, что концентрация ОП в плазме крови повышается с прогрессированием ухудшения функции почек. В группе больных с ХБП IV и V стадий уровень ОП оказался достоверно в 2,2 и 2,5 раза выше, чем в группе с ХБП III стадии, а в группах ХБП IV и V стадий был сравним.

Таблица 3. **Показатели костно-минерального обмена и уровень остеопонтина**

Показатель	ХБП, стадия			Группа контроля (*n* = 20)
	III (*n* = 17)	IV (*n* = 17)	V (*n* = 18)	
Общий кальций, ммоль/л	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,2 ± 0,1
Фосфор, ммоль/л	1,3 ± 0,3$^{\$\&}$	1,5 ± 0,2$^{*\#}$	2,0 ± 0,3$^{*\#\$}$	1,2 ± 0,4$^{\$\&}$
Ca×P, ммоль^2/л^2	2,9 ± 0,5$^{*\$\&}$	3,2 ± 0,6$^{*\#\&}$	3,8 ± 0,7$^{*\#\$}$	3,4 ± 0,6$^{\#\$\&}$
iПТГ, пг/мл	39,9 (27,3 : 51,9)$^{*\$\&}$	133,6 (97,5 : 200,6)$^{*\#\&}$	567,9 (306,9 : 735,9)$^{*\#\$}$	28,5 (17,2 : 41,7)$^{\&\#\$}$
ОП, нг/мл	41,4 (17,9 : 146,8)$^{*\$\&}$	92,2 (51,9 : 174,9)$^{*\#}$	101,7 (55,8 : 132,4)$^{*\#}$	64,0 (49 : 78,4)$^{\$\#\&}$

*Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем группы контроля (P < 0,05).
Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП III стадии (P < 0,05).
$ Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП IV стадии (P < 0,05).
& Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП V стадии (P < 0,05).

Кальцификация брюшного отдела аорты, по данным рентгенографии, в группах больных с ХБП IV и V стадий была сопоставима и достоверно отличалась от группы лиц с ХБП III стадии (табл. 4).

Таблица 4. **Сосудистая кальцификация в зависимости от стадии хронической болезни почек**

Показатель	ХБП, стадия		
	III (*n* = 17)	IV (*n* = 17)	V (*n* = 18)
Сосудистая кальцификация БОА, мм	0 (0 : 16)$^{\$\&}$	6 (0 : 23)$^{\#}$	5,5 (0 : 21)$^{\#}$

Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП III стадии (P < 0,05).
$ Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП IV стадии (P < 0,05).
&Статистическая достоверность различий в сравнении с показателем в группе ХБП V стадии (P < 0,05).

Для оценки роли ОП в процессах костно-минеральных нарушений в виде кальцификации БОА, а также в сосудистом ремоделировании был использован корреляционый и регрессионный анализы, с помощью которых разработаны модели зависимости изучаемых показателей между собой.

В табл. 5 приведены результаты корреляционного анализа, при котором была обнаружена связь между концентрацией ОП и ТИМС ОСА (r = +0,37; P < 0,05), СК брюшной аорты (r = +0,35; P < 0,05), уровнем сывороточного фосфата (r = +0,32; P < 0,05) и iПТГ (r = 0,49; P < 0,05). Сосудистая кальцификация, в свою очередь, положительно коррелировала с ТИМС ОСА (r = + 0,54; P < 0,05).

Регрессионный анализ позволил построить следующие модели зависимости изучаемых показателей.

Таблица 5. **Корреляционная матрица взаимосвязей между изучаемыми показателями**

Показатели		СК	ТИМС ОСА	Hb	Общий холестерин	Ca	P	Ca×P	iПТГ	ОП
СК	*r*	1								
ТИМС ОСА	*r*	+0,54*	1							
Hb	*r*	0,07	–0,05	1						
Холестерин	*r*	0,08	–0,04	–0,09	1					
Ca	*r*	+0,35*	0,35	0,01	0,05	1				
P	*r*	+0,51*	+0,36*	0,02	0,08	0,4	1			
Ca×P	*r*	+0,73*	+0,23*	0,02	0,08	0,60*	0,88*	1		
iПТГ	*r*	0,1	+0,41*	+0,38*	–0,05	0,13	0,47	0,37	1	
ОП	*r*	+0,35*	+0,37*	–0,1	0,07	–0,05	+0,32*	+0,11*	+0,49*	1

*Статистически достоверная корреляционная взаимосвязь ($P < 0,05$).

Так, модель зависимости стадии ХБП от исследуемых показателей имеет следующий вид:

$$C_i = 3,4 + 0,006 \cdot ОП_i + 0,001 \cdot iПТГ_i, \quad (1)$$

где C_i – стадия ХБП; $ОП_i$ – уровень остеопонтина i-го больного; $iПТГ_i$ – уровень $iПТГ$ i-го больного; $i = 1...n$, n – количество больных.

Модель (1) по коэффициенту детерминации ($R^2 = 0,63$) описывает 63 % входных данных, поэтому является качественной. Так как расчётное значение критерия Фишера ($F_{розрах} = 88,7$) больше, чем критическое ($F_{крит}(0,05; 2; 105) = 3,08$), следовательно, можно сделать вывод, что модель с вероятностью 95 % является статистически достоверной. Фактические и модельные значения стадии ХБП изображены на рис. 1.

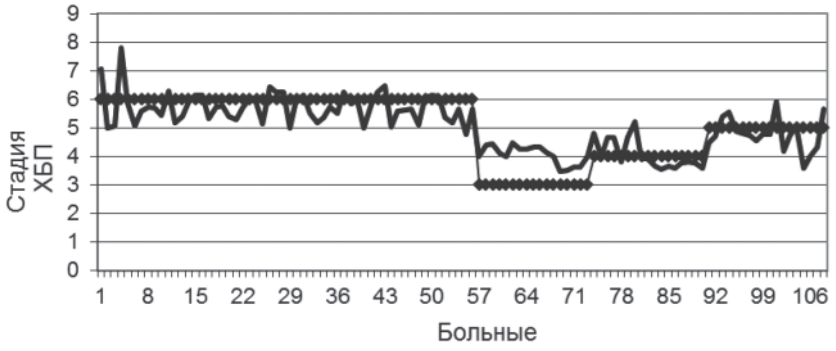


Рис. 1. Фактические и модельные значения стадии хронической болезни почек:
– фактическое значение; – модельное значение

Модель зависимости ТИМС у больных с ХБП от исследуемых факторов имеет следующий вид:

$$TIMC_i = 1,21 - 0,21 \cdot Ca_i + 0,0007 \cdot ОП_i + 0,0002 \cdot iПТГ_i + 0,003 \cdot R_i, \quad (2)$$

где $TIMC_i$ – ТИМС i-го больного; Ca_i – общий кальций i-го больного; $ОП_i$ – уровень остеопонтина i-го больного; $iПТГ_i$ – уровень iПТГ i-го больного; R_i – кальцификация БОА i-го больного; $i = 1...n$, n – количество больных.

Качество модели невысокое, так как $R^2 = 0,39$, но модель (2) – статистически достоверна с вероятностью 95 % ($F_{розрах} = 16,2$). Расчётное значение критерия Фишера больше критического ($F_{крит}(0,05; 4; 103) = 2,46$).

Фактические и модельные значения ТИМС у больных с ХБП изображены на рис. 2.

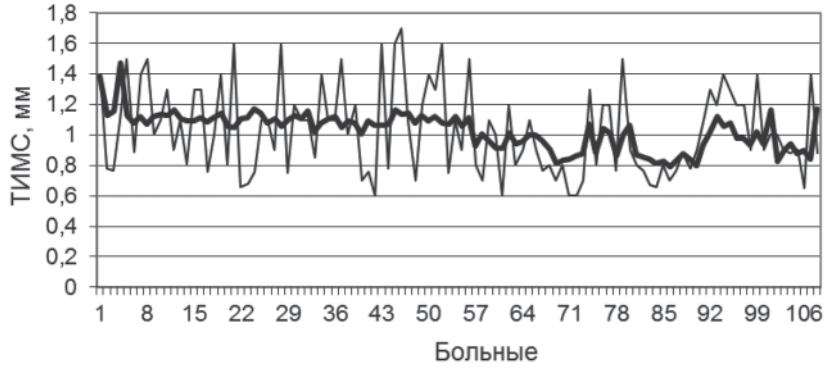


Рис. 2. Фактические и модельные значения толщины интима-медиального сегмента у больных с хронической болезнью почек:
—— – фактическое значение; ▬▬ – модельное значение

Модель зависимости плазменной концентрации ОП у больных с ХБП имеет следующий вид:

$$ОП_i = -109{,}0 + 54{,}95 \cdot C_i + 54{,}79 \cdot ТИМС_i, \quad (3)$$

где $ОП_i$ – уровень ОП i-го больного; C_i – стадия ХБП i-го больного; $ТИМС_i$ – ТИМС i-го больного; $i = 1...n$, n – количество больных.

Модель (3) качественная ($R^2 = 0{,}54$) и с вероятностью 95 % статистически достоверна ($F_{розрах} = 61{,}3 > F_{крит}(0{,}05; 2; 105) = 3{,}08$).

Фактические и модельные значения уровня ОП у больных с ХБП изображены на рис. 3.

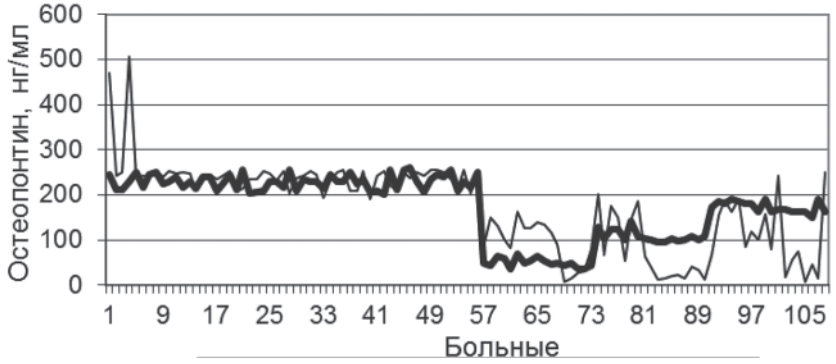


Рис. 3. Фактические и модельные значения уровня омтеопонтина у больных с хронической болезнью почек:
—— – фактическое значение; ▬▬ – модельное значение

Таким образом, выявленные прямые корреляционные связи между уровнем ОП и ТИМС ОСА, кальцификацией БОА, сывороточным фосфатом и паратгормоном, установленная с помощью регрессионного анализа прямая зависимость плазменной фракции ОП от стадии ХБП могут свидетельствовать о возможной ключевой роли ОП в развитии СК и сосудистом ремоделировании у больных с додиализными стадиями ХБП.

Выводы. 1. С прогрессированием ХБП наблюдается ухудшение показателей костно-минерального обмена в виде статистически достоверного увеличения уров-

ней сывороточного фосфата, фосфорно-кальциевого продукта и интактного паратгормона, а также достоверное увеличение концентрации плазменного ОП. 2. Снижение СКФ при ХБП сопровождается углублением процессов сосудистого ремоделирования в виде увеличения толщины комплекса интима-медиа, индекса резистивности и уменьшения индекса пульсации. 3. Установлена прямая положительная взаимосвязь между уровнем ОП и длиной кальцификации БОА (r = +0,35; P < 0,05), фосфатемией (r = +0,32; P < 0,05), паратгормоном (r = +0,49; P < 0,05) и толщиной интима-медиального сегмента (r = +0,37; P < 0,05). 4. Результаты статистического анализа свидетельствуют о возможной ключевой роли ОП в развитии сосудистой кальцификации и структурной перестройке сосудов на додиализных стадиях ХБП.

Список литературы

1. *Візір В. А., Березін О. Є.* Остеопонтин як новий біологічний маркер кардіоваскулярного ремоделювання // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – Вип. 27–28, № 1–2. – С. 42–47.
2. *Волков М. М., Смирнов А. В.* Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы// Нефрология. – 2010. – № 14. – С. 37–45.
3. *Гусева С. А., Гончаров Я. П.* Анемии при хронической почечной недостаточности. – К.: Логос, 2004. – 408 с.
4. *Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П.* Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация // Нефрология и диализ. – 2009. – Вып. 11, № 4. – С. 276–291.
5. *Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С.* Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю 2009–2012, що робити далі? [Електронний ресурс] // Укр. журн. нефрології і діалізу. – 2013. – Вип. 39, № 3. – Режим доступу: http://ukrjnd.com.ua/pages/view/170.
6. *Котанко П.* Причины и последствия гиперактивности симпатической нервной системы при хронических заболеваниях почек [Электронный ресурс] // Обзоры клинич. кардиологии. – 2008. – № 16. – Режим доступу: http: //www.cardiosite.ru/info.aspx?rubricid=85.
7. *Національний* реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький; ДУ «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2013. – 89 с.
8. *Adragao T., Pires A., Birne R.* et al. A plain X-ray vascular calci cation score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 997–1002.
9. *Choi S. T., Kim J. H., Kang E. J., Lee S. W.* Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47, N 12. – P. 1775–1779.
10. *Fang Wei, Yang Xiao, Bargman Joanne M.* et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing peritoneal dialysis // Perit Dial Int. – 2009. – Vol. 29, N 2. – P. 163–170.
11. *Floege J., Kim J., Ireland E.* et al. iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26. – P. 1948–1955.
12. *Grau J. B., Poggio P., Sainger R.* et al. Analysis of Osteopontin Levels for the Identification of Asymptomatic Patients with Calcific Aortic Valve Disease // Ann. Thoracic Surg. – 2012. – Vol. 93, N 1. – P. 79–86.
13. *Lee J. S., Basalyga D. M., Simionescu A.* et al. Elastin calcification in the rat subdermal model is accompanied by up-regulation of degradative and osteogenic cellular responses // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168. – P. 490–498.
14. *London G. M.* Bone-vascular cross-talk // J. Nephrol. – 2012. – Vol. 25. N 05. – P. 619–625.
15. *Lorenzen J. M., Hafer C., Faulhaber-Walter R.* et al. Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 26, N 2. – P. 531–537.
16. *Lorenzen J., Krämer R., Kliem V.* et al. Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease // Eur. J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 40, N 4. – P. 294–300.
17. *Lu Kuo-Cheng, Wu Chia-Chao, Yen Chen-Fen* et al Vascular Calcification and Renal Bone Disorders [Електронний ресурс] // The Scientific World J. – 2014. – Vol. 2014. – Режим доступу: http://dx.doi.org/10.1155/2014/637065.

18. *Maniatis K., Siasos Gerasimos, Tousoulis Dimitris* et al. Osteoprotegerin and Osteopontin Serum Levels Are Associated with Vascular Function in Coronary Artery Disease: The Role of Inflammation [Електронний ресурс] // J.A.C.C. – 2013. – Vol.61, N 10. – Режим доступу: https://content.onlinejacc.org/data/.../11870.pd/.
19. *Scatena M., Liaw L., Giachelli C. M.* Osteopontin: A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 2302–2309.
20. *Shanahan C. M., Crouthamel M. H., Kapustin A., Giachelli C. M.* Arterial Calcification in Chronic Kidney Disease: Key Roles for Calcium and Phosphate // Circulation Research. – 2011. – Vol. 109. – P. 697–711.
21. *Thompson B., Towler Dwight A., Lang Ira M.* Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis // Nat Rev Endocrinol. – 2012. – Vol. 8, N 9. – P. – 529–543.
22. *Uaesoontrachoon K., Yoo H. J., Tudor E.* et al. Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2008. – Vol. 40, N 10. – P. 2303–2314.
23. *Wu Min, Tang Ri-Ning, Gao Min* et al. Parathyroid hormone induces endothelial-to-mesenchymal transition in human aortic endothelial cells // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 27, N 2. – P. 227–251.
24. *Zocalli C.* Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. –Vol. 17, N 11. – P. 50–54.

ВАСКУЛЯРНИЙ КОНТИНУУМ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК: ФОКУС НА ОСТЕОПОНТИН

В. А. Візір, А. С. Садомов, О. Г. Овська (Запоріжжя)

Хронічна хвороба нирок (ХХН) значно поширена в загальній популяції характеризується погіршенням якості життя та високою смертністю у зв'язку з ураженням серцево-судинної системи. Ми вивчали роль плазмової фракції остеопонтину (ОП) в розвитку судинної кальцифікації (СК) та прогресуванні судинного ремоделювання, а також взаємозв'язок між ОП та кістково-мінеральними порушеннями у хворих з додіалізними стадіями ХХН. Хворим з ХХН III, IV і V стадій (52 осіб) проведено загальноклінічне обстеження, офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), визначення сироваткових рівнів кальцію та фосфору, розрахунок фосфорно-кальцієвого продукту, імуноферментне визначення інтактного паратгормону (іПТГ) та ОП. Оцінювали товщину інтима-медіального сегмента (ТІМС), індекси резистивності (RI) та пульсації (PI) загальної сонної артерії, а також подовження в міліметрах кальцифікації черевного відділу аорти (ЧВА) за даними латеральної рентгенографії. Встановлено, що з прогресуванням ХХН спостерігається погіршення показників кістково-мінерального обміну у вигляді статистичнозначущого підвищення рівня сироваткового фосфату, фосфорно-кальцієвого продукту та іПТГ, а також вірогідне підвищення плазмової концентрації ОП. Погіршення функції нирок супроводжується поглибленням процесів судинного ремоделювання у вигляді збільшення ТІМС, RI та зменшенням PI. Виявлена пряма позитивна залежність між рівнем ОП та довжиною кальцифікації ЧВА (r = +0,35 %; $P < 0,05$), фосфатемією (r = +0,32; $P < 0,05$), іПТГ (r = +0,49; $P < 0,05$) і ТІМС (r = +0,37; $P < 0,05$). Проведений статистичний аналіз свідчить про можливу ключову роль ОП у розвитку васкулярної кальцифікації та структурної перебудови судин у хворих з додіалізними стадіями ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, товщина інтима-медіального сегменту, судинна кальцифікація, остеопонтин.

VASCULAR CONTINUUM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: FOCUS ON OSTEOPONTIN

V. A. Vizir, A. S. Sadomov, O. G. Ovska (Zaporizhzhia, Ukraine)

Zaporizhzhia State Medical University

Chronic kidney disease (CKD) is widespread among the general population and affects the quality of life. It is characterized by high level of mortality due to lesion of cardiovascular system. We studied the role of the plasma fraction of osteopontin (OP) in the development of vascular calcification (VC) and progression of vascular remodeling, as well as the relationship between OP and bone mineral lesions in patients with pre-dialysis stages of CKD. Patients with CKD III, IV

and V stages (n = 52) were subjected to a general clinical examination, an office blood pressure (BP) measurement, assessment of serum levels of total calcium and phosphorus, calculation of phosphorus-calcium product, immunoassay of intact parathyroid hormone (IPTG) and OP. The intima-medial segment thickness (TIMS), indices of resistivity (RI) and pulsation (PI) of the common carotid artery, and the prevalence of calcification of the abdominal aorta (AA) were estimated using lateral radiography (in millimeters). It was found that the bone-mineral metabolism index was deteriorated with the progression of CKD as the statistically significant increase of serum level of phosphate, phosphorus-calcium product and IPTG, and a significant increase in the plasma OP concentration. Impairment of renal function was accompanied by progression vascular remodeling processes by way of an increase in TIMS, RI and a decrease in PI. A direct positive relationship was found between the level of OP and the calcification length of the AA (r = +0.35 %; $P < 0.05$), phosphatemia (r = +0.32; $P < 0.05$), IPTG (r = +0.49; $P < 0.05$) and TIMS (r = +0.37; $P < 0.05$). The performed statistical analysis indicated a possible key role of OP in the development of vascular calcification and structural alteration of the vessels in predialysis stages of CKD.

Key words: chronic kidney disease, intima-medial segment thickness, vascular calcification, osteopontin.

УДК 618.19–006.6–076.5 Поступила 13.02.2015

Л. А. СИВАК, А. Н. ГРАБОВОЙ, Н. О. ВЕРЁВКИНА, С. А. ЛЯЛЬКИН, Н. М. МАЙДАНЕВИЧ, А. В. АСКОЛЬСКИЙ, М. Ю. КЛИМАНОВ (Киев)

РОЛЬ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Национальний институт рака <15a78nataliia@gmail.com>

Традиционно рак молочной железы (РМЖ) не рассматривают как типично иммуногенную опухоль. Тем не менее известно, что РМЖ является гетерогенной смесью различных молекулярных подтипов и инфильтрация ткани опухоли иммунокомпетентными клетками ассоциирована как с ответом на химиотерапию, так и выживаемостью определённых молекулярных подтипов РМЖ. Анализ работ различных исследовательских групп позволяет считать иммунные маркёры, такие как CD8+ лимфоциты, Т-регуляторные клетки в опухоли, а также соотношение CD8/CD4T целесообразно использовать для стратификации групп риска при прогностически неблагоприятных типах РМЖ и как фактор прогнозирования эффективности анти-HER2 и химиотерапии при трижды негативном и HER2 гиперэкспрессирующими подтипами РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевое микрокружение, химиотерапия, анти-HER2 терапия.

Во второй половине XX в. большое внимание исследователи в области биологии рака и терапии злокачественных опухолей уделяли генетическим и эпигенетическим изменениям в злокачественных клетках, запускающих процесс малигнизации. Тем не менее в настоящее время очевидно, что опухолевые клетки не действуют самостоятельно, а только в тесном взаимодействии с окружением опухоли [11]. Одни лишь опухолевые клетки не манифестируют онкологическое заболевание, они «заставляют» нормальные клетки организма, как находившиеся в органе, в котором формируется опухоль, так и клетки других органов и тканей «работать» на себя. Таким образом, опухоль является сложной биологической системой, тесно связанной с организмом, в котором она возникла и развивается [1, 2, 5, 10]. В последнее время постепенно признают, что именно опухолевое микроокружение является одним из ключевых факторов как опухолевой прогрессии, так и лекарственной устойчивости [16].

© Л. А. Сивак, А. Н. Грабовой, Н. О. Верёвкина, С. А. Лялькин, Н. М. Майданевич, А. В. Аскольский, М. Ю. Климанов, 2017

К факторам микрокружения опухоли относятся различные клетки и структуры, простые химические вещества и сложные макромолекулы, такие как микроциркуляция и перфузия, ангиогенез, метаболическое микроокружение (гипоксия, гликолиз, ограничение питания). К факторам стромального микроокружения относятся неопухолевые клетки – эндотелиальные, перициты, гладкомышечные, фибробласты, миофибробласты; внеклеточные молекулы: молекулы адгезии, факторы роста, гормоны, ферменты, метаболиты; внеклеточный матрикс. Иммунологическое микроокружение опухоли состоит из клеток и растворимых медиаторов. К клеткам относятся макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, ЕК-клетки, наивные лимфоциты и лимфоциты памяти, В-клетки, эффекторные Т-клетки (лимфоциты, хелперы, регуляторные Т-клетки, цитотоксические Т-клетки), эозинофильные гранулоциты, зрелые миелоидные клетки; к медиаторам – цитокины, хемокины; воспаление и его составляющие [2, 16]. Во многих исследованиях показано, что хроническое воспаление является фактором риска развития опухолей. Действительно хроническая избыточная экспрессия воспалительных медиаторов может способствовать прогрессированию и развитию метастазов [16].

Традиционно РМЖ не рассматривают как типично иммуногенную опухоль, однако известно, что РМЖ является гетерогенной смесью различных молекулярных подтипов и инфильтрация ткани опухоли иммунокомпетентными клетками ассоциирована как с ответом на неоадъювантную терапию [9, 15], так и с выживаемостью [3, 9, 12, 13] определённых молекулярных подтипов РМЖ. Иммунные клетки играют двоякую роль в канцерогенезе. Потенциально они могут либо быть проявлением противоопухолевого иммунного ответа, либо обладать проопухолевой активностью и стимулировать опухолевую прогрессию и ангиогенез [18–21]. Так, данные многих исследований указывают на то, что инфильтрация CD8+ клетками благоприятно влияет на прогноз при определённых молекулярных подтипах РМЖ [3, 12, 13]. Данные других исследований, наоборот, показывают негативное влияние инфильтрации опухоли иммунными клетками на прогноз заболевания [18, 20, 21]. Чёткое понимание функциональных особенностей и расшифровка фенотипа иммуннокомпетентных клеток микроокружения РМЖ могут объяснить этот парадокс.

В области исследований иммунологических маркёров при РМЖ в настоящее время наиболее изучены факторы, прогнозирующие эффективность химиотерапии (ХТ) и прогностические факторы при трижды негативном и HER2new позитивном РМЖ. Эти данные получены на основе ретроспективного анализа больших клинических испытаний [3, 4, 6, 7, 9, 12, 15, 18]. Так, C. Denkert и соавт. [9] оценивали значимость опухольинфильтрирующих лимфоцитов как независимого фактора, прогнозирующего ответ опухоли на неоадъювантную ХТ при РМЖ. В этом ретроспективном исследовании авторы определяли внутриопухолевую инфильтрацию и лимфоцитарную инфильтрацию стромы опухоли по материалам двух клинических исследований неоадювантных режимов ХТ на основе антрациклинов и таксанов GeparDuo (NCT00793377) и GeparTrio (NCT00544765). Исследование GeparDuo было многоцентровым, рандомизированным, сравнительным исследованием третьей фазы двух режимов неоадъювантной ХТ у больных с операбельным РМЖ. С июня 1999 г. по сентябрь 2001 г. в это исследование включено 913 больных операбельным РМЖ ($T_{2–3}N_{0–2}M_0$). Конечной целью исследования GeparTrio была оценка уровня патоморфологической регрессии у больных, получивших от четырёх до шести дополнительных циклов ХТ по схеме ТАС после двух циклов инициальной ХТ по схеме ТАС. Больные, не ответившие на ХТ по схеме ТАС, получали четыре цикла винорелбина и капецитабина. С июля 2002 г. по декабрь 2005 г. в это исследование вошло 2090 больных РМЖ ($T_{2–4}N_{0–3}M_0$). Для данного исследования C. Denkert и соавт. [8], в котором оценивали значимость опухольинфильтрирующих лимфоцитов, были использовали парафиновые блоки 1058 трепан – биопсий (исследование GeparDuo-218 больных, тренировочная

когорта; исследование GeparTrio-840 больных, подтверждающая когорта). Патоморфологическое исследование лимфоцитарной инфильтрации проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Внутриопухолевые лимфоциты определяли как мононуклеарные клетки в скоплениях опухолевых клеток или имеющие непосредственный контакт с опухолевыми клетками и оценивали как процент скопления опухолевых клеток, содержащих лимфоциты. Стромальные лимфоциты определяли как процент площади стромы опухоли, которая содержит лимфоцитарный инфильтрат без непосредственного контакта с опухолевыми клетками. В отчёте о результатах авторы сообщали, что частота полных патоморфологических ответов при лимфоцитдоминирующем РМЖ составила 42 % (тренировочная когорта) и 40 % (подтверждающая когорта), тогда как при опухолях без лимфоцитарной инфильтрации – только 3 % (тренировочная когорта) и 7 % (подтверждающая когорта).

Таким образом, это исследование показало, что можно выделить подгруппу карциномы молочной железы, которая характеризуется лимфоцитарным инфильтратом в опухолевой ткани и особенно выраженным ответом на ХТ [9]. На основе данных рандомизированного исследования BIG 02-98 Sh. Loi и соавт. [13] изучали взаимосвязь между степенью и локализацией лимфоцитарного инфильтрата и исходом заболевания у 2009 больных РМЖ с поражением аксиллярных лимфатических узлов. Конечными точками были общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и взаимосвязь с видом ХТ. Медиана наблюдения – 8 лет. Результаты этой работы показали, что увеличение внутриопухолевой и стромальной лимфоцитарной инфильтрации опухоли на каждые 10 % при трижды негативном РМЖ было ассоциировано с уменьшением риска рецидива на 17 и 15 % соответственно. Также было отмечено снижение риска смерти от РМЖ при трижды негативном РМЖ на 27 и 17 % соответственно при увеличении на каждые 10 % внутриопухолевой и стромальной лимфоцитарной инфильтрации опухоли. У больных с HER2+ опухолями выявлена взаимосвязь между увеличением стромальной лимфоцитарной инфильтрацией опухоли и эффективностью ХТ антрациклинами (P = 042; OS, P = 018) [12].

Позже Sh. Loi и соавт. [12] провели проспективно-ретроспективное исследование, целью которого было подтвердить прогностическую значимость опухольинфильтрирующих лимфоцитов при впервые выявленном трижды негативном РМЖ, а также оценить значимость опухольинфильтрирующих лимфоцитов как предикативного фактора при оценке эффективности терапии трастузумабом больных РМЖ, по данным FinHER trial [13]. В этой работе были использованы результаты клинического исследования эффективности адъювантной терапии у больных ранним РМЖ. В FinHER trial включено 1010 больных РМЖ. У 778 женщин не выявлено HER2 позитивного РМЖ. Остальные 232 пациентки с HER2 позитивным РМЖ были рандомизированы в две группы: получающие или не получающие трастузумаба дополнительно к ХТ. Патоморфологическую оценку степени и локализации лимфоцитарной инфильтрации опухоли (внутриопухолевые и стромальные лимфоциты) проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Как и ожидалось, более выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли в значительной степени была ассоциирована с отсутствием экспрессии ER и PR, амплификацией HER2, более высокой степенью злокачественности опухоли, высоким уровнем Ki-67, более частым поражением регионарных лимфатических узлов. Лмфоцитарная опухолевая инфильтрация при тржды негативном и HER2 позитивном РМЖ была выше по сравнению с люминальными типами РМЖ.

Результаты этого исследования подтвердили статистически достоверную связь между увеличением лимфоцитарной инфильтрации опухоли и снижением риска рецидива при трижды негативном РМЖ. Также авторы впервые получили данные, подтверждающие положительную взаимосвязь между высоким уровнем инфильтрации опухоли лимфоцитами и результативного назначения трастузумаба боль-

ным с HER2+ опухолям. Таким образом, несмотря на то, что противоопухолевый эффект трастузумаба опосредован непосредственным влиянием на опухолевые клетки, полученные результаты подчеркивают роль противоопухолевого иммунитета в эффективности анти-HER2 терапии. По мнению авторов, будущие исследования должны быть направлены на выяснение причин, почему те или иные виды трижды негативного и HER2 положительного РМЖ могут или не могут индуцировать противоопухолевый иммунный ответ и каким образом трастузумаб благоприятно изменяет иммунное микроокружение опухоли [13].

В исследовании H. R. Ali и соавт. [3] приведены данные, позволяющие более точно выделить иммуногенные подтипы РМЖ. Несколько рабочих групп исследователей изучали такие иммунные маркёры, как CD8 и FOXP3 лимфоциты, на 12 439 образцах РМЖ. Цитотоксические (CD8+) и регуляторные (forkhead box protein3, FOXP3) Т-клетки определяли иммуногистохимическим методом. Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) исследованы в 8978 образцах, а регуляторные Т-лимфоциты (forkhead box protein3, FOXP3) – в 5239 образцах. В результате исследования выявлено, что наличие CD8+ Т-клеток в ткани опухоли молочной железы связано с уменьшением риска смерти от РМЖ на 28 % в подгруппе ER негативных опухолей (n = 2402). В подгруппе ER+/HER2+ (n = 483) опухолей получен аналогичный результат. В этой же подгруппе отмечалось снижение смертности от РМЖ на 27 % при инфильтрате CD8+ Т-клеток в ткани опухоли. В подгруппе ER+ опухолей (n = 5956) не выявлено различий в показателях выживаемости в зависимости от CD8+ инфильтрации опухоли. Напротив, авторы не доказали прогностической значимости FOXP3 клеток [3].

Оценивая данные других исследований, необходимо отметить, что роль FOXP3 клеток не так однозначна, как роль CD8+ клеток. Так, по данным S. M. Mahmoud и соавт. [14], степень инфильтрации FOXP3 клетками положительно коррелировала с увеличением степени злокачественности опухоли и отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов. Также степень инфильтрации FOXP3 клетками положительно коррелировала с экспрессией HER2 и базальным фенотипом опухоли. При унивариантном анализе инфильтрация FOXP3 клетками ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

Иммунная система также может опосредовать противоопухолевую активность различных видов специального противоопухолевого лечения. Некоторые противоопухолевые препараты, в том числе антрациклины и оксалиплатин, а также лучевая терапия индуцируют иммуногенную гибель клеток, что, в свою очередь, активизирует противоопухолевый иммунитет. Так, B. Ruffell и соавт. [18] провели проспективное исследование для оценки роли иммунного микроокружения у больных РМЖ, получавших и не получавших неоадъювантной ХТ. Образцы опухоли исследовали методом иммунофлуоресцентной проточной цитометрии в комбинации с иммуногистохимическим изучением образцов опухоли. Полученные результаты показали, что активизированные Т-лимфоциты преобладают в опухолевой ткани, тогда как клетки миелоидного ряда – в ткани «нормальной» молочной железы. Важно, что в остаточных опухолях у больных, получавших неоадъювантную ХТ, содержался бóльший процент иммунокомпетентных клеток и сопровождался увеличением соотношения CD8/CD4T клеток и большим количеством гранзимэкспрессирующих CD8-клеток по сравнению с опухолями у больных, получивших вначале только хирургическое лечение. Эти результаты позволяют предположить, что при начальной оценке различий в иммунном микроокружении нормальной и опухолевой ткани можно определить степень влияния ХТ на наличие, состав и функциональные особенности иммунного микроокружения опухоли [18]. Таким образом, увеличение количества Т-лимфоцитов, а также цитотоксических CD8 + Т-лимфоцитов по сравнению с FOXP3 + regulatory T-cells (регуляторные Т-клетки) в опухоли после ХТ может указывать на благоприятный терапевтический эффект.

Получены интересные данные о влиянии иммунной системы на эффективность анти-HER2 терапии. Трастузумаб индуцирует антителозависимую, клеточно-опосредованную цитотоксичность. В результате увеличения арсенала эффективных анти-HER2 агентов значительные усилия исследователей направлены на расшифровку механизмов резистентности к анти-HER2 терапии. Несмотря на то, что изменения таких сигнальных путей, как PI3K/AKT, ERK1/2,SRC, или потеря PTEN играют определённую роль в развитии устойчивости к анти-HER2 терапии, в настоящее время нет достоверных биомаркёров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии трастузумабом или резистентность к ней. Тем не менее всё больше данных свидетельствует о том, что противоопухолевая активность трастузумаба прямо зависит от состояния врождённого и приобретённого противоопухолевого иммунитета [4, 8, 12, 19].

Несмотря на достигнутые успехи молекулярной биологии, иммунологии, химии, физики, которые позволили расшифровать базовые механизмы возникновения злокачественных опухолей, проблема разработки ряда принципиально новых по механизму действия противоопухолевых препаратов для лечения онкологических заболеваний является одной из самых актуальных. Результаты лечения злокачественных новообразований остаются неудовлетворительными. Почти во всех случаях в конечном итоге развивается рецидив заболевания с резистентностью к первоначально эффективным препаратам. Опухолевое микроокружение постепенно признают одним из ключевых факторов злокачественной прогрессии. Понимание динамики микроокружения и введение в клиническую практику методов качественного и количественного определения элементов микроокружения опухоли позволят осуществлять отбор больных для применения новых видов лечения, а также для индивидуализации терапии.

Список литературы

1. *Заридзе Д. Г.* Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
2. *Осинский С. П.* Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия // Здоров'я України. – 2012. – № 12. – С. 34–35.
3. *Ali1 H. R., Provenzano E., Dawson S.-J.* et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25, N 8. – P. 1536–1543.
4. *Andre F., Dieci M., Dubsky P.* et al. Molecular Pathways: Involvement of Immune Pathways in theTherapeutic Response and Outcome in Breast Cancer // Clin. Cancer Res. – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 28–33.
5. *Coulie P., van den Eynde B., van der Bruggen P. & Boon T.* Tumor antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // Nature Reviews Oncology. – 2014. – Vol. 14, N 2. – P. 135–146.
6. *Criscitiello Carmen.* Tumor-Associated Antigens in Breast Cancer // Breast Care. – 2012. – N 7. – P. 262–266.
7. *De Nardo D., Brennan D., Rexhepaj E.* et al. Leukocyte Complexity Predicts Breast Cancer Survival and Functionally Regulates Response to Chemotherapy // Cancer Discovery. – 2011. – T 1. – P. 54–67.
8. *Denkert C., Darb-Esfahani S., Loibl S.* et al. Anti-cancer immune response mechanisms in neoadjuvant and targeted therapy // Semin Immunopathol. – 2011. – Vol. 33. – P. 341–351.
9. *Denkert C., Loibl S., Noske A.* et al. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 105–113.
10. *Hanahan D., Weinberg R. A.* The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – Vol. 100. – P. 57–70.
11. *Hua Fang, Yves A. De Clerck.* Targeting the Tumor Microenvironment: From Understanding Pathways to Effective Clinical Trials // Cancer Res. – 2013. – Vol. 73, N 16. – P. 4965–4977.
12. *Loi Sh., Sirtaine N., Piette F.* et al. Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin With Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98 // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 860–867.

13. *Loi1 S., Michiels S., Salgado R.* et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25, N 8. – P. 1544–1550.
14. *Mahmoud S. M., Paish E. C., Powe D. G.* et al. An evaluation of the clinical significance of FOXP3+ infiltrating cells in human breast cancer // Breast. Cancer Res. Treat. – 2011. – Vol.127. – P. 99–108.
15. *Mahmoud Sh., Paish E., Powe D. G.* et al. Tumor-Infiltrating CD8 Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer // J. Clin. Oncol. – Vol. 29, N 15. – P. 1949–1955.
16. *Ming-Ju Tsai, Wei-An Chang, Po-Lin Kuo.* Tumor Microenvironment: A New Treatment Target for Cancer // ISRN Biochemistry. – 2014. – Article ID 351959.
17. *Park S., Jiang Z., Mortenson E. D.* et al. The therapeutic effect of anti-HER2/neu anti-body depends on both innate and adaptive immunity // Cancer Cell. – 2010. – Vol. 18. – P. 160–170.
18. *Ruffell B., Au A., Rugo H. S.* et al. Leukocyte composition of human breast cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109. – P. 2796–2801.
19. *Shiao S., Ganesan A., Rugo H., & Coussens L.* Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy // Genes & Development. – 2011. – Vol. 25. – P. 2559–2572.
20. *Shigeoka M., Urakawa N., Nakamura T.* et al. Tumor associated macrophage expressing CD204 is associated with tumor aggressiveness of esophageal squamous cell carcinoma // Cancer Sci. – 2013. – Vol. 104, N 8. – P. 1112–1119.
21. *Stagg John & Allard Bertrand.* Immunotherapeutic approaches in triple negative breast cancer: latest research and clinical prospects // Ther Adv. Med. Oncol. – 2013. – Vol. 5, N 3. – P. 169–181.
22. *Zitvogel L., Tesniere A., Kroemer G.* Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – N 6. – P. 715–727.

РОЛЬ ІМУННОГО МІКРООТОЧЕННЯ В РОЗВИТКУ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Л. А. Сивак, О. М. Грабовий, Н. О. Верьовкіна, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич, А. В. Аскольський, М. Ю. Кліманов (Київ)

Традиційно рак грудної залози (РГЗ) не розглядають як типово імуногенну пухлину. Разом з тим відомо, що РГЗ є гетерогенною сумішшю різних молекулярних підтипів і інфільтрація тканини пухлини імунокомпетентними клітинами асоційована як з відповіддю на хіміотерапію, так і з виживаністю певних молекулярних підтипів РГЗ. Аналіз праць різних дослідницьких груп дозволяє дійти висновку, що такі імунні маркери, як CD8+ лімфоцити, Т-регуляторні клітини в пухлині, а також співвідношення CD8/CD4T доцільно використовувати для стратифікації груп ризику при прогностично несприятливих типах РГЗ, а також як предикативні фактори ефективності анти-HER2 терапії та хіміотерапії при тричі негативному і HER2 гіперекспресуючих підтипах РГЗ.

Ключові слова: рак молочної залози. пухлинне мікрооточення, хіміотерапія, анти-HER2 терапія.

IMMUNE MICROENVIRONMENT IN BREAST CANCER

L. A. Sivak, A. N. Grabovyj, N. O.Verovkina, S. A. Lyalkin, N. M. Majdanevych, A. V. Askolskyy, M. Yu. Klimanov (Kyiv, Ukraine)

The National Cancer Institute

Traditionally, breast cancer has not been considered as a typical immunogenic tumor type. Nevertheless, it is well known that breast cancer is a heterogeneous mixture of different molecular subtypes and infiltration of tumor tissue by immunocompetent cells is associated with response to chemotherapy and survival in a certain molecular subtypes of breast cancer. Analysis of works of various research groups suggests that, immune markers, such as the presence of CD8 + lymphocytes, T regulatory cells in the tumor, as well as the ratio of CD8/CD4T should be used to stratify risk groups with prognostically unfavorable types of breast cancer as well as use as a factor in predicting the effectiveness of anti-HER2 therapy and chemotherapy for triple negative and HER2-overexpressing breast cancer subtypes.

Key words: breast cancer, tumor microenvirolement, chemotherapy, anti-HER2 therapy.

УДК 616.12–008. 331.1 Надійшла 09.10.2015

В. В. ХОМОВСЬКИЙ (Вінниця)

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕРТЕБРОТЕРАПЕВТИЧНИХ МЕТОДІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова <homovskyy@ukr.net>

Наведено аналіз методів вертебрологічного лікування та їх застосування при артеріальній гіпертензії й супутній патології хребта відповідно до виявлених травмуючих елементів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, вертебротерапія, травмуючі елементи.

Вступ. У зв'язку з високим поширенням у світі артеріальної гіпертензії (АГ) її часто вважають неінфекційною пандемією. Високий артеріальний тиск (АТ) є фактором ризику багатьох патологічних станів і захворювань серцево-судинної системи, тому важливо своєчасно виявляти осіб з підвищеним АТ і призначати адекватну терапію. Проведені в різних країнах епідеміологічні дослідження показали важливість не тільки зниження АТ, а й постійного ефективного контролю за його рівнем для зменшення ризику ускладнень та смертності.

У США необхідне зниження АТ (< 140/90 мм рт. ст.) досягають у менш ніж 30 % хворих АГ, яким проводять антигіпертензивне лікування. В Європі та інших країнах адекватний контроль за рівнем АТ спостерігається ще рідше – у 6–20 % [2, 6, 10]. В Україні ефективне лікування отримують лише 6,2 % сільського та 20,5 % міського населення [3, 8].

Більшість сучасних препаратів виявляє антигіпертензивну активність у 50–60 % при монотерапії. Встановлено значне послаблення їхньої гіпотензивної дії через 4–8 міс регулярного прийому препарату. У 60–80 % хворих з АГ для досягнення цільового рівня АТ використовують комбінацію двох, трьох чи навіть чотирьох антигіпертензивних препаратів [1, 4, 6].

Актуальним нині є пошук нових методів контролю за рівнем АТ. Однією з причин АГ можуть бути патологічні зміни шийного відділу хребта, що спричинюють порушення церебрального кровотоку [5, 7, 9].

Застосування вертебрологічних методів лікування у цих хворих дозволяє не тільки нормалізувати АТ, усунути резистентність до терапії, але й покращити регіональну гемодинаміку, мікроциркуляцію і функціональний стан органів-мішеней: головного мозку, серця, нирок [7, 9].

Оскільки порушення мозкового кровотоку та підвищення АТ можуть спричинятися різноманітними патологічними змінами шийного відділу хребта, то для ефективного контролю за рівнем тиску необхідний диференційований підхід до вибору вертебротерапевтичних методів лікування.

Мета дослідження – оцінити ефективність диференційованого застосування вертебротерапевтичних методів при лікуванні хворих з АГ.

Матеріали і методи. Обстежено 125 хворих з АГ I–II стадії, асоційованої з патологією шийного відділу хребта, віком (45,54 ± 2,93) року. Чоловіків було 35 віком від 21 до 65 років, жінок – 90 у віці від 21 до 64 років.

Критеріями відбору хворих з АГ I–II стадії на обстеження були такі: супутні патологічні зміни шийно-грудного відділу хребта, підтверджені рентгенологічно і/або за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), які, згідно з анамнезом, передували розвитку АГ; недостатня ефективність різних варіантів монотерапії хворих з I стадією та резистентність до лікування хворих з II стадією

© В. В. Хомовський, 2017

(неможливість досягнути цільового рівня АТ при терапії трьома антигіпертензивними препаратами першої лінії). Одним з найважливіших критеріїв відбору хворих основної групи на дослідження був позитивний результат вертебротерапевтичного тестування (патент № 15487, Україна (19) A61 B10/00 «Спосіб діагностики вертеброгенної артеріальної гіпертензії»).

Всім хворим проводили опитування, вимірювання АТ, фізикальне та лабораторне обстеження. Вертебрологічне обстеження, проведене з метою виявлення патологічних змін хребта, включало: візуальну діагностику, соматоскопію, динамічний огляд, мануальне дослідження, рентгенографію шийного відділу хребта, МРТ шийного відділу хребта. Рентгенографію шийного відділу хребта виконували у двох проекціях: прямій та бічній. Обробку даних проводили за комп'ютерною програмою «Vertebrodiagnostics». Рентгенологічний метод дозволив діагностувати ознаки хвороб хребта та травмуючі елементи. Для виявлення травмуючих елементів, які на рентгенограмах не візуалізуються (грижа диска, набряк м'яких тканин, сегментарний стеноз, гематома, гемартроз), застосовували МРТ шийного відділу хребта в бічній проекції. Дослідження добового ритму АТ здійснювали за амбулаторною системою моніторування АОЗТ «Сольвейг». Для вивчення кровотоку у вертебробазилярному басейні застосовували транскраніальну допплерографію судин головного мозку. З метою інтегральної оцінки мозкового кровотоку використовували реографічний метод. Опосередковане спостереження за динамікою мозкового кровотоку проводили методом кон'юнктивальної біомікроскопії. Метод дозволяє отримувати великий обсяг інформації про стан артеріол, капілярів, венул, оцінити інтравазальний статус і стан оточуючих тканин. Для вивчення бульбарної мікроциркуляції використовували фотощілинну лампу ЩЛ-2Б № 3. 950. 07ПС Ніжинського заводу «Прогрес». Дані обробляли за модифікованою системою критеріїв кількісної оцінки стану кон'юнктивальної мікрогемоциркуляції Л. Т. Малої та співавт. (1977).

Вертебротерапія включала масаж м'язів шиї, комірцевої зони, надпліч, мануальну терапію, спрямовану на усунення міофіксаційних блоків та нормалізацію анатомофункціональних співвідношень у шийному і грудному відділах хребта за допомогою тракцій, мобілізації, маніпуляцій, локальної ін'єкційної терапії ділянок м'язового гіпертонусу та тригерних зон, постізометричної релаксації спазмованих м'язів (ПІР), лікувальної фізкультури (ЛФК). Гідрокортизон-новокаїнові інфільтрації проводили за загальноприйнятою методикою А. П. Тузлукова. Пальпаторно визначали болючі м'язові ущільнення шийно-комірцевої зони і відмічали їх 5 % спиртовим розчином йоду. Потім 12,5 мг гідрокортизону ацетату змішували з 20 мл 0,25–0,5 % розчину новокаїну, після чого тонкою голкою (№ 0425) проводили інфільтрацію. На кожну ін'єкцію використовували 0,5–1,5 мл гідрокортизон-новокаїнової суміші, а на процедуру – 10–20 мл. Курс лікування включав 4–6 процедур (в деяких випадках 7–8), які проводили через 6–7 днів. Низькі дози гідрокортизону не призводять до побічних дій на організм, але забезпечують достатню місцеву концентрацію препарату. При підвищеній чутливості до новокаїну гідрокортизон вводили на суміші 4 мл 2 % розчину лідокаїну з 15–20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за програмою Microsoft Excel і Statistica.

Результати та їх обговорення. Вибір вертебротерапевтичних методів та кількість сеансів лікування залежали від основної патології хребта, травмуючих елементів у сегментах і ефективності першої процедури (табл. 1).

При спондило-, ретролістезі та дисторзії проводили мануальну терапію і тракційне лікування. При виявленні набряку та запального процесу в сегментах призначали діуретичну і протизапальну терапію. Після усунення зміщення хребців застосовували фіксуючий комірець та призначали ЛФК у тракційно-тренуючому режимі. При остеофітах застосовували гідрокортизон-новокаїнові інфільтрації, діуретичну та протизапальну терапію, мануальну терапію в режимі мобілізації; при атонії фіброзного кільця, грижі диску, зміщенні кісткової маси внаслідок компресійних змін хребців – тракційні методи лікування. Більшість патологічних змін

хребта супроводжується функціональними блоками, тому при виявленні заблокованих сегментів хребта проводили масаж та розблокування шляхом мануальної терапії з подальшим призначенням ЛФК; при тригерних пунктах і тунельних синдромах проводили масаж, постізометричну релаксацію м'язів, гідрокортизон-новокаїнові інфільтрації. У випадках місцевого запального процесу призначали гідрокортизон-новокаїнові інфільтрації, протизапальну та діуретичну терапію.

Таблиця 1. **Вибір методів вертебротерапевтичного та медикаментозного лікування залежно від травмуючих елементів у сегментах шийного відділу хребта**

Методи вертебротерапії та медикаментозного лікування	Травмуючі елементи								
	Спазм м'язів	Активні тригерні пункти	Дистопія хребців	Остеофіти та псевдоостеофіти	Зміщення кісткової маси	Зменшення ширини міжхребцевого отвору	Локальний набряк та запальний процес	Осифікація зв'язок	Функціональний блок в сегменті
Масаж	+	+							+
Мануальна терапія									
тракція	+		+	+	+	+			+
мобілізація	+		+	+	+	+		+	+
ПІР	+				+	+			
маніпуляція			+						+
Локальна ін'єкційна терапія за методикою А. П. Тузлукова	+	+		+	+		+	+	
Іммобілізація комірцем Шанца			+						+
Діуретична терапія				+	+	+	+	+	
Протизапальна терапія		+		+	+	+	+	+	
ЛФК	+		+	+	+	+		+	+

Залежно від обсягу вертебрологічного лікування хворих було розділено на чотири групи (табл. 2).

Таблиця 2. **Розподіл хворих за групами залежно від виявлених травмуючих елементів та обсягу вертебротерапевтичного і медикаментозного лікування**

Група			
I (n = 21)	II (n = 56)	III (n = 29)	IV (n = 19)
Дистопія хребців, порушення форми хребта, функціональні блоки, спазм м'язів	Зміщення кісткової маси, дистопія хребців, порушення форми хребта, функціональні блоки, спазм м'язів, активні тригерні пункти	Остеофіти до 3 мм, унковертебральний артроз, дистопія хребців, локальний набряк, запальний процес, спазм м'язів, активні тригерні пункти	Осифікація зв'язок, остеофіти > 4 мм, відхилення суглобів Люшка > 4 мм, спазм м'язів, активні тригерні пункти
• Масаж • Мануальна терапія (ПІР, мобілізація, тракція, маніпуляція) • ЛФК	• Масаж • Мануальна терапія (ПІР, мобілізація, тракція, маніпуляція) • Локальна ін'єкційна терапія тригерних пунктів • ЛФК	• Масаж • Мануальна терапія (ПІР, мобілізація, тракція, маніпуляція) • Локальна ін'єкційна терапія • Діуретична терапія • Протизапальна терапія • ЛФК	• Масаж • Мануальна терапія • Іммобілізація комірцем Шанца • Локальна ін'єкційна терапія • Діуретична терапія • Протизапальна терапія • ЛФК

Необхідно звернути увагу на те, що спазм м'язів, множинні тригерні пункти та функціональні блоки у сегментах були у всіх хворих незалежно від виду первинних травмуючих елементів (остеофіти, псевдоостеофіти, дистопія хребців, зміщення кісткової маси, деформація суглобових відростків або суглобів Люшка).

Обстеження хворих проводили на початку, після першого сеансу та після повного курсу вертебрологічного лікування.

За даними допплерографічного дослідження, після вертебрологічного лікування відмічалось поліпшення мозкової гемодинаміки, про що свідчило достовірне збільшення лінійних швидкостей кровотоку: систолічної (V_{max}; $P < 0,001$), діастолічної (V_{min}; $P < 0,05$) та середньої ($V_{сер}$; $P < 0,001$).

Після лікування зменшувалась асиметрія показників, отриманих з правої та лівої хребтових артерій. Про покращання мікроциркуляторних процесів у тканинах головного мозку свідчить нормалізація індексів: пульсації (PI), який відображає безперервність та опір потоку крові ($P < 0,05$), і циркуляторного опору (RI), що відображає авторегуляційне зниження судинного опору за рахунок розширення термінальних кровоносних судин. За даними реоенцефалографічного дослідження, відбулось покращання венозного відтоку, збільшилась максимальна швидкість (V_{max}) кровонаповнення ($P < 0,05$) та значно підвищилась середня швидкість ($V_{сер}$) кровонаповнення артеріальних судин ($P < 0,01$), що свідчило про покращання мікроциркуляторних процесів у тканинах головного мозку.

Підтвердженням позитивного впливу вертебротерапії на мікрогемодинамічні процеси у тканинах головного мозку були результати кон'юнктивальної біомікроскопії.

Після вертебрологічного лікування достовірно збільшилась кількість функціонуючих капілярів, зменшився периваскулярний набряк та зник сладж-синдром.

Результати статистичного аналізу динамічних мікроциркуляторних показників підтверджують значний вплив шийних сегментарних вегетативних структур на мікрогемодинамічні процеси в тканинах головного мозку, зокрема на їхню трофіку та функціональний стан, адже мікроциркуляція кон'юнктиви та головного мозку залежить від стану одних і тих самих артеріальних судин. Тому покращання мікроциркуляції кон'юнктиви під впливом вертебротерапевтичного лікування свідчить про поліпшення мозкової мікрогемодинаміки.

Суб'єктивно пацієнти відмічали покращання розумової та фізичної активності, концентрації уваги, пам'яті, когнітивних функцій. Також після курсу вертебрологічного лікування відбувалось достовірне зниження АТ: АТ систолічний ($АТ_С$) зменшився від (167,00 ± 1,81) мм рт. ст. до (123,32 ± 1,53) мм рт. ст. ($P < 0,001$), АТ діастолічний ($АТ_Д$) – від (103,68 ± 1,15) мм рт. ст. до (78,44 ± 0,94) мм рт. ст. ($P < 0,001$).

Вертебрологічне лікування сприяло позитивній динаміці та нормалізації параметрів добового моніторування АТ. Відновлення анатомо-фізіологічних співвідношень у сегментах шийно-грудного відділу хребта та покращання гемодинаміки у вертебробазилярному басейні приводили до зниження середніх значень добового, денного та нічного співвідношень $АТ_С/АТ_Д$, індексу часу (ІЧ) $АТ_С/АТ_Д$, величини ранкового підйому (ВРП) $АТ_С/АТ_Д$, варіабельності $АТ_С/АТ_Д$, збільшення ступеня нічного зниження (СНЗ) $АТ_С/АТ_Д$.

Таблиця 3. **Контроль за рівнем артеріального тиску після курсу вертебрологічного лікування** ($M \pm m$)

Показник	До лікування	Через 1 міс	P (t)	Через 3 міс	P (t)	Через 6 міс	P (t)
$АТ_С$	167,00 ± 1,81	124,31 ± 2,42	< 0,001	119,24 ± 1,34	< 0,001	122,67 ± 0,98	< 0,001
$АТ_Д$	103,68 ± 1,15	79,45 ± 0,98	< 0,001	80,92 ± 1,38	< 0,001	78,44 ± 1,48	< 0,001

Зменшення дії травмуючих елементів під впливом вертебротерапії позитивно вплинуло на динаміку добового профілю АТ: відбулась трансформація добового

профілю з наближенням його до нормального. Також відмічено позитивний віддалений ефект вертебрологічного лікування (табл. 3).

Висновки 1. Підбір вертебротерапевтичних методів при лікуванні АГ, асоційованої з патологією хребта, слід проводити диференційовано відповідно до основної патології хребта та виявлених травмуючих елементів. 2. Застосування вертебротерапевтичних методів в комплексному лікуванні АГ дозволяє краще контролювати рівень АТ та запобігати ускладненням.

Список літератури

1. *Андриевская С. А., Калинчук С. В., Кротенко В. К., Поляков А. Е.* Перспективы применения β-адреноблокаторов в лечении больных с артериальной гипертензией умеренных и тяжёлых форм // Укр. терапевт. журн. – 2007. – Вып. 13, № 1. – С. 26–31.
2. *Гогин Е. Е.* Артериальная гипертония и гипертоническая болезнь (диагноз синдромный и диагноз нозологический) // Терапевт. арх. – 2010. – Т. 82, № 4. – С. 5–10.
3. *Горбась І. М.* Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2. – С. 13–18.
4. *Дзяк Г. В., Колесник Т. В., Погорецкий Ю. Н.* Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – Днепропетровск: Саммит-Днепропетровск, 2005. – 200 с.
5. *Доценко М. Я., Дєдова В. О., Боєв С. С.* та ін. Сучасні уявлення про механізми розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – Вип. 20, № 6. – С. 83–86.
6. *Коваленко В. М. Свіщенко Є. П., Сіренко Ю. М.* Настанова з артеріальної гіпертензії. – К.: МОРІОН, 2010. – С. 262–269.
7. *Колісник П. Ф.* Патологія хребта як ланка патогенетичних захворювань внутрішніх органів та фактор їх резистентності до лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Вінниця, 2002. – 308 с.
8. *Сиренко Ю. Н.* Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. – Донецк: Изд. Заславский А. Ю., 2011. – 288 с.
9. *Хомовський В. В., Колісник П. Ф., Дубовий О. Х.* Патогенез розвитку та причини есенціалізації вертеброгенної артеріальної гіпертензії // Галиц. лік. вісн. – 2005. – Т. 12, № 4. – С. 91–93.
10. *Эпштейн М.* (Epstein M.) Занидин (лерканидипин) – венец эволюции антагонистов кальция дигидропиридинового ряда // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – Вип. 20, № 6. – С. 7–19.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВЕРТЕБРОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В. В. Хомовский (Винница)

Приведён анализ методов вертебротерапевтического лечения, а также их применения при артериальной гипертензии и сопутствующей патологии позвоночника соответственно с обнаруженными травмирующими элементами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вертебротерапия, травмирующие элементы.

METHODS OF DIFFERENTIAL VERTEBROLOGY THERAPY ARTERIAL HYPERTENSION

V. V. Homovskyy (Vinnytsia, Ukraine)

Vinnitsa National Medical University named after M. I. Pirogov

The article analyzes the methods of vertebrology therapy and their application in the treatment of hypertension and concomitant spine pathology in accordance with identified traumatic elements.

Key words: hypertension, vertebrology therapy, traumatic elements.

УДК [616.12–008.331.1 + 616.379–008.64]–078:57.083:577.112:577.124 Надійшла 28.08.2015

О. В. ПИВОВАРОВ, Л. В. ЖУРАВЛЬОВА

СПІВВІДНОШЕННЯ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-1 ТА ПОКАЗНИКІВ СТАНУ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Харківський національний медичний університет <prof.zhuravlyova@gmail.com>

Проведено оцінку ролі соматомедину інсуліноподібного фактора росту-1 у прогнозуванні розвитку цукрового діабету (ЦД) типу 2. Встановлено кореляційні взаємозв'язки між рівнем соматомедину інсуліноподібного фактора росту-1 у крові та показниками стану вуглеводного обміну. Найвищий середній рівень інсуліноподібного фактора росту-1 у крові спостерігали серед хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії (АГ) та ЦД типу 2. У всіх групах виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем інсуліноподібного фактора росту-1 у крові та величиною індексу HOMA-IR. Найвище значення коефіцієнта кореляції було у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД типу 2.

Ключові слова: інсуліноподібний фактор росту-1, вуглеводний обмін, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 2.

У хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії (АГ) та цукровим діабетом (ЦД) типу 2 мають місце патогенетично обґрунтовані механізми формування високого ризику кардіоваскулярних ускладнень [6]. Дисметаболізм глюкози розвивається задовго до виникнення порушення толерантності до глюкози, і вже на ранній стадії виникають інсулінорезистентність (ІР), компенсаторна гіперінсулінемія та ранні макросудинні ускладнення [12].

Клінічні дослідження підтверджують тяжкість перебігу при поєднаній патології АГ, ЦД типу 2 та погіршення прогнозу у цих пацієнтів [1, 11, 12].

У табл. 1 наведено діагностичні критерії верифікації ЦД, рекомендовані ВООЗ [3], а також критерії порушення толерантності до глюкози, згідно з якими виділено стани, що передують розвитку захворювання на ЦД типу 2.

Таблиця 1. **Діагностичні критерії порушення толерантності до глюкози та цукрового діабету** (рекомендації ВООЗ)

Діагностика /визначення	Рівень глюкози в капілярній крові, ммоль/л
Цукровий діабет	
Глюкоза натще	> 7
Глюкоза через 2 год після навантаження глюкозою	> 11,1
Порушення толерантності до глюкози	
Глюкоза натще	< 7
Глюкоза через 2 год після навантаження глюкозою	> 7,8–11,1
Порушення глюкози натще	
Глюкоза натще	> 6,1–6,9
Глюкоза через 2 год після навантаження глюкозою	< 7,8

При поєднаному перебігу АГ та ЦД типу 2 збільшується частота госпіталізації [5]. Клінічні та молекулярні механізми ІР акумулюють інші пошкоджувальні судинні фактори [6]. Виникає потреба пошуку нових біохімічних маркерів ранніх порушень обміну глюкози. Одним з регуляторів вуглеводного обміну є гуморальна сигнальна система, що включає соматомедини, серед яких інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) має основне значення [5, 9].

ІФР-1 – поліпептид, який за своїми властивостями споріднений з інсуліном. Інсулін та ІФР-1 структурно схожі, частина впливу інсуліну реалізується через

© О. В. Пивоваров, Л. В. Журавльова, 2017

рецептори до ІФР-1 в ендотеліоцитах, кардіоміоцитах та гладеньком'язових клітинах судин. Дані клінічних досліджень свідчать про активну самостійну участь ІФР-1 у процесах судинного ремоделювання [4, 5, 7]. Рівень соматомедину ІФР-1 у крові може змінюватися в широких межах. Синтез ІФР-1 відбувається під впливом соматотропного гормону (СТГ) у печінці (системний ІФР-1) та тканинах (локальний ІФР-1) [14]. ІФР-1, як і СТГ, характеризується анаболічними ефектами та здатний викликати гіпертрофію кардіоміоцитів, активізує синтез білків, гальмує процеси апоптозу в міокарді. ІФР-1 сприяє збільшенню серцевого викиду та стимулює скорочувальну здатність міокарда лівого шлуночка. Дефіцит ІФР-1 розглядають як один з факторів розвитку та прогресування діабетичної кардіоміопатії, а екзогенне введення соматомедину ІФР-1 суттєво знижує тяжкість перебігу цієї патології [9]. Інсулін та ІФР-1 розглядають як єдину сигнальну систему, що регулює метаболізм і процеси клітинного росту і диференціації. У пацієнтів з дефіцитом ІФР-1 спостерігають порушення структури та функції міокарда [14].

Дані клінічних досліджень про вміст ІФР-1 у крові хворих на ЦД типу 2 суперечливі: одні вчені вказують на підвищений рівень ІФР-1 у крові хворих на ЦД типу 2 [13, 15], інші – на зниження рівня цього соматомедину [14]. У клінічних дослідженнях серед хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД типу 2 спостерігалось зниження в крові рівня ІФР-1 порівняно з хворими з АГ без ЦД типу 2 [10].

Незважаючи на відомі механізми впливу ІФР-1, залишаються нез'ясованими питання участі ІФР-1 в регуляції вуглеводного обміну у хворих з АГ та у хворих з поєднаним перебігом АГ і ЦД типу 2. Вивчення ролі ІФР-1 у патогенезі ЦД типу 2 є актуальною проблемою, що потребує додаткового вивчення.

Мета дослідження – визначити взаємозв`язки між показниками стану вуглеводного обміну та рівнем соматомедину ІФР-1 у сироватці крові хворих з АГ та у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД типу 2.

Матеріали і методи. Обстежено 120 осіб, серед яких 100 хворих кардіологічного та ендокринологічного профілю та 20 практично здорових. Усіх хворих розподілено на дві групи: I (n = 60) – хворі на АГ, II (n = 40) – пацієнти з поєднаною патологією АГ та ЦД типу 2. До контрольної групи (n = 20) увійшли практично здорові. Критеріями виключення були наявність в обстежених супутньої клінічно значущої патології інших органів та систем, гострі запальні та загострення хронічних запальних захворювань, онкологічна патологія. Усі обстежені дали інформовану згоду на участь у дослідженні перед початком роботи, яку виконано згідно з науковою тематикою Харківського національного медичного університету «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет типу 2 в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0115U000993)

Для досягнення поставленої мети проаналізовано скарги хворих, дані анамнезу хвороби та життя, особливості перебігу АГ, встановлювали ступінь ризику кардіоваскулярних ускладнень. Верифікацію діагнозу ЦД типу 2 проводили на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги хворим на ЦД типу 2 [8]. При діагностиці АГ дотримували вимог Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної спеціалізованої медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [2]. Оцінювали стан вуглеводного обміну з визначенням рівнів глюкози в сироватці крові та імунореактивного інсуліну натще, розраховували індекс ІР (HOMA – IR), що дає можливість кількісно визначити стан ІР. При підвищенні рівня глюкози крові або інсуліну натще індекс HOMA-IR збільшувався. При оцінці ризику розвитку ЦД типу 2 в осіб з рівнем глюкози крові натще нижче 7 ммоль/л. Індекс HOMA-IR більш інформативний порівняно з використанням тільки показника рівня глюкози крові натще або рівня інсуліну крові натще.

Величину індексу інсулінорезистентності – HOMA – IR (homeostasis model assessment) обчислювали за формулою

індекс HOMA–IR = (інсулін х глюкоза)/22,5,

де інсулін – рівень інсуліну натще; глюкоза – рівень глюкози крові натще; індекс інсулінорезистентності (індекс HOMA – IR) – показник, що відображає співвідношення базального рівня інсуліну та глюкози.

Концентрацію глюкози в сироватці крові натще визначали глюкозооксидантним методом, концентрацію імунореактивного інсуліну – твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом (набори реактивів DRG, Німеччина). Рівень ІФР-1 у крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів DRG (Німеччина). При порівнянні значень кількісних показників у декількох клінічних групах застосовували непараметричний аналог дисперсійного аналізу – критерій Краскела – Уолліса. Статистична обробка результатів досліджень включала методи кореляційного аналізу, описової статистики, міжвибіркових порівнянь та здійснювалася засобами ППП MS Excel та StatSoft STATISTICA версія 10.0.

Результати та їх обговорення. Обстежено 120 осіб, серед яких 100 хворих кардіологічного та ендокринологічного профілю та 20 практично здорових. Хворих розподілено на дві групи: I становили 60 хворих на АГ, II – 40 хворих з поєднаною патологією АГ та ЦД типу 2; III (контрольну) – 20 практично здорових. Критеріями виключення були наявність в обстежених супутньої клінічнозначущої патології інших органів і систем, гострих запальних та загострення хронічних запальних захворювань, онкологічної патології. Усі обстежені дали інформовану згоду на участь у дослідженні перед початком роботи.

Визначали рівень соматомедину ІФР-1 у крові обстежених у кожній з виділених груп.

У табл. 2 наведено значення середнього рівня соматомедину ІФР-1 у крові хворих виділених груп.

Таблиця 2. **Середній рівень ІФР-1 у крові хворих з артеріальною гіпертензією, хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2 і в крові практично здорових**

Показник	Група			Статистична достовірність різниці*
	I (n =60)	II (n = 40)	III – контрольна (n=20)	
ІФР-1, нг/мл	103,75	**111,72**	104,55	H (1,120) = 103,02
Me [LQ; UQ]	[94,08; 112,19]	[107,41; 115,09]	[86,02; 117,34]	P = 0,0302 < 0,05
$M \pm m$	107,20 ± 3,28	**110,26 ± 4,01**	102,09 ± 5,68	

* Обчислено значення критерію Краскела – Уолліса (H) та його достовірність (P)

Як видно з табл. 2, найвищий середній рівень ІФР-1 (110,263 нг/мл ± 4,019 нг/мл) спостерігали у хворих II групи. При парних множинних групових порівняннях виявлено, що середній рівень ІФР-1 у крові пацієнтів I (107,209 нг/мл ± 3,281 нг/мл; P = 0,00153<0,05) та II (110,263 нг/мл ± 4,019 нг/мл; P = 0,0452 < 0,05) груп був достовірно вищий, ніж у контрольній.

При порівнянні рівня ІФР-1 між групами обстежених визначено статистично достовірну різницю. Оскільки значення P < 0,05, то має місце статистично достовірна різниця між медіанами на рівні достовірності 95 %.

Проведено оцінку стану вуглеводного обміну з визначенням рівнів глюкози крові, інсуліну, HbA_{1C} натще, розраховано індекс HOMA-IR.

У табл. 3 наведено розподіл середнього рівня показників стану вуглеводного обміну та ІФР-1 у крові обстежених за виділеними групами.

Як видно з табл. 3, статистично достовірну різницю між досліджуваними групами спостерігали для кожного з показників стану вуглеводного обміну. Найвищий середній рівень ГКН (9,59 ммоль/л ± 0,25 ммоль/л) та HbA_{1C} (9,31 % ± 0,2 %) відмічали у II групі. При проведенні попарних порівнянь показників стану вуглеводного обміну виявлено, що на підвищення значень ГКН та HbA_{1C} суттєво впливає лише ЦД типу 2.

Таблиця 3. **Середні значення показників стану вуглеводного обміну хворих з артеріальною гіпертензією, хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2 та у практично здорових**

Показник	Група			Статистична достовірність різниці*
	I (n =60)	II (n = 40)	III – контрольна (n = 20)	
Інсулін, мкМО/мл	**18,63**	14,97	16,42	H (4,12) = 13,81,
Me [LQ; UQ]	[18,2; 20,96]	[11,75; 16,19]	[13,85; 19,18]	P = 0,00002 < 0,05
$M \pm m$	19,18 ± 0,6	13,87 ± 0,73	16,65 ± 1,04	
ГКН, ммоль/л	5,5	**8,65**	5	H (4,12) = 16,65
Me [LQ; UQ]	[5,4; 5,9]	[7,72; 10,65]	[4,61; 5,29]	P = 0,0000 < 0,05
$M \pm m$	5,97 ± 0,21	9,59 ± 0,25	4,92 ± 0,37	
HOMA-IR	4,53	5,29	3,58	H(4,12) = 19,18
Me [LQ; UQ]	[4,83; 5,76]	[5,16; 5,47]	[3,26; 4,02]	P = 0,00001< 0,05
$M \pm m$	5,05 ± 0,22	5,73 ± 0,27	3,64 ± 0,38	
HbA_{C1}, %	6,53	**9,3**	5,1	H (4,12) = 19,27
Me [LQ; UQ]	[6,12; 6,97]	[8,38; 10,35]	[4,21; 5,8]	P = 0,0000 < 0,05
$M \pm m$	6,72 ± 0,14	9,31 ± 0,2	5,08 ± 0,28	

* Обчислено значення критерію Краскела – Уолліса (H) та його достовірність (P).

На основі отриманих показників стану вуглеводного обміну обчислено величину індексу ІР (HOMA – IR).

Проведено кореляційно-регресійний аналіз між рівнем ІФР-1 у крові та показниками стану вуглеводного обміну в групах.

У табл. 4 наведено результати кореляційно-регресійного аналізу між показниками вуглеводного обміну і рівнем ІФР-1 у крові хворих I групи (n = 60).

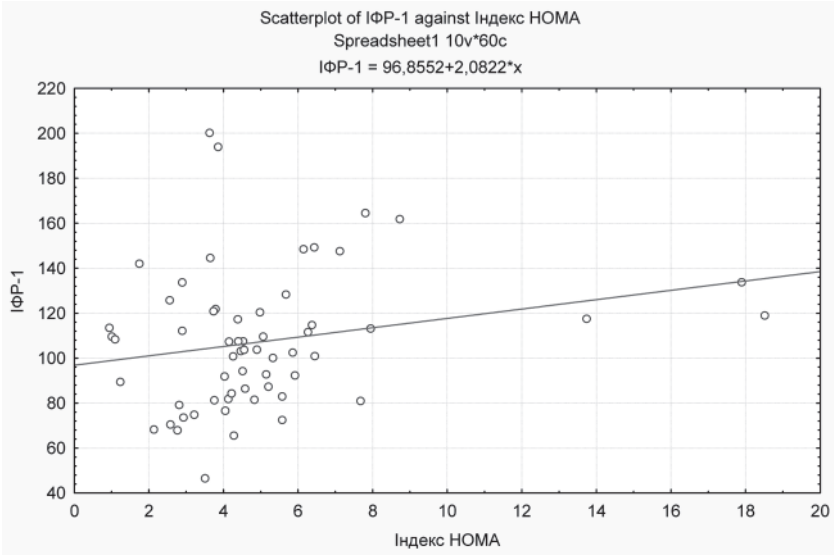
Таблиця 4. **Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну і рівнем ІФР-1 у крові хворих I та II групи**

Показник	r	P	Залежність взаємозв'язку
		I група (n = 60)	
ГКН, ммоль/л : ІФР-1, нг/мл	0,0899	0,4943	Слабка
Інсулін, мкОд/мл : ІФР-1, нг/мл	0,5931	0,0000	Середня
HbA_{1C}, % : ІФР-1, нг/мл	0,3105	0,0219	Середня
HOMA-IR : ІФР-1, нг/мл	0,5812	0,0000	Середня
		II група (n = 40)	
ГКН, ммоль/л : ІФР-1, нг/мл	0,0843	0,9302	Слабка
Інсулін, мкОд/мл : ІФР-1, нг/мл	0,3051	0,0235	Середня
HbA_{1C}, % : ІФР-1, нг/мл	0,5387	0,0003	Середня
HOMA-IR : ІФР-1, нг/мл	0,4729	0,0085	Середня

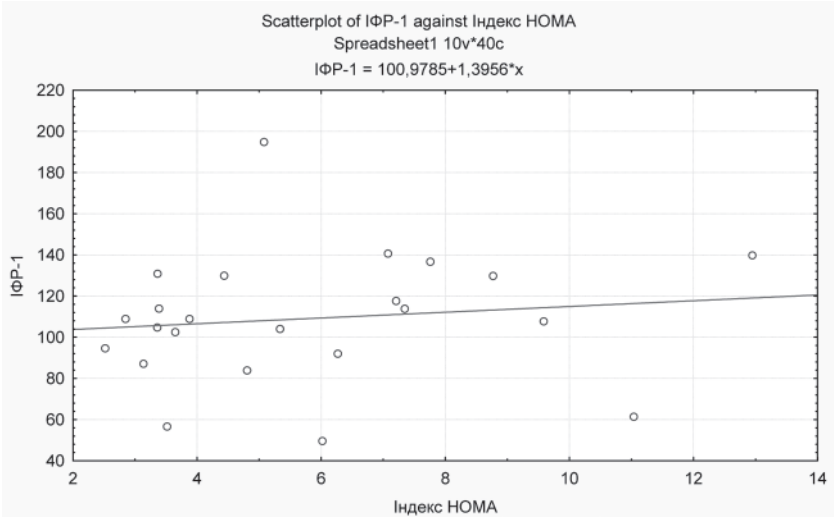
Примітки: 0,7–1 – сильна залежність; 0,3–0,69 – середня залежність; 0–0,29 – слабка залежність; P < 0,05.

Як видно з табл. 4, у I групі між рівнем інсуліну та ІФР-1 у крові спостерігається пряма кореляційна залежність середньої сили (r = 0,5931; P = 0,0000 < 0,05), яка статистично достовірна. Також виявлено пряму середню статистично достовірну кореляційну залежність між рівнем ІФР-1 у крові та іншими показниками стану вуглеводного обміну: рівнем HbA_{1C} (r = 0,3105; P = 0,0219 < 0,05), величиною HOMA-IR (r = 0,5812; P = 0,0000 < 0,05). Отже, отримано статистичні результати, що обґрунтовують можливість використання рівня ІФР-1 у крові для оцінки та прогнозування виникнення порушень вуглеводного обміну у хворих з ізольованим перебігом АГ.

Результат кореляційно-регресійного аналізу між показником рівня ІФР-1 у крові та індексом HOMA-IR у I групі (n = 60) зображено на рисунку, *а*.



а



б

Кореляційне поле залежності між показником рівня ІФР-1 у крові та індексом HOMA-IR у I (*а*) та II (*б*) групах. Статистична достовірність різниці встановлена за визначенням критерію Краскела – Уолліса (H)

У табл. 4 наведено результати кореляційного-регресійного аналізу між показниками стану вуглеводного обміну та рівнем ІФР-1 у крові хворих II групи. За результатами кореляційного аналізу встановлено, що середній прямий статистично достовірний кореляційний взаємозв'язок спостерігається між рівнем ІФР-1 та HbA_{1C} у крові (r = 0,54; P = 0,0003 < 0,05), між рівнем ІФР-1 у крові та індексом HOMA-IR (r = 0,46; P = 0,0085 < 0,05).

Результат кореляційно-регресійного аналізу між показником ІФР-1 у крові та індексом HOMA-IR у II групі (n = 40) зображено на рисунку, *б*. Як видно з рисунку, прямий кореляційний зв'язок середнього рівня спостерігали між рівнями інсуліну, HbA_{1C} у крові та рівнем ІФР-1.

Отже, отримані результати статистичних розрахунків підтверджують роль ІФР-1 як маркера глюкозометаболічних порушень у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД типу 2.

Висновки. 1. Визначено, що найвищий середній рівень ІФР-1 у крові (110,263 нг/мл ± 4,019 нг/мл) спостерігали у групі хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД типу 2, який статистично достовірно відрізнявся від показників в групі з ізольованим перебігом АГ та контрольній. 2. Статистично достовірну різницю між досліджуваними групами встановлено для кожного з показників стану вуглеводного обміну, найвищий середній рівень ГКН (9,59 ммоль/л ± 0,25 ммоль/л) та HbA_{1C} (9,31 % ± 0,2 %) відмічали в ІІ групі з поєднаним перебігом АГ та ЦД типу 2. 3. У І групі між рівнем інсуліну та ІФР-1 у крові спостерігається пряма кореляційна залежність середньої сили (r = 0,5931; P = 0,0000 < 0,05), що статистично достовірно. 4. Виявлено пряму середню статистично достовірну кореляційну залежність між рівнем ІФР-1 у крові та HbA_{1C} (r = 0,3105; P = 0,0219 < 0,05), величиною HOMA-IR (r = 0,5812; P = 0,0000 < 0,05). 5. За результатами кореляційного аналізу встановлено, що прямий статистично достовірний кореляційний взаємозв'язок середньої сили спостерігали між рівнем ІФР-1 та HbA_{1C} у крові (r = 0,54; P = 0,0003 < 0,05), між рівнем ІФР-1 у крові та індексом HOMA-IR (r = 0,46; P = 0,0085 <0,05). 6. Отримано статистичні результати, що обґрунтовують можливість використання рівня ІФР-1 у крові для оцінки та прогнозування виникнення порушень вуглеводного обміну у хворих з ізольованим і поєднаним перебігом АГ та ЦД типу 2. 7. Обгрунтовано роль соматомедину ІФР-1 у діагностиці ранніх порушень вуглеводного обміну, що сприятиме виявленню осіб з порушенням толерантності до глюкози на етапі прediабету та зниженню захворюваності на ЦД.

Список літератури

1. *Алтуніна Н. В., Лизогуб В. Г., Пліскевич Д. А., Бондарчук О. М.* Особливості показників добового моніторування артеріального тиску у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу: Тези наук. доп. 2014 р. – С. 44. [Режим доступу] : http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2014/04 D/4_4d_2014.pdf.
2. *Артеріальна* гіпертензія уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної спеціалізованої медичної допомоги. [Режим доступу]: http://www.mif-ua.com/archive/article/31084.
3. *Барна О. М.* Основні позиції нових рекомендацій ESC/EASD з лікування серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет // Ліки України. – 2013. – Вип. 175–176, № 9–10. – С. 45–48.
4. *Журавлёва Л. В., Ковалёва О. Н.* Инсулиноподобный фактор роста и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн.– 2006. – № 5. – С. 32–37.
5. *Журавльова Л. В., Пивоваров О. В.* Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2–го типу у хворих на артеріальну гіпертензію // Мистецтво лікування. – 2014. – № 9–10. – С. 6–9.
6. *Ковалёва О. Н.* Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии // Здоров'я України. – 2012. – Тематичний номер. – С. 24–25. [Режим доступу]: http://health–ua.com/ pics/pdf/ZLL2012_Cardio_6/24–25.pdf.
7. *Митрушкин Д. И., Кубышкин В. Ф., Ушаков А. В.* и др. Система инсулиноподобного фактора роста при различных вариантах течения ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 32–37.
8. *Протокол* Цукровий діабет http://www.moz.gov.ua.
9. *Резник Л. А., Старченко Т. Г., Шкапо В. Л., Гайдуков Е. А.* Инсулиноподобный фактор роста 1 и метаболические показатели у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 5. – С. 169–171.
10. *Рєзнік Л. А., Коваль С. М., Вовченко М. М.* Інсуліноподібний фактор росту 1 та серцево-судинні захворювання [Режим доступу] : http://urgent.com.ua/article/499.html.
11. *Хвороби* системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: Аналітично-методичний посібник / Під ред. В. М. Коваленка. – К.: Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска, 2014. – 280 с.
12. *Цукровий* діабет, прediабет і серцево-судинні захворювання: Метод. рекомендації. – К.: Асоціація кардіологів України, 2014. – 40 с.
13. *Ekström K., Salemyr J., Zachrisson I.* et al. Normalization of the IGF – IGFBP Axis by Sustained Nightly Insulinization in Type 1. Diabetes // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1357–1363) [Режим доступу]: http://uvnpn.com.ua.

14. *Matthias M., Weber M. M., Auernhammer C. J., Lee P. D. K.* Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Adult Patients with Severe Liver Disease before and after Orthotopic Liver Transplantation // Hormone Research. – 2002. – Vol. 57, N 3–4. – P. 105–112.
15. *Rehman U.* The role of growth hormone in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus // Am. J. Med. Sci. – 2000. – Vol. 320. – P. 128–134.

СООТНОШЕНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

А. В. Пивоваров, Л. В. Журавлёва (Харьков)

Проведена оценка роли соматомедина инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в прогнозировании развития сахарного диабета (СД) типа 2. Установлены корреляционные взаимосвязи между уровнем соматомедина ИФР-1 в крови и показателями состояния углеводного обмена. Самый высокий средний уровень ИФР-1 в крови наблюдали среди больных с сочетанным течением артериальной гипертензии (АГ) и СД типа 2. Во всех выделенных группах отмечена прямая корреляционная связь между уровнем ИФР-1 в крови и величиной индекса HOMA-IR. Наивысшее значение коэффициента корреляции оказалось во II группе больных с сочетанным течением АГ и СД типа 2.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста-1, углеводный обмен, артериальная гипертензия, сахарный диабет типа 2.

RATIO OF INSULIN FACTOR GROWTH-1 AND INDICATORS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN MEN AND WOMEN WITH COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

O. V. Pyvovarov, L. V. Zhuravlyova (Kharkiv, Ukraine)

Kharkiv National Medical University

An assessment of the role somatomedin insulin-like growth factor-1 in the prediction of diabetes mellitus type 2. The presence of correlation relationships between levels of somatomedin insulin-like growth factor-1 in blood and indicators of carbohydrate metabolism. The highest average levels of insulin-like growth factor-1 in blood was observed among patients with combined flow of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. All selected groups there was a direct correlation between the level of insulin-like growth factor-1 in blood and value of HOMA-IR index. The highest correlation coefficient was in the second group of patients with combined flow of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2.

Key words: insulin-like growth factor-1, carbohydrate metabolism, arterial hypertension diabetes mellitus type 2.

УДК 612.216.2 + 616.24–001 + 616.233 + 616–053.32 Надійшла 12.10.2015

В. В. ХОДАН

ВПЛИВ АГРЕСИВНИХ ПАРАМЕТРІВ І ТРИВАЛОСТІ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ НА РОЗВИТОК БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Кафедра педіатрії (зав. – А. Б. Волосянко)
Івано-Франківського національного медичного університету <ifdma31@yandex.ru>

У статті наведено дані про спостереження недоношених новонароджених з бронхолегеневою дисплазією (БЛД), які знаходилися на штучній вентиляції легень. Відмічено, що на розвиток БЛД впливає висока концентрація кисню у вдихуваній суміші (більше 60 %) з тривалістю інсталяції киснем близько (40 ± 2) днів. Існує висока імовірність розвитку

© В. В. Ходан, 2017

БЛД при низькій концентрації кисню у вдихуваній суміші (близько 40 %) за умови тривалого проведення штучної вентиляції легень – понад 50 днів.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, штучна вентиляція легень, недоношені діти.

Актуальність. Незважаючи на розвиток перинатальної медицини, вдосконалення методів інтенсивної терапії та респіраторної підтримки, спостерігається тенденція до збільшення частоти бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у всьому світі за рахунок зниження смертності саме серед глибоконедоношених дітей [9, 10]. Нині немає чіткого розмежування проявів і наслідків БЛД [1]. Відомості про клінічні та рентгенологічні прояви БЛД у доношених і переношених дітей практично відсутні або суперечливі [2, 8]. Частота БЛД у недоношених становить 30–80 %, але може спостерігатись і у доношених новонароджених [5, 7]. Летальність при БЛД на першому році життя коливається в межах 23–36 % [2]. У дітей з БЛД має місце більш виражений синдром дихальних розладів (СДР), вони потребують введеня вищої кількості доз сурфактанту, а в подальшому – довготривалої ШВЛ з жорсткими параметрами [4]. Розвиток неонатальної реаніматології та інтенсивної терапії останніми роками сприяв зниженню летальності новонароджених, які потребують респіраторної корекції [3, 6]. Внаслідок цього актуальним є питання про роль пошкоджувальних агентів, дія яких спрямована на незрілу легеневу тканину новонародженого, що може призвести до розвитку хронічного захворювання вже на першому місяці життя – власне БЛД [6].

Мета дослідження – вивчення особливостей впливу агресивних параметрів штучної вентиляції легень (ШВЛ) та її тривалості на розвиток бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених.

Матеріали і методи. Проаналізовані медичні карти стаціонарних хворих, карти інтенсивної терапії спостереження, рентгенографічні знімки 12 дітей з верифікованим діагнозом БЛД після аутопсії. Діти народилися недоношеними, маса тіла – (1750 ± 600) г. Проаналізовано основні параметри ШВЛ (FiO_2, Pip, PEEP, Floow) та її тривалість.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз особливостей перинатального анамнезу, клінічної картини, результатів та даних параклінічних обстежень недоношених новонароджених з верифікованим діагнозом БЛД. Діти знаходилися у відділеннях інтенсивної терапії та недоношених дітей дитячої обласної клінічної лікарні. Детально вивчено пренатальні фактори ризику, особливості перебігу пологів та раннього неонатального періоду.

Народжені діти були з групи високого медичного ризику. За даними акушерського анамнезу, вагітність перебігала на фоні анемії у 91,8 %, слабості пологових сил – у 25 %, загрози переривання вагітності – у 42 %, передчасних пологів – у 50 %, TORCH- інфекції – у 58,3 %, міопії – у 17 %, кесаревого розтину – у 25 %, обвиття пуповиною – у 25 %, інфекцій статевих органів – у 17 %, токсикозу вагітних – 100 %, хронічної фетоплацентарної недостатності (ХФПН) – у 25 %.

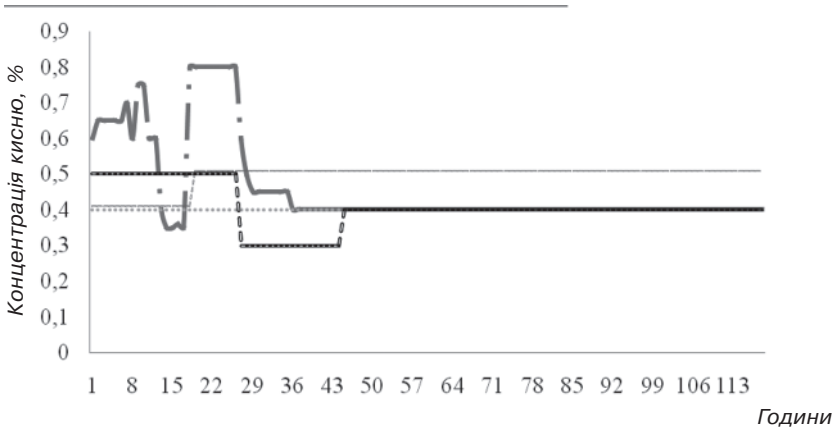
Тяжкість стану новонароджених була зумовлена в основному ознаками тяжких дихальних розладів, респіраторного дистрес-синдрому, дихальною недостатністю. У всіх випадках діагностовано приступи вторинного апное з ознаками стійкої брадикардії, що потребувало респіраторної підтримки та переведення дітей на керовану вентиляцію легень з жорсткими параметрами в подальшому.

Супутніми синдромами і симптомами, що ускладнювали перебіг основного захворювання, були геморагічний, набряковий, судомний, вегетативних розладів, тромбоцитопенічний. Геморагічний синдром проявлявся у петехіальних висипаннях на шкірі (8,3 %), шлунковій кровотечі (17 %), легеневій кровотечі (25 %); судомний – в основному в приступах тонічних судом (42 %), клонічних судом (8,3 %).

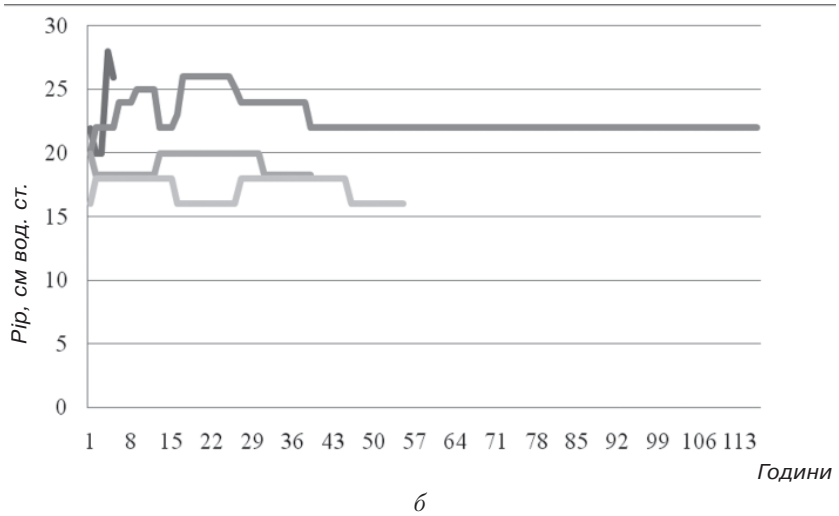
При об'єктивному обстеженні у більшості випадків шкірні покриви були блідосірі, відмічали періоральний та акроціаноз. Частота дихань із схильністю до тахіпное 90–100 за 1 хв (58,3 %), втягнення міжреберних проміжків (33,3 %).

При рентгенографії органів грудної клітки в 3 випадках діагностовано ознаки інфекційного ураження легеневої тканини. У зв'язку з тяжкістю стану через ураження легеневої тканини та неадекватність самостійного дихання діти потребували тривалої інвазивної вентиляції легень з жорсткими параметрами. При аналізі параметрів примусової вентиляції встановлено потребу дітей у високій концентрації кисню у вдихуваній суміші газів.

На рисунку, *а* зображено середню тривалість перебування 4 дітей на ШВЛ, яка становила (21,4 ± 4,2) доби. Вміст кисню у вдихуваній суміші у 1 дитини досягав 60 % протягом (12,3 ± 4,8) доби, а у 3 дітей склад кисневої суміші коливався у межах 50–30 % протягом (11,3 ± 4,8) доби. Проте, на нашу думку, токсичність кисневої суміші залежить не тільки від високого вмісту кисню у суміші, але й від тривалості перебування дітей на суміші з вмістом кисню більше 40 % понад 10 днів.



а



б

Динаміка показників концентрації кисневої суміші (*а*) та позитивного тиску на вдосі (*б*) при штучній вентиляції легень у недоношених дітей (спостереження за дитиною кожні 4 год):
——— – 1-й випадок; - - - - - - - – 2-й випадок; ····· – 3-й випадок; – – – – 4-й випадок

При аналізі показників ШВЛ позитивного тиску на вдосі (рисунок, *б*), виявлено, що в середньому близько 8 год 2 недоношених дітей перебували під подачею кисневої суміші більше 25 см вод. ст., що розцінюється як небез-

печний тиск для розвитку баротравми легень. Що стосується інших величин позитивного тиску на вдосі, то вони знаходилися у межах допустимих щодо принципів інвазивної вентиляційної допомоги у недоношених новонароджених.

Висновки. 1. На основі проведеного дослідження відмічено, що розвиток бронхолегеневої дисплазії у новонароджених недоношених залежить від концентрації кисню у вдихуваній суміші і становить більше 60 %, при цьому тривалість інсталяції киснем знаходиться в межах (40 ± 2) дні. 2. Згідно з отриманими результатами, частота розвитку БЛД залежить від тривалості ШВЛ (більше 50 днів) навіть при 40 % концентрації кисню у вдихуваній суміші. 3. Алгоритм прогнозування ступеня ризику розвитку БЛД дозволяє запідозрити та запобігти негативному впливу параметрів ШВЛ на розвиток патології дихальної системи у недоношених новонароджених.

Список літератури

1. *Беш Л. В., Ткаченко С. К., Мацюра О. І.* Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у дітей раннього віку: термінологічні, діагностичні та терапевтичні проблеми // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 1. – С. 40–43.
2. *Овсянников Д. Ю., Петрук Н. И.* Бронхолёгочная дисплазия у детей // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 91–94.
3. *Овсянніков Д. Ю., Кузьменко Л. Г.* Бронхолёгочная дисплазия как вариант хронической обструктивной патологии лёгких у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2005. – Вып. 5. – С. 41–56.
4. *Петрова Н. А., Добродеева И. В., Пальчик А. Б.* и др. Апное и периодическое дыхание у новорождённых детей с бронхолёгочной дисплазией // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 13–18.
5. *Сенаторова А. С., Логвинова О. Л., Муратов Г. Р.* и др. Бронхолёгочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения // Соврем. педиатрия. – 2010. – Вып. 29, № 1. – С. 105–112.
6. *Смагин А. Ю., Чернишёв А. К.* Бронхолёгочная дисплазия у новорождённых // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 3. – С. 71–74.
7. *Спузяк М. І., Шаповалова В. В., Вороньжев І. О.* та ін. Бронхолегенева дисплазія // Укр. радіол. журн. – 2007. – № 15. – С. 386–392.
8. *Спузяк М. І., Шаповалова В. В., Вороньжев І. О.* Зміни в легенях при бронхолегеневій дисплазії у дітей за даними комп'ютерної томографії // Укр. радіол. журн. – 2009. – № 17. – С. 147–151.
9. *Яблонь О. С., Биковська О. А.* Дослідження предикторів формування бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей // Одес. мед. журн. – 2009. – Вип. 113, № 3. – С. 53–56.
10. *Fanaroff A. A., Stoll B. J., Wright L. L.* et al. NICHD Neonatal Research Net-work / Trends in neonatal morbidity and mortality for very l – ow birthweight infants // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 147e1–147e8.

ВЛИЯНИЕ АГРЕССИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

В. В. Ходан (Ивано-Франковск)

В статье приведены данные о наблюдении недоношенных новорождённых с бронхолёгочной дисплазией (БЛД), которые находились на искусственной вентиляции лёгких. Отмечено, что на развитие БЛД влияет высокая концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (более 60 %) с продолжительностью инсталляции кислородом около (40 ± 2) дня. Существует высокая вероятность развития БЛД при низкой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (около 40 %) при условии длительности проведения искусственной вентиляции лёгких – более 50 дней.

Ключевые слова: бронхолёгочная дисплазия, искусственная вентиляция лёгких, недоношенные дети.

AFFECT OF MECHANICAL VENTILATION OF LUNGS (DURATION AND AGGRESSIVENESS PARAMETERS) TO THE APPEARANCE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS

V. V. Hodan (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Ivano-Frankivsk national medical university

In the article reported the results of observations premature infants with bronchopulmonary dysplasia. Heavy state preterm infants caused by infection and immaturity lung. The problem of independent breathing in children we correct the prolonged invasive ventilation with rigid parameters. The positive inspiration pressure was 25 cm wat. col. This figure is regarded as dangerous pressure for the development of barotrauma lungs. Investigated, that the high concentration of oxygen in inhaled mixture of gases (more of 60 %), duration inhalation of oxygen about (40 ± 2) days leads to the development of bronchopulmonary dysplasia. High probability of developing bronchopulmonary dysplasia at low concentration of oxygen in the inhaled gas (40 %) provided a long conducting mechanical ventilation for more than 50 days.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, mechanical ventilation, premature babies.

УДК 617.7–092–084:[616.1+616.43]612.08 Поступила 12.12.2015

Н. М. ВЕСЕЛОВСКАЯ[1, 2], З. Ф. ВЕСЕЛОВСКАЯ[1], И. Б. ЖЕРЕБКО[1, 2]

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ НАПРЯЖЕНИЕ – ОДИН ИЗ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ ПОВЫШЕНИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ГЛАУКОМЫ

[1]Киевский медицинский университет УАЛМ;
[2]Киевский городской офтальмологический центр КГКБ № 1 <nnvesel@gmail.com>

В статье приведены результаты многоплановых исследований по изучению влияния характера профессиональной деятельности в условиях комплексного воздействия медико-биологических факторов на развитие глаукомы. По данным анализа гигиенических, клинических, офтальмологических и биохимических исследований, установлено, что профессиональная деятельность, которая сопровождается значительным психоэмоциональным напряжением, является одним из основных факторов повышения внутриглазного давления и развития глаукомы.

Ключевые слова: профессиональные факторы риска, психоэмоциональное напряжение, глаукома.

Актуальность проблемы. В последние годы существенно изменилось отношение к влиянию психоэмоционального напряжения профессионального характера как к одной из важных составляющих жизни человека, оказывающих негативное влияние на здоровье человека и играющих существенную роль в развитии заболеваний сосудистого характера [2, 3]. Поэтому в последние годы в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительное внимание стали уделять профессиональному психоэмоциональному напряжению, которое в значительной степени изменило структуру и характер заболеваемости [1, 2, 5, 8, 9, 13]. Болезни обмена веществ на фоне синдрома хронического адаптивного перенапряжения заняли лидирующие позиции среди факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, сахарного диабета (СД) и других болезней системы кровообращения [1, 3, 6, 10, 11]. Известно, что сопутствующие изменения органа зрения считают не только основными проявлениями этих заболеваний, но и значительно повышают уровень инвалидности по зрению [1, 2, 7, 12]. Среди них глаукома как причина слепоты занимает одно из первых мест, а изучение роли характера профессиональной деятельности как фактора риска

© Н. М. Веселовская, З. Ф. Веселовская, И. Б. Жеребко, 2017

её развития является важным аспектом современной медицины, в частности и офтальмологии [2, 4, 7].

Цель исследования – изучить влияние характера профессиональной деятельности как фактора потенциального риска в развитии глаукомы.

Материалы и методы. Обследовано 1000 лиц в возрасте 40–60 лет для выявления у них повышенного внутриглазного давления (ВГД) по методу Маклакова. При его уровне ≥ 25 мм рт. ст. проводили офтальмологическое исследование с целью обнаружения глаукомы (визометрия, почасовая тонометрия, гониоскопия, компьютерная квантитативная периметрия, оптико-когерентная томография зрительного нерва). Характер профессиональной деятельности определяли по показателям психоэмоционального напряжения (ПЭН), зрительного напряжения (ЗН), физической активности (ФА) и физической нагрузки (ФН), а уровень ФА – по опроснику CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention). Результаты оценивали по четырёхбалльной системе. При этом учитывали и медико-биологические факторы: возраст, трудовой стаж, системный и офтальмологический анамнез, систолическое артериальное давление $АД_С \geq 140$ мм рт. ст., дислипидемию – ДЛ (отклонение хотя бы одного из показателей липидного профиля), индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м^2, низкую физическую активность (НФА) и курение с расчётом относительных рисков (RR) развития офтальмогипертензии в системе четырёхпольных таблиц сопряжённости.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследованных составил (51,2 ± 6,9) года. Характер профессиональной деятельности оценивали с учётом разделения на соответствующие четыре группы, в которые вошли лица в зависимости от уровня ПЭН, ЗН, ФА, ФН и класса условий труда (таблица).

Общая оценка напряжения и нагрузки по характеру профессиональной деятельности

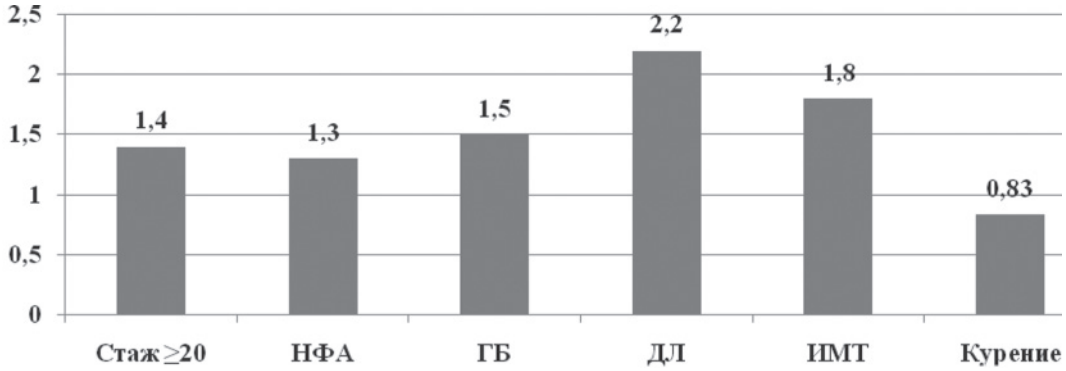
Группа	Профессия	Характер трудового процесса				
		ПЭН	ЗН	ФА	ФН	Класс
I	Хирурги	4	4	1	1	
	Микрохирурги	4	4	1	1	3.3
	Руководящие работники	4	3	1	1	
II	Преподаватели высших, средних и дошкольных заведений	3	3	1	1	
	Врачи терапевтического профиля	3	3	1	1	
	Инженеры	3	3	1	1	
	Научные работники	3	3	1	1	3.2
	Экономисты, бухгалтеры	3	3	1	1	
	Водители транспортных средств	3	3	1	1	
	Менеджеры	3	3	1	1	
III	Средний медицинский персонал	2	2	2	1	
	Столяры	2	2	2	1	3.1
	Механики	2	2	2	1	
IV	Младший медицинский персонал	2	1	2	2	
	Разнорабочие	1	1	3	4	2
	Домохозяйки	1	1	2	2	

В группы I–III (основные) вошли лица с достаточно высоким уровнем ПЭН на фоне низкой ФА, при этом учитывали, что условия их труда по показателям напряжённости и тяжести были отнесены к классам 3.3, 3.2 и 3.1 в соответствии с «Гигиенической классификацией труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряжённости трудового процесса».

Основную группу составили 320 (32 %) лиц, а остальные 680 (68 %), характер труда которых не был сопряжён с высоким уровнем ПЭН, – группу сравнения.

Результаты тонометрии показали, что у 129 (12,9 %) пациентов выявлено повышение ВГД более 25 мм рт. ст. С учётом характера труда 108 (33,7 %) лиц вошли в основную группу с высоким уровнем ПЭН, а 21 (3,1 %) – в группу сравнения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение ВГД (офтальмогипертензия) в основной группе имело место в 10,9 раза чаще, чем в группе сравнения. Заслуживает внимания тот факт, что повышение ВГД чаще всего определяли у лиц со стажем работы более 20 лет и/или в случае ранее установленного диагноза гипертонической болезни (ГБ), что на 25,4 и 22,8 % чаще, чем в группе сравнения. Таким образом, распространённость офтальмогипертензии (ОГ) в случайной выборке (n = 1000) составила 12,9 %, что в 15,6 раза больше, чем в группе сравнения. При корреляционном анализе выявлена прямая взаимосвязь между распространённостью ОГ и профессиональным ПЭН (r = 0,48; P < 0,05). Разница в таких показателях, как ДЛ, избыточная масса тела и низкий уровень физической активности, была более значимой: 35,3; 38,8 и 56,5 % соответственно. Определение относительных рисков (RR) развития ОГ у лиц в возрасте 40–60 лет, по данным обследования случайной выборки, показало, что при высоком уровне ПЭН, обусловленного характером профессиональной деятельности, относительный риск развития глазных заболеваний существенно увеличивается до RR = 11,3 (СИ 95 % 10,1–12,4; P < 0,05). Наряду с этим под влиянием профессионального ПЭН и при ГБ, ДЛ и увеличении ИМТ относительные риски повышения ВГД возрастают в 1,5 раза (СИ 95 % 1,4–1,6), в 2,2 раза (СИ 95 % 2,4–2,02) и в 1,8 раза (СИ 95 % 1,7–2), и это объективно свидетельствует о том, что в условиях сочетанного действия этих факторов их негативное влияние на ПЭН усиливается (рисунок).



Относительные риски развития офтальмогипертензии в условиях сочетанного действия психоэмоционального напряжения и других медико-биологических факторов

Важным является тот факт, что на уровне зрительного анализатора непосредственно и опосредованно реализуются последствия всестороннего нарушения обмена веществ в результате длительного воздействия ПЭН.

Выводы. 1. Профессионально обусловленное психоэмоциональное напряжение способствует повышению внутриглазного давления как предвестника открытоугóльной глаукомы у 34 % трудоспособного населения. 2. Степень профессионального риска повышения внутриглазного давления в условиях длительного психоэмоционального напряжения профессионального характера является достаточно высокой, о чём свидетельствует распространённость этой патологии в случайной выборке на уровне 15,6 %. В условиях комплексного воздействия медико-биологических факторов, таких как избыточная масса тела, недостаточная физическая активность, повышенное артериальное давление и дислипидемия, риск развития офтальмогипертензии увеличивается в 1,5 раза. Это требует особого внимания к соблюдению принципов здорового образа жизни с ежегодными профилактическими осмотрами офтальмолога лиц старше 35 лет.

Список литературы

1. *Басанець А. В., Веселовська Н. М., Мартиросова В. Г.* Професійні фактори ризику та профілактика розвитку судинно-ендокринних захворювань органа зору // Метод. рекомендації. – К., 2013. – 21 с.
2. *Винокур В. А.* Профессиональный стресс у медицинских работников и его предупреждение // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2002. – № 1. –С.70-71
3. *Ковалёва А. И.* Проблема хронического утомления // Мед. труда и пром. экология. – 2001. – № 11. – С. 1–5.
4. *Коваленко В. Н., Талаева Т. В., Шумаков В. А.* Артериальная гипертензия и системные метаболические нарушения в патогенезе гипертонической болезни // Журн. НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 40–54.
5. *Кацнельсон Л. А., Форофонова Т. И., Бунин А.* Сосудистые заболевания глаза. – М.: Медицина, 1990. – 212 с.
6. *Крюков Н. Н., Васильева Г. Ю., Габерман О. Е.* Заболеваемость артериальной гипертонией у работников стрессовой профессии // Кардиология: реалии и перспективы: Материалы. Рос. нац. конгр. кардиологов (Москва, 5–7 окт. 2010 г.). – М., 2010. – С. 71–72.
7. *Леонова А. Б.* Комплексная стратегия анализа профессионального стресса: от диагностики до коррекции // Психол. журн. – 2004. – Т. 25, № 2. – С. 86–92.
8. *Сергиенко Н. М., Шаргородская И. В.* Перспективы в лечении глаукомы // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 1. – С. 45–47.
9. *Тарасова Л. Н.* Состояние сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой с нормальным давлением // Вестн. офтальмологии. – 2002. – Т. 118, № 2. – С. 32–34.
10. *Хайбуллина А. З.* Состояние нейрогуморальной регуляции у работников нервно-напряжённого труда // Мед. труда и пром. экология. – 2005. – № 5. – С. 8–13.
11. *Amigo I.* Hypertensionandstress / I. Amigo, J. Herrera// Med. clin. – 1993. – Vol. 101, № 14.– P. 541–543.
12. *Brusini P., Filacorda S.* Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma // J. Glaucoma. – 2006. – Vol. 15. – P. 40–46.
13. *Campese V. M.* Neurogenic factors in hypertension: therapeutic implications // Ann. Ital. Med. Int. – 1994. – Vol. 9. – P. 39–43.

ПСИХОЕМОЦІЙНЕ НАПРУЖЕННЯ – ОДИН З ПРОВІДНИХ ФАКТОРІВ ПІДВИЩЕННЯ ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ ТА РОЗВИТКУ ГЛАУКОМИ

Н. М. Веселовська, З. Ф. Веселовська, І. Б. Жеребко (Київ)

У статті наведено результати багатопланових досліджень з вивченни впливу характеру професійної діяльності в умовах комплексного впливу медико-біологічних факторів на розвиток глаукоми. За даними аналізу гігієнічних, клінічних, офтальмологічних і біохімічних досліджень встановлено, що професійна діяльність супроводжувана значним психо-емоційним напруженням, є одним з основних факторів підвищення внутрішньоочного тиску і розвитку глаукоми.

Ключові слова: професійні фактори ризику, психоемоційне напруження, глаукома.

PSYCH-EMOTIONAL STRESS – ONE OF THE LEADING FACTORS OF IELEVATED INTRAOCULAR PRESSUE AND GLAUCOMA

N. N . Veselovskaya[1, 2], Z. F. Veselovskaya[1], I. B. Zherebko[1, 2] (Kiev, Ukraine)

[1]Kyiv Medical University UAFM; [2]Kyiv City Eye Center, KGH N 1

The results of the multifaceted research on the influence of the nature of professional work in the conditions of complex influence of medical and biological factors in the development of glaucoma. According to the analysis of hygienic, clinical, biochemical and ophthalmological research found that professional activity, which is accompanied by significant psycho-emotional stress, is one of the leading factors in the increase in intraocular pressure and glaucoma.

Key words: occupational risk factors, emotional stress, glaucoma.

УДК 618.3–06 : 618.15–022.7]–07–085 Поступила 08.02.2016

В. Ф. НАГОРНАЯ[1], Т. Я. МОСКАЛЕНКО[1, 2], А. А. ГРИЦЕНКО[2]

pH ВЛАГАЛИЩНОГО СЕКРЕТА В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТИПА ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОБИОТЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ

[1]Кафедра акушерства и гинекологии 1 (зав. – проф. И. З. Гладчук) Одесского национального медицинского университета; [2]КУ «Родильный дом № 7» <Tatyana_mos@ukr.net>

Проспективно обследовано 123 беременные в I, II и III триместрах беременности с целью выяснения информативности показателя pH влагалищного секрета для характеристики влагалищного биотопа и связи его с осложнениями гестации. Применены цитологический, стандартные микробиологические методы, полимерная цепная реакция в реальном времени, измерение pH влагалищного секрета тест-полосками. Выделено по уровню pH (< 4,0 – >5,5) пять типов влагалищной микробиоты, показана связь значения pH с количественной характеристикой микрофлоры, содержанием эстрадиола, осложнениями гестации, воспалительными заболеваниями общесоматического характера, нестойкую связь с количеством лейкоцитов в мазках. Авторы рекомендуют pH влагалищного секрета для характеристики влагалищного биотопа во время беременности и прогнозирования осложнений гестации.

Ключевые слова: pH влагалищного отделяемого, влагалищный биотоп, беременность, осложнения гестации.

Введение. Влагалищный секрет (fluor vaginalis) – транссудат, содержащий клетки влагалищного эпителия и микрофлору (облигатную защитную, транзиторную условно-патогенную, аэробную и анаэробную). Цвет выделений – прозрачный, молочно-белый, без запаха или с лёгким запахом влаги. Последние два параметра определяются микрофлорой влагалища: её характером, степенью обсеменения и процентным содержанием в биотопе. Представление о микробиоте за последние годы существенно изменилось: от полного отрицания возможности наличия патогенной, условно-патогенной, анаэробной флоры до умеренно лояльного, когда допускается наличие этой флоры в определённой концентрации (10^3) [1, 2, 6]. Вопросы здоровья и болезни дифференцируются больше по клиническим, объективным (бели, визуальные признаки воспаления в виде гиперемии, отёка) и субъективным (зуд, жжение, запах, оценка характера белей) признакам. Дифференциальную диагностику вульвовагинита осуществляют по этиологическому признаку. Однако клинически манифестная инфекция влагалища и просто носительство (инфицирование) могут быть одинаково опасны во время беременности – состояния иммунологической супрессии, вернее «иммунологической толерантности».

Нарушение гормонального баланса эстрогены/прогестерон, слущивание поверхностного слоя многослойного сквамозного эпителия (к нему адгезируются защитные лактобактерии), изменение содержания гликогена в слизистой оболочке, pH вагинального секрета влагалища потенцируют возможность бактериальной агрессии. В условиях повышенной секреции желёз отдифференцировать норму от патологии по наличию и количеству белей сложно и самой беременной и врачу без дополнительного обследования [5]. Имеющиеся методы диагностики малоинформативны, некоторые профессионально зависимы, другие связаны с долабораторными ошибками (нарушение правил подготовки к забору материала, некорректность забора). Врач, интерпретирующий результаты исследований, испытывает трудности при анализе [4, 8]. Количество лейкоцитов, исходя из общеклинической практики, в большинстве случаев рассматривают как признак воспаления и даже при объективных жалобах (бели), но благополучных мазках (нормальное количество лейкоцитов в мазках) больную считают здоровой. Но известно, что при дисбиозе (баквагиноз), вызванном анаэробной флорой, коли-

© В. Ф. Нагорная, Т. Я. Москаленко, А. А. Гриценко, 2017

чество лейкоцитов не будет повышенным. Вместе с тем баквагиноз – патология, при которой эндогенная флора может стать источником акушерского сепсиса. Врач при ответе на вопрос лечить/не лечить может испытывать трудности интерпретации результатов бактериологического исследования не только из-за их низкой информативности (исследуется не весь биотоп, а только возбудители, доступные применяемым в лаборатории методикам), но и вследствие разноречивости в разных лабораториях (лабораторные ошибки?).

В настоящее время применяют следующие методы исследования микрофлоры влагалища.

Цитологические методы. Мазок влагалищного секрета является иногда первым и единственным методом диагностики, который обеспечивает качественную или в очень малой степени количественную характеристику влагалищного биотопа и эмпирический подход к лечению. Позволяет ли мазок, в котором подсчитаны лейкоциты в поле зрения, определена принадлежность к коккам или палочкам, к окраске по Граму, идентифицированы «ключевые клетки», при этом врач ориентирован в основном на количество лейкоцитов, установить диагноз? В определённой степени позволяет, но вместе с тем это может быть источником существенных ошибок, которые приводят или к игнорированию жалоб больной, поздней диагностике баквагиноза или к медикаментозной агрессии, особенно вредной во время беременности [4].

Бактериологическое исследование. Метод позволяет определить содержание некоторых видов условно-патогенной аэробной флоры, установить степень обсеменения, сориентировать врача на процентное содержание лактобацилл, иногда выраженное словами «много» или «мало». Обычно определяется чувствительность к антибиотикам, некоторым антисептикам. Метод позволяет определить тип биоценоза и перейти от эмпирической к деэскалационной целенаправленной терапии. Бактериологический метод является стандартом доказательной медицины. Вместе с тем он достаточно затратный по времени, финансам, в каждом конкретном случае зависит от возможностей лаборатории.

Метод качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), который часто используют врачи, является маркёром инфекции, позволяет получить качественную характеристику, но не уточнить её стадию, что делает метод относительно ценным. Применение ПЦР уместно при условии обязательной количественной характеристики для поиска возбудителей, которые не должны присутствовать во влагалище, инфекции, передающиеся половым путём (ИППП) [1].

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) позволяет определить стадию болезни. Таким образом, наиболее часто применяемые в клинической практике методы диагностики не дают врачу возможности правильно и своевременно установить диагноз и назначить адекватное лечение.

Цель исследования – определить информативность показателя pH влагалищного отделяемого для характеристики влагалищного биотопа и связь его с осложнениями гестации.

Материалы и методы. Использовали следующие методы: общеклинические (жалобы, развитие заболевания, анамнез болезни и жизни; общий и гинекологический анамнез), кольпоскопию; микробиологические – цитологический (мазки из влагалища и цервикального канала), бактериологический (забор материала из заднего свода влагалища). ПЦР (мультиплексная ПЦР) [4] позволяет получить качественную и количественную характеристику биотопа влагалища в целом и отдельных его компонентов: лактобактерий, группы патогенной и условно-патогенной аэробной, анаэробной флоры, ИППП. Полученные результаты позволили решить, подходит лечение или нет, определить назначение, так как, например, при баквагинозе его эффективность зависит от возбудителя, применяемого препарата. Однако исследование проводят в специализированной лаборатории специально подготовленные биологи, он дорогостоящий, поэтому при всех достоинствах метод мультиплексной ПЦР имеет определённые ограничения. Метод определения кислотности влагалищного секрета pH-показатель

градуированными тест-полосками. Суть метода изучают с начала XX в. до настоящего времени (итальянский проект Study on PH and Hygienne – Sophy) [6]. Уровень pH обусловлен лактобактериями и количеством гликогена эпителия влагалища. В связи с этим с помощью метода в определённой степени можно оценить биотоп влагалища [4] и гормональный фон [8]. Для определения pH использовали тест-полоски, значение показателя устанавливали по градуированной цветной шкале. Доступен для использования вне лаборатории, больной, акушеркой, врачом, а также по финансовым затратам.

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находилось 143 пациентки в возрасте 21–39 лет. Беременных было 123 в разные сроки гестации и они составили I клиническую группу; II клиническую группу – 20 небеременных детородного возраста с нормоценозом влагалища. Исследование в I группе имело рандомизированный характер при информированном согласии на участие в исследовании. Критерии включения в исследование: возраст не старше 39 лет, отсутствие тяжёлой формы общесоматической патологии, а также указаний на фармакологическую коррекцию воспалительных заболеваний половых органов в последние 6 мес. Карту первичного наблюдения заполняли в день обращения к врачу. Требования для забора материала: отсутствие специальной подготовки и половых контактов в течение последних трёх дней. Критерии исключения из исследования – ИППП в острой фазе.

Проанализированы результаты исследования микробиоты влагалища наблюдаемых. Полученные данные позволили в I клинической группе выделить пять типов микробиоты (рис. 1).

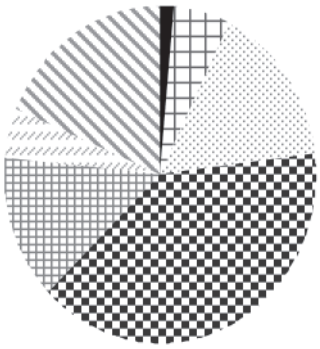


Рис. 1. Общая характеристика исследуемой группы:
– I (цитологический вагиноз); – II (нормоценоз); – III (промежуточный тип); – IV (баквагиноз); – Va (неспецифический вагинит средней тяжести); – Vб (неспецифический вагинит тяжёлой степени); – неспецифический вагинит смешанной этиологии, общая подгруппа

В основу формирования подгруппы типа положено значение pH влагалищного секрета. Учитывали содержание лактобактерий, патогенной и условно-патогенной аэробной и анаэробной флоры; концентрацию кандид; количество лейкоцитов.

Выделены следующие типы микробиоты влагалища.

I тип – pH < 4,0; содержание лактобактерий до 100 %. Общая бактериальная масса и количество лактобактерий 10^8. Патогенная и условно-патогенная аэробная и анаэробная флора отсутствует. В мазках – количество лейкоцитов до 5 в поле зрения, много клеток сквамозного эпителия в лизированном состоянии. Больные жаловались на бели, дискомфорт, жжение во влагалище. I тип соответствует цитолитическому вагинозу, указание на который редко встречается в источниках литературы [8].

II тип – pH 4,0–4,4; содержание лактобактерий > 78 %. Общая бактериальная масса 10^8 и количество лактобактерий 10^6–10^8. Флора условно-патогенная, аэроб-

ная, до 30 % общей массы биотопа, 10^3–10^4, концентрация не выше 10^3, log < 2; анаэробы до 10^2, log 0,2–2 (*Gardnerella vag.* log 2; *Atopobium vag.* log 0,2–1,3). Лейкоциты в мазке 3–5, жалоб нет, при вагинальном осмотре не обнаружено патологических выделений и визуальных признаков воспаления. II тип соответствует состоянию нормоценоза.

III тип – pH 4,5–4,6; содержание лактобактерий в биотопе 53 – 77 %. Общая бактериальная масса 10^6–10^5. Лейкоциты в мазках 4–6–7–10 в поле зрения. Незначительное количество клеток поверхностного эпителия (до 5 в поле зрения). Флора условно-патогенная, анаэробная до 30 %, до 10^3 (log 1,2–2– log 2,5). Анаэробы до 10^3 (log от 0,3–2,5 до log 3). В этой группе 96 % беременных не предъявляли жалоб, не обнаружено признаков воспаления наружных половых органов и слизистой оболочки влагалища, эктоцервикса не было. У 4% были периодические светлые выделения, пачкающие белье, с кислым запахом. Этот тип биоценоза отнесён к промежуточному.

IV тип – pH > 4,7–5,0; общая бактериальная масса 10^8. Содержание лактобактерий в биотопе резко снижено – 36% до полного отсутствия. Лейкоциты 0–5–7 в поле зрения. Преобладает анаэробная флора: при pH 4,7 *Gardnerella vag.* в концентрации $>10^3$–10^6, log 3,1– log 5,7; *Atopobium vag.* < 10^3, log 0,2 – log 1,3. При pH 5,0 концентрация представителей анаэробной флоры значительно выше: *Gardnerella vag.* в концентрации $>10^5$, log 5,4 – log 8,5, концентрация *Atopobium vag.* < 10^5, log 3,2 – log 5,1, *Candidae* до 10^3. Флора анаэробная патогенная, условно-патогенная, до 20% от общего биотопа, концентрация до 10^3 (log 2,5 – log 3), из представителей условно-патогенной флоры преобладает *E. coli* (log до 3). При pH 4,7 только 8,3 % женщин предъявляли жалобы на патологические выделения из влагалища без четкой характеристики (запах, цвет, количество). При pH 5,0 74 % женщин жаловались на бели серо-белого цвета, обильные, пачкающие бельё, с неприятным запахом. Этот вид биоценоза соответствовал по микробиологической и клинической характеристике дисбиотическому состоянию, называемому бактериальным вагинозом.

V тип – pH > 5,0; содержание общей бактериальной массы 10^8. Количество лактобактерий резко снижено или они отсутствуют. Весь биотоп представлен аэробной разнообразной флорой: кокки, палочки в концентрации более 10^3 (log 3,5), аэробы в варьирующей концентрации более 10^3. Больные жаловались на выраженный дискомфорт, выделения с запахом гнили, пачкающие белье, жжение, зуд, боль. В мазках из влагалища много слущенного эпителия поверхностных и более глубоких слоев. Количество лейкоцитов в поле зрения обычно резко повышено от 15 до 100, иногда слоями, но у некоторых больных количество лейкоцитов было от 2 до 10. Этот тип биоценоза соответствует картине неспецифического или смешанного вагинита.

По степени клинической и параклинической манифестации V клиническая группа была разделена на две подгруппы:

Va – pH > 5,0 –5,5. Общая бактериальная масса 10^8, лейкоциты 10–30 в поле зрения. Количество лактобактерий в биотопе снижено до 53–20 % log 3 – log 2, лейкоциты более 10 в поле зрения. Микробная разнообразная ассоциация 10^4–10^5 (log 3 – log 5,5), 50 –70 % в биотопе, анаэробы до 10^5, грибы, мицелий > 10^2. Много клеток слущенного эпителия.

Vб – pH> 5,5. Общая бактериальная масса 10^8. Лактобактерии отсутствуют. Лейкоцитов более 30–100 в поле зрения, слоями; у некоторых больных лейкоциты могут отсутствовать. Микробные ассоциации в биотопе, патогенная, условно-патогенная флора аэробная разная по граммпринадлежности в концентрации 10^6–10^8–10^9 log > 5. Присутствует анаэробная флора в значительной концентрации, грибы $>10^3$. Много клеток поверхностного и более глубоких слоёв (парабазальные, базальные) эпителия. Va тип обозначен как неспецифический вагинит средней степени тяжести, Vб – как вагинит смешанной этиологии, тяжёлой степени.

Больные, у которых при обследовании обнаружены возбудители ИППП, отнесены по характеристике к V группе (тип биоценоза), они исключены из основной клинической группы.

Обнаружена высокая обратная коррелятивная связь показателя pH влагалищного секрета и содержания эстрадиола в сыворотке крови (индекс Спирмена $r = 0{,}63$) и количества лактобактерий в биотопе (индекс Спирмена $r = 0{,}95$) во II клинической группе небеременных [8].

Далее проведён анализ общесоматических заболеваний воспалительного характера (рис. 2) и осложнений гестации (рис. 3) в сформированных клинических группах.

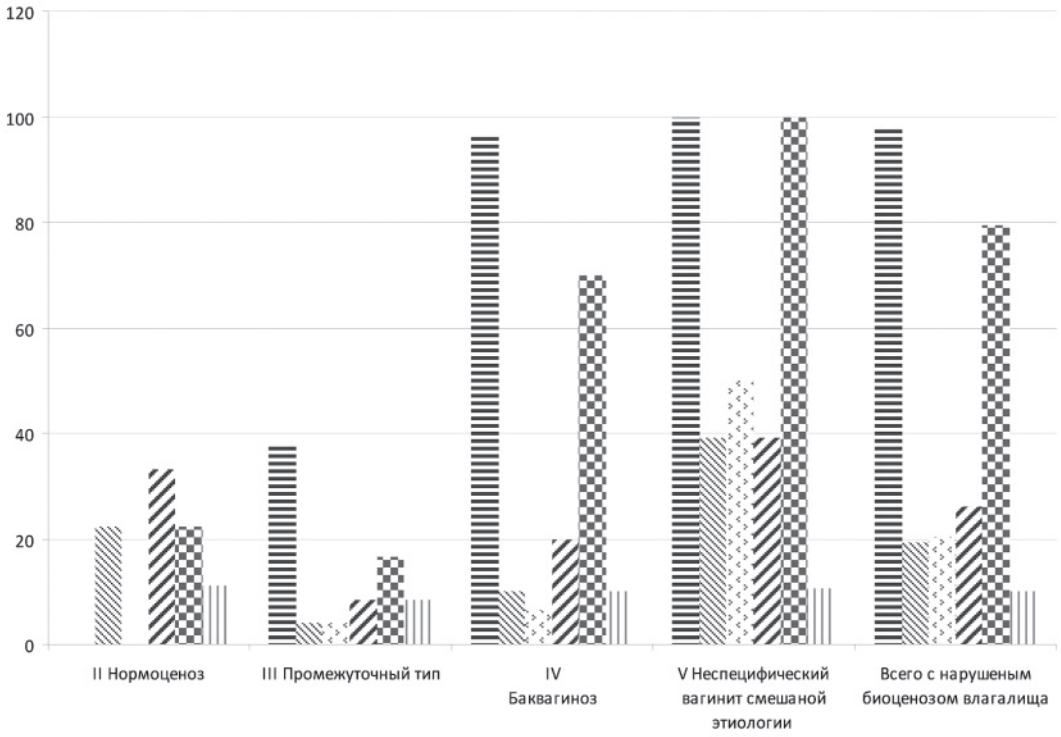


Рис. 2. Инфекционный статус организма беременных в зависимости от характера биоценоза влагалища:
– заболевания кишечника; – заболевание почек; – заболевание ухо-горло-нос; – кариес, парадонтоз; – влагалищные инфекции; – НЛФ

В I подгруппе с цитолитическим типом биоценоза при pH < 4,0 ($n = 2$; 1,6 %) не отмечено заболеваний воспалительного генеза, осложнений гестации, женщины этой подгруппы не получали медикаментозной терапии.

Во II подгруппе ($n = 9$; 7,3 %) с нормоценозом влагалища pH 4,0–4,4 у 2 (1,6 %) из 123 и у 22,2 % по отношению к количеству подгруппы отмечены заболевания почек, кариес – у 2,4 и 33,3%, перенесённые влагалищные инфекции – у 22,3 %. В этой подгруппе у 8 женщин течение беременности было физиологическим, у 1 плод замер (у неё выявлено нарушение лютеиновой фазы перед беременностью). Беременные этой подгруппы санированы смежными специалистами.

В III подгруппе с промежуточным типом биоценоза с pH 4,5 ($n = 24$; 19,5 %) у 72 % отмечены заболевания кишечника, у 4,2 % – заболевания почек, у 4,2% – заболевания ЛОР-органов, у 8,4 % – кариес, парадонтоз, у 16,5 % – перенесённые инфекции. У 20,8 % беременность осложнилась угрозой прерывания с формированием ретроплацентарной гематомы у 4,2 % и плацентарной дисфункции у 12,5 %.

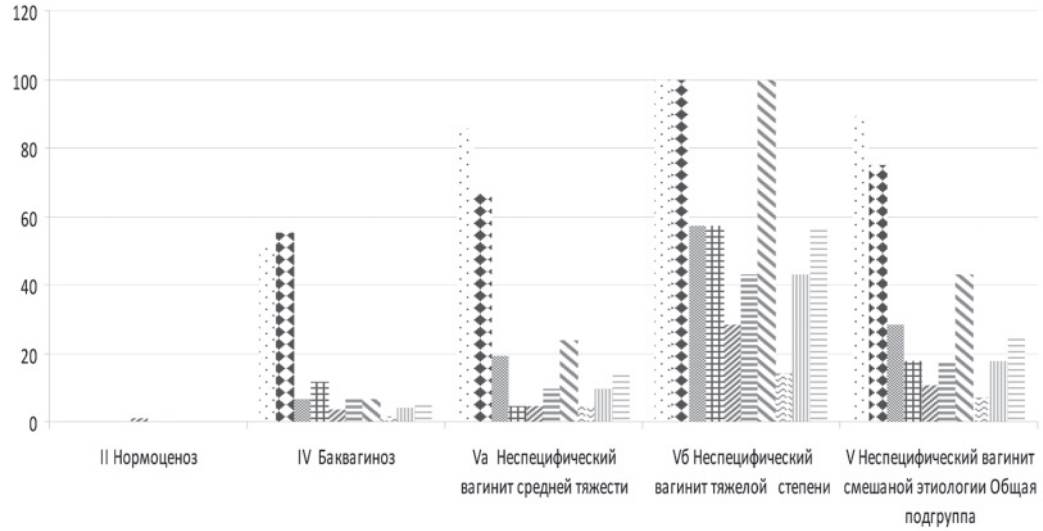


Рис. 3. Осложнения гестации в исследуемой группе в зависимости от характеристики биоценоза:

– плацентарная дисфункция; – угроза прерывания; – ретроплацентарная гематома; – многоводие; – замершая беременность; – ЗВУР; – ПРПО; – преэклампсия ранняя 20–32 нед; – преэклампсия после 32 нед; – преэклампсия

У 62 (48,8 %) пациенток IV подгруппы с pH > 4,7–5,0 и особенно у 28 (22,8 %) женщин V подгруппы с pH > 5,0 отмечено резкое увеличение заболеваний воспалительного генеза и осложнений гестации. У большинства из них отмечены сочетанные заболевания, чаще всего с указаниями на колит (96,7 % при баквагинозе и 100 % при вагините), кариес, парадонтоз (20 % при баквагинозе и 39,3 % при вагините), перенесённые влагалищные инфекции (70 % при баквагинозе и 100 % при вагините), заболевания ЛОР-органов 50 % при вагините. В подгруппах Va и Vб частота встречаемости воспалительных заболеваний зависела от степени тяжести вагинита.

В IV и V подгруппах, в которые входили пациентки с нарушенным биоценозом и pH > 4,7 и особенно pH > 5,0, чётко прослеживалось увеличение количества женщин с нарушением гестации. Резко увеличилось количество женщин с дисфункцией плаценты 89,3 % в группах с вагинитом (при нормоценозе 0 %, промежуточном типе – 12,5 %); с угрозой прерывания (75 %, при нормоценозе – 0 %, промежуточном типе – 20,8 %), при многоводии, задержке внутриутробного роста плода (ЗВУР) – до 17,9 %, преждевременном разрыве плодовых оболочек (ПРПО) – 42,9 %. Обращает на себя внимание большое количество беременных с преэклампсией в группе с тяжёлой формой вагинита (57,3 %), что можно объяснить с позиций патогенеза преэклампсии (нарушение гестационных изменений спиральных артерий, поражение эндотелия сосудов). Последняя позиция даёт основание отнести инфекции влагалища к существенным факторам риска возникновения преэклампсии.

Эндогенные инфекции женского организма являются основным фактором, вызывающим ряд осложнений гестации и послеродовые гнойно-септические заболевания. Среди эндогенных инфекций наиболее существенную роль играет влагалищная инфекция. Влагалищный биотоп изучают много десятилетий, установлена его изменчивость и зависимость от множества факторов: периода жизни, фазы менструального цикла, особенностей гигиены, образа жизни, состояния кишечника и др. [9–11].

Фактор изменчивости флоры длительное время не позволял сформировать понятие нормы и следовательно степени её нарушения. В основе современных представлений о степени изменений влагалищного биотопа лежит количественная

характеристика разных видов патогенной, условно-патогенной аэробной, анаэробной флоры, количества лейкоцитов в поле зрения во влагалищном мазке.

Применяемые методы исследования имеют ряд существенных недостатков. Результаты, полученные с помощью разных методов, нередко не согласуются между собой, сложны для интерпретации.

В данном исследовании в основу разделения биотопа на типы (подгруппы) положен показатель pH влагалищного секрета. В работе также использован метод ПЦР в реальном времени, позволяющий определить общее количество патогенной, условно-патогенной аэробной, анаэробной флоры в биотопе. В предыдущих исследованиях показана высокая обратная коррелятивная связь с содержанием эстрадиола в сыворотке крови (r = 0,63) и лактобактерий во влагалищном биотопе. Выделены пять типов биотопа с pH < 4,0; 4,0–4,4; 4,5–4,6; 4,7–5,0; > 5,0. Эти типы соответствуют общепринятым клиническим диагнозам – цитолитический вагиноз, нормоценоз, промежуточный тип, баквагиноз, неспецифический вагинит. Из исследования исключены беременные с ИППП. Показатель pH увеличивается параллельно с уменьшением количественного содержания лактобактерий и повышением другой микрофлоры. Количество лейкоцитов в поле зрения в мазках не всегда соответствует степени обсеменения. Анализ полученных результатов показал также, что увеличение pH сопровождается повышением количества осложнений гестации (плацентарная дисфункция, угроза прерывания, ЗВУР, ПРПО, преэклампсия) и общесоматических заболеваний организма воспалительного характера (заболевания кишечника, почек, ЛОР-органов, кариес, парадонтоз, влагалищные инфекции в анамнезе).

Выводы. Полагаем возможным считать pH влагалищного секрета интегральным показателем состояния влагалищного биотопа и в некоторой степени всего организма. В отличие от трудоёмких методов, повторять которые во время беременности сложно, этот метод можно применять многократно, а также использовать для самоконтроля беременной. Показатель pH 4,0–4,7 можно считать нормой. pH выше 4,7 свидетельствует о нарушении биоценоза, чётко соответствует увеличению количества осложнений гестации, а также более высокому количеству воспалительных заболеваний общесоматического характера. pH влагалищного секрета можно использовать для скрининга, контроля за состояниемя биотопа влагалища в динамике беременности, перед родами, кесаревым сечением без дополнительного бактериологического сопровождения. Метод можно считать оптимальным по параметрам информативности и доступности. Показатель pH можно использовать для прогноза осложнений гестации (плацентарная дисфункция, угроза прерывания, многоводие, задержка внутриутробного роста плода, преждевременный разрыв плодовых оболочек, преэклампсия).

Список литературы

1. *Кира Е. Ф.* Бактериальный вагиноз. – М.: МИА, 2012. – 471 с.
2. *Липова Е. В., Болдырева М. Н., Трофимов Д. Ю.* и др. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста: Клинико-лабораторная диагностика. – М.: Медицина, 2009. – 44 с.
3. *Нагорна В. Ф., Москаленко Т. Я., Грищенко А. А.* Рівень pH –інтегральний показник стану здоров'я статевої системи жінки // Мед. аспекты здоровья семьи. – 2015. – Вип. 92, № 6. – С. 48–56.
4. *Радзинский В. Е.* Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status praesens, 2011. – 688 с.
5. *Шейка* матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / Под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – М.: Изд-во журнала Status praesens, 2014. – 832 с.
6. *Янковский Д. С., Широбоков В. П., Антипкин Ю. Г.* и др. Микробиом и здоровье женщины (обзор литературы) // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – Вип. 24, № 4. – С. 13–28.
7. *Genazzani A. R., Prato B.* Sophy project: evidences intimate hygiene // Giom. It. Ost. Gin. – 2005. – Vol. XXYII, N 7–8. – P. 278–279.
8. *Guaschino S., Benvenuti C.* SOPHY project:, an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physioopatological conditions // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60, N 2. – P. 105–114.

9. *Prince A. L., Antony K. M., Chu D. M.* et al. The microbiome parturition and timing of birth: more guestions, than answers // G. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 35. – P. 104–105.
10. *Ravel J., Gajer P., Abdo Z.* et al. Vaginal microbiome of reproductive age women // G. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108 (Suppl. I). – P. 4680–4687.
11. *Walter-Antonio M., Jeraldo P., Berg Miller M. E.* et al. Pregnancy`s Stronghold on the Vaginal Microbiome // J. List, Plos One. – 2014. – Vol. 9, N 6. – P. 985–994.

pH ВАГІНАЛЬНОГО СЕКРЕТУ У ВИЗНАЧЕННІ ТИПУ ВАГІНАЛЬНОЇ МІКРОБІОТИ ТА ПРОГНОЗУВАННІ УСКЛАДНЕНЬ ГЕСТАЦІЇ

В. Ф. Нагорна, Т. Я. Москаленко, А. А. Гриценко (Одеса)

Проспективно обстежено 123 вагітних у I, II, III триместрах вагітності з метою з'ясування інформативності показника pH вагінального секрету для характеристики вагінального біотопу та його зв'язку з ускладненнями гестації. Застосовано цитологічний, стандартні мікробіологічні методи, полімеразно-ланцюгову реакцію в реальному часі, вимірювання pH вагінального секрету тест-смужками. Виділено за рівнем pH (< 4,0–> 5,5) п'ять типів вагінальної мікробіоти, показано зв'язок значення pH з кількісною характеристикою мікрофлори, вмістом естрадіолу, ускладненнями гестації, запальними захворюваннями загальносоматичного характеру, нестійкий зв'язок з кількістю лейкоцитів в мазках. Автори рекомендують pH вагінального секрету для характеристики вагінального біотопу під час вагітності та прогнозування ускладнень гестації.

Ключові слова: pH вагінального секрету, вагінальний біотоп, вагітність, ускладення гестації.

PH OF VAGINAL SECRETIONS IN DETERMINING THE TYPE OF VAGINAL MICROBIOTA AND FORECASTING COMPLICATED GESTATION

V. F. Nagorna[1], T. Y. Moskalenko[1, 2], A. A. Gritsenko[2] (Odessa, Ukraine)

[1]Odessa National Medical University; [2]CE Maternity hospital N 7

Feature 5 types of vaginal microbiota, based on the pH of the vaginal secretion of pregnant women; infectious organism condition and status of gestation complications depending on pH. We prospectively examined 123 pregnant women in the I, II, III trimesters of pregnancy in order to clarify information content of the pH of the vaginal secretions to characterize vaginal biotope and its connection with the complications of gestation. Applied cytological standard microbiological techniques, real time PCR , the measurement of the pH of vaginal secretion test strips. Emphasis on the level of pH (< 4.0–> 5.5) 5 types of vaginal microbiota, shows the relationship of pH to a quantitative characteristic of the microflora, containing estradiol, gestation complications, inflammatory diseases of the somatic plan, the unstable relationship with the number of leukocytes in the smears. The authors recommend that the pH of the vaginal secretions to characterize vaginal biotope during pregnancy and gestation predict complications.

Key words: pH of vaginal discharge, vaginal biotope, pregnancy, complications of gestation.

УДК 616.323–089.87–089.168–053.2 Надійшла 10.03.2016

MARINE A. GEORGIYANTS[1], MIKHAIL B. PUSHKAR[1], ELENA V. VYSOTSKA[2], ANDRII P. PORVAN[2]

OPTIMIZATION OF CURRENT POSTOPERATIVE PERIOD AFTER CHILDRENS' ADENOTOMY

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Therapy[1]; National University of Radio Electronics, Department of Biomedical Engineering[2] <eniram@bigmir.net>

The article studied the incidence of emergence delirium (ED) in children depending on the method of general anesthesia (GA) and identified predictors of ED. There was established, that after GA using sevoflurane ED occurred significantly more often than after GA using propofol or thiopental sodium (P = 0,014 and P = 0,001 respectively). The authors at first

© М. А. Георгіянц, М. Б. Пушкар, О. В. Висоцька, А. П. Порван, 2017

made mathematical models with consideration of ED independent predictors for surgery (heart rate, blood glucose level, average of the cardiac cycle, Baevsky' stress index), which allow to choose optimal method of GA (with using propofol or sevoflurane) to conduct adenotomy and prevention of ED.

Key words: adenotomy, children, intravenous anesthesia, inhalation anesthesia, emergence delirium, mathematical model.

Introduction. Nowadays one of the most debatable issues from the standpoint of evaluation of negative influence of anesthetics on the postoperative period in children is the so-called «agitation» or emergence delirium. ED was assumed dissociation of state of mind of the child, which is inconsolable, irritable, stubborn or unwilling to cooperate, crying or moaning and may harm themselves and others [8]. ED is a frequent complication in children undergoing anesthesia, which on average occurs in 18–80 % of cases [1], children aged 2–5 years are a group of particularly high risk and those who carried out procedures of the head and face, such as during otolaryngology operation [9]. The development of this state can lead to injury of the baby or nurse, which consequently requires substantial patient care, postoperative resources and reduces the degree of satisfaction of parents and medical staff [4]. Although the etiology and pathophysiology of ED is still completely unclear results of previous studies confirm, that the incidence of ED in children are greater after carrying out sevoflurane anesthesia as compared to propofol [2, 3]. But at the same time there are works that has not established the difference between the frequency of ED in children during propofol or sevoflurane anesthesia [5–7].

Based on this we consider that by now the ED issues and possible prevention of development in children remain relevant and finally unresolved.

The aim of our study was to improve the postoperative period after adenotomy in children by reducing the incidence of emergence delirium.

Materials and methods. Research was conducted at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy of Municipal health care facility "Regional Children Clinical Hospital" (Kharkiv, Ukraine) during 2014. It includes 117 children with mean age (7,5 ± 0,4) years old which was carried out adenotomy and conform to ASA I-II. The average duration of surgery was (7,3 ± 0,3) minutes.

Depending on the method of anesthesia patients were divided into 3 groups. Patients in group I (n = 41) was performed induction of anesthesia using 1% solution of propofol (2,5 mg/kg ± 0,03 mg/kg), maintaining was performed fractional entering of propofol (1 mg/kg) on average 2,5–3 minutes after previous entering.

Patients in group II (n = 40) was performed "bolus" method of mixture of sevoflurane-oxygen without filling breathing circuit 8 % sevoflurane vapor in oxygen flow 4 l/min. Upon reaching a clinic of surgical stage of anesthesia maintaining anesthesia was performed about serving the 2–2.5 % sevoflurane fresh gas flow at 2 l/min.

Patients in group III (n = 36) was performed induction of anesthesia using 1% solution of thiopental sodium (5–6 mg/kg). Considering short duration of the intervention, there was no need for a repeated entering of anesthetic in order to maintain anesthesia

Muscle relaxation to patients of all groups was provided by entering a 2 % solution of suxamethonium iodide in dose (2 mg/kg). When necessary additional entered fractionally suxamethonium iodide in middle doses (1 mg/kg). Analgesia performed intraoperatively of 0,005 % solution of fentanyl in dose (2 mg/kg).

There was carried out perioperative noninvasive monitoring of heart rate (HR), ECG, systolic and diastolic, mean arterial pressure (MAP), heart rate variability (HRV), respiration rate, index of blood oxygen saturation (SpO_2) using the monitor UM-300 (Ukraine).

The aforementioned parameters investigated in the following stages: 1st is before surgery; 2nd is induction of anesthesia; 3rd is tracheal intubation; 4th is traumatic moment of operation; 5th is extubation; 6th is 1st hour after surgery; 7th is 6th hour

after surgery; 8th is 1st postoperative day. Indicators HRV investigated at all stages, except 3rd is stage of tracheal intubation.

BIS-index was investigated using monitors UM-300 (Ukraine) and the BIS VISTA (USA), data were estimated at the 1st, 3rd, 4th, 5th stages. Doses titrated in the range of 40–60 % in order to maintain BIS-index. Watcha scale used to evaluate the frequency of ED [1].

The level of cortisol (C) in serum was determined by ELISA using a set of reagents of production (XEMA-MEDICA, Russia). Insulin levels (I) was determined by a set of reagents of production (DRG, Germany). Glucose was determined by glucose oxidase method using a set of reagents of production (Filisit-Diagnostics, Ukraine).

We investigated the ratio C/I which was calculated using formula:

$$C/I = \frac{(\text{level of } C \text{ at the research stage}) \cdot 100\% \,/\, (\text{level of } C \text{ before surgery})}{(\text{level of } I \text{ at the research stage}) \cdot 100\% \,/\, (\text{level of } I \text{ before surgery})}.$$

Investigation was carried out on the 1st, 4th, 5th and 8th stages. Statistical analysis of the data was performed using SPSS 19 for Windows. Results of descriptive statistics are presented as $M \pm m$ (mean ± standard error of mean). Check for normal distribution was carried out by the Kolmogorov-Smirnov criterion. We used *t*-Student test to compare quantitative indicators and determine the differences between them for dependent and independent samples with Bonferroni correction. Correlation analysis was carried out using the criterion of Pearson (*r*) and the Cheddok scale to evaluate the relationships between indicators. ANOVA was performed with the calculation Fisher criterion to estimate the impact factors studied in ED. Logistic regression has been used to determine the likelihood of the ED.

Research results. Patients of all groups were comparable by gender, age, anthropometric data and duration of surgery. Indicators of hemodynamics in patients of all groups did not differ for surgery and were stable during it.

BIS-index had the same tendency to change in patients of all groups, but the study stages between groups been identified some differences. Preoperative data indicated that the children are in a state of wakefulness. However, significant differences were recorded between patient in groups I and III and in groups II and III (P = 0,002 and P = 0,014 respectively), that were not clinically significant (Table).

Dynamics of indicators of hypnotic component of general anesthesia (BIS-index) **in patients of all groups in the perioperative period** ($M \pm m$)

Groups	Stages of studies			
	1st	3rd	4th	5th
Group I	95,8 ± 0,5$^{**\text{I–III}}$	52,2 ± 1,7	51,5 ± 1,6$^{*\text{I–III}}$	76,5 ± 0,9
Group II	96,6 ± 0,3$^{*\text{II–III}}$	42,1 ± 1,1$^{***\text{II–III};\ ***\text{II–I}}$	46,4 ± 2,6$^{***\text{II–III}}$	78,5 ± 0,6
Group III	97,5 ± 0,2	54,8 ± 1,0	56,0 ± 1,2	78,3 ± 0,6

Note. Significant differences between the groups at appropriate stages: $^{*}P < 0,05$; $^{**}P < 0,01$; $^{***}P < 0,001$.

Subsequent analysis of carried BIS-monitoring demonstrated that during a surgery in patients of all groups was adequate level of hypnotic component of the GA (40 % < BIS-index < 60 %), which allowed to avoid excessively deep or too superficial level of hypnotic component of the GA.

ED (on a Watcha Scale) was registered in 6 children of group I (14 % ± 5 %). 1 of them (2 % ± 2 %) was excited and calm it was impossible and 5 children (12 % ± 5 %) were crying, but they calmed down as soon as they returned to the ward to parents. ED in group II was registered in 14 children (35 % ± 6 %), 3 of them (8 % ± 4 %) on a Watcha scale were excited and to calm them was impossible and the remaining 11 children (28 % ± 7 %) were crying, but they calmed down as soon as they returned

to the ward to parents. ED in Group III was reported in 2 children (6 % ± 4 %) and both the child calmed down as soon as they returned to the ward to parents.

Therefore, ED occurred significantly more often in patients of group II than children of I and III groups (P = 0,014 and P = 0,001 respectively).

The results of ANOVA and correlation analysis of hemodynamic parameters (MAP, HR), level of stress markers and their differences (Δ) between stages of research, BIS-index value and its difference (Δ) between stages of research did not find any impacts or relationships with the ED after adenotomy.

To identify predictors of ED when applying intravenous GA using propofol binary logistic regression have been used. As potential predictors were used the following parameters: gender, age group of autonomous regulation, MAP, HR, C and I levels, glucose, ratio C/I, BIS-index, HRV indices at all stages of the study (190 indicators in total).

Informative predictors of ED were identified: blood glucose levels and mean value of cardiac cycle before surgery. The sensitivity of the test was 0.89, specificity was 1.00. The value of the area under ROC-curve allows estimating the diagnostic value of the constructed model amounted 0.91 and indicating excellent quality of the model. By using the logistic regression equation:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{7,078 \cdot X_1 + 0,008 \cdot X_2 - 30,556}},$$

where, X_1 is blood glucose level before surgery; X_2 is mean value of cardiac cycle before surgery, it is possible to calculate the individual risk of occurrence of ED when used intravenous propofol GA. Overall rating consent between the influence of the identified risk predictors and actually recorded the onset of adverse outcome was conducted using a Hosmer – Lemeshov test χ^2. It was established that these predictors influencing the development of the ED in a patient using propofol (χ^2 = 0,95; P > 0,05).

Informative predictors of ED in a patient using sevoflurane inhalation anesthesia were HR before surgery, Baevsky' stress index before surgery and blood glucose level before surgery. The sensitivity of the test was 1.00, specificity was 0.89. The value of the area under ROC-curve allows estimating the diagnostic value of the constructed model amounted 0.94 and indicating excellent quality of the model.

By using the logistic regression equation:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-11,920 \cdot X_1 + 0,927 \cdot X_2 + 187,234 \cdot X_3 + 125,386}},$$

where X_1 is HR before surgery; X_2 is Baevsky' stress index before surgery; X_3 is blood glucose level before surgery, it is possible to calculate the individual risk of occurrence of ED when sevoflurane inhalation anesthesia is used. Overall rating consent between the influence of the identified risk predictors and actually recorded onset of adverse outcome using the Hosmer – Lemeshov test showed acceptable quality of the resulting model (χ^2 = 4,45; P > 0,05). The resulting figure by the equation will indicate how likely ED can occur in children.

Conclusions. We got similar results with the works, which investigated the risk of ED depending on the method of the GA (sevoflurane or propofol), and namely that anesthesiological support using propofol reduces the risk of ED. Owing to the preoperative data (HR, blood glucose level, mean value of cardiac cycle and Baevsky' stress index) mathematical models have been developed which will allow anesthesiologists to choose the optimal method of GA for adenotomy and prevent growth of ED.

References

1. *Bajwa S. A., Costi D., Cyna A. M.* A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children // Pediatric Anesthesia. – 2010. – Vol. 20, N 8. – P. 704–711. doi: 10.3410/f.5035956.4971054.

2. *Costi D., Cyna A. M., Ahmed S.* et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Issue 9. – 223 p. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
3. *Kanaya A., Kuratani N., Satoh D., Kurosawa S.* Lower incidence of emergence agitation in children after propofol anesthesia compared with sevoflurane: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Anesth. – 2014. – Vol. 28, N 1. – P. 4–11. doi: 10.1007/s00540-013-1656-y.
4. *Kim J. H.* Mechanism of emergence agitation induced by sevoflurane anesthesia // Korean J. Anesthesiol. – 2011. – Vol. 60, N 2. – P. 73–74. doi: 10.4097/kjae.2011.60.2.73.
5. *Kunig M. W., Brennen K. A., Barclay S.* et al. Quality of recovery from two types of general anesthesia for ambulatory dental surgery in children: a double-blind, randomized trial // Paediatr Anaesth. – 2009. – Vol. 19, N 8. – P. 748–755. doi: 10.1111/j.1460-9592.2009.03054.x.
6. *Ortiz A. C., Atallah A. N., Matos D., da Silva E. M.* Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery (Cochrane protocol) // The Cochrane Library. – 2014. – Issue 2. – 64 p. doi: 10.1002/14651858.CD009015.
7. *Pieters B. J., Penn E., Nicklaus P. l.* et al. Emergence delirium and postoperative pain in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of propofol vs sevoflurane anesthesia // Paediatr Anaesth. – 2010. – Vol. 20, N 10. – P. 944–950. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03394.x.
8. *Silva L. M., Braz L. G., Mydolo N. S.* Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features // J. Pediatr (Rio J). – 2008. – Vol. 84, N 2. – P. 107–113. doi:10.2223/JPED.1763.
9. *Voepel-Lewis T., Malviya S., Tait A. R.* A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit // Anesth Analg. – 2003. – Vol. 96, N 6. – P. 1625–1630. doi: 10.1213/01.ANE.0000062522.21048.61.

ОПТИМІЗАЦІЯ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПІСЛЯ АДЕНОТОМІЇ У ДІТЕЙ

М. А. Георгіянц, М. Б. Пушкар,
О. В. Висоцька, А. П. Порван (Харків)

Досліджено частоту виникнення синдрому постнаркозного збудження (СПЗ) у дітей залежно від способу загальної анестезії (ЗА) та визначено предиктори розвитку СПЗ. Встановлено, що після ЗА севофлюраном СПЗ виникав достовірно частіше, ніж після ЗА з використанням пропофолу або тіопенталу натрію (P = 0,014 та P = 0,001 відповідно). Вперше авторами синтезовано математичні моделі з урахуванням отриманих до операції незалежних предикторів СПЗ (частота скорочень серця, рівень глікемії, середній кардіоцикл та індекс напруги Баєвського), які дозволяють анестезіологу обрати оптимальний спосіб ЗА (з використанням пропофолу або севофлюрану) з метою проведення аденотомії та запобігання розвитку СПЗ.

Ключові слова: аденотомія, діти, внутрішньовенна анестезія, інгаляційна анестезія, синдром постнаркозного збудження, математична модель.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ АДЕНОТОМИИ У ДЕТЕЙ

М. А. Георгиянц, М. Б. Пушкарь,
Е. В. Высоцкая, А. П. Порван (Харьков)

Исследована частота возникновения синдрома постнаркозного возбуждения (СПВ) у детей в зависимости от способа общей анестезии и определены предикторы развития СПВ. Установлено, что после общей анестезии севофлюраном СПВ возникал достоверно чаще, чем после общей анестезии с использованием пропофола или тиопентала натрия (P = 0,014 и P = 0,001 соответственно). Впервые авторами синтезированы математические модели с учётом полученных до операции независимых предикторов СПВ (частота сокращений сердца, уровень гликемии, средний кардиоцикл и индекс напряжения Баевского), которые позволяют анестезиологу выбрать оптимальный способ общей анестезии (с использованием пропофола или севофлюрана) с целью проведения аденотомии и предупреждения развития СПВ.

Ключевые слова: аденотомия, дети, внутривенная анестезия, ингаляционная анестезия, синдром постнаркозного возбуждения, математическая модель.

УДК 616.98 : 579 Надійшла 06.01.2016

Д. Л. КИРИК (Київ)

ОРГАНІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА КАМПІЛОБАКТЕРІОЗОМ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика <kyryk@ukr.net>

Наведено дані про наукове обґрунтування системи комплексного епідеміологічного нагляду за кампілобактеріозом в сучасних умовах. Здійснено моніторинг захворюваності осіб різних вікових груп на кампілобактеріоз, бактеріологічно досліджено проби від сільськогосподарських тварин, птахів та об'єктів навколишнього середовища. Епідеміологічне маркування штамів ґрунтувалось на визначенні виду, серо-біоваровій належності, а також геноідентифікації. Комплексний епідеміологічний нагляд за кампілобактеріозом включає епідеміологічний, епізоотологічний, екологічний, мікробіологічний, серологічний і молекулярно-генетичний моніторинг, а також розробку ефективних профілактичних і протиепідемічних заходів.

Ключові слова: кампілобактеріоз, епідеміологічний нагляд, екологія збудника, типування, геноідентифікація.

Вступ. Харчові токсикоінфекції зоонозної етіології – кампілобактеріоз, сальмонельоз та ієрсініоз – значно поширені у країнах – членах Європейського Союзу (ЄС). Згідно з Директивою ЄС/2003/99, Європейська агенція з харчової безпеки (EFSA) організує моніторинг цих інфекцій. Так, за даними річного звіту, в 2014 р. найбільш поширеним серед харчових токсикоінфекцій був кампілобактеріоз – 214 779 випадків, що відповідає 64,8 на 100 000 населення. Основним фактором передачі є м'ясо бройлерів,частота виділення бактерій роду *Campylobacter* із зразків становила 31,4 % [6]. В Україні офіційна реєстрація кампілобактеріозу залишається на низькому рівні – 0,9 на 100 000 населення. Це зумовлено недостатнім використанням сучасних методів мікробіологічної діагностики даної інфекції при проведенні рутинного обстеження хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) [3]. Проблема вивчення кампілобактеріозу в Україні знаходиться на початковій стадії, тому організація комплексного епідеміологічного нагляду за цим зоонозом з використанням сучасних методів дослідження є актуальною для реформованої системи охорони здоров'я.

Мета дослідження – розробка комплексної системи епідеміологічного нагляду за кампілобактеріозною інфекцією, що грунтується на епідеміологічному, мікробіологічному, епізоотологічному, екологічному, серологічному і молекулярно-генетичному моніторингах.

Матеріали і методи. Проведено бактеріологічне дослідження з метою виявлення бактерій роду *Campylobacter* матеріалу від 3616 хворих на ГКІ, 1569 проб від тварин, птахів та об'єктів навколишнього середовища, в тому числі від свиней – 78, великої рогатої худоби – 75, курей – 208, води водойм – 90, стічних вод м'ясо-птахопереробних підприємств – 136. Для вивчення шляхів і факторів передачі кампілобактеріозу досліджено 38 проб м'ясо-кісткового борошна, 30 печінки і жовчного міхура, 35 яєчного порошку, 35 курячого посліду, 332 змивів з обладнання м'ясо-птахопереробних підприємств. Матеріал для бактеріологічного дослідження від хворих на ГКІ (випорожнення) та від тварин, птахів (вміст кишечника) поміщали у середовище для контролю стерильності (pH = 10), яке використовували як транспортне, у співвідношенні 1 : 5. Для виділення кампілобактерій проводили посів 0,1 мл суспензії матеріалу в транспортному середовищі на дві чашки залізо-еритрит-кров'яного агару (ЗЕКА) з аеротолерантними домішками та антибактеріальним суплементом. Посіви інкубували у мікроаерофільних умовах при 42 °С у мікроанаеростаті за допомогою газогенеруючих пакетів «Кампілогаз» («Синтез», Україна). Культивували протягом 48 год з оглядом чашок через кожні 24 год. Змиви відбирали з поверхні 100 см^2 ватними тампонами, змо-

© Д. Л. Кирик, 2017

ченими селективним збагаченим середовищем на основі м'ясо-пептонного бульйону з додаванням дефібринованої та лізованої баранячої крові (5 %), а також аеротолерантних домішок і суміші антибіотиків. У цьому середовищі змиви транспортували до лабораторії, в якій їх інкубували в мікроаерофільних умовах при 42 °С протягом 48 год. Потім проводили висів із збагачувального середовища на щільне поживне. Воду з відкритих водойм або стічні води досліджували методом фільтрів. Ідентифікацію виділених культур кампілобактерій проводили з використанням таких тестів: характеру забарвлення за Грамом, рухливості у темному полі, продукування оксидази та каталази, гідролізу гіпурату, чутливості до налідиксової кислоти, здатності росту на середовищі Ресселя при 37 °С в аеробних умовах. Визначено видову, серо-біоварову належність 387 штамів кампілобактерій, виділених з різних джерел [4]. Для геноідентифікації бактерій роду Campylobacter використано метод цілеспрямованої ампліфікації ДНК – полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР). Праймери для специфічної детекції вибрано з послідовності REP. Продукти реакції проаналізовано методом електрофорезу в 1,2 % агарозному гелі [5].Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали методами варіаційної статистики після створення бази даних в Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення. Для об'єктивної оцінки питомої ваги кампілобактеріозу у структурі ГКІ в Києві проведено вибіркове дослідження протягом всіх сезонів року на єдиній методологічній основі: обстежено репрезентативну групу хворих на ГКІ різних вікових груп, застосовано методику випадкової вибірки та уніфікований бактеріологічний метод виділення збудника, досліджено матеріал від хворих «з єдиної проби» одними й тими спеціалістами на одній лабораторній базі. Це дозволило уніфікувати проведені дослідження та облік їх результатів. Клініко-епідеміологічні дані підтверджено бактеріологічним виділенням збудника, результатами імунодіагностики та ефективністю проведеної хіміотерапії (табл. 1).

Таблиця 1. **Розподіл хворих на кампілобактеріоз за віковими групами**

Показник	Вікова група, роки								
	До 1	1–2	3–4	5–6	7–14	15–20	21–39	40 і старше	Всього
Кількість обстежених хворих на ГКІ	505	501	493	499	482	380	367	389	3616
Кількість хворих на кампілобактеріоз	20	17	15	12	8	6	8	12	98
Питома вага хворих у структурі ГКІ, % ± *m*	4,0 ± 0,9	3,4 ± 0,8	3,0 ± 0,8	2,4 ± 0,7	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,6	2,2 ± 0,6	3,1 ± 0,9	2,7 ± 0,3

Питома вага кампілобактеріозу у структурі ГКІ в Києві становила 2,7 % і коливалась від 1,6 % у віковій групі 15–20 років до 4 % у дітей до першого року життя. Рівень імунодіагностичного підтвердження захворюваності на кампілобактеріоз становив від 88,5 % у хворих першого року життя до 95 % у дорослих – (21–39 років). У цілому чутливість методу імунодіагностики у хворих на кампілобактеріоз була 90,7 %, що повністю відповідало вимогам до еритроцитарних кампілобактеріозних діагностикумів [1].

Значну увагу при проведенні епідеміологічного нагляду за кампілобактеріозом приділяли вивченню потенційних резервуарів бактерій роду *Campylobacter* серед сільськогосподарських тварин і птахів (епізоотологічний моніторинг). Кампілобактерії виділено з вмісту кишечника курей у 33,7 %, свиней – у 20,5 % і великої рогатої худоби – у 13,3 % з кількості досліджених проб, відібраних на м'ясоптахопереробних підприємствах.

Крім вмісту кишечника курей, кампілобактерії виділено на птахофабриці з проб печінки (36 %) і жовчного міхура (25 %), в яких природно створені сприятливі умови для накопичення і розмноження збудників. Можливим джерелом

інфікування курей є сухий корм на основі м'ясо-кісткового борошна – контамінація кормів кампілобактеріями була 22,2 %.

Для виявлення зв'язку епідемічного і епізоотичного процесів кампілобактеріозу проаналізовано сезонність висіву кампілобактерій від курей. Період першого сезонного росту встановлено в січні–лютому, другого – у травні, що передує весняно-літньому підвищенню рівня захворюваності на кампілобактеріоз серед людей. Із загальної кількості виявлених хворих – осіб, які захворіли на кампілобактеріоз у період сезонного підвищення, становила 71,5 %. Зимовий ріст висіву кампілобактерій від курей був пов'язаний із зміною раціону харчування, а весняний – із збільшенням поголів'я.

Санітарно-ветеринарний контроль не забезпечує повного виявлення носійства кампілобактерій серед сільськогосподарських тварин і птахів та контамінацію ними продуктів забою. Це підтверджено результатами виявлення збудників на обладнанні переробних підприємств, у стічних водах, а також у готовій продукції. При обробці курей на Київській птахофабриці під час технологіччного процесу контамінація тушок кампілобактеріями практично не змінювалась – від 18,2 % на початку до 20 % на кінцевій стадії. Факторами, що спричинили додаткове інфікування тушок, були високий рівень забруднення кампілобактеріями технологічного обладнання та рук персоналу (7,1 та 13,3 % відповідно). Нами також проведено бактеріологічне дослідження проб яєчного порошку як потенційного фактора поширення кампілобактеріозу. При цьому кампілобактерії виділено в 8,6 % досліджених проб. Також збудники кампілобактеріозу виявлено у 8 (21,1 %) пробах м'ясо-кісткового борошна, виробленого на птахофабриці і направленого для виготовлення комбікормів. Значний інтерес для вивчення потенційних шляхів поширення кампілобактеріозу становлять результати виділення кампілобактерій з проб курячого посліду, який можна застосовувати у сільському господарстві як добриво, – кампілобактерії виявлено у 20 % досліджених проб.

Враховуючи потенційну роль великої рогатої худоби як резервуару кампілобактеріозу, ми провели бактеріологічне дослідження змивів з технологічного обладнання і рук персоналу на наявність кампілобактерій на Київському м'ясокомбінаті. Встановлено, що у змивах з технологічного обладнання та рук персоналу забійного цеху кампілобактерії виділено у 11,1 та 14,3 % всіх досліджених проб, а в кишковому цеху – у 5,7 та 12,5 % відповідно. Контамінація кампілобактеріями готової продукції м'ясокомбінату становила 5,5–6,7 %.

Під час дослідження оцінювали епідемічне значення різних об'єктів навколишнього середовища у передачі збудників кампілобактеріозу. При дослідженні проб стічних вод птахофабрики кампілобактерії виділено у 20 (35,7 %) з 56 проб, а м'ясокомбінату – у 12 (20 %) з 60. Бактеріологічне дослідження проб водойм показало значне поширення кампілобактерій у природі. Серед проб з водойм, в які частково потрапляли стічні води м'ясо-птахопереробних підприємств, кампілобактерії виявлено в 12,5 %. Таким чином, проведені дослідження свідчать, що птахофабрика та м'ясокомбінат є місцем накопичування та поширення кампілобактерій в об'єктах навколишнього середовища. Зоонозна природа кампілобактеріозу спричинює її значне поширення серед працівників тваринницьких комплексів та м'ясо-птахопереробних підприємств [2].

Для визначення особливостей епізоотолого-епідемічного процесу кампілобактеріозу в Україні нами здійснено епідеміологічне маркування штамів кампілобактерій різного походження: проаналізовано розподіл за видами, серо- і біоварами. Переважну більшість всіх виділених штамів кампілобактерій типували як *C. jejuni* (88 %). Відмічено перевагу виду *C. coli* – 61,8 % виділених від свиней. Домінуючим в Україні є серовар LI032 і біовар I. Їхня питома вага серед штамів, виділених від хворих на кампілобактеріоз і курей,становила 32,7 і 57,5 % та 54,8 і 62,4 % відповідно. Значна кількість нетипованих штамів (31,5 %) зумовлює доцільність розробки вітчизняної схеми типування.

Підтвердженням стійкого взаємозв'язку епізоотолого-епідемічного процесу були результати епідеміологічного маркування штамів кампілобактерій, виділених

з різних джерел, на основі ПЛР. Нами на основі методу цілеспрямованої ампліфікації ДНК розроблена система геноідентифікації бактерій роду *Campylobacter* з використанням REP-нуклеотидної послідовності. Досліджені штами виду *C. jejuni* характеризувались єдиним мажорним продуктом 600 нуклеотидних пар (н. п.). Наявність мажорного ПЛР-продукту розміром 1200 н.п. було більш характерним для видів *C. coli* і *C. laridis*. Відмічено відмінності в штамах *C. jejuni* серовару LIO32 за мінорним фрагментом, що дозволило виділити п'ять груп ПЛР-типів (табл. 2).

Таблиця 2. **Продукти REP-ПЛР аналізу серовару LIO32 *C. jejuni***

Фрагмент	Довжина ПЛР-фрагмента (штами *C. jejuni* серовару LIO32)										
	355	356	673	677	378	377	375	379	381	382	383
Мажорний	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600
Субмажорний					1400	1400	1400				
								1300			
								1200	900		
								500	800		
									500		
Мінорні					1600	1600	1600	1600	1600		
	1500	1500						1500	1500	1500	1500
	1400	1400	1400	1400						1400	1400
	1300	1300	900	900	1300	1300	1300			1300	1300
	700	700	800	800	900	900	900	850	850	800	800
	500	500	500	500	800	800	800				
	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250

Перший штам містив мінорні фрагменти (н. п.): 1500; 1400; 1300; 700; 500; 250; другий – 1400; 900; 800; 500; 250; третій – 1600; 1300; 900; 800; 250; четвертий – 1600; 1500; 850; 250; п'ятий – 1500; 1400; 1300; 800; 250. Встановлені тонкі генетичні відмінності всередині серовару використано для визначення джерела інфекції при епідеміологічному аналізі. Клінічні штами і штами, виділені від курей, віднесено до одних ПЛР- генотипів.

Висновки. Проведені дослідження науково обгрунтовують основні принципи системного епідеміологічного нагляду за кампілобактеріозом, що включає епідеміологічний, епізоотологічний, екологічний, мікробіологічний, серологічний і молекулярно-генетичний моніторинг, а також розробку на цій основі ефективних профілактичних і протиепідемічних заходів.

Список літератури

1. *Кирик Д. Л.* Клініко-епідеміологічні особливості кампілобактеріозу в Україні // Укр. мед. часопис. – 2013. – Вип. 95, № 3. – С. 162–164.
2. *Кирик Д. Л.* Характеристика епідемічного процесу кампілобактеріозу та епідеміологічне маркування штамів кампілобактерій різного походження // Там само. – 2012. – Вип. 89, № 3. – С. 100–103.
3. *Леженко Г. О., Усачова О. В., Пахольчук Т. М.* та ін. Кампілобактеріоз у дітей: сучасні уявлення про етіопатогенез, клінічну картину, можливості діагностики, підходи до лікування // Дитячий лікар. – 2013. – Вип. 27, № 6. –С. 33–38.
4. *Чайка Н. А., Хазенсон Л. Б., Бутцлер Ж. П.* Кампилобактериоз. – Л.: Медицина, 1988. – 352 с.
5. *Kyryk D.* Some aspects of molecular epidemiology of campylobacteriosis in Ukraine // Abstract book of the 24-th annual meeting of the European society of clinical microbiology and infectious diseases(Barcelona,Spain,May 10-13,2014). – Barcelona: ECCMID № -0481 [Електронний ресурс]. Режим доступу:http://eccmid.org/barcelona 2014.
6. *The European* Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2014 // EFSA. – 2015. – Vol. 4329, N 12. – 191 p.

ОРГАНИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА КАМПИЛОБАКТЕРИОЗОМ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Д. Л. Кирик (Киев)

Приведены данные о научном обосновании системы комплексного эпидемиологического надзора за кампилобактериозом в современных условиях. Осуществлён мониторинг заболеваемости лиц кампилобактериозом разных возрастных групп, бактериологически исследованы пробы от сельскохозяйственных животных, птиц и объектов окружающей среды. Эпидемиологическое маркирование штаммов базировалось на определении вида, серо-биоваровой принадлежности, а также геноидентификации. Комплексный эпидемиологический надзор за кампилобактериозом включает эпидемиологический, эпизоотологический, экологический, микробиологический, серологический и молекулярно-генетический мониторинг, а также разработку эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: кампилобактериоз, эпидемиологический надзор, экология возбудителя, типирование, геноидентификация.

ORGANIZATION OF THE COMPREHENSIVE EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF CAMPYLOBACTERIOSIS IN MODERN CONDITIONS

D. L. Kyryk (Kyiv, Ukraine)

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The article presents information on the scientific substantiation of a system of integrated epidemiological surveillance of campylobacteriosis in modern conditions. The monitoring of the incidence of campylobacteriosis people of different age group has been provided, samples from farm animals, birds and the environment has been bacteriologically investigated. Epidemiological marking of strains was based on the definition of sero-biovars and genoidentification. Integrated epidemiological surveillance of campylobacteriosis includes epidemiological, epizootiological, environmental, microbiological, serological and molecular-genetic monitoring, as well as the development of effectiv preventive and antiepidemic measures.

Key words: campylobacteriosis, epidemiological surveillance, pathogen ecology, typing, genoidentification.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.36–002–06 Надійшла 27.02.2016

О. О. ГУЦАЛЕНКО[1], І. П. КАТЕРЕНЧУК[1], В. П. БАШТАН[2], О. В. МОХНАЧОВ[1], Л. М. САЛО[3], В. В. ТОМЕНКО[3], О. В. МАНОЙЛО[3], О. Є. МУКОВОЗ[2], В. І. МІСЮТІНА[3], А. М. ДЗЮБА[3], В. П. ФАЛЬКО[3] (Полтава)

КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОЇ HCV-ІНФЕКЦІЇ У ХВОРОЇ З ПОЄДНАНОЮ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

[1]Кафедра внутрішньої медицини 2 з професійними хворобами (зав. – проф. І. П. Катеренчук); [2]Кафедра онкології та радіології з радіаційною медициною (зав. – В. П. Баштан) ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»; [3]5-та міська клінічна лікарня <gutsalenko.olga@gmail.com>

У статті описано випадок клінічного спостереження, що свідчить про можливість розвитку широкого спектра мультисистемних позапечінкових проявів при хронічній HCV-інфекції у вигляді кріоглобулінемічного васкуліту (з ураженням шкіри, м'язів, суглобів,

© О. О. Гуцаленко, І. П. Катеренчук, В. П. Баштан, О. В. Мохначов, Л. М. Сало, В. В. Томенко, О. В. Манойло, О. Є. Муковоз, В. І. Місютіна, А. М. Дзюба, В. П. Фалько, 2016

периферичних нервів, органів травлення), гематологічних синдромів (анемія у поєднанні з патологічною проліферацією В-лімфоцитів, дисмієлопоезом) при низькій активності запального процесу в печінці. Коморбідна патологія у хворої (Ca colli uteri, $T_{in\ situ}$ та сечокам'яна хвороба з вторинно-хронічним пієлонефритом, маніфестація яких збіглася у часі з діагностикою анемії) тривалий час маскувала основне захворювання, що і зумовило складність своєчасної етіологічної верифікації.

Ключові слова: хронічна HCV-інфекція, позапечінкові прояви, коморбідна патологія.

Хронічний вірусний гепатит (ХВГ) В і С має широкий спектр позапечінкових (системних) проявів, що ускладнює їх діагностику та може загальмувати своєчасне призначення відповідного лікування [12]. З моменту відкриття вірусу гепатиту С (1989) та проведення численних досліджень характер системності ХВГ В і С (як печінкова, так і позапечінкова патологія) не викликає сумнівів, що дозволило розглядати їх не тільки як захворювання печінки, а і як хронічну генералізовану інфекцію [2, 11].

Серед гепатотропних вірусів HCV-інфекція посідає важливе місце не тільки за поширенням у світі та роллю у розвитку хронічних захворювань печінки, але і за значенням у розвитку позапечінкових уражень [6]. Якщо при хронічній HBV-інфекції позапечінкові прояви спостерігають в 10–20 % випадків, то при хронічній HCV-інфекції – в 22,2–50 % [1, 6, 8, 10].

Серед різноманітних позапечінкових проявів (різноманітність нозології), що нерідко мають місце як самостійні захворювання, спостерігають як клінічно латентні, так і дуже яскраві, які часто є провідними в клінічній картині хвороби і навіть можуть визначати прогноз і наслідки основного процесу [2, 7, 11].

В сучасних умовах до лікарів щодня звертаються пацієнти з декількома захворюваннями, які у вітчизняній літературі описують як конкуруючі, сумісні, комбіновані, поєднані, фонові, супутні. У зарубіжній науковій літературі частіше використовують терміни «коморбідні» стани, або ко-захворювання, «коморбідний» статус, «коморбідність», «поліморбідність», «мультиморбідність», «поліпатія» [4]. З клінічної точки зору коморбідна патологія обтяжує перебіг основного захворювання, призводить до змін звичної клінічної картини, стає причиною розвитку летального наслідку. З економічної точки зору поліморбідність збільшує витрати на діагностику і лікування хвороб. Саме тому проблема коморбідності є однією з найбільш актуальних в умовах реальної клінічної практики [4].

Системні прояви ХВГ В і С маловідомі не лише широкому колу терапевтів і сімейних лікарів, але і вузьким спеціалістам (гастроентеролог, гематолог, ревматолог, дерматолог, невролог та ін.). Важливе діагностичне значення має їх виражений клінічний поліморфізм [1, 2, 6–12]. Нерідко позапечінкові прояви «маскуються» під інші хвороби, які за тяжкістю перебігу мають перевагу перед ураженням печінки, що зазвичай ускладнює своєчасну етіологічну верифікацію. Результати адекватного лікування таких хворих безпосередньо залежать від своєчасної діагностики основної хвороби.

Саме поліморфізм клінічної картини позапечінкових системних проявів хронічної HCV-інфекції отримали підтвердження у власному клінічному спостереженні, в якому виявлені HCV-асоційовані мультисистемні синдроми. Вперше виявлену анемію в дебюті двох незалежних супутніх захворювань, що збіглися у часі їх перебігу, тривалий час пов'язували саме з цими хворобами, кожна з яких могла стати причиною її виникнення. Як з'ясувалося пізніше, розвиток анемії був позапечінковою маніфестацією хронічної HCV-інфекції, що узгоджується з даними літератури [9], у хворої з коморбідною патологією. Отже, поєднаний перебіг двох незалежних, різних за етіологією і патогенезом коморбідних станів (діагностовані Ca colli uteri, $T_{in\ situ}$ та сечокам'яна хвороба – СКХ з вторинно-хронічним пієлонефритом) і хибне трактування анемії тривалий час маскували основне захворювання, що і зумовило складність своєчасної етіологічної верифікації та прогресуючий перебіг хвороби.

Вважаємо за доцільне навести власний складний клінічний випадок.

Хвора Б., 58 років, 17.04.2015 р. направлена на госпіталізацію до терапевтичного відділення (т/в) 5-ї міської клінічної лікарні (МКЛ) після консультації провідних обласних спеціалістів. Цього дня вона виписана з неврологічного відділення (н/в) міської лікарні. При госпіталізації *скаржилась* на виражену загальну слабість, висипання на тілі, отерплість рук та ніг (більше зліва), слабість у них, біль у нозі, неможливість сидіти (через біль в спині) та самостійно рухатися.

Діагноз при госпіталізації: *паранеопластичний васкуліт? Паранеопластичний гіперкоагуляційний синдром на фоні Ca colli uteri, метастази (Mts) в печінку (?). Не виключено Mts в L_V–S_I (?). Хронічна анемія середнього ступеня тяжкості.*

Вторинна полірадикулонейропатія з вираженим нижнім дистальним парапарезом (більше зліва), легким парезом лівої руки, вегетативно-больовим синдромом на фоні соматичної патології (можливо паранеопластичного генезу).

Анамнез захворювання. Вважає себе хворою із серпня 2014 р., коли під час обстеження і лікування в урологічному відділенні (у/в) обласної клінічної лікарні (ОКЛ) з приводу ниркової коліки вперше виявлено низький рівень гемоглобіну (Hb). У післяопераційному періоді знаходилася на «Д» обліку в уролога поліклініки, за рекомендацією якого з приводу постійної анемії (Hb – 85–72 г/л) оглянута сімейним лікарем і госпіталізована для обстеження до т/в 5-ї МКЛ (09–24.10.2014 р.). При госпіталізації скаржилась на виражену слабість, серцебиття, головний біль, задишку, отерплість ніг. Діагноз при виписці: *анемія змішаного генезу середнього ступеня тяжкості. Хронічний пієлонефрит, стадія нестійкої ремісії. Гідронефроз зліва, I стадія. СКХ. Стан після пієлолітотомії зліва (07.08.2014 р.).* Проведено лікування: сорбіфер дурулес, фолієва кислота, предуктал MR, тіотриазолін в/м; в/в: глюкоза 40 % + аскорбінова кислота, корглікон, метамакс.

У січні–лютому 2015 р. (на вимогу пацієнтки) за направленням обласного гематолога проходила ретельне обстеження в ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Діагноз при направленні: *вторинний паранеопластичний гіперкоагуляційний синдром. Вторинна нормохромна анемія середнього ступеня тяжкості на фоні раку шийки матки.* За результатами обстеження ознак захворювання системи крові не виявлено. Рекомендовано спостереження гематолога за місцем проживання.

Самопочуття хворої різко погіршилося 07.04.2015 р., коли зранку з'явилися слабість та отерплість лівої ноги, у зв'язку з чим не змогла стати на ноги, затерплість лівої руки та виражений біль у попереково-крижовому відділі хребта. Ургентно госпіталізована до н/в 1-ї МКЛ. За час перебування в стаціонарі (07–17.04.2015 р.) оглянута терапевтом, міськими ревматологом і гематологом, гінекологом, онкогінекологом, травматологом, доцентами кафедри неврології. Клінічний діагноз: *кріоглобулінемічний васкуліт з ураженням шкіри (пухирці), суглобів (артропатія). Ca in situ colli uteri. Хронічна анемія середнього ступеня тяжкості. Вторинна полірадикулонейропатія з нижнім дистальним парапарезом (більше зліва), легким парезом лівої руки, вегетативно-больовим синдромом на фоні соматичної патології. Вторинна аксональна мотосенсорна полінейропатія верхніх та нижніх кінцівок.* Лікування: наклофен, пентоксифілін, лірика, дексаметазон – 12 мг в/в, омез. В день виписки (17.04.2015 р.) хвора в ОКЛ здала загальноклінічний аналіз крові (ЗАК), оглянута обласними спеціалістами і о 20.00 за направленням ОКЛ госпіталізована до т/в 5-ї МКЛ.

Огляд обласного гематолога. Діагноз: *Паранеопластичний васкуліт? Паранеопластичний гіперкоагуляційний синдром на фоні Ca colli uteri, Mts в печінку (?).* Рекомендовано: консультація ревматолога, онкогінеколога; КТ органів грудної порожнини (ОГП) і органів черевної порожнини (ОЧП).

Огляд обласного ревматолога. Діагноз: *відсутність даних про кріоглобулінемічний васкуліт. Не виключено Mts в L_V–S_I (?).* Рекомендовано: огляд невролога, онкогінеколога; аналіз крові на ВІЛ !!!; КТ органів малого таза (ОМТ); рентгенограма L_V–S_I прицільно. Хвору слід дообстежити в т/в МКЛ.

Огляд невролога ОКП. Діагноз: відповідає супутньому діагнозу при госпіталізації до т/в МКЛ 17.04.2015 р. Рекомендовано: лірика 75 мг 2 рази на добу тривалий час; дообстеження в обласному клінічному онкологічному диспансері (ОКОД).

Анамнез життя. 1988 р. – хвороба Боткіна. Алергологічний анамнез не обтяжений. Шкідливі звички заперечує. Знаходиться на «Д» обліку гінеколога ОКОД з 07.2014 р. і уролога поліклініки – з 08.2014 р.

Хронологія катамнезу коморбідності (онкопатологія і патологія нирок). У серпні 2014 р. вперше діагностована анемія (на фоні маніфестації двох незалежних коморбідних станів, *що збіглися у часі), яку тривалий час пов'язували саме із супутніми захворюваннями.*

21.07.2014 р. хвору Б., 57 років, гінекологом поліклініки із скаргами на мізерні кров'яні виділення із статевих шляхів направлено на консультацію до ОКОД, встановлено попередній діагноз: Susp. Ca colli uteri (ендофітна форма). Рекомендовано дообстеження.

22.07. – УЗД ОЧП: *камінь лівої нирки (у верхній чашечці конкремент 1,1 см в діаметрі).* З 23.07. по 01.08. 2014 р. – стаціонарне обстеження в гінекологічному відділенні (г/в) ОКОД. Клінічний діагноз: *дисплазія шийки матки, клінічна група 0.* Взята на «Д» облік.

У серпні 2014 р. (06.08–13.08) – лікування в у/в ОКЛ з приводу: СКХ. Ниркова коліка. Операція 07.08.2014 р.: пієлолітотомія зліва (детальний опис нижче). Повторне стаціонарне лікування в у/в ОКЛ з 10.09 по 18.09.2014 р.

Повторна госпіталізація до г/в ОКОД: 18.11–21.11.2014 р. Встановлено діагноз: *Ca in situ colli uteri. Анемія.* Внаслідок посилення зсідання крові (через відсутність можливості забору крові на дослідження) хворій неможливо призначити інфузійну терапію. Рекомендовано: уточнення діагнозу в гематологічному відділенні ОКЛ або у Києві. У подальшому будуть вирішені питання щодо обсягу хірургічного лікування патології статевих органів. Третя госпіталізація до г/в ОКОД: 03.03–06.03.2015 р. Клінічний діагноз: *Ca colli uteri,* $T_{in\ situ}$*, клінічна група III.*

З 06.08 по 13.08.2014 р. стаціонарне обстеження та лікування в у/в ОКЛ з приводу скарг на періодичний приступоподібний біль в лівій поперековій ділянці. Результати обстеження: ЗАК: еритроцити (ер.) – ↓2,84 · 10^{12} в 1 л, Hb – ↓86 г/л; лейкоцити (л.) – 5 · 10^9 в 1 л; тромбоцити (тр.) – 166 · 10^9 в 1 л, формула крові без змін, ШОЕ – ↑47 мм/год. Загальний аналіз сечі (ЗАС): білок – ↑0,489 г/л, лейкоцити (лейк.) – на 1/3 в полі зору (п/з), еритроцити (ер.) незмінені – 40–50 в п/з. Біохімічний аналіз крові (БАК): без відхилень від норми. Оглядова та екскреторна урографія: на оглядовій урограмі визначається тінь конкременту 3 × 1,5 см у верхній третині лівого сечоводу. На серії екскреторних урограм: гідронефротична трансформація лівої нирки. Справа – без особливостей. Рентгенографія органів грудної клітки: без патологічних змін. Проведено операцію пієлолітотомії зліва з ендопієловезикальним стентуванням. Клінічний діагноз: *СКХ. Коралоподібний камінь лівої нирки. Гідронефроз зліва, II стадія. Ниркова коліка. Пієлолітотомія зліва з ендопієловезикальним стентуванням (07.08.2014 р.).*

Дані динамічного контролю показників загального аналізу крові під час «Д» нагляду уролога

Дата	Ер., · 10^{12} в 1 л	Hb г/л	КП	Тр., · 10^9 в 1 л	Л., · 10^9 в 1 л	Морфологія лейкоцитів, %					ШОЕ, мм/год
						е.	п/я.	с/я	лімф.	м.	
21.08	2,93	**85**	0,87	226	8,8	2	8	53	32	5	3
29.08	2,83	**82**	0,87	394	6,9	1	5	49	42	3	10
26.09	2,61	**83**	0,95	243	19,4	–	5	61	33	1	7
07.10	2,38	**72**	0,91	354	39,3	2	9	58	29	2	11

При повторній госпіталізації до у/в ОКЛ (10.09–18.09.2014р.): скарги на підвищення температури тіла до 37,2–38,5 °С, біль у лівій поперековій ділянці, загальну слабість. Погіршення самопочуття протягом останньої доби.

Показники загального аналізу крові

Дата	Ер., · 10^{12} в 1 л	Hb, г/л	КП	Тр., · 10^9 в 1 л	Л., · 10^9 в 1 л	Морфологія лейкоцитів, %						ШОЕ мм/год
						е.	б.	п/я.	с/я	лімф.	м.	
10.09	2,65	**74**	0,92	367	4,8	0	1	3	68	27	1	12
12.09	2,54	**68**	0,93	248	4,7	1	0	5	75	15	4	5
15.09	2,43	**66**	0,86	439	6,3	3	0	5	55	29	8	11

ЗАС: білок – сліди, лейк. – на 2/3 в п/з, бактерій – велика кількість. УЗД нирок: ознаки пієлонефриту, гідронефрозу зліва. БАК і коагулограма – без змін. Клінічний діагноз: *хронічний пієлонефрит, стадія загострення; гідронефроз зліва, I стадія; СКХ; стан після пієлолітотомії зліва (07.08.2014 р.).*

Об'єктивно: загальний стан середнього ступеня тяжкості, смаглявість шкіри із сітчастим малюнком на ногах (ліведо), гіперпігментація шкіри. На обличчі та в ділянці «декольте» множинні телеангіектазії, яскраві судинні зірочки. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Суглоби не змінені. Набряки відсутні. Органи дихання – без змін. Серцева діяльність нормальна, тони ослаблені, систолічний шум на верхівці. Артеріальний тиск (АТ) – 160/100 мм рт. ст., пульс – 80 уд./хв, симетричний, слабого наповнення. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка на 3–4 см нижче ділянки реберної дуги, край щільний. Селезінка не пальпується.

Результати амбулаторного та стаціонарного обстежень хворої в лікувальних установах Полтави та Києва (хронологія збережена). ФГДС від 14.09.2014 р. в ОКОД. Висновок: хронічний гастрит. Лабораторне дослідження крові (02.10.2014 р.): залізо сироватки – 14,08 мкмоль/л (норма 11,5–25 мкмоль/л); ЗЗЗС (загальна залізозв'язувальна здатність сироватки крові) – 60 мкмоль/л (норма 30,6–84,6 мкмоль/л); ЛЗЗС – (латентна залізозв'язувальна здатність сироватки крові) – 45,9 мкмоль/л (норма – менше 47 мкмоль/л); коефіцієнт насичення трансферину залізом – 23,4 % (норма 16–50 %). Феритин сироватки крові – 99 мкг/л (норма 10–150 мкг/л). Примітка. Високе гематокритне число. Підвищена в'язкість крові. Результати обстеження в т/в 5-ї МКЛ (жовтень 2014 р.).

Загальний аналіз крові

Дата	Ер., $\cdot 10^{12}$ в 1 л	Hb, г/л	КП	Тр., $\cdot 10^9$ в 1 л	Л., $\cdot 10^9$ в 1 л	Морфологія лейкоцитів, %						ШОЕ, мм/год
						е.	б.	п/я.	с/я	лімф.	м.	
10.10.	3,3	**95**	0,86	–	9,4	1	0	2	76	19	2	21
17.10.	2,6	**73**	0,84	**670**	9,6	4	1	3	74	17	1	5
24.10.	3,2	**92**	0,86	**710**	5,1	6	1	2	70	16	5	3

ЗАС: каламутна, білок – ↑0,183 г/л, лейк. – на все п/з, ер. – незмінені 2–3 в п/з. БАК: білірубін –↑32 мкмоль/л (прямий –↑12; непрямий –↑20); холестерин –↑5,9 ммоль/л; аланінамінотрансфераза (АлАТ) – 45 МО/л, аспартатамінотрансфераза (АсАТ) – 15 МО/л; С-реактивний протеїн (СРП) – ↑4 мм (в нормі негативний); ревматоїдний фактор – позитивний. УЗД ОЧП (10.10.2014 р.): ознаки хронічного холециститу, панкреатиту; біліарної дискінезії за гіпокінетичним типом; подвоєння чашково-мискового комплексу лівої нирки з гідроуретеронефрозом, I стадія; сольового діатезу. 17.10.2014 р. оглянута міським гематологом. Діагноз: *анемія хронічного захворювання середнього ступеня тяжкості*. ФКС (27.11.2014 р.): органічної патології не виявлено.

Результати обстеження в ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»: ЗАК (19.01.2015 р.): ер. – ↓3,46 $\cdot 10^{12}$ в 1 л; Hb – ↓99 г/л; КП – 0,9; ретикулоцити – ↑28 ‰; тр. – ↑491 $\cdot 10^9$ в 1 л; л. – 7,4 $\cdot 10^9$ в 1 л; лейкоформула без змін; ШОЕ – 8 мм/год. Час зсідання крові: початок – 5 хв 15 с, кінець – 6 хв 15 с. ЗАК (26.01.2015 р., автоматизований): Ер. – ↓2,88 $\cdot 10^{12}$ в 1 л; Hb – ↓79 г/л; Л. – 5,9 $\cdot 10^9$ в 1 л; Тр. – 220 $\cdot 10^9$ в 1 л; 20.01.2015 р.: пряма і непряма проби Кумбса – негативні.

Клініка хірургічної гематології та гемостазіології (20.01.2015 р.): дослідження системи гемостазу провести неможливо, оскільки після центрифугування крові плазми практично немає. Тривалість кровотечі – 7 хв, що може свідчити про якісну неповноцінність тромбоцитів. Рекомендовано: повторне обстеження після нормалізації показників периферичної крові (ПК).

Проведена стернальна пункція (26.01.2015 р.). Результати мієлограми: бласти – 1 % (норма 0,1–1,1 %); мієлоцити – ↑17,5 % (норма 7–12,2 %); метамієлоцити – ↓3,5 % (норма 8–15 %); паличкоядерні – ↓9 % (норма 12,8–23,7 %); сегментоядерні – ↑31 % (норма 13,1–24,1 %); еозинофіли – 2 %; базофіли – 0,5 %; моноцити – ↑5,5 % (норма 0,7–3,1 %); лімфоцити – ↑16,5 % (норма 4,3–13,7 %); нормоцити: базофільні – ↓1 % (норма 1,4–4,6 %); поліхроматофільні – ↓7 % (норма 8,9–16,9 %); оксифільні – 5,5 % (норма 0,8–5,6 %). Лейкоеритробластичне співвідношення ↑6,4 (норма 2,1–4,5); Індекс дозрівання еритрокаріоцитів – 0,9, нейтрофільних гранулоцитів – 0,5. *Висновок*. Клітинність кісткового мозку (КМ) різко знижена. Помірний дисмієлопоез. Еритрон за нормоцитарним типом кровотворення. Мегакаріоцитарний паросток звужений, мікроформи.

Консультативне дослідження мазків ПК та КМ в Інституті експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є.Кавецького НАН України (29.01.2015 р.). Відділ імуноцитохімії та онкогематології. Результати морфологічного дослідження: в ПК – анемія, еритроцити у вигляді «монетних стовпчиків». Лейкоцити – 7,4 $\cdot 10^9$ в 1 л. В лейкограмі лімфоцитів 23 %. В КМ груднини клітинність знижена (не виключено фіброз та склеротичні зміни). Визначається 30 % клітин типу малих лімфоцитів. *Висновок*. В КМ – 30 % малих лімфоцитів. Підозра на В-лімфопроліферативний процес. В мазку КМ серед лімфоцитів Т-лімфоцитів $CD3^+$ – 60 %; В-лімфоцитів $CD19^+$ – 40 %.

Проведена трепанобіопсія (02.02.2015 р.). Результати дослідження: трепанобіоптат КМ клубової кістки розміром 1,9 × 0,2 см. Мікроскопія: КМ характеризується подвійною морфологічною картиною: більша частина кістковомозкових порожнин містить жировий КМ з поодинокими гемопоетичними клітинами; деякі порожнини більш активного гемопоезу з превалюванням клітин еритроїдного ряду. Мегакаріоцити і Mts – не виявлено.

Консультативний висновок завідувача відділення захворювань системи крові Інституту гематології та трансфузіології АМН України (11.02.2015 р.): результати проведеного цитологічного, цитохімічного, гістологічного, імунологічного досліджень КМ не дають підстав діагностувати захворювання системи крові. Рекомендовано: спостереження онколога, гематолога – для корекції рівня Hb.

Обстеження в н/в і т/в міської лікарні (квітень 2015 р.): неврологічний статус: симптом Горнера зліва, фотореакції зіниць жваві. Ністагм дрібнорозмашистий. Парез конвергенції. М'язова сила знижена у лівій руці до 1 бала, у лівій нозі – до 2 балів, у правій – 2,5 бала. Рефлекси з рук D < S, черевні – abs, колінні, ахіллові зліва відсутні. Симптом Бабинського (+) dextra. Поліневритичний тип порушення чутливості. Виражений вегетативно-больовий синдром. Дистальний гіпергідроз, дистальна гіпотермія у кінцівках. Менінгеальних знаків немає.

ЗАК – без змін. ЗАС: каламутна, питома вага – 1011, лейк. – 10–12 в п/з, циліндри – 4 в п/з. Коагулограма – згусток.

УЗД магістральних судин нижніх кінцівок: ознаки облітеруючого атеросклерозу судин лівої нижньої кінцівки без ознак порушення гемодинаміки.

МРТ попереково-крижового відділу хребта (09.04.2015 р.): ознаки остеохондрозу і протрузії міжхребцевих дисків попереково-крижового відділу хребта; інтракорпоральних вузлів (гриж) Шморля Th_{XII}, $L_{I–V}$, S_I; деформуючого спондилоартрозу і спондильозу попереково-крижового відділу хребта; остеопорозу; гемангіом L_I, L_{III}, L_V; кіст Тарлова; деформуючого артрозу крижово-клубового зчленування; С-подібного сколіозу вліво I ступеня.

ЗАК в ОКЛ (17.04.2015 р.): ер. – ↓3,19 · 10^{12} в 1 л; Hb – ↓85 г/л; гематокрит – ↓26,9 %; л. – 6,8 · 10^9 в 1 л; у формулі крові – моноцитоз (13 %, або 0,8 · 10^9 в 1 л); ШОЕ – ↑60 мм/год. БАК (22.04.2015 р.): загальний білок – ↓53 г/л (норма 65–85 г/л); альбуміни – ↓30 г/л (норма 32–52 г/л); АлАТ – ↑58 МО/л (норма 5–40 МО/л); АсАТ – ↑75 МО/л (норма 5–35 МО/л); ГГТП – ↑215 МО/л (норма 5–30 МО/л); креатинін – ↓40 мкмоль/л (норма 50–120 мкмоль/л) ; тимолова проба – ↑5,8 одиниці (норма до 4 од.); кальцій – ↓1,23 ммоль/л (норма 2,22–2,75 ммоль/л); СРП –↑4 мм; ревматоїдний фактор позитивний. Коагулограма (21.04, 22.04, 24.04 і 30.04.2015 р.) – кров'яний згусток.

КТ ОГП, ОЧП і ОМТ з контрастною речовиною «Томогексол 350» (18.04.2015 р.): ознаки застійних явищ в задньо-базальних відділах обох легень; стеатогепатозу; гепатоспленомегалії; некалькульозного холециститу; атеросклеротичного аортокардіосклерозу; поодинокого парааортального лімфатичного вузла в черевній порожнині; неповне подвоєння лівої нирки.

Аналіз крові на гепатит В і С (21.04.2015 р.): HB_sAg не виявлено; затриманий на HCV. Аналіз сироватки крові на антитіла до вірусу гепатиту С: в тест-системі для ІФА від 24.04 і 28.04.2015 р. отримано позитивний результат. При дослідженні крові на ВІЛ-інфекцію (21.04.2015 р.) антитіла до ВІЛ не виявлено; на LE-клітини (23.04.2015 р.) не виявлено.

Огляд онколога ОКОД (22.04.2015 р.). Діагноз: *Ca colli uteri* $T_{in\ situ}\ N_oM_o$.

МРТ головного мозку (23.04.2015 р.): ознаки дисциркуляторної дистонії; остеохондрозу та протрузії міжхребцевих дисків шийного відділу хребта; деформуючого спондильозу і спондилоартрозу шийного відділу хребта; асиметрії хребтових артерій.

Імунологічне дослідження крові (23.04.2015 р.): ДНК двоспіральна (ANA-Screen), антитіла IgG – < 1 (< 4 – негативний); антинуклеарні антитіла (ANA, метод IFT) – < 1 : 100 (титр < 1 : 100 – негативний).

Огляд інфекціоніста (29.04.2015 р.). Діагноз: *хронічний гепатит С (анти-HCV від 28.04.2015 р.) з переходом у цироз, мінімальний ступінь активності, гепатоцелюлярна недостатність II ступеня на фоні поліорадикулонейропатії з нижнім дистальним вираженим парапарезом (більше зліва), легким парезом лівої руки. Анемія середнього ступеня тяжкості. Ca in situ colli uteri.*

ФГДС (30.04.2015 р.): ерозивна гастродуоденопатія. Недостатність кардії.

Аналіз крові на HCV RNA (Synevo) (05.05.2015 р.): ПЛР. Вірус гепатиту С (кров, якісне визначення, Real-time), PCR HCV qualitative – ВИЯВЛЕНИЙ.

Клінічний діагноз: *хронічний гепатит С (анти-HCV від 28.04.2015, PCR HCV RNA+ від 05.05.2015 р.) з переходом у цироз, мінімальний ступінь активності, генералізований васкуліт з ураженням шкіри (судинна пурпура, ліведо), суглобів (поліартралгія), периферичних нервів (полінейропатія), м'язів, травного каналу (ішемічний ерозивний гастродуоденіт), гепатоцелюлярна недостатність II ступеня. Анемія середнього ступеня тяжкості. Ca colli uteri,* $T_{in\ situ}\ N_oM_o$. *Остеопороз. Поширений міжхребцевий остеохондроз хребта з переважним ураженням шийного та попереково-крижового відділів, деформуючий спондильоз і*

спондилоартроз, стадія II, ФН II ступеня. Хронічний пієлонефрит, стадія нестійкої ремісії. Гідронефроз зліва, I стадія. СКХ. Стан після пієлолітотомії зліва (07.08.2014 р.). Призначено лікування: реосорбілакт, гепатокс, рибоксин, свіжозаморожена плазма, аналгін+димедрол, габантин, медулак, йогурт.

На фоні проведення патогенетично обґрунтованої терапії спостерігали клінічне поліпшення самопочуття: хвора поступово почала самостійно вставати з ліжка, рухатися та обслуговувати себе, що свідчило про правильну етіологічну верифікацію діагнозу та адекватність лікування.

КОМЕНТАР (з урахуванням хронології катамнезу та за даними медичної документації амбулаторного спостереження і стаціонарного лікування в різних лікувальних установах Полтави і Києва). Наведений клінічний випадок зумовив суттєві труднощі в ранній етіологічній верифікації хвороби у хворої з прогресуючим перебігом захворювання, що спричинило стійку втрату працездатності та неможливість самостійно себе обслуговувати. Загальна тривалість хвороби, до моменту з'ясування справжньої причини розвитку симптомокомплексу HCV-асоційованих мультиорганних уражень, становила 8 міс. Важливо, що початок захворювання збігся з розвитком випадкової комбінації різних за етіологією й патогенезом двох коморбідних станів (з різницею у 2 тиж): дисплазії шийки матки з наступною трансформацією в Ca colli uteri, $T_{in\ situ}$ та патології нирок (СКХ. Коралоподібний камінь лівої нирки. Гідронефроз зліва, II стадія. Ниркова коліка. Операція – пієлолітотомія зліва. Вторинно-хронічний пієлонефрит).

Розвиток і нашарування двох супутніх (коморбідних) захворювань, що збіглися у часі, явно маскували перші позапечінкові прояви HCV-інфекції у вигляді одноросткової цитопенії (анемія), виявленої вперше під час двох послідовних (з інтервалом в 1 міс) госпіталізацій до у/в. Отже, виявлення перших позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції збіглося у часі з початком виникнення (дебютом) клінічних ознак двох незалежних ко-захворювань. За даними літератури, основними клінічними проявами, що змушують більшість хворих на ХВГ В і С звернутися до лікаря, є саме анемічні симптоми різного ступеня вираженості та/або тривала інтермітуюча гарячка без видимих вогнищ інфекції [9]. Слід зазначити, що визначення нормального рівня феритину у сироватці крові хворої (99 мкг/л від 02.10.2014 р.) свідчить про відсутність в організмі залізодефіцитного стану. Отже, анемія була не залізодефіцитною, а пов'язана з іншими патогенетичними механізмами її розвитку, оскільки рівень феритину сироватки нині вважають загальновизнаним маркером забезпеченості організму залізом [3].

Протягом 4 міс хвора проходила як амбулаторне, так і стаціонарне обстеження з приводу діагностованої анемії, яку трактували як анемію хронічного хворого, що розвивається при хронічних інфекціях, запальних і неопластичних процесах тривалістю понад 1–2 міс [3], тобто на фоні коморбідності. Адже розвиток анемії може бути закономірно зумовлений як кожним з цих фонових захворювань окремо, так і їх комбінацією, що у висновках лікарі оцінювали як змішаний її ґенез. Саме стійке та тривале зниження рівня Hb, рефрактерність анемії до терапії, гіперкоагуляційний синдром стали підставою для дообстеження у ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Результати цитологічного, цитохімічного, гістологічного та імунологічного досліджень КМ у Києві спростували підозри про наявність у хворої захворювання системи крові. Але про що можуть свідчити виявлені зміни? В мієлограмі клітинність КМ різко знижена, помірний дисмієлопоез. В КМ визначається 30 % малих лімфоцитів. Підозра на В-лімфопроліферативний процес? Гістологічне дослідження трепанобіоптату клубової кістки показало, що КМ характеризується подвійною морфологічною картиною: більша частина кістковомозкових порожнин містить жировий КМ з поодинокими гемопоетичними клітинами (що вказує на зменшення вогнищ активного мієлопоезу); окремі порожнини більш активного гемопоезу з превалюванням клітин еритроїдного ряду. Отримані результати повністю відповідають даним літератури, що вказують на досить різноманітні порушення червоної крові при HBV

і HCV-інфекції [5, 9]. Зокрема, в абсолютної більшості хворих на ХВГ з низькою активністю запального процесу в печінці та 1–3-паростковою цитопенією в крові кістковомозкове кровотворення характеризувалося неефективністю гемопоезу (ознаки дисгемопоезу) [9]. Також відмінною особливістю HCV-інфекції є активація та проліферація В-лімфоцитів [2], що було виявлено у хворої Б.

Через 2 міс після обстеження у Києві хвора Б. в ургентному порядку була госпіталізована до н/в з приводу раптового розвитку нових клінічних ознак хвороби: слабість та отерплість лівої ноги, в зв'язку з чим не змогла стати на ноги, виражений біль у попереково-крижовому відділі хребта, затерплість лівої руки, висипка на шкірі. Відсутність клінічного поліпшення від проведеної терапії у н/в, неможливість самостійно рухатися зумовили проведення консультативних оглядів провідних обласних спеціалістів з наступною госпіталізацією до т/в МКЛ для дообстеження.

З'явилося багато запитань і припущень щодо хвороби пацієнтки. Перш за все це могло свідчити про неухильно прогресуючий перебіг захворювання нез'ясованого ґенезу. Ретельний аналіз всіх складових діагностичного процесу (скарг, катамнезу захворювання, хронології розвитку основних клінічних проявів різних фонових хвороб, результатів обстеження і проведених досліджень) дозволили оцінити та диференціювати основне захворювання від супутніх, що дало змогу провести ряд необхідних додаткових специфічних обстежень (імунологічних та діагностику на HBV- і HCV-інфекції).

Найбільш значущими клінічними ознаками, що і визначили подальшу діагностичну тактику, були клінічні прояви есенційного кріоглобулінемічного васкуліту (змішана кріоглобулінемія – ЗК). Відомо, що ЗК в 70 % випадків асоційована з хронічною HCV-інфекцією [1, 6, 7, 8, 11] і зустрічається частіше у жінок середнього і літнього віку [1]. Встановлено, що тривала позапечінкова персистенція та реплікація HCV в клітинах КМ і периферичних мононуклеарних клітинах (переважно В-лімфоцитах) запускають патологічне продукування кріоглобулінів II і III типу (з розвитком так званої ЗК) [6]. Нині причинно-наслідковий зв'язок між HCV-інфекцією і ЗК вважають остаточно доведеним, оскільки у більшості хворих з кріоглобулінемією виявлено не лише антитіла до HCV, але і РНК вірусу [14]. Типовим її проявом є тріада симптомів (тріада Мельтцера): пурпура, артралгія та слабість [6]. ЗК (синдром Мельтцера – Франкліна) – системний васкуліт з можливим втягненням у процес різних органів і систем з ураженням дрібних судин (капіляр, венул, артеріол) та відкладанням в їхній стінці імунних депозитів, що включають кріоглобуліни, який характеризується різноманітними комбінаціями клінічних синдромів, серед яких превалюють ураження шкіри (судинна пурпура, виразки шкіри, кропивниця, ліведо), хронічний гепатит, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, артралгії, периферична полінейропатія тощо [8, 13, 15]. Нейром'язові і суглобові позапечінкові прояви хронічної HCV-інфекції у більшості випадків зумовлені ЗК. Можна спостерігати м'язову слабість, міопатичний синдром, міалгію, міастенію [8]. Встановлено, що клінічними особливостями хворих на ХВГ С є низька активність запального процесу в печінці (АлАТ менше двох норм - 2N), віремія (HCV RNA) і 1–3-паросткова цитопенія в крові, рідше – мієлопроліферативний синдром (гіпертромбоцитоз, нейтрофільний лейкоцитоз або стійкий моноцитоз) [9, 10], більшість з яких мала місце у хворої.

Отже, швидке прогресування хвороби, поява сукупності нових різноманітних клінічних ознак у вигляді кріоглобулінемічного васкуліту з класичною тріадою Мельтцера (пурпура, артралгія і слабість) та патогенетично зумовленої полінейропатії (так званої нозологічної синтропії), на фоні рефрактерної анемії і поліморфної клінічної картини супутніх захворювань (патологія нирок, онкопатологія, остеопороз, поширений остеохондроз, спондильоз) дали можливість запідозрити хронічну HCV-інфекцію.

Позитивні результати анти-HCV та RNA HCV були поштовхом до з'ясування першопричини розвитку більшості клінічних синдромів з мультисистемними

ураженнями. Було з'ясовано та доведено, що більшість органних уражень поліморфної клінічної картини є позапечінковими проявами хронічної HCV-інфекції, а супутні захворювання (СКХ, вторинно-хронічний пієлонефрит, Ca colli uteri, $T_{in\ situ}$, поширений остеохондроз, спондильоз, остеопороз тощо) можна вважати поєднаною коморбідною патологією.

Отже, наведене клінічне спостереження показує можливість розвитку симптомокомплексу HCV-асоційованих мультисистемних уражень у вигляді кріоглобулінемічного васкуліту (з ураженням шкіри, м'язів, суглобів, периферичних нервів, органів травлення), численних неясних гематологічних синдромів (анемія у поєднанні з патологічною проліферацією В-лімфоцитів, дисмієлопоезом) при низькій активності запального процесу в печінці (АлАТ менше 2N).

Поліморфізм клінічної картини значно ускладнив етіологічну верифікацію системних уражень позапечінкової маніфестації хронічної HCV- інфекції на фоні коморбідної патології за наявності спільних клінічних ознак, зокрема однопаросткової цитопенії (анемії), та інших неясних гематологічних синдромів, що не дозволило вчасно провести адекватне лікування. Саме ко-захворювання тривалий час «маскували» основну хворобу, що спричинило хибне трактування великої кількості HCV-асоційованих органних уражень, оскільки більшість лікарів тривалий час вважали причиною розвитку мультиорганних уражень у хворої коморбідну патологію і трактували їх розвиток як закономірно зумовлені супутньою патологією вторинні паранеопластичні синдроми (гіперкоагуляційний, васкуліт, анемія).

Висновки. Отже, вірус гепатиту С є причиною різноманітних імунних і аутоімунних реакцій, серед яких перше місце посідає кріоглобулінемічний васкуліт та пов'язані з ним мультиорганні ураження системного характеру. Позапечінкові системні прояви хронічної HCV-інфекції характеризуються як високою частотою поширення, так і різноманітністю нозологій, які в ряді випадків «маскуються» іншими хворобами, передують розгорнутій клінічній картині ураження печінки, тривалий час залишаються єдиними його ознаками та навіть можуть визначати прогноз і наслідки основного процесу.

HCV-асоційовані позапечінкові прояви можуть маскуватися під різноманітні ревматологічні, гематологічні, неврологічні та інші хвороби і бути нозологічно самостійними захворюваннями. Це ускладнює етіологічну верифікацію діагнозу, оцінку численних позапечінкових синдромів і нерідко коморбідності, що не дозволяє своєчасно призначити специфічне етіотропне лікування.

Отже, знання позапечінкових системних проявів хронічної HCV-інфекції та нозологічно самостійних вірусіндукованих захворювань дозволить привернути увагу лікарів різних спеціальностей (терапевта, сімейного лікаря, вузького спеціаліста) до великої групи патологічних станів неясної етіології, які нерідко залишаються нерозпізнаними, що не дозволяє своєчасно встановити клінічний діагноз, призначити адекватне специфічне лікування і значно погіршує якість життя таких хворих.

Список літератури

1. *Арямкина О. Л., Бригиневич В. Е., Виноградова И. Б.* и др. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С // Рос. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 6–8.
2. *Бурневич Э., Лопаткина Т., Абдурахманов Д.* Внепеченочные проявления хронических диффузных заболеваний печени // Врач. – 2001. – № 3. – С. 26–29.
3. *Гуцаленко О. О.* Гематологія. Навч. посібник. – Полтава: Верстка, 2012. – 696 с.
4. *Гуцаленко О. О., Кострікова Ю. А., Сало Л. М.* та ін. Поліморбідність як міждисциплінарна проблема // Світ медицини та біології. – 2010. – № 3. – С. 10–13.
5. *Гуцаленко О. О., Фалько В. П., Сало Л. М.* та ін. / Основні гематологічні синдроми та симптоми у практиці сімейного лікаря // Там само. – 2015. – № 2. – С. 25–29.
6. *Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Серов В. В.* и др. Внепечёночные проявления хронического гепатита С // Терапевт. арх. – 1998. – № 11. – С. 9–16.
7. *Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Серов В. В.* и др. Внепечёночные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 13–18.

8. *Лесняк О. М.* Аутоиммунные и ревматические аспекты инфицированности вирусом гепатита С // Клин. медицина. – 1999. – № 12. – С. 14–19.
9. *Лукина Е. А., Луговская С. А., Сысоева Е. П.* и др. Гематологические синдромы, ассоциированные с хроническими вирусными гепатитами // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 44–49.
10. *Милованова С. Ю., Абдурахманов Д. Т., Козловская Н. Л.* и др. Выраженные внепечёночные проявления у больной хроническим гепатитом в низкой степени активности // Клин. медицина. – 2002. – № 8. – С. 70–72.
11. *Серов В. В.* Хроническая генерализованная инфекция, обусловленная вирусами гепатита (клинико-морфологический анализ) // Там же. – 1997. – № 12. – С. 4–7.
12. *Уніфікований* клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С. Наказ МОЗ України № 233 від 02.04.2014 р.
13. *Ferri C., La Civita L., Longombardo G.* et al. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia (review) // Eur. J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 23. – P. 399–405.
14. *Munoz-Fernandez S., Barbado F. J., Martin Mola E.* et al. Evidence of hepatitis C virus antibodies in the cryoprecipitate of patients with mixed cryoglobulinemia // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21, N 2. – P. 229–233.
15. *Trendelenburg M., Schifferli J. A.* Cryoglobulins are not essential // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – Vol. 57. – P. 3–5.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНОЙ С СОЧЕТАННОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

О. А. Гуцаленко, И. П. Катеренчук, В. П. Баштан, А. В. Мохначов, Л. Н. Сало, В. В. Томенко, Е. В. Манойло, О. Е. Муковоз, В. И. Мисютина, А. М. Дзюба, В. П. Фалько (Полтава)

В статье описан случай клинического наблюдения, который свидетельствует о возможности развития широкого спектра мультисистемних внепечёночных проявлений при хронической HCV-инфекции в виде криоглобулинемического васкулита (с поражением кожи, мышц, суставов, периферических нервов, органов пищеварения), гематологических синдромов (анемия в сочетании с патологической пролиферацией В-лимфоцитов, дисмиелопоэзом) при низкой активности воспалительного процесса в печени. Коморбидность у больной (Ca colli uteri,$T_{in\ situ}$ и мочекаменной болезнью со вторично-хроническим пиелонефритом, манифестация которых совпала во времени с диагностикой анемии) длительное время маскировала основную болезнь, что и обусловило сложность своевременной этиологической верификации.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, внепечёночные проявления, коморбидная патология.

CLINICAL POLYMORPHISM OF EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HCV SYSTEM INFECTION IN PATIENTS WITH ASSOCIATED COMORBIDITY PATHOLOGY

O. A. Gutsalenko[1], I. P. Katerenchuk[1], V. P. Bashtan[2], A. V. Mokhnachev[1], L. N. Salo[3], V. V. Tomenko[3], E. V. Manoilo[3], O. E. Mukovoz[2], V. I. Misyutina[3], A. M. Dzyuba[3], V. P. Falco[3] (Poltava, Ukraine)

[1]Department of Internal Medicine 2 with occupational diseases; [2]Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy"; [3]City Hospital № 5, Poltava

This article describes a case of clinical surveillance, which demonstrates the ability of development of a wide range of multisystem extrahepatic manifestations at chronic HCV-infection in the form of cryoglobulinemic vasculitis (with lesions of the skin, muscles, joints, peripheral nerves, digestive organs), hematological syndromes (anemia in conjunction with pathologic proliferation of B-lymphocytes, dysmyelopoiesis) at low inflammatory process in the liver. Patient's existing comorbidity (Ca colli uteri, $T_{in\ situ}$ and the urolithiasis disease with secondary chronic pyelonephritis, the manifestation of which coincided in time with the diagnosis of anemia) masked for a long time the underlying disease, that caused the difficulty of timely etiological verification.

Key words: chronic HCV-infection, extrahepatic manifestations, comorbid pathology.

УДК 616.33–002+616–097.3:579.835.12 Поступила 25.04.2016

А. А. АВРАМЕНКО (Николаев)

ОТСУТСТВИЕ РЕАКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ВЫСОКУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Проблемная лаборатория по вопросам хронического хеликобактериоза Черноморского национального университета имени Петра Могилы <aaahelic@gmail.com>

Проанализированы показатели иммунной системы у больной хроническим неатрофическим гастритом. Выяснено, что у пациентки при высокой концентрации Helicobacter pylori (HP) на слизистой оболочке желудка уровень иммуноглобулина класса G и натуральных киллеров (показатель внутриклеточного «депо» HP-инфекции) соответствовали нормальным показателям, тогда как при проведении стул-теста зафиксированы антигены HP-инфекции. Двойное тестирование биоптатов слизистой оболочки с четырёх топографических зон желудка (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков) показало не только присутствие HP при высокой концентрации, но и наличие бактерий в париетальных клетках.

Ключевые слова: хронический неатрофический гастрит, уровень иммуноглобулина класса G, уровень натуральных киллеров, стул-тест, уреазный тест, микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков.

Уровень достоверности при тестировании на хеликобактерную (HP) инфекцию остаётся важным вопросом современной гастроэнтерологии. К сожалению, ни один способ тестирования не может гарантировать 100 % достоверность, что способствует ложному мнению о наличии хеликобактернегативных язв желудка и двенадцатиперстной кишки и требует проведения тестирования на HP-инфекцию как минимум тремя различными способами [1, 2, 7, 11, 14, 15]. Кроме того, до сих пор дискутируется вопрос о возможности HP проникать внутрь клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ) [9, 10]. С этой точки зрения интересны результаты тестирования на HP-инфекцию больной хроническим неатрофическим гастритом четырьмя различными способами, а также определение у неё внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции.

Больная О., 47 лет, бухгалтер частного предприятия со стажем работы 11 лет (в прошлом учитель с 18-летним стажем), обратилась 09.02.2016 г. к врачу-гастроэнтерологу проблемной лаборатории по вопросам хронического хеликобактериоза Черноморского национального университета имени Петра Могилы по поводу периодической тупой боли в надчревной области, чувства тяжести после приёма пищи, выраженного симптома «раннего насыщения» (через 4–6 глотков пищи), снижения аппетита, выраженной слабости и быстрой утомляемости.

При сборе анамнеза выяснено, что данные клинические проявления возникли на фоне психоэмоционального стресса, связанного со смертью в августе 2015 г. племянника.

Согласно приказу № 271 Минздрава Украины от 13.06.2005 г., больной проведено комплексное обследование (№ 28 от 20.02.2016 г.), включавшее пошаговую pH-метрию по методике В. Н. Чернобрового, эзофагогастродуоденоскопию по общепринятой методике, тестирование на хеликобактерную (HP) инфекцию и определение их внутриклеточных «депо» (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков в сравнительной характеристике) и гистологические исследования СОЖ, биопсийный материал для которых брали из четырёх топографических зон желудка (средняя треть антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне) [2, 8, 13]. Предварительно пациентка была обследована 10.02.2016 г. по семейному пакету № 21 многопрофильной диагностической лаборатории «БиоМед» (Николаев), который включал данные по общему анализу крови, уровню антител к HP-инфекции (IgG), уровень в крови натуральных киллеров (СД-16) (биохимическое определение внутриклеточных «депо» HP-инфекции) и стул-тест в нашей модификации [6].

При проведении pH-метрии желудочного сока получены следующие результаты:

© А. А. Авраменко, 2017

pH-метрия (по методике В. Н. Черноброво)
Ф.И.О.: О. , 47 лет.
Рост: 160 см; введено: 20 см

1. 5.88 5.40	11. 2.09 1.80
2. 5.81 5.95	12. 2.08 1.80
3. 5.90 5.96	13. 2.07 1.80
4. 5.91 5.08	14. 2.08 1.85
5. 5.98 5.87	15. 1.96 1.83
6. 5.40 4.01	16. 1.98 1.85
7. 4.20 4.00	17. 1.80 1.87
8. 4.90 3.90	18. 1.81 1.93
9. 3.10 2.40	19. 1.96 1.95
10. 2.90 1.90	20. 1.90 1.90
5. –	–
4. –	–
3. 10	11
2. 2	1
1. 8	8
0. –	–

Всего: 20 20
Диагноз: базальная нормацидность абсолютная (органическая) 20.02.2016 г.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии установлен диагноз: хронический гастродуоденит (тип В); косвенные признаки панкреатита.

Тип гастрита был подтверждён при двойном тестировании слизистой желудка на HP:

Антральный отдел желудка				Тело желудка			
Большая кривизна		Малая кривизна		Большая кривизна		Малая кривизна	
Микроскопический тест	Уреазный тест	Микроскопический тест	Уреазный тест	Микроскопический тест	Уреазый тест	Микроскопический тест	Уреазный тест
(+) Активные единичные формы	12 ч	(+) Активные единичные формы	12 ч	(+++) Активные формы, митоз; внутриклеточные «депо»	50 мин	(++++) Активные формы, митоз; внутриклеточные «депо»	1 ч 40 мин

При проведении гистологических исследований были получены следующие данные.

Биопсия № 1160 от 20.02.2016 г.

1) антральный отдел желудка № 139-40: хронический неактивный гастрит (+++) с атрофией желез (+);

2) тело желудка, средняя треть, большая кривизна № 141-42: хронический неактивный гастрит (+++);

3) тело желудка, средняя треть, малая кривизна № 143-44: хронический неактивный гастрит (+++).

При проведении биохимических исследований были получены следующие результаты:

а) антитела к H. pylori от 10.02.2016 г.: 2.2 МЕ/мл (*< 15 – отрицательный*, 15–30 – сомнительный, > 30 – положительный);

б) иммунограмма (СД – 16 (натуральные киллеры) от 10.02.2016 г.: 14 % (норма – 12–23 %); клеток/мкл – 280 (норма – 70–552);

в) стул – тест на HP (антигены HP в кале – качественный тест) № 8136 н от 10.02.2016 г.: **положительный** (до начала лечения).

Данный случай объясним с точки зрения стадийности развития хронического неатрофического гастрита, влияния длительного психоэмоционального стресса на иммунитет, а также на формирование внутриклеточных «депо» HP-инфекции.

К 47 годам у пациентки развитие хронического неатрофического гастрита соответствовало III стадии – начальных изменений структуры желез СОЖ и формирования функциональной гипоацидности (анацидности), при которой HP-инфекция фактически полностью завершила ретроградную транслокацию (переселение) из антрального отдела на СОЖ [3]. Длительный стресс, связанный со смертью племянника (6,5 мес), предыдущая профессия (учитель), а также нынешняя профессия (бухгалтер в частной фирме) с коротким отпускным периодом (всего 5 дней в году) привели к выраженной иммуносупрессии, что вызвало неадекватную реакцию организма на HP-инфекцию, а также формирование «внутриклеточных» депо данной инфекции в париетальных клетках тела СОЖ [4, 5, 12]. Стул-тест не зависит от иммунной системы организма пациента, как и уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков, что и позволило выявить HP-инфекцию у больной.

Таким образом, только применение четырёх различных методов определения HP-инфекции, а также выявление внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции двумя различными методами позволило адекватно оценить клиническую картину относительно HP-инфекции у данной больной. Это наблюдение показывает, насколько важно учитывать психоэмоциональный фон и профиль работы пациентов при выборе методов тестирования.

Список литературы

1. *Авраменко А. А.* Влияние степени обсеменения слизистой желудка активными формами и наличия неактивных форм хеликобактерной инфекции на достоверность дыхательного теста у больных хроническим хеликобактериозом // Актуал. пробл. транспортной медицины. – 2014. – Т. 1, № 4 (38–I). – С. 76–80.
2. *Авраменко А. А.* Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – Вип. 77, № 3. – С. 22–26.
3. *Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С.* Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). – Одесса, ООО «РА «АРТ-В», 2008. – 304 с.
4. *Авраменко А. А., Короленко Р. Н.* Случай ложноотрицательного результата определения антител к хеликобактерной инфекции по методике иммуноферментного анализа у больной хроническим неатрофическим гастритом, находящейся в состоянии длительной депрессии // Клін. та експерим. патологія. – 2015. – Т. XIV, № 4 (54). – С. 229–230.
5. *Авраменко А. А., Короленко Р. Н., Шухтина И. Н.* Влияние длительного психоэмоционального стресса на достоверность выявления хеликобактерной инфекции методом иммуноферментного анализа у больных хроническим неатрофическим гастритом // Акт. пробл. транспортной медицины. – 2015. – № 4 (42–1) – С. 45–49.
6. *Заявка* на винахід № а 2016 00744 «Спосіб тестування родинних «вогнищ» гелікобактерної інфекції за Авраменком А. О.», Вх. № 11438 від 01.02.2016 г.
7. *Короленко Р. Н., Авраменко А. А.,Шухтина И. Н.* Влияние дискинезии желчевыводящих путей на выявление хеликобактерной инфекции при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом // Акт. пробл. транспортной медицины. – 2015. – Т. 1, № 4 (41–I). – С. 35–39.
8. *Патент* на корисну модель № 93 273 Україна, UA, МПК *G01N 33/48 (2006.01)* Спосіб тестування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз / А. О. Авраменко. – U 2014 03956; Заявл. 14.04.2014; Опубл. 25.09.2014.; Бюл. № 18. – 3 с.
9. *Передерий В. Г.* Язвенная болезнь или пептическая язва? – К., 1997. – 158 с.
10. *Циммерман Я. С.* Действительно ли «открытие» Helicobacter pylori стало «революцией в гастроэнтерологии» // Клин. медицина. – 2013. – № 8. – С. 13–21.
11. *Шептулин А. А.* Язвенная болезнь и инфекция H.pylori: все ли точки над і уже расставлены // Материалы 93-й международной весенней сессии Нац. школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. – М., 2016. – С. 63–80.
12. *Шухтина И. Н., Гоженко А. И., Авраменко А. А.* К вопросу о естественных причинах формирования внутриклеточного «депо» хеликобактерной инфекции у больных хроническим гастритом типа В // Акт. пробл. транспортной медицины. – 2010. – Вып. 20, № 2. – С. 119–122.
13. *Ендоскопія* травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / За ред. В. Й. Кімаковича і В. І. Нікішаєва. – Львів: Вид-во Медицина Світу, 2008. – 208 с.

14. *Alakkari A., Zullo A., O'Connor H. J.* Helicobacter pylori and nonmalignant diseases // Helicobacter. – 2011. – Vol.16 (Suppl. 1). – P. 33–37.
15. *Gispert L. P., Calvet X.* Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 30. – P. 791–815.

ВІДСУТНІСТЬ РЕАКЦІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ НА ВИСОКУ КОНЦЕНТРАЦІЮ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРОЇ НА ХРОНІЧНИЙ НЕАТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ

А. О. Авраменко (Миколаїв)

Проаналізовано показники імунної системи у хворої на хронічний неатрофічний гастрит. З'ясовано, що у пацієнтки при високій концентрації гелікобактерної (HP) інфекції на слизовій оболонці шлунка рівень імуноглобуліну класу G, а також рівень натуральних кілерів (показник внутрішньоклітинних «депо» гелікобактерної інфекції) відповідали нормальним показникам, тоді як при проведенні випорожнення-тесту зафіксовано антигени HP-інфекції. Подвійне тестування біоптатів слизової з чотирьох топографічних зон шлунка (уреазний тест і мікроскопування забарвлених мазків-відбитків) показало не тільки присутність HP у високій концентрації, але й наявність бактерій у парієтальних клітинах.

Ключові слова: хронічний неатрофічний гастрит, рівень імуноглобулінів G, рівень натуральних кілерів, випорожнення-тест, уреазний тест, мікроскопія забарвлених мазків-відбитків.

NO REACTION OF THE IMMUNE SYSTEM TO THE HIGH CONCENTRATION OF HELIKOBACTER INFECTION IN PATIENT WITH CHRONIC NONATROPHIC GASTRITIS

A. A. Avramenko (Nikolaev, Ukraine)

Problem Laboratory for Chronic Helicobakterioza Petro Mohyla Black Sea National University

The indices of the immune system in a patient with chronic non-atrophic gastritis were analyzed. It was found out that in the patient with a high concentration of Helicobacter pylori (HP) on the gastric mucosa, the level of immunoglobulin G and natural killers (the indicator of the intracellular "depot" of the HP infection) corresponded to normal indices, while in the stool test antigens of HP-infection were fixed. Double testing of mucosal biopsy specimens from four topographic zones of the stomach (urease test and microscopy of stained smears-fingerprints) showed not only the presence of HP at high concentrations, but also the presence of bacteria in parietal cells.

Key words: chronic non-atrophic gastritis, level of immunoglobulin G, level of natural killers, stool-test, urease test, microscopy of stained smears-prints.

УДК 616.5–06 : [616.98 : 578.828.6]–092–07–085 Поступила 30.01.2016

А. Н. ЛИХОДЕД, В. В. ШУХТИН, И. Н. ШУХТИНА, А. И. ГОЖЕНКО (Одесса)

ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК В СТАДИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОМПЕНСАЦИИ

Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта <shuhtin@mail.ru>

Описан клинический случай впервые выявленного поликистоза почек аутосомно-доминантного типа. Кистозные изменения по количеству поражённых нефронов изначально незначительны и не влияют на функцию органа. Формирующаяся хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается вследствие вторичного повреждения нефронов вследствие их компрессии кистами. Можно предположить, что удаление кист замедляет прогрессирование ХПН. Определение функционального состояния почек, а также их функционального резерва позволит совершенствовать тактику лечения больных по поводу поликистоза почек.

Ключевые слова: поликистоз почек, хроническая почечная недостаточность, функциональный почечный резерв, креатинин, мочевина.

© А. Н. Лиходед, В. В. Шухтин, И. Н. Шухтина, А. И. Гоженко, 2017

Поликистоз почек – прогрессирующее генетически обусловленное заболевание, почти всегда двухстороннее, исходом которого является формирование хронической почечной недостаточности (ХПН). Нередко у больных обнаруживают также поликистоз печени, поджелудочной железы, лёгких, селезенки или яичников [3, 5]. Поликистоз почек у взрослых наблюдают в 10 раз чаще, чем у новорождённых. Заболевание чаще выявляют у женщины. Частота аутосомно-доминантного поликистоза почек у взрослых составляет 1 : 1000, у детей раннего возраста – 1 : 40000 и у 5–10 % больных это является причиной возникновения ХПН. Поликистоз почек у взрослых обусловлен мутациями структурного гена, картрированного на коротком плече 16-й хромосомы, от которого зависит соединение секреторного и экскреторного сегментов нефрона, т. е. прямых и извитых канальцев в период внутриутробного развития [6, 7]. Вследствие таких изменений отток первичной мочи из проксимальных отделов нефрона нарушается, происходит расширение слепо заканчивающихся канальцев с образованием кист. Кисты формируются в любой части нефрона, в почке могут быть включения из нормально сформированной паренхимы. По данным литературы [8], у 33 % больных выявляют также поликистоз печени, у 10 % – поджелудочной железы, у 15 % – аневризмы сосудов головного мозга, у 30 % – аномалии сердечно-сосудистой системы (коарктация аорты, пролапс митрального клапана), а также дефекты глаз (центральная катаракта, дистрофия, дисплазия сетчатки, микрокория, отсутствие ресничного тела), что может быть причиной врождённой семейной слепоты, миотонической мышечной дистрофии, нейрофиброза слухового (преддверно-улиткового) нерва, аномалии развития конечностей. Процесс иногда может быть односторонним.

Передача по доминантному типу отмечена у больных, у которых заболевание клинически проявляется в среднем в 40 лет и протекает относительно доброкачественно. При передаче по рецессивному типу заболевание протекает в тяжёлой форме, возможен летальный исход в раннем детском возрасте [7]. В поликистозно изменённых почках кисты могут быть закрытые и открытые. Закрытые кисты не сообщаются с просветом канальцев, поэтому не способны выделять мочу. Их обнаруживают преимущественно у мёртворождённых и новорождённых детей. Открытые кисты представляют собой дивертикулообразные расширения канальцев, сообщаются с чашками и лоханкой. Кисты сохраняют способность выделять мочу, в течение длительного времени в большей или меньшей степени обеспечивают функцию почки. Такой тип поликистоза выявляют преимущественно у взрослых, хотя возможен и у детей раннего и старшего возраста, при этом в течение длительного времени протекает латентно. У взрослых первые признаки болезни возникают в возрасте старше 30 лет. Большинство пациентов предъявляют жалобы лишь после 40 лет. После появления первых клинических признаков заболевание постепенно прогрессирует. Продолжительность жизни после появления первых симптомов болезни в среднем составляет 14 лет. Больные обычно умирают в возрасте 50–60 лет. Как правило, пациенты, у которых возникает артериальная гипертензия (АГ), умирают на 15 лет раньше. Часто поликистоз является случайной находкой при патологоанатомическом исследовании. У 50 % больных поликистоз почек в течение длительного времени протекает бессимптомно, такие пациенты живут до старости. У 50 % больных течение поликистоза почек неблагоприятное. В связи с этим по клиническому течению различают два вида поликистоза: симптомный, протекающий с теми или иными проявлениями; асимптомный, клинически не проявляющийся. При втором варианте диагноз устанавливают по данным патологоанатомического исследования [4]. Признаки симптомного поликистоза почек впервые возникают в 30–40 лет. По данным А. Пытель [7], продолжительность жизни больных при асимптомном течении поликистоза почек в среднем 73 года. Почки у больных при симптомном поликистозе почти в 2 раза больше (масса 930 г), чем при асимптомном (512 г). Период относительного благополучия, вероятно, обусловлен компенсаторными возможностями организма с викарным участием экстраренальных барьерных систем, органов пищеварительной системы (в первую очередь печени), кожи.

Основными клиническими симптомами заболевания является тупая боль в поясничной области, слабость, повышенная утомляемость, головная боль вследствие повышения артериального давления (АД). Обязательные методы исследования: общеклинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови (содержание креатинина, калия, мочевой кислоты, мочевины), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. По данным изотопной ренографии, в зависимости от функционального состояния органа определяют удовлетворительный васкулярный сегмент, при секреторном сегменте кривая продолжает медленно подниматься. Экскреторную фазу не выявляют. Следует помнить, что использование контрастного вещества возможно только у пациентов без выраженной ХПН (скорость клубочковой фильтрации более 45–60 мл/мин). Важна не только диагностика поликистоза, но и оценка функционального состояния почек, особенно на этапе до возникновения ХПН.

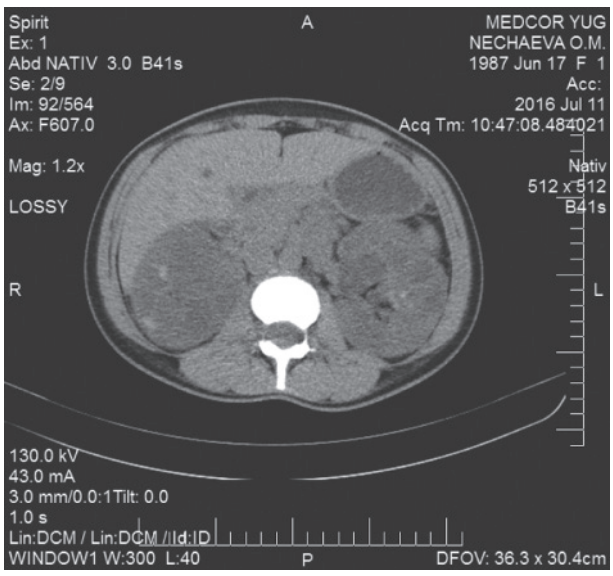
Пациентов по поводу поликистоза почек лечат как нефрологи, так и урологи. Однако часто единственным начальным его признаком является АГ, реже – отёчный синдром, поэтому впервые пациент обращается к терапевту или семейному врачу.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 29 лет, рост 171 см, масса тела 51 кг, индекс массы тела – 17,44 кг/м^2, что оценено как дефицит массы тела. Ранее не обследовалась. Обратила внимание на отёчность лица, быструю утомляемость. По результатам биохимического анализа крови, основные показатели в пределах нормы, содержание мочевины – 3,1–4,8 ммоль/л, креатинина – 78–80 мкмоль/л. Общеклинический анализ крови и мочи без патологических изменений.

По данным УЗИ, в печени выявлены объёмные образования, в правой доле – несколько жидкостных образований диаметром до 0,7 см. Контуры ровные. Паренхима однородная. Эхогенность не изменена. Сосудистый рисунок нормальный. Система воротной вены не расширена. Нижняя полая вена не расширена. Печёночные вены не расширены. Жёлчные протоки не расширены. Общий жёлчный проток не расширен. Поджелудочная железа в пределах нормы. Селезенка без особенностей.

Почка правая: контур неровный, нечёткий, расположение обычное, размеры 14,5 × 7,5 см, паренхима 0,9 см. Во всех сегментах выявлены объёмные образования, множественные, жидкостные, с включениями высокой эхоплотности, диаметром от 1 до 5 см. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена. Конкременты не определяются.



Поликистозные изменения почек

Почка левая: контур неровный, нечёткий, расположение обычное, размеры 6,5 × 5,5 см, паренхима 0,9 см. Во всех сегментах выявлены объёмные образования, множественные,

жидкостные, с включениями высокой эхоплотности, диаметром от 1 до 6,5 см. ЧЛС не расширена. Конкременты не определяются.

Мочевой пузырь: без особенностей.

Матка и придатки. Размеры правого яичника 4 × 3,1 см. Структура неоднородная, обнаружено жидкостное образование диаметром 1,62 см, несколько мелких жидкостных образований диаметром до 0,4 см. Размеры левого яичника 3,6 × 2,4 см. Структура однородная. Жидкости в полости малого таза нет. Объёмные образования не выявлены. Полость матки незначительно расширена – 0,3 см.

Молочные железы. День менструального цикла 15-й. Кожа не изменена. Эхоструктура неоднородная. В правой молочной железе обнаружены жидкостные образования, с умеренными фиброзными включениями в верхнем квадранте: два – диаметром 0,4 и 0,55 см, на 3 см выше соска, одно – диаметром 1,1 см. Центральные протоки расширены: слева – до 0,32 см, справа – до 0,34 см.

На рисунке представленны данные компютерной томографии.

Заключение: поликистоз почек.

Таким образом, по основным данным клинико-лабораторных исследований у пациентки отклонения от нормы не выявлены, однако по данным инструментальных методов исследования обнаружены поражение почек и печени в виде множественных кистозных образований, а также кисты в яичниках и молочных железах. Заключительный диагноз: поликистоз почек и печени. ХПН 0 стадии.

В представленном клиническом наблюдении у больной диагностирован поликистоз, вероятно, аутосомно-доминантного I типа. Несмотря на большое количество кист в почках, фильтрационная способность не нарушена, скорость клубочковой фильтрации – 109 мл/мин, что соответствовало нормальному уровню креатинина в плазме крови. Для уточнения функциональных возможностей почек определяли их функциональный резерв, который составил 72,48 % [1, 2].

Единственными клиническими симптомами были отёчность лица и быстрая утомляемость. Вместе с тем функциональные нарушения почек не выявлены, хотя морфологические изменения почек были значительными. Следовательно, несмотря на большое количество кист в почках, скорость клубочковой фильтрации в покое как мера функционирующей паренхимы почек не уменьшилась, сохранён почечный резерв. На основании этих данных можно сделать вывод, что кистозные изменения по количеству поражённых нефронов вначале незначительны и не влияют на совокупную функцию органа. Формирование в последующем ХПН является следствием вторичного повреждения нефронов из-за их сдавливания кистами.

Полученные данные позволяют предположить, что устранение кист лапароскопически или путём игнипунктуры может замедлить прогрессирование процесса и возникновение ХПН. Следовательно, определение функционального состояния почек с оценкой их функционального резерва даёт возможность усовершенствовать тактику лечения больных поликистозом. В соответствии с ранними доклиническими проявлениями больной рекомендовано активное клиническое наблюдение 1–2 раза в 6 мес, проведение УЗИ и функциональных проб, ограничение физической нагрузки, исключение травматических видов спорта, переохлаждения и перегревания, ограничение в рационе питания жиров, углеводов, соли, санация возможных очагов инфекции.

Список литературы

1. *Гоженко А. І., Кравчук А. В., Никитенко О. П.* та ін. Функціональний нирковий резерв. – К.: Фенікс, 2015. – 179 с.
2. *Гоженко А. И., Хаминич А. В., Гоженко Е. А.* Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение // Нефрология. – 2009. – Т.13 , № 3. – С. 149.
3. *Джавад-заде М. Д.* Поликистоз почек . – М.: Медицина, 1964. – 244 с.
4. *Иванов Д. Д.* Лекции по нефрологии. – Донецк: Издательский дом Заславского А. Ю., 2010. – 193 с.
5. *Кутырина И. М.* Кистозные болезни почек // Нефрология: Учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 459–469 с.

6. *Кутырина И. М.* Поликистоз почек // Нефрология / Под ред. И. Е. Тареева. – М.: Медицина, 2000. – С. 437–444.
7. *Пытель А. Я., Пугачёв А. Г.* Очерки по детской урологии. – М.: Медицина, 1977. – 272 с.
8. *Ibanez R., Ocharan J.* Current situation of dominant autosomal renal polycystosis // An. Med. Interna. – 1993. – Vol. 10. – P. 299–302.

СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПОЛІКІСТОЗУ НИРОК
В СТАДІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ КОМПЕНСАЦІЇ

О. М. Лиходід, В. В. Шухтін, І. М. Шухтіна, А. І. Гоженко (Одеса)

Описано клінічний випадок вперше виявленого аутосомно-домінантного типу полікістозу нирок. Кістозні зміни за кількістю уражених нефронів спочатку незначні і не впливають на функцію органу. Формування хронічної ниркової недостатності (ХНН) розвивається внаслідок вторинного пошкодження нефронів внаслідок їх компресії кістами. Можна припустити, що видалення кіст уповільнює прогресування ХНН. Визначення функціонального стану нирок та їх функціонального резерву дозволить удосконалювати тактику лікування хворих з приводу полікістозу нирок.

Ключові слова: полікістоз нирок, хронічна ниркова недостатність, функціональний ниркový резерв, креатинін, сечовина.

POLYCYSTIC OF KIDNEYS IN THE STAGE OF FUNCTIONAL COMPENSATION

A. N. Likhoded, V. V. Shukhtin, I. N. Shukhtina, A. I. Gozhenko (Odessa, Ukraine)
Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport

A description of the clinical case of newly diagnosed polycystic kidneys of autosomal dominant type is presented. Cystic changes in the number of affected nephrons are initially minor and do not affect the function of the organ. The development of chronic renal failure (CRF) develops as a result of secondary nephron damage due to their compression by the cysts. It can be assumed that the removal of cysts slows the progression of CRF. The determination of the functional state of the kidneys, as well as their functional reserve, will improve the tactics of treating patients with polycystic kidney disease.

Key words: polycystic kidney disease, chronic renal failure, functional renal reserve, creatinine, urea.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.2–057.17:330.131.7 Надійшла 04.11.2015

Т. А. ВЕЖНОВЕЦЬ (Київ)

КАДРОВІ РИЗИКИ ОРГАНІЗАЦІЙНО-УПРАВЛІНСЬКОГО ҐЕНЕЗУ В УСТАНОВАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Кафедра менеджменту охорони здоров'я (зав. – проф. В. Д. Парій)
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця <taveg@ukr.net>

У статті досліджено кадрові ризики організаційно-управлінського ґенезу, що можуть негативно впливати на якість надання медичної допомоги. Проведено опитування 257 медичних працівників установ охорони здоров'я Києва та Херсона. Встановлено, що до зазначених ризиків належать авторитарний стиль управління персоналом, маргінальний та потуральний стиль ухвалення управлінського рішення, взаємодія в системі «медичний працівник – організація» на основі принципу розрахунку, середня зарплата

© Т. А. Вежновець, 2017

лікаря нижча за середню зарплату у промисловості. Визначені кадрові ризики необхідно враховувати при розробці ефективної системи ризик-менеджменту в установах охорони здоров'я.

Ключові слова: кадрові ризики, якість медичної допомоги, ризик-менеджмент.

В сучасних умовах реформування медичної галузі актуальним є питання ефективності та результативності кадрового менеджменту в установах охорони здоров'я (УОЗ). За визначенням В. Г. Щокіна, кадровий менеджмент – «це система планування, організації, мотивації і контролю за персоналом, спрямована на досягнення цілей підприємства» [19].

На будь-якому етапі функціонування вказаної системи можуть виникати кадрові ризики, що можуть негативно впливати на якість надання медичної допомоги та становити загрозу для пацієнтів. Так, недостатня кількість персоналу, висока плинність кадрів, неефективний підбор та розстановка персоналу, неефективна структура організації, нераціональна система стимулювання персоналу, тотальний контроль чи безконтрольність, помилки в оцінюванні роботи персоналу, неадекватний стиль управління, відсутність оптимального механізму реалізації управлінських рішень – ймовірні кадрові ризики якості надання медичної допомоги організаційно-управлінського ґенезу.

Актуальним є питання створення ефективного механізму, який дозволив найраціональнішим способом передбачити кадровий ризик та мінімізувати або запобігти його негативному впливу на якість надання медичної допомоги. Таким механізмом є ризик-менеджмент, або управління ризиком.

Реалізація ризик-менеджменту здійснюється поетапно: ідентифікація ризику із супутньою оцінкою вірогідності його реалізації і масштабу наслідків, розробка ризик-стратегії з метою зниження вірогідності реалізації ризику та мінімізації можливих негативних наслідків, вибір методів та інструментів управління виявленим ризиком, безпосереднє управління ризиком, оцінка досягнутих результатів і корекція ризик-стратегії [3]. Звичайно, найважливішим етапом ризик-менеджменту є ідентифікація ризику із супутньою оцінкою вірогідності його реалізації і масштабу наслідків.

Проблема кадрових ризиків висвітлена в основному в наукових виданнях економічного спрямування [1, 2, 7, 11, 12, 15, 18]. В медичній літературі зустрічаються поодинокі праці, в яких досліджуються актуальні питання ризик-менеджменту в системі охорони здоров'я [4, 8, 17].

На нашу думку, нині потребує вирішення питання ідентифікації в УОЗ кадрових ризиків, що можуть негативно впливати на якість надання медичної допомоги.

Мета дослідження – ідентифікація кадрових ризиків організаційно-управлінського ґенезу в УОЗ на основі опитування медичних працівників.

Матеріали і методи. Проведено опитування медичних працівників (керівники, лікарі та медичні сестри) УОЗ Києва і Херсонської області за анкетою визначення кадрових ризиків, розробленою фахівцями кафедри менеджменту охорони здоров'я НМУ ім. О. О. Богомольця та за методикою визначення мотиваційних типів В. І. Герчікова [6]. Надійність анкети для соціологічного дослідження була визначена за розрахунком коефіцієнта Альфа Кронбаха ($\alpha = 0,83$).

У дослідженні брали участь 257 медичних працівників, серед яких 87 керівників УОЗ, 60 лікарів та 110 медичних сестер. Середній вік опитаних становив (48,3 ± 0,7) року, середній стаж – (17,4 ± 0,9) року. Серед опитаних керівників жінки становили 51,7%, чоловіки – 48,3 %, серед лікарів – відповідно 64 і 36 %, серед медичних сестер жінок було 100 %. Віковий та статевий склад респондентів у цілому відповідає генеральній виборці.

Отримані результати оброблено з використанням ліцензійного пакету статистичного аналізу IBM SPSS Statistics Base v. 22. Був застосований коефіцієнт згоди Пірсона χ^2.

Результати та їх обговорення. У дослідженні було обрано робочу гіпотезу, згідно з якою до кадрових ризиків організаційно-управлінського ґенезу належать такі: принцип взаємодії між медичним працівником та організацією, рівень заробітної плати персоналу в організації, стиль управління в організації, особливості ухвалення управлінського рішення керівником організації.

Для оцінки принципу взаємодії в системі «медичний працівник–організація» як кадрового ризику ми використали принципи побудови стосунків між працівниками та організацією, запропонованими В. І. Герчіковим в анкеті визначення типу трудової мотивації працівника (табл. 1) [6]. Для зручності користування запропонували скорочені назви зазначених принципів (див. табл. 1 у дужках), зокрема відданості, розрахунку, самореалізації та партнерства.

Респондентам було запропоновано дати відповідь на питання: «На яких принципах повинна будуватися взаємодія між медичним працівником та організацією?». Результати опитування медичних сестер та лікарів наведено в табл. 1.

Таблиця 1. **Розподіл лікарів та медичних сестер за відповідями на питання щодо принципів побудови взаємодії між ними та організацією** ($M \pm m$)

Принцип	Частка, %	
	лікарів	медичних сестер
Працівник ставиться до організації як до домівки, віддає їй все. Разом переживає складнощі і досягнення. Організація адекватно оцінює відданість та результати праці працівника (принцип відданості)	54,2 ± 4,2	48 ± 4,1
Працівник продає організації свою працю. У разі неадекватної оплати праці він може шукати іншого покупця (принцип розрахунку)	4,2 ± 1,3	8,0 ± 1,5
Працівник ставиться до організації як до місця можливої самореалізації його здібностей (принцип самореалізації)	25,0 ± 3,1	12,0 ± 2,4
Працівник добровільно витрачає свої сили на організацію, а організація повинна йому гарантувати достойну заробітну плату та соціальні блага (принцип партнерства)	16,6 ± 2,8	32,0 ± 3,4

При опитуванні найвищу частку відповідей серед медичних працівників набрав «принцип відданості». На другому місці для лікарів – «принцип самореалізації», для медичних сестер – «принцип партнерства». Найнижчу частку відповідей як серед лікарів, так і серед медичних сестер (відповідно 4,2 % ± 1,3 % та 8,0 % ± 1,5 %) набрав «принцип розрахунку».

На нашу думку, небезпечним та таким, що належить до кадрових ризиків, є «принцип розрахунку». Небезпека цього принципу полягає в тому, що працівник, стосунки якого з організацією побудовані лише на даному принципі, вважаючи свою заробітну плату неадекватною, може допускати недобросовісне виконання функціональних обов'язків. Вказане підтверджується даними В. В. Мадьянової про лікарів-педіатрів. Лікарі-педіатри були упевнені в необхідності зв'язку між якістю виконання роботи і розміром заробітної плати (62,3 %) та вважали низьку оплату праці демотиватором [9]. Г. О. Слабкий та Г. Я. Пархоменко називають антистимулами ефективної роботи медичних працівників низький рівень заробітної плати і відсутність зв'язку між трудовими зусиллями та її рівнем [14].

Наведені думки лікарів та медичних сестер про принципи побудови взаємодії в системі «медичний працівник – організація» не різняться між собою за коефіцієнтом згоди Пірсона ($\chi^2 = 2{,}68$; $df = 3$; $\chi^2_{табл.} = 7{,}78$; $P > 0{,}05$).

Таким чином, побудова взаємодії між медичним працівником та організацією на підставі «принципу розрахунку» може опосередковано впливати на якість надання медичної допомоги, а цей принцип може бути ідентифікований як кадровий ризик якості надання медичної допомоги.

Важливо визначити, який рівень заробітної плати лікарів медичні працівники вважають адекватним, а який загрозливим для якості надання медичної допомоги. Генрі Джордж, американський письменник (1839–1897), стверджував, що

«праця найбільш продуктивна там, де платять найвищу заробітну плату. Низько оплачувана праця неефективна у всіх країнах світу». Відомий американський аналітик кар'єрного росту H. Pink Daniel вважає, що «Ви повинні платити достатньо. Якщо платите мало – це демотивує. Але треба пам'ятати, що як тільки ви платите людині на рівні ринку або трохи вище – кожна нова невелика надбавка відіграє незначну роль у справі мотивації». За даними В. В. Мадьянової, 72,2 % лікарів-педіатрів не вважають оплату своєї праці справедливою, проте 60,9 % стверджують, що при збільшенні заробітної плати її продуктивність не зміниться [14].

Розглядаючи рівень заробітної плати як імовірний кадровий ризик, ми спочатку дослідили, чим для медичних працівників є заробітна плата. Для цього провели опитування лікарів та медичних сестер, скориставшись відповідним розділом анкети визначення типу трудової мотивації працівника, розробленої В. І. Герчіковим. В табл. 2 наведено розподіл відповідей медичних працівників на питання «Спробуйте визначити, що для Вас є зарплата?».

Таблиця 2. **Розподіл лікарів та медичних сестер за відповідями на питання щодо визначення поняття заробітної плати** ($M \pm m$)

Варіант відповідей	Частка, %	
	лікарів	медичних сестер
Плата за час та зусилля, витрачені на виконання роботи	17,6 ± 2,5	25,8 ± 2,5
Це насамперед плата за мої знання та кваліфікацію	37,9 ± 3,4	32,3 ± 3,1
Оплата за мій трудовий внесок в загальні результати діяльності установи	17,2 ± 2,4	16,1 ± 2,7
Мені потрібен постійний заробіток – навіть невеликий	6,8 ± 1,2	16,1 ± 2,7
Який би заробіток не був, я його заробив (-ла) сам (-а)	13,7 ± 2,1	9,7 ± 1,5
Інше	6,8 ± 1,2	0

Найвищим був відсоток лікарів та медичних сестер, які обрали відповідь: «Це, насамперед, плата за мої знання та кваліфікацію» (відповідно 37,9 % ± 3,4 % та 32,3 % ± 3,1 %). Друге місце посіла відповідь «Плата за час та зусилля, витрачені на виконання роботи» (відповідно 17,6 % ± 2,5 % та 25,8 % ± 2,5 %). Зазначене, імовірно, обумовлено тим, що знання та кваліфікацію медичні працівники здобувають важко та тривало, і тому вони високо оцінюють свої знання й кваліфікацію, за які хочуть отримувати адекватну винагороду.

Достовірної різниці в структурі відповідей лікарів та медичних сестер за критерієм згоди Пірсона χ^2 не виявлено ($\chi^2 = 4,1$; df = 5; $\chi^2_{табл.} = 11,07$; $P > 0,05$).

Для з'ясування рівня середньої заробітної плати лікарів, який є низьким, а тому демотивуючим, та може становити ризик якості надання медичної допомоги, ми провели опитування за анкетою визначення кадрових ризиків, розробленою фахівцями кафедри менеджменту охорони здоров'я НМУ ім. О. О. Богомольця (табл. 3).

Таблиця 3. **Розподіл респондентів за відповіддю на питання щодо низького рівня середньої заробітної плати лікарів** ($M \pm m$)

Респонденти	Варіант відповіді, %					
	1500–2000 грн	2001–3000 грн	3001–4000 грн	4001–5000 грн	5001–6000 грн	6001–7000 грн
Керівники	26,09	23,91	22,83	11,96	6,52	8,7
Лікарі	49,15	15,25	11,86	3,39	6,78	13,56
Медичні сестри	63,89	19,44	6,94	1,39	2,78	5,56

Аналіз даних табл. 3 свідчить, що у травні 2014 р. чверть керівників УОЗ, майже половина опитаних лікарів та більше половини медичних сестер вважали

низькою середню заробітну плату лікарів у розмірі до 2000 грн (~ 166 $). Більше того, 2/3 керівників та лікарів (72,8 та 76,3 % відповідно) вважали низькою середню заробітку плату лікарів до 4000 грн (~ 333 $), а 83,3 % медичних сестер – до 3000 грн (~ 250 $). Виявлені розбіжності підтверджено статистично. Зокрема, структура відповідей керівників достовірно відрізнялася від такої лікарів (χ^2 = 12,96; df = 5; $\chi^2_{табл.}$ = 11,07; P < 0,05) та медичних сестер (χ^2 = 28,19; df = 5; $\chi^2_{табл.}$ = 11,07; P < 0,05). Зазначені розбіжності в оцінках респондентів, імовірно, обумовлені зіставленням середньої зарплати лікаря, що обговорюється, із своєю винагородою. Особлива думка керівників УОЗ може бути зумовлена тим, що вони як менеджери розуміють провідну роль матеріальної мотивації в системі стимулювання роботи підлеглих.

Таким чином, респонденти усіх професійних груп вважають середню заробітну плату лікаря до 4000 грн (~333 $) недостатньою, що, на нашу думку, є загрозою для якості надання медичної допомоги та дозволяє ідентифікувати її як кадровий ризик.

Необхідно зауважити, що в Основах законодавства про охорону здоров'я України закладена норма щодо рівня середньої заробітної плати медичних працівників: середня зарплата у сфері охорони здоров'я повинна бути на рівні середньої у промисловості. За даними Державної служби статистики України, середня заробітна плата у промисловості в квітні 2014 р. становила 3990 грн (~ 332 $), у сфері охорони здоров'я – 2455 грн (~ 204 $), або 61,6 % такої у промисловості [13].

Розглянемо думку респондентів при стиль управління колективом як імовірного кадрового ризику якості надання медичної допомоги (рис. 1). Думка респондентів усіх професійних груп (керівники, лікарі, медичні сестри) була однаковою в тому, що найвищим ризиком якості надання медичної допомоги є авторитарний стиль управління (відповідно 45,36, 42,62 і 50,75 %), на другому місці – ліберальний стиль. Разом з тим 1/5 респондентів вважають кадровим ризиком якості надання медичної допомоги демократичний стиль управління персоналом.

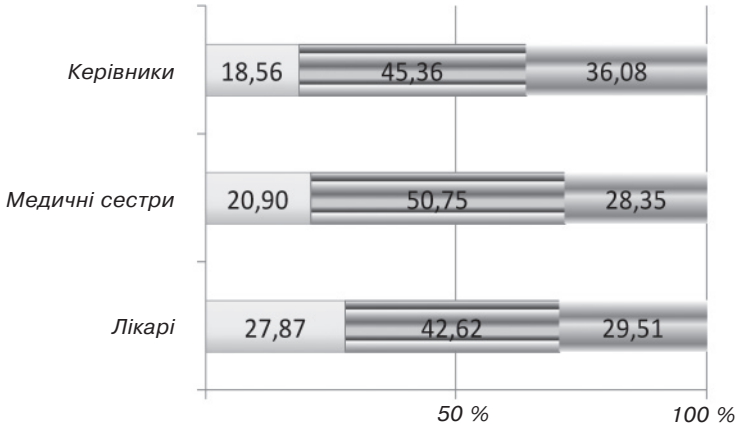


Рис. 1. Розподіл респондентів за відповіддю на питання щодо стилю управління як кадрового ризику:
□ – демократичний; ▤ – авторитарний; ▤ – ліберальний

Достовірної різниці в структурі відповідей респондентів різних професійних груп за критерієм згоди Пірсона χ^2 не виявлено (P > 0,05).

Аналіз стилів управління за параметрами, запропонованими Е. Е. Старобінським [16], дозволив визначити характеристики стилів, які, на нашу думку, зумовлюють кадрові ризики якості надання медичної допомоги. Такими характеристиками у разі авторитарного стилю управління є: одноосібне ухвалення рішень, перекладання відповідальності на підлеглих у разі невдачі, уникнення кваліфікованих працівників при підборі кадрів, надмірна самовпевненість, залежність від

настрою при взаємодії з підлеглими, ставлення до покарання як до основного методу стимулювання працівників. При ліберальному стилі керівництва кадрові ризики пов'язані з очікуванням при ухваленні вказівок керівництва або рішення наради, небажанням брати на себе відповідальність, неспроможністю давати розпорядження, передачею ініціативи у руки підлеглих, усуненням від підбору персоналу, уникненням спілкування з підлеглими, надмірною поступливістю. Демократичний стиль управління позбавлений зазначених вище недоліків авторитарного та ліберального стилю, але 18,6 % керівників УОЗ, 20,9 % лікарів та 27,9 % медичних сестер вважають саме цей стиль керівництва ризиком якості надання медичної допомоги. Зазначене може бути обумовлене як відсутністю у частини респондентів чіткого розуміння різниці між ліберальним і демократичним стилем управління (керівників, які дотримують обох зазначених стилів, сприймають як «слабких»), так і бажанням певної частини опитаних медичних працівників бути керованими у роботі, не брати на себе відповідальність, не проявляти ініціативи, а делегувати усі ці функції «сильному» керівнику.

Визначальним при формуванні стилю управління персоналом є стиль ухвалення керівником управлінського рішення, для оцінки якого як кадрового ризику ми використали класифікацією стилів ухвалення рішень за Е. Е. Марковою [10]. Згідно з цією класифікацією розглядається п'ять стилів ухвалення рішення: реалізаторський (лібералізм в стосунках з підлеглими та самостійне вирішення керівником проблемних ситуацій), авторитарний (владність та самостійне вирішення проблемних ситуацій), маргінальний (владність і уникнення вирішення проблемних ситуацій), потуральний (лібералізм та уникнення вирішення проблемних ситуацій), ситуативний (відсутність певного стилю, діє за ситуацією).

Аналіз результатів опитування свідчить про відсутність однією відповіді респондентів різних професійних груп на питання «Який стиль ухвалення керівником управлінського рішення є ризиком надання неякісної медичної допомоги?» (рис. 2).

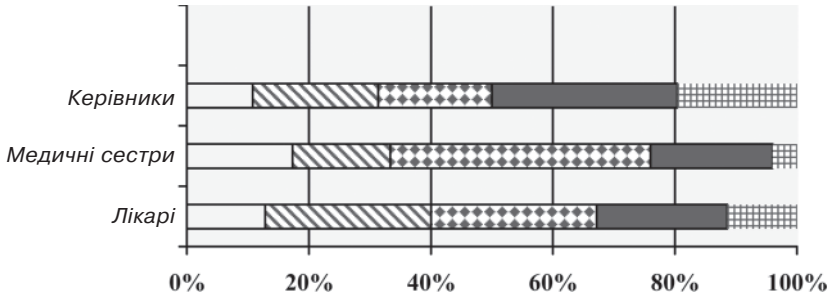


Рис. 2. Розподіл респондентів за відповіддю на питання щодо стилю ухвалення управлінського рішення як кадрового ризику:
□ – реалізаторський; ▨ – авторитарний; ▦ – маргінальний; ■ – потуральний; ▦ – ситуативний

Структура відповідей медичних сестер достовірно відрізнялася від такої керівників (χ^2 = 20,42;, df = 4; $\chi^2_{табл.}$ = 9,49; P < 0,05) та мала тенденцію до відмінності від структури відповідей лікарів (χ^2 = 7,73;, df = 4; $\chi^2_{табл.}$ = 7,78 при P = 0,1), тоді як між думкою лікарів і керівників розбіжностей не виявлено (χ^2 = 5,24; df = 4; $\chi^2_{табл.}$ = 9,49; P < 0,05).

Найбільша кількість медичних сестер (42,7 %) вважають ризиком якості надання медичної допомоги маргінальний стиль ухвалення управлінського рішення, при якому владний керівник уникає вирішення проблемних ситуацій, а найнижчий (4 %) – ситуативний, при якому керівник діє за ситуацією.

Третина керівників УОЗ вважають ризикованим потуральний стиль, при якому керівник уникає вирішення проблемних ситуацій та будує стосунки з колективом на основі лібералізму. Лише 10,8 % керівників вважають таким реалізаторський стиль, тобто поєднання самостійного вирішення керівником проблемних

ситуацій з лібералізмом в стосунках з підлеглими. Цікавим є зіставлення думки керівників УОЗ про питання з розподілом керівників за стилем ухвалення управлінського рішення. Нами встановлено, що 25 % керівників УОЗ використовують реалізаторський стиль ухвалення рішення, по 22 % – маргінальний та ситуативний, 18 % – потуральний та 13 % – авторитарний [5].

Три чверті опитаних лікарів вважають ризиком для якості надання медичної допомоги авторитарний, маргінальний та потуральний стилі ухвалення управлінського рішення. Найменша кількість респондентів-лікарів вважають ризиком реалізаторський (як і керівники) або ситуативний (як і медичні сестри) стилі ухвалення рішення.

Таким чином, найменш ризикованими для якості надання медичної допомоги, на думку респондентів усіх професійних груп, є реалізаторський та ситуативний стилі ухвалення управлінського рішення. Найвищу загрозу мають маргінальний та потуральний стилі, оскільки керівники самоусуваються від вирішення проблемних ситуацій, а також авторитарний стиль, що ґрунтується на жорсткій субординації, тотальному контролі та жорстких дисциплінарних заходах.

Ідентифіковані кадрові ризики організаційно-управлінського ґенезу необхідно враховувати при розробці системи ризик-менеджменту в установах охорони здоров'я.

Висновки. 1. Встановлено, що, на думку 50 % респондентів лікарів та медичних сестер, взаємодію в системі «медичний працівник – організація» слід будувати за «принципом відданості». Друге місце серед лікарів посідає «принцип самореалізації», а серед медичних сестер – «принцип партнерства». Імовірним ризиком якості надання медичної допомоги можна вважати взаємодію, побудовану за «принципом розрахунку». 2. Показано, що респонденти усіх професійних груп (керівники УОЗ, лікарі, медичні сестри) вважають середню зарплату лікаря до 4000 грн недостатньою, демотивуючою, що робить її загрозою для якості надання медичної допомоги та дозволяє ідентифікувати її як кадровий ризик. 3. Визначено, що серед трьох стилів управління найвищим ризиком якості надання медичної допомоги є авторитарний стиль, на другому місці – ліберальний. Достовірної різниці в структурі відповідей респондентів різних професійних груп, за критерієм згоди Пірсона χ^2, не виявлено ($P > 0,05$). 4. Встановлено, що найменш ризикованими для якості надання медичної допомоги, на думку респондентів усіх професійних груп, є реалізаторський та ситуативний стилі ухвалення управлінського рішення. Найвищу загрозу мають маргінальний та потуральний стилі, оскільки керівники самоусуваються від вирішення проблемних ситуацій, а також авторитарний стиль, що ґрунтується на жорсткій субординації, тотальному контролі та жорстких дисциплінарних заходах. 5. Доведено, що кадровими ризиками для якості надання медичної допомоги організаційно-управлінського ґенезу є взаємодія на основі принципу розрахунку в системі «медичний працівник – організація»; середня заробітна плата лікаря нижча за середню у промисловості; авторитарний стиль управління персоналом; маргінальний і потуральний стилі ухвалення управлінського рішення.

Список літератури

1. *Аминов А. А.* Управление кадровыми рисками: Автореф. дис. ... канд. экон. наук. – Москва, 2007. – 28 с.
2. *Бадалова А. Г., Москвитин К. П.* Управление кадровыми рисками предприятия // Рос. предпринимательство. – 2005. – Вип. 67, № 7. – С. 92–98.
3. *Буланова Е. Н.* Определение понятия кадрового риска // Управление персоналом. Ученые записки. Книга V / Под ред. проф. В. К. Потехина.– СПб: Изд-во Санкт-Петербур. академии управления персоналом, 2007. – 334 с.
4. *Бурыкин И. М., Алеева Г. Н., Хафизьянова Р. Х.* Управление рисками в системе здравоохранения как основа безопасности оказания медицинской помощи // Соврем. пробл. науки и образования – 2013. – № 1. – С.12–20.
5. *Вежновець Т. А.* Вплив досвіду керівної роботи на стиль ухвалення управлінського рішення керівниками закладів охорони здоров'я // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2013. – № 8. – С. 116–120.

6. *Герчиков В. И.* Типологическая концепция трудовой мотивации. Ч. 1 // Мотивация и оплата труда. – 2005. – № 2. – С. 53–62.
7. *Князюк Н. Ф.* Моделирование интегрированной системы управление рисками в медицинской организации // Мед. альманах «Организация здравоохранения и общественное здоровье». –2011. – Вып. 15, № 2.– С. 9–13.
8. *Кучеренко В. З., Эккерт Н. В.* Организационно-управленческие проблемы рисков в здравоохранении и безопасности медицинской практики // Вестн. Рос. АМН. – 2012. – № 3. – С. 18–20.
9. *Мадьянова В. В.* Мотивация прпофессиональной деятельности врачей-педиатров (по материалам комплексного социологического исследования): Автореф. дис. ... канд. соц. наук. – Москва, 2005. – 24 с.
10. *Маркова Е. В.* Индивидуально-типологические закономерности связей стилей управленческих решений и их диагностика: Автореф. дис. ... канд. псих. наук. – Ярославль, 2006. – 36 с.
11. *Митрофонова А. Е.* Разработка методики управления кадровыми рисками в системе управления персоналом организации [Электронний ресурс] // Режим доступа: http://www.naukovedenie.ru // Журн. науковедение. – 2013. – № 1.
12. *Самоукина Н. В.* Лояльность персонала и кадровые риски [Электронный ресурс] // URL: http://www.samoukina.ru/article (дата обращения: 07.12.2012).
13. *Середня* заробітна плата за видами економічної діяльності промисловості за місяць у 2014 р. [Електронний ресурс] // https://ukrstat.org/uk.
14. *Слабкий Г. А., Пархоменко Г. Я.* Отношение медицинских работников детских больниц к уровню материального вознаграждения и стимулированию эффективной работы // Соврем. педиатрия. – 2011. – № 6. – С. 36–39.
15. *Слободской А. Л.* Риски в управлении персоналом: Учеб. пособие / Под ред. проф. В. К. Потёмкина. – СПб: Изд-во СПбГУЭФ, 2011. – 155 с.
16. *Старобінський Е. Е.* Як управляти персоналом. – Москва: Бізнес-школа «Інтел-Синтез», 1999. – 384 с.
17. *Сыздыкова А. М., Тургамбаева А. К., Карибеков Т. С.* Управление рисками в системе здравоохранения // Клин. медицина Казахстана. – 2014. – Вып. 33, № 3. – С. 13–16.
18. *Цветкова И. И.* Классификация кадровых рисков // Экономика и управление. – 2009. – № 6. – С. 38–43.
19. *Щёкин Г. В.* Основы кадрового менеджмента: Учебник. – К.: МАУП, 2004. – 280 с.

КАДРОВЫЕ РИСКИ ОРГАНИЗАЦИОННО-УПРАВЛЕНЧЕСКОГО ГЕНЕЗА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Т. А. Вежновец (Киев)

В статье исследованы кадровые риски организационно-управленческого генеза, которые могут негативно влиять на качество оказания медицинской помощи. Проведён опрос 257 медицинских работников учреждений здравоохранения Киева и Херсона. Установлено, что к кадровым рискам организационно-управленческого генеза относятся авторитарный стиль управления персоналом, маргинальный и попустительский стиль принятия управленческого решения, взаимодействие на основе принципа расчёта в системе «медицинский работник – организация», средняя зарплата врача ниже средней зарплаты в промышленности. Указанные кадровые риски необходимо учитывать при разработке эффективной системы риск-менеджмента в учреждениях здравоохранения.

Ключевые слова: кадровые риски, качество оказания медицинской помощи, риск-менеджмент.

PERSONNEL RISKS OF ORGANIZATIONAL AND MANAGERIAL ORIGINS IN HEALTH CARE INSTITUTES

T. A. Vezhnovets' (Kyiv, Ukraine)

Department of Health Care Management Bogomolets National Medical University

The article explores the risks of organizational and managerial origins, which can negatively affect the quality of medical care. 257 medical personnel of health care institutions of Kyiv and Kherson were surveyed. It is established that these risks include: the authoritarian style of personnel

management, marginal style and connivance in making managerial decisions, interaction in the system “medical worker – organization” on the basis of calculation, the average salary of a doctor is lower than average salary in the industry. These defined personnel risks must be considered in developing an effective system of risk management in health care institutions.

Key words: personnel risks, quality of medical care, risk management.

УДК 614.253.83:616–089.15:616–089.168 Надійшла 21.07.2016

А. М. СЕРДЮК, М. М. РИГАН, О. М. НАУМЕНКО,
І. К. АСАУЛЮК, Ю. М. СКАЛЕЦЬКИЙ (Київ)

ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ ХВОРИХ У СИСТЕМІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ДУ «Інститут громадського здоров’я ім. О. М. Марзєєва НАМН України» <yns53@i.ua>

З урахуванням міжнародного, регіонального досвіду та деяких країн з управління якістю медичної допомоги і запобігання негативним наслідкам діяльності в медичній сфері висвітлено проблеми безпеки хворих в Україні. Виявлено значне відставання національної системи охорони здоров’я з впровадження сучасних стратегій формування безпечного лікарняного середовища. Запропоновано підходи, що можуть сприяти мінімізації ризиків для хворих у вітчизняних лікувально-профілактичних установах.

Ключові слова: якість медичної допомоги, безпека хворих, негативні наслідки надання медичної допомоги, медичні помилки, стратегії формування безпечного лікарняного середовища.

Вступ. Питання безпеки в охороні здоров’я стосуються щонайменше трьох ситуацій. По-перше, це стійкість закладів і установ охорони здоров’я до надзвичайних ситуацій та їх готовність надавати медичну допомогу в умовах масової госпіталізації хворих, поранених тощо, тобто в умовах, коли раптово зростає потреба в основних медико-санітарних послугах [8]. Нині для України ця проблема у зв’язку з проведенням антитерористичної операції на сході України надзвичайно актуальна.

По-друге, це питання охорони праці медичного персоналу та техногенної безпеки і навіть надзвичайних ситуацій. Щорічно в системі охорони здоров’я реєструють 16–18 випадків смертельного травматизму, є випадки зараження персоналу тяжкими і навіть невиліковними хворобами, а деякі нещасні випадки стають надзвичайними ситуаціями загальнодержавного масштабу. Так, внаслідок вибуху балону з газокисневою сумішшю 18.01.2010 р. в лікарні № 7 Луганська були зруйновані будівельні конструкції лікарні з 5-го по 3-й поверх і загинуло 16 людей. Щодо питань охорони праці медичного персоналу та техногенної безпеки, то в цій сфері ми маємо достатньо досконалу нормативно-правову базу, комплект органів управління і установ на всіх рівнях, що вирішують цю проблему. Майбутнім медичним працівникам викладають основи безпеки життєдіяльності та охорони праці у медичній практиці, є відповідні програми, навчальні та навчально-методичні посібники [17]. Вітчизняний журнал «Довідник спеціаліста з охорони праці» повністю присвячений питанням охорони праці та техногенної безпеки. В структурі МОЗ України є фахівці, які займаються цією проблемою.

По-третє, це захист хворих від негативних наслідків лікарської діяльності – безпека хворих. На думку деяких фахівців, смертність хворих лікувальних установ внаслідок помилок медичних працівників перевищує смертність від дорожньо-транспортних пригод [15]. Але, на наш погляд, проблемі безпеки хворих в Україні не приділяється належної уваги.

Мета дослідження – аналіз ситуації з безпеки хворих в Україні.

© А. М. Сердюк, М. М. Риган, О. М. Науменко, І. К. Асаулюк, Ю. М. Скалецький, 2017

Матеріали і методи. Матеріалом дослідження були вітчизняна нормативно-правова база із забезпечення і контролю за якістю надання медичної допомоги, документи ВООЗ і наукові публікації вітчизняних та зарубіжних фахівців з безпеки хворих, річні звіти про роботу лікувально-профілактичних установ Києва і Київської області.

Методи дослідження: аналітичний, бібліографічний, історичний, системного підходу.

Безпека хворих: зарубіжний досвід. Про масштаби даної проблеми можуть свідчити дані, наведені у Хельсінській декларації з безпеки хворих в анестезіології (http://www.patientensicherheit-ains.de/deklaration/deutsch.html). Згідно з документом, щорічно у всьому світі близько 230 000 000 хворих отримують наркоз при виконанні серйозних операцій. Ці заходи викликають близько 7 млн тяжких післяопераційних ускладнень, які майже у 1 млн хворих мають летальний наслідок (близько 200 000 смертей в Європі).

Важливою проблемою є госпітальні інфекції. За даними ВООЗ, навіть у розвинених країнах близько 5–10 % хворих, госпіталізованих до лікарні невідкладної допомоги, заражаються інфекцією в лікарні. Такі набуті в лікувальних установах інфекції збільшують захворюваність і смертність, а також витрати, які передбачали в зв'язку лише з основним захворюванням. У США один із 136 хворих лікарень стає тяжкохворим в результаті госпітальної інфекції. Це еквівалентно 2 000 000 випадків на рік і приблизно 80 000 випадків смерті щороку. У Великій Британії щороку реєструють майже 100 000 випадків інфекції, пов'язаної з медико-санітарною допомогою, що викликають 5000 випадків смерті. У країнах, в яких увага і витрати на охорону здоров'я менші, проблема госпітальних інфекцій значно гостріша [14].

Статистичні дані показують, що стратегії для зниження рівня несприятливих подій в Європейському Союзі можуть призвести до запобігання понад 750 000 випадків заподіяння шкоди через лікарські помилки щорічно, що приведе, в свою чергу, до зменшення на понад 3,2 млн людино-днів госпіталізацій, 260 000 менше інцидентів з наслідками постійної інвалідності і 95 000 менше смертей на рік (http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics).

Якщо розглядати новітню історію інтересу до безпеки хворих, зокрема до медичних помилок, то слід згадати доповідь американського Інституту медицини «Людині властиво помилятися: шлях до більш безпечної охорони здоров'я» [21].

Дослідження показали не лише значне збільшення травматизму серед хворих в лікарнях, що підвищує ризики несприятливих наслідків і більш високі витрати, але й значні можливості запобігання цим негативним явищам [21, 22].

Ґрунтуючись на результатах цих та інших досліджень, у 2002 р. ВООЗ на 55-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я прийняла резолюцію WHA55.R18 «Якість надання медичної допомоги: безпека хворих». Потім ВООЗ створила відповідну структуру (Всесвітній альянс з безпеки хворих), що займається негативними наслідками надання медичної допомоги завдяки формуванню різних програм, тематичних документів і сприяє впровадженню їх положень у практику.

Європейське регіональне бюро в 2003 р., відгукнувшись на процеси підвищення безпеки хворих, прийняло документ про ефективні стратегії забезпечення якості медичної допомоги в стаціонарах з наголосом на запобігання лікарським помилкам [25]. При цьому в документі якісне медичне обслуговування розглядають як таке, при якому ресурси організовуються таким чином, щоб задовольняти максимально ефективно і безпечно медико-санітарні потреби тих, хто найбільше потребує допомоги [20]. Тобто безпека – одна з перших передумов якісного медичного обслуговування, що є суттю цього та інших національних, регіональних, міжнародних документів щодо якості медичного обслуговування.

Значні позитивні наслідки для безпеки хворих у багатьох країнах мав проект ВООЗ щодо керівних принципів стосовно несприятливих подій: система звітності та навчання [26].

Комітет Міністрів Ради Європи підготував Рекомендації REC (2006)7 Комітету Міністрів державам-членам про управління безпекою хворих та запобігання інцидентам у сфері охорони здоров'я [3], а Комітет експертів з управління безпекою хворих та забезпечення якості у сфері охорони здоров'я Європейського комітету з охорони здоров'я – Пояснювальний меморандум до рекомендацій з безпеки хворих «Запобігання шкідливим подіям у сфері охорони здоров'я, системний підхід (SP-SQS)» [4]. Відповідно до цих документів, урядам держав – членів ЄС серед іншого пропонують зробити все необхідне для того, щоб безпека хворих була наріжним каменем будь-якої політики в галузі охорони здоров'я, зокрема політики, спрямованої на поліпшення якості медичного обслуговування.

Практично у всіх європейських країнах впроваджено проект PATH (The Performance Assessment Tool for Quality Improvement in Hospitals). Це система оцінки ефективності, розроблена Європейським регіональним бюро ВООЗ для підтримки лікарень у визначенні стратегій з поліпшення якості медичної допомоги [24]. Основна мета проекту – безпека хворих.

За законом Франції N 2002–303 від 04.03. 2002 р. про права хворих і якість системи охорони здоров'я було врегульовано проблеми і забезпечено, на думку експертів [9], «революційний прорив» в даній галузі як для хворих, так і для лікарів.

У 2005 р. в США був прийнятий закон про безпеку хворих та покращання якості надання медичної допомоги (Public Law 109–41 – Patient Safety and Quality Improvement Act of 2005). Є аналогічні закони і в інших країнах. Як правило, нормативна база і практика щодо якості і безпеки в охороні здоров'я тісно пов'язані.

В Агенстві з досліджень і якості охорони здоров'я (AHRQ) Департаменту охорони здоров'я і соціального захисту США функціонує робоча група з лікарських помилок.

Безпека хворих – один з важливих напрямів діяльності Національної системи охорони здоров'я Великої Британії. Національним агенством з безпеки хворих (NPSA) при Національній системі охорони здоров'я Великої Британії через Національну систему звітування і навчання (NRLS) оприлюднюються щоквартальні і річні звіти про стан безпеки хворих у різних регіонах країни. Доступ до цих звітів вільний для всіх (http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/type/data-reports/?entryid45=135410).

Так, за даними цього звіту, за період з жовтня 2013 по грудень 2014 р. в установах охорони здоров'я лише у Великій Британії й Уельсу сталося 1 637 260 інцидентів, що могли негативно вплинути чи вплинули на стан здоров'я хворого. За рівнем нанесення шкоди вони розподілились таким чином: шкода відсутня – 70 %; незначна шкода – 24 %; помірна шкода – 5 % і важкі наслідки та смерть – 1 %. В абсолютних числах тяжкі наслідки і смертельні випадки становили 6897 та 3629 відповідно.

У Німеччині функціонує система звітності з критичних інцидентів у медичній сфері (http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/ecfa/docs/guidelines_cir.pdf). Складовою цієї системи є підрозділ Pasis, що здійснює анонімний збір, обробку та розпровсюдження інформації про події щодо безпеки у медичній практиці. Основна мета створення таких систем – виявлення слабких ланок у системі безпеки хворих і аналіз помилок.

У Польщі державною установою, що займається безпекою хворих, є Національний центр оцінки якості в охороні здоров'я (CMJ). Водночас він є співпрацюючим Центром ВООЗ з розвитку якості і безпеки. У 2015 р. CMJ завершив трирічний проект «Безпека лікарні – безпека пацієнта» (http://bezpiecznypacjent.cmj.org.pl/) і видав Керівництво з якості для команд, лікарів, медичних сестер та інших осіб, які здійснюють аналіз головних причин несприятливих подій в лікувальних установах [23].

Щорічно починаючи з 2004 р. у газеті «Rzeczpospolita» публікуються, за даними CMJ, рейтинги лікарень у номінації CMJ «Безпечна лікарня». Ця практика поширена у більшості країн ЄС.

ВООЗ розроблено Керівництво з підготовки студентів медичних навчальних закладів з питань безпеки хворих [27]. В деяких країнах видано навчальні посібники з цієї тематики [19].

Отже, згідно з наведеними даними, очевидно, що якість надання медичної допомоги – достатньо широке поняття, а однією з найважливіших і достатньо конкретних її складових є безпека хворих.

Ситуація в Україні. Безпека – перша обов'язкова передумова якості медичного обслуговування і в цьому переконані українські фахівці сфер соціальної медицини [6].

Запровадження системи управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні розпочалось у другій половині 2011 р. відповідно до документів ВООЗ до 2000 р., на що вказано у відповідній Концепції МОЗ України [10]. Тобто не лише цю систему почали впроваджувати із запізненням на 10 років, але і без врахування сучасного міжнародного досвіду забезпечення безпеки хворих.

Мета цієї Концепції – визначення основних підходів та механізмів до створення і функціонування державної системи управління якістю медичної допомоги населенню, спрямованої на задоволення обґрунтованих потреб та очікувань споживачів медичної допомоги, поліпшення здоров'я населення, забезпечення рівного й справедливого доступу усіх громадян до медичних послуг належної якості.

Завдання Концепції, крім підвищення якості медичних послуг, включають захист інтересів пацієнта щодо отримання ним якісної медичної допомоги та забезпечення відшкодування у випадку медичної шкоди і захист інтересів медичних працівників на випадок професійного ризику. Тобто завдання з безпеки хворих спрямовані швидше на наслідки, ніж на запобігання негативним наслідкам медичної допомоги.

В Єдиному термінологічному словнику (Глосарій) з питань управління якістю медичної допомоги [2] відсутня термінологія щодо безпеки хворих.

Такі поняття, як безпека хворих, дефекти надання медичної допомоги, недобросовісне виконання медичними або фармацевтичними працівниками своїх професійних обов'язків, що може зашкодити здоров'ю громадянина або спричинити його смерть, у вітчизняній нормативній базі з управління якістю медичної допомоги також практично відсутні.

Пункти 12 і 13 плану заходів МОЗ України на виконання Концепції управління якістю медичної допомоги в галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 р. [11] щодо підготовки, подання та узагальнення звітів про діяльність з безперервного покращання якості медичної допомоги в установах охорони здоров'я не виконуються [13].

Можливим, на наш погляд, є лише моніторинг клінічних індикаторів якості медичної допомоги відповідно до наказу МОЗ України № 795 від 2013 р. [12], але і його всупереч нормативній базі МОЗ України також не проводять.

Статистика щодо негативних наслідків надання медичної допомоги відсутня навіть на рівні переважної більшості лікувальних установ. У зв'язку з цим доречно навести фразу з типового бланка щоквартального звіту NRLS про лікарські помилки: «Ви не можете вчитися і вдосконалюватися, якщо вам не відомо, що є проблеми» (http://www.npsa.nhs.uk/nrls/patient-safety-incident-data/organisation-reports/organisation-patient-safety-incident-reports/?EntryId33=25588).

Однак і цього недостатньо. Річард Девідсон – президент Американської лікарняної асоціації наголошує: «Ідея, що обов'язкова система звітності зможе змінити поведінку, в кращому випадку наївна. Ви повинні зосередитися на створенні зміни культури в лікарнях, для сприяння відкритій дискусії про помилки ...» [18].

Ситуацію в Україні міг би дещо виправити законопроект «Про права пацієнтів в Україні», розроблений в рамках Канадсько-Українського законодавчого і міжурядового проекту (http://www.culip.com.ua/m/m_hlthprtct_prava1_u.html/), але цей документ так і залишається законопроектом.

Планувалось видання разом з польськими фахівцями посібника з аналізу і запобігання негативним наслідкам надання медичної допомоги «Безпека пацієнта – безпека лікаря» [5], але проект до цих пір не реалізовано.

Створення плану дій з безпеки хворих в Україні було визначено підпунктом 1.1.4 Плану дій Ради Європи для України на 2011–1014 рр., затверджений Комітетом Міністрів Ради Європи і Урядом України на початку 2011 р., однак подальших дій не відбулось.

У вітчизняних публікаціях останніх років, що стосуються певною мірою безпеки хворих, навіть і не згадується про сучасні підходи та стратегії мінімізації негативних наслідків надання медичної допомоги [6].

Проаналізувавши річні звіти про діяльність трьох лікувально-профілактичних установ Києва і Київської області, лише в одному з них (Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України) виявили намагання реалізації заходів із запобігання негативним наслідкам лікарської діяльності. У звітах цієї установи аналізується розширений перелік індикаторів якості надання медичної допомоги. Є фахівці, які досліджують історії хвороби, інші – медичні документи щодо допущених помилок під час діагностики і лікування хворих, виявлені помилки аналізують за причинами їх виникнення. Розроблена відомча інструктивно-методична база з виявлення, обліку й аналізу негативних наслідків надання медичної допомоги [17]. Цим проблемам, а також безпеці хворих співробітники установи присвячують наукові публікації [1].

Однак слід відмітити, що вказана система реєстрації, обліку й аналізу помилок швидше є традицією з радянським корінням, ніж результат реалізації сучасних міжнародних стратегій забезпечення якості медичної допомоги і безпеки хворих. Разом з тим вона може стати підґрунтям для впровадження сучасних підходів і зарубіжного досвіду з формування безпечного лікарняного середовища. Потрібно перш за все доопрацювати вітчизняну нормативну базу з управління якістю медичної допомоги з врахуванням питань безпеки хворих.

Висновки. 1. Міжнародна лікарська спільнота вважає безпеку хворих найважливішою передумовою якісної медичної допомоги. 2. Проблема безпеки хворих є актуальною для всіх країн і потребує зусиль державних органів влади та громадськості з формування безпечного лікарняного середовища. 3. Вітчизняна система охорони здоров'я значною мірою відстає від світових тенденцій впровадження і реалізації стратегій з мінімізації ризиків негативних наслідків надання медичної допомоги. 4. Вітчизняна нормативна база щодо управління якістю медичної допомоги потребує доопрацювання з врахуванням питань безпеки хворих. 5. Підготовка Національного плану дій з безпеки хворих в Україні – важливе невідкладне завданням центрального органу державної влади з формування та реалізації державної політики у сфері охорони здоров'я (МОЗ України) і для вітчизняної медичної науки (НАМН України). 6. Традиції радянської системи в роботі з медичними помилками можуть стати підґрунтям для створення сучасної вітчизняної системи реєстрації помилок при наданні медичної допомоги.

Список літератури

1. *Асаулюк И. К.* Врачебные ошибки: возможные причины возникновения и меры по их предупреждению // Сучасні аспекти військової медицини: Зб. наук. праць. – К., 2012. – Вип. 19. – С. 254–260.
2. *Єдиний* термінологічний словник (Глосарій) з питань управління якості медичної допомоги: наказ МОЗ України 20.07. 2011 р. № 427. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110720_427.html.
3. *Зелена* книга Національного плану дій з безпеки хворих та матеріали Першого національного конгресу з безпеки хворих. 1-ше видання. – К., 2012. – С. 46–79.
4. *Зелена* книга Національного плану дій з безпеки хворих та матеріали Першого національного конгресу з безпеки хворих. 1-ше видання. – К., 2012. – С. 81–124.
5. *Зелена* книга Національного плану дій з безпеки хворих та матеріали Першого національного конгресу з безпеки хворих. 1-ше видання. – К., 2012. – С. 297.

6. *Москаленко В. Ф., Гульчій О. П., Литвинова Л. О.* та ін. Соціальна медицина і організація охорони здоров'я. – К.: Книга плюс, 2010. – С. 192–206.
7. *Москаленко В. Ф., Шевченко О. А., Гаркавий С. І. та* ін. Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій (гігієнічні, епідеміологічні та мікробіологічні аспекти) / За ред. В. Ф. Москаленка. – К.: Здоров'я, 2013. – 160 с.
8. *Повышение* готовности систем здравоохранения к чрезвычайным ситуациям. Инструментарий оценки потенциала системы здравоохранения для управления кризисными ситуациями: Ч. 1. Руководство пользователя / Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2013. – 94 с. – Режим доступу: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/185585/e96187-Rus.pdf.
9. *Понкина А. А.* Меры государственной политики Франции по повышению защищённости пациентов от внутрибольничных инфекций // Административное право и процесс. – 2012. – № 7. – Режим доступу: http://www.center-bereg.ru/f452.html.
10. *Про затвердження* Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року концепції на період до 2020 року: наказ МОЗ України від 01.08.2011 р. № 454. – Режим доступу: http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=12655.
11. *Про затвердження* Плану заходів МОЗ країни на виконання Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року: наказ МОЗ України № 732 від 21.09.2012 р. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120921_732.html/.
12. *Про моніторинг* клінічних індикаторів якості медичної допомоги: наказ МОЗ України № 795 від 11.09.2013 р. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130911_0795.html.
13. *Про порядок* контролю якості медичної допомоги: наказ МОЗ України № 752 від 28.09.2012 р. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120928_752.html/.
14. *Руководство* ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи: (пересмотренный проект) / Всемирная Организация Здравоохранения – Женева, 2006. – С. 9. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http:// www. who. int/ patientsafety/ information_centre/ HH_master_RU. pdf.
15. *Смил В.* Глобальные катастрофы и тренды: Следующие 50 лет. – М.: АСТ-Пресс книга, 2012. – С. 105.
16. *Сучасні* вимоги і правила побудови остаточного діагнозу та деякі приклади його оформлення відповідно до МКХ-10: методичні рекомендації / За ред. М. П. Бойчака. – К., 2010. – 82 с.
17. *Яворовский А. П., Веремей М. И., Зенкина В. И.* и др. Охрана труда в медицинской отрасли: Учебн.-метод. пособие. – К.: ВСИ «Медицина», 2015. – 216 с.
18. *An Epidemic* of Medical Errors // Mary Graham Democracy by Discosure The rise of Technopopulism. – Washington: Governance Brookings Institute Press, 2002. – P. 104–136.
19. *Barbara J., Youngberg, J. D.* Patient Safety Handbook, Second Edition. – Chicago: Illinois-Loyola University Chicago College of Law, 2013. – 650 p. – Режим доступу: http://www.jblearning.com/catalog/9780763774042/.
20. *Guidance* on developing quality and safety strategies with a health system approach / WHO Regional Office for Europe. – Copenhagen, 2008. – 57 p.
21. *Kohn L. T., Corrigan J. M., Donaldson M. S.* To err is human: building a safer health system: A report of the Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. – Washington, DC: National Academy Press, 2000. – P. 287.
22. *Leape L.* Error in medicine // J. of the Am. Med. Association. – 1994. – Vol. 272, N 23. – P. 1851–1857.
23. *NIEPOŻĄDANE ZDARZENIA*. Analiza przyczyn źródłowych zdarzeń niepożądanych (Root Cause Analysis – RCA): Przewodnik dla zespołów jakości, lekarzy, pielęgniarek oraz innych osób przeprowadzających RCA. – Kraków: Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w Krakowie, 2015. – 28 s. – Режим доступу: http://bezpiecznypacjent.cmj.org.pl/wp-content/uploads/2016/02/Broszura-zdarzenia-niepo%C5%BC%C4%85dane.pdf.
24. *Performance* Assessment Tool for Quality Improvement in Hospitals / WHO Regional Office for Europe. – Copenhagen, 2007. – 16 p. – Режим доступу: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/103728/E89742.pdf.
25. *What* are the best strategies for ensuring quality in hospitals? / WHO Regional Office for Europe's. – Copenhagen, November 2003. – P. 25.– Режим доступу: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/74706/E82995.pdf.

26. *WHO* Draft Guidelines on Adverse Event Reporting and Learning Systems. From information to action / World Alliance for Patient Safety. – Geneva: WHO Document Production Services, 2005. – 75 p. – Режим доступу: http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/Reporting_Guidelines.pdf.
27. *WHO* patient safety curriculum guide: multi-professional edition / World Health Organization. – Geneva: WHO Pres, 2011. – 270 p.– Режим доступу: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44641/1/9789241501958_eng.pdf.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

А. М. Сердюк, М. М. Рыган, А. Н. Науменко, И. К. Асаулюк, Ю. Н. Скалецкий (Киев)

С учётом международного, регионального опыта и некоторых стран по управлению качеством медицинской помощи и предупреждению негативных последствий деятельности в медицинской сфере освещены проблемы безопасности пациентов в Украине. Выявлено значительное отставание национальной системы здравоохранения по внедрению современных стратегий формирования безопасности больничной среды. Предложены подходы, способствующие минимизации рисков для пациентов в отечественных лечебно-профилактических учреждениях.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, безопасность пациентов, негативные последствия оказания медицинской помощи, медициские ошибки, стратегии формирования безопасности больничной среды.

ON THE ISSUE OF PATIENT SAFETY IN QUALITY ASSURANCE SYSTEM IN MEDICAL CARE

A. M. Serdyuk, M. M. Ryhan, O. M. Naumenko, I. K. Asaulyuk, Yu. M. Skaletskyy (Kyiv, Ukraine)

State Institution «O. M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

The article deals with questions of patient safety problems in Ukraine through the lenses of international, regional and individual countries experience concerning quality management in medical care and prevention of fallout from medical activities. It was revealed a significant lag of the national health system relative to adoption of modern strategies to promote safety hospital environment. The ways were furnished for risk minimization for patients in medicoprophylactic institutions of our country.

Key words: quality of medical care, patient safety, negative consequences of medical care, medical errors, strategies to promote safety hospital environment.

УДК 616.155.392–089.843 : 611.018.46] : 330.34(477) + 615.361 Надійшла 07.07.2015

В. І. ХОМЕНКО[1], В. В. БИЧКОВ[2], Д. А. БАЗИКА[3] (Київ)

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ТА ПРИНЦИПИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

[1]Київський центр трансплантації кісткового мозку; [2]Департамент охорони здоров'я Києва; [3]ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» <vikhom@i.ua>

Схожі зміни трансплантаційної активності було відмічено в 1990–2000 рр. для алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) при хронічному мієлоїдному лейкозі та для аутологічної ТГСК при раку грудної залози. Підвищення і зниження трансплантаційної активності для двох специфічних захворювань протягом короткого періоду проаналізовано залежно від ефективності прийняття рішення. Ігнорування принципів доказової медицини не припустиме в еру високотехнологічних та високовартісних методів лікування з медичних, економічних і соціальних причин.

© В. І. Хоменко, В. В. Бичков, Д. А. Базика, 2017

Ключові слова: трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, хронічний мієлоїдний лейкоз, рак грудної залози, доказова медицина.

Вступ. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) – ефективний високотехнологічний метод лікування ряду злоякісних та непухлинних захворювань. Загальна кількість трансплантацій швидко збільшується в усьому світі. Розширюються показання до застосування цього методу лікування. Крім клінічної ефективності, ТГСК асоціюється із значною кількістю різноманітних ускладнень, пов'язаних з токсичністю режимів кондиціонування, реакцією трансплантату проти хазяїна (РТПХ), опортуністичними інфекціями та іншими факторами, – причинами досить високої смертності, пов'язаної з трансплантацією. Наведені дані з урахуванням надзвичайно високої вартості ТГСК зумовлюють виважений підхід до застосування цього методу лікування як при деяких захворюваннях, так і у кожного хворого, які мають індивідуальні фактори ризику. Клінічну ефективність ТГСК порівняно з альтернативними методами лікування слід підтверджувати в процесі клінічних випробувань, що ґрунтуються на принципах доказової медицини. Цей процес повинен тривати безперервно, адже нині з'являються нові інноваційні лікарські засоби та методи лікування, завдяки високій клінічній ефективності яких можна змінювати показання до ТГСК при деяких захворюваннях.

Сучасна історія розвитку ТГСК має два яскравих приклади різких змін трансплантаційної активності при хронічному мієлоїдному лейкозі (ХМЛ) та раку грудної залози (РГЗ), які відбулись наприкінці 1990-х років. Причини швидкого підвищення та зниження трансплантаційної активності при цих захворюваннях принципово різні. Аналіз причин, що викликали ці зміни, та їх наслідків повинен бути корисним як для фахівців у галузі ТГСК, так і для менеджерів охорони здоров'я.

Аналіз даних літератури про зміни трансплантаційної активності при ХМЛ

Наприкінці 90-х років ХМЛ був одним з найчастіших показань до ТГСК в структурі трансплантацій при лейкемії в Європі та світі. У 1999 р. кількість ТГСК при цьому захворюванні в Європі досягла історичного максимуму і становила 1686 операцій на рік; 1396 (83 %) з них були алогенними, а решта – аутологічними. Впровадження інгібіторів тирозинкінази (ІТК) першого (іматиніб) та другого (нілотиніб, дазатиніб) покоління як терапія першої і другої лінії ХМЛ привело до перегляду ролі ТГСК в лікуванні цього захворювання. Висока ефективність ІТК як терапії першої та другої лінії ХМЛ обмежила показання до ТГСК, що зумовило зниження їх кількості у понад 3 рази порівняно з 1999 р. Нині кількість трансплантацій при ХМЛ в Європі стабілізувалась на рівні близько 400 алогенних трансплантацій на рік. Загальна кількість трансплантацій при ХМЛ значно знизилась не тільки в Європі, але й в усьому світі. У 2006 р. у світі 1410 пацієнтів з ХМЛ отримали першу ТГСК. Це становило близько 3 % загальної кількості усіх трансплантацій, проведених у світі, та понад 8 % загальної кількості операцій, виконаних при лейкемії. Майже 100 % ТГСК, виконаних при ХМЛ, становили алогенні трансплантації від родинних (62 %) і неродинних (37 %) донорів. Питома вага аутологічних трансплантацій при ХМЛ не перевищувала 1 %. Ці трансплантації, як правило, мали експериментальний характер [5, 7, 13].

Призначення іматинібу в ранній хронічній фазі (ХФ) ХМЛ дозволяє досягти 5-річної виживаності без ознак прогресії до фази акселерації (ФА) або бластного кризу (БК) у 90 % хворих, що свідчить про високу клінічну ефективність нового інноваційного лікарського засобу порівняно з алогенною ТГСК, при якій показники виживаності нижчі. У зв'язку з цим терапевтичною нішею для алогенної трансплантації при ХМЛ стали пацієнти з вперше виявленим захворюванням у ФА або БК, а також хворі в ХФ ХМЛ, у яких має місце резистентність або непереносимість іматинібу, та відсутність оптимальної відповіді на ІТК другого покоління. Відомо, що пацієнти з мутацією T315I не відповідають на терапію існуючими

на даний час ІТК. У ФА та БК алогенна трансплантація залишається найефективнішим методом лікування. Для цих пацієнтів усі засоби повинні бути спрямовані на досягнення другої ХФ ХМЛ до початку трансплантації за допомогою ІТК. Позитивний ефект отримано також при застосуванні інтерферону-α, гідроксисечовини, бусульфану, цитарабину. Нині немає даних про те, що застосування іматинібу до ТГСК може негативно вплинути на результат трансплантації [2, 3, 11].

При плануванні алогенної ТГСК у кожного пацієнта з ХМЛ необхідно оцінити індивідуальні фактори ризику, що можуть негативно впливати на результати лікування. Для цього рекомендовано застосовувати шкалу ризиків EBMT (EBMT risk score), створену Європейською групою з трансплантації крові та кісткового мозку (European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) наприкінці 1990-х років. Ця шкала також була прийнята для використання Міжнародним дослідницьким центром з трансплантації кісткового мозку (Center for International Bone Marrow Transplant Research – CIBMTR). Вона є простим і зручним «інструментом», який дозволяє до трансплантації передбачити можливі результати лікування за п'ятьма основними факторами ризику. До них належать вік хворого, стадія захворювання, термін від встановлення діагнозу до моменту проведення трансплантації, тип донора, комбінація донор/ реципієнт за статтю (табл. 1) [2–4, 14].

Таблиця 1. **Фактори ризику алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та оцінка ступеня ризику за шкалою EBMT**

Фактор ризику	Оцінка, бал
Фаза захворювання	ХФ – 0; ФА – 1; БК – 2
Вік, роки	< 20 – 0; 20–40 – 1; > 40 – 2
Термін від моменту встановлення діагнозу, роки	≤ 1 – 0; > 1 – 1
Тип донора	Є HLA-ідентичний сиблінг – 0; у решти випадків – 1
Стать донора та реципієнта	Якщо донор жіночої статі, а реципієнт чоловічої – 1; у решти випадків – 0

Шкала ризиків трансплантації EBMT була розроблена до появи ІТК. Вона ґрунтується на ретроспективному аналізі даних понад 3 тис пацієнтів, які отримали алогенну ТГСК в період від 1989 до 1997 рр. Кількість балів відповідно до шкали ризиків трансплантації EBMT може коливатися від 0 до 7. Чим вища сума балів у конкретного пацієнта, тим вищий ступінь ризику та гірші очікувані результати, пов'язані з ТГСК. Як приклад наводимо дані про загальну 5-річну виживаність, отримані в результаті досліджень, проведених EBMT і CIBMTR (табл. 2) [2, 3, 9–11].

Таблиця 2. **Загальна 5-річна виживаність відповідно до шкали ризику трансплантації EBMT,** %

Сума балів за шкалою ризику трансплантації EBMT	Дослідження EBMT	Дослідження CIBMTR	
		усі пацієнти	пацієнти у ранній ХФ
0–1	72	69	70
2	62	63	67
3	48	44	50
4	40	26	29
5–7	22	11	25

У пацієнтів, які брали участь в дослідженні EBMT, крім загальної 5-річної виживаності, було проведено розрахунок 5-річної безрецидивної виживаності відповідно до шкали ризиків трансплантації. Безрецидивна 5-річна виживаність становила 61 % у групі пацієнтів, які мали від 0 до 1 бала, 47 % – 2 бали, 37 % – 3 бали, 35 % – 4 бали та 19 % – 5–7 балів. Смертність, пов'язана з трансплантацією, становила 20–23 % у групі пацієнтів із сумою балів від 0 до 1, 31 % – 2 бали, 46 % – 3 бали, 51 % – 4 бали та понад 70 % – 5–7 балів [2, 3, 10].

Результати іншого ретроспективного дослідження EBMT, проведеного у 2628 хворих на ХМЛ, які отримали алогенну ТГСК в період 1980–1990 рр., показали значну варіабельність 5-, 10-, 15- та 20-річної загальної виживаності в усіх пацієнтів, а також деяких груп, сформованих з урахуванням факторів ризику трансплантації. Загальна виживаність для усіх пацієнтів становила відповідно 44; 39; 34 та 32 % за кожний досліджуваний період. Для пацієнтів, які отримали ТГСК в ранній ХФ, показники загальної виживаності були вищі, ніж в ФА і БК. Наприклад, загальна 5-річна виживаність після ТГСК у хворих у ХФ становила 51 %, у ФА – 29 % та з БК – 18 %, а 15-річна – 40; 20 і 14 % відповідно [9].

Загальна 5-, 10- і 15-річна виживаність при ТГСК від HLA-ідентичних сиблінгів була результативнішою, ніж від неродинних донорів. У I групі ці показники становили 46; 41 та 36 %, у II – 26; 22 і 16 % відповідно. Смертність, пов'язана з трансплантацією, за вищевказані періоди була вищою у II групі (59; 60 і 66 %) порівняно з I (41; 42 і 44 %) [9].

Результати 5-, 10-, 15- і 20-річної загальної виживаності різнились у групах пацієнтів, розподілених відповідно до шкали ризиків трансплантації. Наприклад, у хворих на ХМЛ з балами від 0 до 1 вони становили 60; 55; 50 і 49 % відповідно; з балами від 2 до 4 – 48; 43; 14 та 0 % відповідно [9].

Таблиця 3. **Рекомендації з проведення алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у хворих на хронічний мієлоїдний лейкоз**

Термін	Хворі
Пошук родинного донора (зокрема, HLA-ідентичних сиблінгів)	
На момент встановлення діагнозу	У хворих в ФА або з БК; у дітей та підлітків (молодше 20 років); у хворих з «застерігаючими» факторами
На момент неефективного лікування іматинібом	Всі хворі
Пошук неродинних донорів у разі неможливості пошуку донора серед родичів	
На момент встановлення діагнозу	У хворих в ФА або з БК
На момент неефективного лікування іматинібом	У хворих після прогресії захворювання до ФА або БК, або при мутації T315I, або гематологічній резистентності до іматинібу
В період або після лікування ІТК II покоління	У всіх хворих при неефективному лікуванні ІТК II покоління У хворих із субоптимальною відповіддю на ІТК та ризиком 0–2 бали за шкалою EBMT
Проведення алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин	
На момент встановлення діагнозу	У хворих в ФА або з БК (рекомендовано попереднє лікування ІТК)
На момент неефективного лікування іматинібом (тобто у другій лінії)	У хворих після прогресії до ФА або БК (рекомендовано попереднє лікування ІТК II покоління) та у хворих з мутацією T315I
Неефективне лікування ІТК II покоління	У всіх хворих

Слід зазначити, що у хворих з низьким ризиком трансплантації (0–1 бал), яким ТГСК була проведена до (періоди 1980–1990 рр. та 1991–1999 рр.) та після впровадження в клінічну практику ІТК (2000–2003 рр.) 2-річна летальність, пов'язана з трансплантацією, зменшилась від 31 до 22 і 17 % відповідно. Загальна 2-річна виживаність за ці періоди збільшилась (54, 74 і 80 %) [2, 9]. Це, очевидно, зумовлено тим, що впровадження ІТК привело до оптимізації рекомендацій для алогенної ТГСК у хворих на ХМЛ (табл. 3), а також з постійним удосконаленням технології трансплантації. Нині досягнення в галузі молекулярного HLA-типування, модифікації режимів кондиціонування, лікування РТПХ, інфекційних та інших ускладнень привели до значного покращання віддалених результатів алогенної ТГСК при ХМЛ [11, 15].

Рекомендації, наведені в табл. 3, можна застосовувати для хворих, яким за віком та станом здоров'я показана алогенна ТГСК із стандартним мієлоаблятивним режимом кондиціонування від HLA-ідентичних родинних донорів, а за їх відсутності – сумісних або частково сумісних неродинних донорів (8/8 або 7/8 A, B, C, DR, висока роздільна здатність). Інші донори або джерела гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК), в тому числі пуповинна кров, а також решта нестандартних процедур експериментальні і їх слід виконувати в межах контрольованих досліджень. До вищенаведених рекомендацій не включено ТГСК від сингенних донорів, що потребує індивідуального підходу [2].

Крім зазначених факторів ризику ТГСК, слід враховувати й інші, що можуть негативно впливати на результат трансплантації. Ряд авторів пропонують додатково враховувати серологічний статус з цитомегаловірусу (ЦМВ), індекс Карновського, індекс коморбідності ТГСК у поєднанні з рівнем С-реактивного білка (СРБ) тощо. Якщо пацієнт ЦМВ-серопозитивний, то це може погіршити виживаність на 3–5 % порівняно з серонегативним пацієнтом. Низький індекс Карновського погіршує прогноз у пацієнтів з низьким ризиком трансплантації. Його негативний вплив збільшується із підвищенням суми балів за шкалою ризиків трансплантації [4]. У хворих на ХМЛ з індексом коморбідності ТГСК > 0 та рівнем СРБ > 9 мг/л спостерігається зниження загальної виживаності і збільшення 100-денної летальності після трансплантації. Пацієнти з індексом коморбідності 0 балів та нормальним рівнем СРБ можуть бути кандидатами для раннього проведення алогенної ТГСК після неефективного лікування іматинібом [11].

На результати ТГСК можуть додатково впливати біологічні ефекти, пов'язані з джерелами ГСК. Нині основними джерелами ГСК для алогенної ТГСК є кістковий мозок (КМ) і периферична кров (ПК). Алогенна трансплантація стовбурових клітин периферичної крові (ТСКПК) характеризується більш швидким відновленням тромбоцитів та нейтрофільних гранулоцитів, низьким ризиком рецидиву, але більш високим ризиком розвитку гострої і хронічної РТПХ порівняно з трансплантацією кісткового мозку (ТКМ). Швидше відновлення складу ПК та більш виражений ефект трансплантату проти лейкозу (ТПЛ) після ТСКПК можна розглядати як додаткові переваги при лікуванні ХМЛ в ФА або при БК. Імунологічний ефект ТПЛ є важливим елементом терапевтичної стратегії після проведення алогенної ТГСК. Для лікування цитогенетичного або молекулярного рецидиву ХМЛ рекомендують застосовувати ІТК і/або інфузії донорських лімфоцитів. Їх комбіноване використання має синергічний ефект [11, 15].

Вищенаведені дані свідчать про високу варіабельність індивідуальних факторів ризику, які можуть суттєво впливати на довгострокову виживаність хворих після алогенної ТГСК. Наприклад, у пацієнта молодшого віку з вперше виявленим ХМЛ в ранній ХФ, у якого має місце HLA-ідентичний сиблінг, можна очікувати кращий результат від трансплантації, ніж у пацієнта старшого віку в ФА або з БК, у якого є частково сумісний неродинний донор. Таким чином, у пацієнтів молодшого віку з низьким ризиком трансплантації алогенна ТГСК від HLA-ідентичного сиблінга може бути так само ефективною, як тривале (потенційно пожиттєве) високовартісне лікування ІТК.

Окремо слід зазначити, що важливий вплив на вибір між алогенною ТГСК та тривалим лікуванням ІТК може здійснювати економічний фактор. З урахуванням високої вартості впровадження іматинібу в клінічну практику відбувалося швидкими темпами в країнах з високим валовим національним доходом (ВНД) на душу населення. В цих країнах спостерігалось різке зниження кількості ТГСК при ХМЛ. Але в країнах з низькими доходами кількість трансплантацій при цьому захворюванні залишалась відносно стабільною протягом тривалого періоду [8, 9, 11].

Вартість алогенної трансплантації від HLA-ідентичного сиблінгу становить в країнах Європи 26,5–180 тис. євро. Вона асоційована з ВНД на душу населення. Наприклад, в країнах з високим ВНД на душу населення вартість становить 60–180 тис. євро (медіана 80 тис. євро), а із середнім – 27–96 тис. євро (медіана 52 тис. євро). Затрати на трансплантацію суттєво різняться між країнами Європи. Основними факторами, що впливають на вартість ТГСК, є госпітальні видатки протягом перебування хворого в центрі трансплантації, витрати на лікарські засоби та заробітну плату для лікарів, медичних сестер й іншого персоналу. Госпітальні видатки, пов'язані з перебуванням пацієнта в стаціонарі, та зарабітна плата для персоналу значно різняться між країнами з високим, середнім та низьким ВНД на душу населення. Це призводить до значної варіабельності вартості ТГСК в Європі. Що стосується вартості лікарських засобів, то вона значно не різниться серед країн Європи. Наприклад, вартість лікування іматинібом протягом одного року в країнах з високим і середнім ВНД на душу населення становить 28–44 тис. євро (32 тис. євро в середньому, медіана – 30 тис. євро). Не спостерігалось суттєвих відмінностей у вартості лікування іматинібом серед країн Європи з високим (медіана – 30 тис. євро; діапазон – 30–32 тис. євро) та середнім (медіана – 32 тис. євро; діапазон – 28–44 тис. євро) ВНД на душу населення. Таким чином, затрати на алогенну ТГСК в ряді країн Європи та світу можна порівняти з вартістю лікування іматинібом протягом одного року [11]. Наприклад, в Мексиці ТГСК пацієнтові в ранній ХФ ХМЛ від сумісного сиблінга буде коштувати орієнтовно стільки, як і прийом іматинібу в дозі 400 мг протягом 200 днів [10]. Ці особливості важливо враховувати в країнах з низьким ВНД на душу населення. В країнах з обмеженими ресурсами існує дилема, пов'язана з вибором між високою вартістю «одноразової» алогенної ТГСК та вартісним, потенційно «пожиттєвим» лікуванням ІТК [10, 11].

Таким чином, постійне удосконалення технології ТГСК приводить до покращання віддалених результатів та зниження ранньої смертності. Цей факт, незважаючи на високу ефективність ІТК при ХМЛ, може зробити алогенну ТГСК при цьому захворюванні кращим вибором лікування в країнах з обмеженими ресурсами, в яких пацієнти та їх родини змушені нести витрати, пов'язані з високовартісним лікуванням.

Аналіз даних літератури про зміни трансплантаційної активності при раку грудної залози

В Європі кількість ТГСК при РГЗ досягла історичного максимуму в 1997 р., коли було виконано 2626 аутологічних та 3 алогенні ТГСК; з 1991 по 2002 р. в Європі – понад 13 500 ТГСК, що становило 48 % усіх трансплантацій, виконаних при солідних пухлинах. Майже всі трансплантації були аутологічними. Алогенні ТГСК не перевищували 0,7 % [13]. Але найвища кількість ТГСК у хворих на РГЗ була виконана в США. У 1990-х роках в США понад 41 000 хворих на РГЗ отримали високодозову хіміотерапію з наступною аутологічною ТГСК, незважаючи на нечисленні клінічні докази ефективності такого методу лікування порівняно з альтернативними терапевтичними стратегіями. В умовах невизначеності більшість страхових програм у галузі охорони здоров'я неохоче погодились компенсувати таке лікування у відповідь на інтенсивне політичне лобіювання та загрози судових розглядів. У подальшому, незважаючи на скептицизм частини наукового співтовариства щодо ефективності аутологічної ТГСК при РГЗ, кількість трансплантацій при цьому захворюванні збільшилась у США у понад 10 разів – від 680 в 1990 р. до 8200 в 1999 р. Незважаючи на невідповідність між заявами

частини онкологів і клінічними доказами, сприйняття громадськістю і більшістю онкологів нового методу лікування залишалось протягом цього періоду досить позитивним. Але результати подальших масштабних рандомізованих досліджень показали, що аутологічна ТГСК не має жодних переваг над стандартною хіміотерапією при лікуванні РГЗ [14, 15].

Американський досвід з покриття витрат на аутологічну ТГСК при РГМ застерігає політиків щодо втручання в наукову галузь стосовно оцінки експериментальних методів лікування, а також вироку суду як засобу вирішення розбіжностей у поглядах медичної спільноти на експериментальний метод лікування. Розбіжності між лікарями і пацієнтами, а також результатами клінічних досліджень призвели страхові компанії до скрутного становища. Вони не змогли провести адекватний аналіз втрат і вигод, щоб визначитись з прийняттям раціонального рішення. Якщо страхові компанії не можуть упевнено провести цей аналіз, то вони не спроможні оцінити імовірність несприятливого вироку в суді проти них, а також розмір збитків, заподіяних таким рішенням. Тому вони будуть схильні «помилятися», щоб уникнути судових розглядів.

Таким чином, неоднозначність сучасної медичної або наукової інформації, а також висока імовірність несприятливого судового рішення ускладнювали можливість страховим компаніям оцінити ступінь фінансового ризику, пов'язаного із запереченням страхового покриття для аутологічної ТГСК при РГЗ. Тому, працюючи в умовах невизначеності з високою імовірністю несприятливих судових рішень, страхові компанії як раціональні економічні суб'єкти і потенційні відповідачі намагались уникнути ризикованої поведінки і, як наслідок, було прийнято неефективні рішення, які можна розглядати як соціально неефективні. Адже високу вартість неефективної терапії (75–100 тис. доларів США на один випадок) повинна була витрачати одна з вразливих груп пацієнтів і населення в цілому. Разом з тим роль політиків у прийнятті таких рішень стала тривожним прецедентом в епоху високотехнологічної медицини. Мова йде про рішення з покриття лікування, яке не було ефективним з медичної точки зору і тим більше економічно ефективним [14, 15].

Висновки. Проаналізувавши причини і наслідки різких змін трансплантаційної активності, що відбулись наприкінці 1990-х років при ХМЛ та РГЗ, ми дійшли висновку, що ці випадки є яскравою ілюстрацією ефективних або неефективних управлінських рішень із застосування ТГСК при деяких захворюваннях. У першому випадку зміни відбулись в результаті впровадження в клінічну практику нових інноваційних лікарських засобів – ІТК, які завдяки доведеній клінічній ефективності та безпеці для хворих змінили місце алогенної ТГСК в терапевтичній стратегії при ХМЛ. Трансплантація залишилась в арсеналі методів лікування ХМЛ в тих ситуаціях, при яких її клінічна та економічна ефективність вища, ніж альтернативних методів лікування. У другому випадку багато хворих на РГЗ отримали аутологічну ТГСК, незважаючи на нечисленність клінічних доказів її ефективності при цьому захворюванні порівняно з альтернативними терапевтичними стратегіями. Різке зменшення кількості ТГСК відбулося після отримання даних рандомізованих клінічних досліджень, при яких не виявлено жодних переваг аутологічної ТГСК порівняно з існуючими методами лікування. Висока вартість терапії, яка не була ефективнішою з медичної точки зору, а тим більше економічно і соціально ефективною, припала на пацієнтів, членів їх сімей та суспільства в цілому. Роль політиків щодо лобіювання сумнівних рішень стала тривожним прецедентом в епоху високотехнологічної медицини.

Вищенаведені дані надзвичайно важливі нині, коли нові інноваційні лікарські засоби та методи лікування розвиваються швидкими темпами в Україні. Адже вони є причиною значних витрат в галузі охорони здоров'я. Тому їх клінічну ефективність порівняно з альтернативними методами лікування слід підтверджувати результатами клінічних випробувань, які ґрунтуються на принципах доказової медицини. Лише так можна досягти максимального медичного, економічного та соціального ефекту в результаті їх впровадження.

Список літератури

1. *Atkins D., Siegel J., Slutsky J.* Making Policy When The Evidence Is In Dispute. Good health policy making involves consideration of much more than clinical evidence // Health Affairs. – 2005. – Vol. 24, N 1. – P. 102–113.
2. *Baccarani M., Cortes J., Pane F.* et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N 35. – P. 6041–6051.
3. *Baccarani M., Saglio G., Goldman J. M.* et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet // Blood. – 2006. – Vol. 108, N 6. – P. 1809–1820.
4. *Gratwohl A.* The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 47. – P. 749–756.
5. *Gratwohl A., Baldomero H., Aljurf M.* et al. Hematopoietic stem cell transplantation: A Global Perspective // JAMA. – 2010. – Vol. 303, N 16. – P. 1617–1624.
6. *Gratwohl A., Baldomero H., Demirer T.* et al. Hematopoetic stem cell transplantation for solid tumors in Europe // Annals of Oncology. – 2004. – Vol. 15. – P. 653–660.
7. *Gratwohl A., Baldomero H., Passweg J.* et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe // Leukemia. – 2003. – Vol. 17. – P. 941–959.
8. *Gratwohl A., Baldomero H., Schwendener A.* et al. Hematopoietic stem cell transplants for chronic myeloid leukemia in Europe – impact of cost considerations // Leukemia. – 2007. – Vol. 21, N 3. – P. 383–386.
9. *Gratwohl A., Brand R., Apperley J.* et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // Haematologica. – 2006. – Vol. 91, N 4. – P. 513–521.
10. *Gratwohl A., Hermans J., Goldman J. M., Arcese W.* Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation // Lancet. – 1998. – Vol. 352, N 9134. – P. 1087–1092.
11. *Jain N., van Besien K.* Chronic myelogenous leukemia: Role of stem cell transplant in the Imatinib era // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 25, N 5. – P. 1025–1048.
12. *Mello M. M., Brennan T. A.* The Controversy Over High-Dose Chemotherapy With Autologous Bone Marrow Transplant For Breast Cancer // Health Affairs. – 2001. – Vol. 20, N 5. – P. 101–117.
13. *Passweg J. R., Baldomero H., Gratwohl A.* et al. The EBMT activity survey: 1990–2010 // Bone Marrow Transplantation. – 2012. – P. 1–18.
14. *Passweg J. R., Walker I., Sobocinski K. A.* et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants // British J. of Haematology. – 2004. – Vol. 125. – P. 613–620.
15. *Radich J.* Stem cell transplant for CML in the imatinib era // Semin. Hematol. – 2010. – Vol. 47, N 4. – P. 354–361.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ПРИНЦИПЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В. И. Хоменко, В. В. Бычков, Д. А. Базыка (Киев)

Сходные изменения трансплантационной активности были отмечены в 1990–2000-х годах для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при хроническом миелоидном лейкозе и для аутологичной ТГСК при раке молочной железы. Повышение и снижение трансплантационной активности для двух специфических заболеваний в течение короткого периода проанализированы в зависимости от эффективности принятых решений. Игнорирование принципов доказательной медицины не допустимо в эру высокотехнологичных и дорогостоящих методов лечения по медицинским, экономическим и социальным причинам.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, хронический миелоидный лейкоз, рак молочной железы, доказательная медицина.

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND THE PRINCIPLES OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

V. I. Khomenko[1], V. V. Bychkov[2], D. A. Bazyka[3] (Kyiv)

[1]Kyiv City Bone Marrow Transplantation Center; [2]Health Department of the Kyiv City; [3]State Institution «National Research Centre for Radiation Medcine of NAMS of Ukraine»

Similar changes in transplant activity were demonstrated in 1990–2000 years with allogeneic hematopoietic stem cells transplantations (HSCT) for chronic myeloid leukemia and autologous HSCT for breast cancer. The rise and fall of transplant activity for two specific indications within a short period are of interest as example of effective or not effective solutions. Ignoring the principles of evidence-based medicine is unacceptable in the era of high-tech and very expensive medicine with medical, economic and social reasons.

Key words: hematopoietic stem cells transplantation, chronic myeloid leukemia, breast cancer, evidence-based medicine.

МЕДИЦИНА И ПРАВО

УДК 347.91 Надійшла 28.07.2015

О. С. ПОГРЕБНЯК

ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ОБОВ'ЯЗКОВОЇ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ХВОРОГО ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ДИСПАНСЕРУ В УКРАЇНІ

Харківський національний університет внутрішніх справ <pogrebnyakoksana@mail.ru>

Досліджено правове підґрунтя справ про надання медичної допомоги в примусовому порядку. Проаналізовано зарубіжне законодавство у сфері примусового медичного лікування. Сформульовано умови, за яких можлива примусова госпіталізація до протитуберкульозного диспансеру. Обґрунтовано, що справи про примусову госпіталізацію до протитуберкульозного диспансеру слід розглядати винятково в судовому порядку. Сформульовано ряд висновків та рекомендацій з удосконалення законодавства у сфері регулювання надання медичної допомоги в примусовому порядку.

Ключові слова: туберкульоз, обмеження прав і свобод громадян, медична допомога в примусовому порядку, обов'язкова госпіталізація хворого до протитуберкульозної установи, предмет доказування.

Актуальність проблеми. Право на свободу та особисту недоторканність є одним з найважливших стандартів у сфері прав людини. Згідно із ст. 29 Конституції України, «кожна людина має право на свободу та особисту недоторканність». Однак у законодавстві України передбачено випадки обмеження особистої свободи, зокрема пов'язані із законним затриманням та примусовим наданням медичної допомоги хворим на психічні розлади, інфекційні захворювання, які через це становлять небезпеку для себе та оточуючих.

Відповідно до Конституції України, обмеження свободи та особистої недоторканості можливе за вмотивованим рішенням суду і тільки на підставах та в порядку, встановлених законом.

Актуальність вирішення ряду правових проблем, які виникають при наданні медичної допомоги в примусовому порядку, можна пояснити застосуванням поряд з наданням медичної допомоги до особи заходів примусу, що обмежують основні

© О. С. Погребняк, 2017

права людини. Водночас вказані заходи застосовують з метою запобігання поширенню інфекційних захворювань, а також вчинення небезпечних дій з боку хворих на психічні розлади. Саме тому в умовах розбудови правової держави, що повинно забезпечувати реальне дотримання прав і свобод людини й громадянина, є актуальним питання судового захисту законних інтересів фізичних хворих при примусовому наданні медичної допомоги.

Стан дослідження. В юридичній літературі приділено увагу деяким проблемам удосконалення надання медичної допомоги в примусовому порядку. Цим питанням присвячено праці відомих вчених України: А. П. Бущенка, О. В. Землянської, В. В. Комарова, А. Мезенцева, О. А. Насінника, Г. О. Світличної, С. Я. Фурси, О. В. Шершель, М. М. Ясинка та ін. Проте, незважаючи на висвітлення деяких проблем надання медичної допомоги в примусовому порядку, нині залишається недостатньо дослідженим ряд невирішених питань. Зокрема, залишились поза увагою питання розмежування понять примусового та добровільного лікування; дискусійним є застосування примусу до хворих на соціально небезпечні захворювання.

Мета дослідження – проаналізувати законодавство, що регулює відносини в сфері примусової госпіталізації до протитуберкульозного диспансеру, та уточнити правові підстави надання цього виду медичної допомоги у примусовому порядку з урахуванням міжнародних стандартів у сфері прав людини.

Виклад основного матеріалу. На жаль, нині туберкульоз є однією з найважливих проблем сучасності [1]. За оцінками ВООЗ, нині від туберкульозу щорічно помирають близько 2 млн хворих. Більшість цих смертей припадає на країни Азії, Африки і Східної Європи [3]. Епідемію туберкульозу оголошено в Україні у 1995 р. На початок 2016 р. фахівцями фтизіатричної служби України в реєстрі хворих на туберкульоз зафіксовано 214 022 випадки, з них установами, підпорядкованими МОЗ України, – 209 292, Державної пенітенціарної служби України – 4 564, Міністерству оборони України – 19, Інституту фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України – 90 [14].

У ст. 1 закону України «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз» вказується, що «негативні соціально-економічні наслідки, зумовлені туберкульозом, дали підстави віднести цю хворобу до групи соціально небезпечних». Це означає в першу чергу, що туберкульоз не є суто медичною проблемою. До значної міри дана проблема соціальна, яка відображає соціально-економічний рівень країни, стан благополуччя населення та його культурно-освітній рівень, ступінь розвитку системи охорони здоров'я і її доступності для різних суспільних верств тощо. Вагомими причинами, що призводять до масштабного поширення туберкульозу, є соціально-економічна нестабільність, зниження життєвого рівня та добробуту переважної більшості громадян, безробіття, неякісне харчування значних прошарків населення, збільшення кількості соціально-дезадаптованих хворих в країні, таких як безпритульні, мігранти, безробітні, хворі на алкоголізм, наркомани, представники ромського населення, які в групах ризику та серед хворих становлять майже 65 %, тощо. Смертність від туберкульозу в Україні вища за смертність від усіх інших інфекційних та паразитарних хвороб разом узятих [12]. Для протидії даному соціально небезпечному захворюванню прийнято ряд нормативно-правових актів. Так, закон України «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз» визначає правові, організаційні та фінансові засади діяльності державних та недержавних органів, спрямованої на запобігання виникненню і поширенню захворюваності на туберкульоз, встановлені права, обов'язки та відповідальність юридичних і фізичних хворих у сфері боротьби із захворюванням на туберкульоз [7]. Відповідно до закону України «Про санітарне та епідеміологічне благополуччя», визначено порядок організації державної санітарно-епідеміологічної служби, передбачено заходи із запобігання особливо небезпечним інфекційним хворобам. Відповідно до ст. 24 і 25 даного закону, особам, які хворіють на соціально небезпечні інфекційні хвороби, показано своєчасне та якісне лікування, періодичне обстеження і медичне спостереження [11]. У законі України «Про захист насе-

лення від інфекційних хвороб» містяться положення щодо профілактики та лікування інфекційних хвороб, прав та обов'язків хворих на інфекційні хвороби [10]. Серед підзаконних нормативно-правових актів, спрямованих на запобігання та лікування туберкульозу, слід назвати постанову Кабінету Міністрів України від 23.04.1999 р. № 667 «Про комплексні заходи боротьби з туберкульозом» [10], наказ МОЗ України від 21.10.2009 р. № 761 «Про затвердження плану заходів на виконання рішення розширеної виїзної Колегії МОЗ України з питань протидії туберкульозу» [8] тощо.

Національна політика щодо контролю за туберкульозом проводиться на урядовому рівні МОЗ України, який при консультативній допомозі головного інституту країни з туберкульозу розробив стратегію та організаційну мережу для реалізації Національної програми контролю за туберкульозом. Ця мережа передбачає вертикальну підпорядкованість та міжрівневий взаємозв'язок органів управління різних рівнів, оскільки тільки за умови міжрівневої кооперації стратегія контролю за туберкульозом може досягти поставленої мети [6, с. 267].

Проведений аналіз свідчить про цілеспрямовану державну політику протидії туберкульозу. Однак залишаються невирішеними деякі питання щодо законодавчої бази. Відповідно до ст. 13 закону України «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз», хворі на туберкульоз зобов'язані дотримувати режиму лікування, виконувати призначення лікаря, проходити у встановлені терміни необхідні медичні огляди та обстеження, дотримувати вимог санітарно-гігнічних і санітарно-протиепідеміологічних правил і норм у лікувально-профілактичних установах, на роботі та в побуті, вживати інших заходів для запобігання поширенню туберкульозу. Незважаючи на це, нині значна кількість хворих на туберкульоз з різних причин відмовляються від лікування і заражають при цьому здорових [13, с. 464–465]. Проходження обов'язкового профілактичного огляду стосується лише певних категорій населення. Ухилення від лікування хворих на заразні форми туберкульозу наражає на небезпеку життя та здоров'я інших громадян, тобто порушує їх права, свободи і законні інтереси [4, с. 35].

Слід зазначити, що ст. 11 закону України «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз» визначає примусову госпіталізацію за рішенням суду з метою запобігання поширенню туберкульозу у разі, якщо хворі на заразні форми туберкульозу, в тому числі під час амбулаторного чи стаціонарного лікування, порушують протиепідемічний режим, що загрожує зараженням туберкульозом інших осіб.

Таким чином, обов'язкову госпіталізацію особи до протитуберкульозної установи проводять за медичними та юридичними критеріями: якщо хворий на заразну форму туберкульозу не виконує або ухиляється від виконання обов'язку проходження відповідного лікування добровільно. Водночас лише соціально небезпечне захворювання не може бути підставою для надання медичної допомоги у примусовому порядку.

Невиконанням обов'язку лікування хворим на заразну форму туберкульозу є відмова від обстеження та/або лікування, злісне порушення лікарняного режиму.

Враховуючи положення ст. 5–7 Конвенції про захист прав людини та основоположних свобод громадянина, закріплене в ст. 29 Конституції України право кожної людини на свободу та особисту недоторканість, обмеження свободи громадянина можливе за рішенням суду. Гарантією від необґрунтованої госпіталізації особи до протитуберкульозної установи є судова процедура вирішення питання про обов'язковість лікування [6, с. 268]. Гл. 11 Цивільного процесуального кодексу України передбачає розгляд судом справ про обов'язкову госпіталізацію до протитуберкульозної установи.

Слід зазначити, що в даному випадку мова йде про примусове лікування особи, але не про її ізоляцію. Тобто пацієнт після примусової госпіталізації через певний час може самовільно перервати лікування, що буде нести загрозу оточуючим [1]. Вважаємо, що більш ефективним та дієвим засобом вирішення цієї проблеми є ізоляція хворих на заразну форму туберкульозу з метою унеможливлення передачі інфекції іншим особам.

Доцільним є використання зарубіжного досвіду. Так, відповідно до закону Республіки Бєларусь «О борьбе с туберкулёзом», примусова ізоляція громадянина до протитуберкульозної установи включає комплекс заходів. По-перше, це ізоляція громадян до лікувальної установи, що включає перевірку наявності рішення суду, інших документів, огляд особи та її речей, інформування про права та обов'язки особи, розпорядок дня, порядок подачі скарг, клопотань, про що складається відповідний протокол. По-друге, проводиться нагляд та контроль за громадянином, який знаходиться в лікувальній установі. По-третє, здійснюється перевірка перебування громадян в лікувальній установі, що встановлюють з метою забезпечення примусової ізоляції та виключення можливості безконтрольно залишати громадянином лікувальну установу. По-четверте, пропускний режим в лікувальної установі – перевірка громадян, які знаходяться в ній [5].

Таким чином, ізоляція особи до протитуберкульозної установи, на відміну від госпіталізації, є більш обмежувальним заходом, який передбачає надання медичної допомоги поряд з примусовим утриманням в лікувальній установі з метою отримання особою курсу лікування протягом необхідного періоду.

Повноваження на ізоляцію та затримання хворих на інфекційні захворювання є традиційними для публічного права охорони здоров'я. В законодавстві багатьох країн повноваження на прийняття рішень мають повністю представники системи охорони здоров'я. В інших країнах вважають, що надання таких повноважень на ізоляцію хворих порушує право особи на свободу.

Слід зазначити, що людина є соціальною особою, і коли люди зрозуміли неминучість спільного співіснування, перед ними виникла необхідність визначити той ступінь свободи для кожного, який би забезпечував нормальне функціонування суспільства і був для всіх прийнятним. Таким чином, система соціальних обмежень абсолютної та безмежної свободи формувалась за законами природи і була необхідною умовою виживання. Межі свободи – це не фактор, спрямований на особистість, а гарант реальності свободи для всіх. Для забезпечення свого благополучного існування суспільство змушене стримувати негативну активність громадян, що можливо лише при обмеженні до певної міри їх свободи [2, с. 13–14].

Хворий на соціально небезпечне захворювання у разі відмови від лікування наражає на небезпеку здоров'я і життя інших осіб, порушуючи межу між власною свободою і свободою інших громадян. Отже, вищезазначене зумовлює застосування до цих хворих примусової медичної допомоги у визначених законами випадках за відповідних підстав. Виходячи з наведених даних, вважаємо, що ізоляція та примусове лікування хворих на соціально небезпечні захворювання є необхідними заходами, спрямованими в першу чергу на недопущення зараження інших осіб, запобігання вчиненню хворим протиправних дій, а також вчасне надання йому медичної допомоги. Водночас важливо, що саме суд визначає необхідність такого тимчасового обмеження прав людини, керуючись винятково підставами, передбаченими у законодавстві, та з дотриманням міжнародних стандартів.

Слід погодитись з Б. Лоффом (Bebe Loff) та С. Барисом (Scott Burris), що захист інших хворих від можливості нанесення шкоди є достатнім виправданням для затримання особи до зникнення ознак небезпеки. На практиці вирішальне значення має встановлення наявності чи відсутності умов, що виправдовують затримання як крайній захід [15, с. 116].

Відповідно до поширеної на практиці в Європі «найменш обмежувальної» стратегії, примусова ізоляція можлива у виняткових випадках. Необхідно визначити, чи є небезпечним хворий на туберкульоз для інших внаслідок своєї хвороби та чи є інші, менш обмежувальні альтернативи, ніж ізоляція особи, які також належним чином захищатимуть суспільство [16, с. 385–386]. Наприклад, консультативна допомога; обмеження поведінки або діяльності, відсторонення від певної роботи; спостереження; надання лікування; затримання; як крайній захід ізоляція [17].

Отже, проведене дослідження дозволяє нам з метою захисту законних інтересів усіх членів суспільства запропонувати введення примусової ізоляції хворого на заразну форму туберкульозу, який не виконує чи ухиляється від виконання обов'язкового лікування з врахуванням таких положень:

– розгляд справ про надання медичної допомоги в примусовому порядку повинно бути виключно компетенцією суду;
– предмет доказування у справах про обов'язкову ізоляцію особи до протитуберкульозної установи включає такі елементи, як факт захворювання на заразну форму туберкульозу, підстави для обов'язкової ізоляції.

Висновки. На жаль, обсяг статті не дозволяє висвітлити всі проблеми, пов'язані з наданням медичної допомоги в примусовому порядку в Україні, але вони потребують подальшого глибокого теоретичного дослідження, належного законодавчого забезпечення та осмислення практики його застосування з метою подальших змін в законодавстві, які сприяли б, насамперед, забезпеченню прав людини.

Перспективами подальшого дослідження є питання підготовки справи до судового розгляду, визначення предмета та засобів доказування, особливостей судового розгляду справ даної категорії.

Список літератури

1. *Вольський Я.* Туберкульоз – не вирок // Чернігівські відомості. – 2010. – № 36 (1017).
2. *Васильева Е. Г.*Проблемы ограничения неприкосновенности личности в уголовном процессе: Автореф. дис. ... канд. юрид. наук. – Уфа, 2002. – 36 с.
3. *До 2015 року* від туберкульозу помруть 10 млн людей – дані ВООЗ [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://gazeta.ua/post/357627.
4. *Комаров В. В., Світлична Г. О., Удальцова І. В.* Окреме провадження: Монографія /За ред. В. В. Комарова. – Х.: Право, 2011. – 312 с.
5. *Криштопова Т.* Принудительная госпитализация лиц, страдающих заразными формами туберкулёза // Законность. – 2007. – № 7. – С. 35–36.
6. *О порядке* и условиях направления граждан в лечебно-трудовые профилактории и условиях нахождения в них [Електронний ресурс]: закон Республики Беларусь. – Режим доступу: http://www.newsby.org/by/2010/01/04/text12819.htm/6.
7. *Про боротьбу* із захворюванням на туберкульоз: закон України від 5 липня 2001 року № 2586-II // Голос України. – 2001. –№ 140.
8. *Про затвердження* плану заходів на виконання рішення розширеної виїзної Колегії МОЗ України з питань протидії туберкульозу: наказ МОЗ України від 21 жовтня 2009 р. № 761 [Електронний ресурс]: – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20091021_761.html
9. *Про захист* населення від інфекційних хвороб: закон України від 6 квітня 2000 року № 1645-III // Відомості Верховної Ради України. – 2000. – № 29. – С. 228.
10. *Про комплексні* заходи боротьби з туберкульозом: постанова Кабінету Міністрів України від 23 квітня1999 р. № 667 // Офіц. вісн. України. – 1999. – № 17. –14 травня. – С. 36.
11. *Про санітарне* та епідеміологічне благополуччя: закон України від 24 лютого 1994 р. № 4004-XII // Відомості Верховної Ради України. – 1994. – № 27. – 5 липня.
12. *Розробка* стратегії адвокації, комунікації та соціальної мобілізації в сфері протидії туберкульозу на національному рівні: теоретичні та практичні засади [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.interhealth.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=141:-l-r-&catid37:2008-10-16-06-58-18&Itemid=28.
13. *Семигіна Т. В.* Політико-правові засади протидії соціально небезпечним хворобам // Гілея: наук. вісн.: зб. наук. праць. – К.: ВІР УАН. – 2010. – Вип. 36. – С. 463–469.
14. *Туберкульоз* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://ucdc.gov.ua/pages/diseases/tuberculosis.
15. *Bebe Loff*, Scott Burris Compulsorydetention: limitsoflaw // The Lancet. –Vol. 358, N 9275. – P. 116.
16. *Edward W.* Campion. Liberty and the Control of Tuberculosis // The New. England J. of Med. – 1999. – Vol. 340, N 5. – P. 385–386.
17. *National* Guidelines for the Management of People with HIV Who Place Others at Risk [Електроннийресурс]. – Режим доступу: https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B4D7BD21A78763EDCA257BF0001F951B/$File/hiv-at-risk.pdf.

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ ДИСПАНСЕР В УКРАИНЕ

О. С. Погребняк (Харьков)

Исследована правовая основа дел об оказании медицинской помощи в принудительном порядке. Проанализировано зарубежное законодательство в сфере принудительного медицинского лечения. Сформулированы условия, при которых возможна принудительная госпитализация в противотуберкулёзный диспансер. Обоснованно доказано, что дела о принудительной госпитализации в противотуберкулёзный диспансер следует рассматривать исключительно в судебном порядке. Сформулирован ряд выводов и рекомендаций по совершенствованию законодательства в сфере регулирования оказания медицинской помощи в принудительном порядке.

Ключевые слова: туберкулёз, ограничение прав и свобод граждан, медицинская помощь в принудительном порядке, обязательная госпитализация больного в противотуберкулёзное учреждение, предмет доказывания.

LEGAL REGULATION OF INVOLUNTARY HOSPITALIZATION TO THE TB DISPENSARY IN UKRAINE

O. S. Pohrebniak (Kharkov, Ukraine)

Kharkov National University of Internal Affairs

The problem of defining of law nature of lawsuits on coercive medical aid is researched. The concept of coercive medical aid and grounds of application have been defined. Foreign legislation concerning compulsory medical treatment is analyzed. The concept of coercive medical aid and grounds of involuntary hospitalization to the TB dispensary have been defined. It is reasonably proved that the cases on compulsory hospitalization to the TB hospital shall be resolved exclusively in courts. Conclusions and recommendations on improving legislation in the sphere of regulation of medical care in compulsory order have been formulated.

Key words: tuberculosis, restriction of the rights and freedoms of citizens, medical care, compulsory, compulsory hospitalization in a tuberculosis institution, the subject of proof.

ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.52–001 Надійшла 13.01.2015

В. В. КОВАЛЕНКО (Київ)

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ СУЧАСНИХ БОЙОВИХ УШКОДЖЕНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Українська військово-медична академія <kufab@ukr.net>

Вивчали особливості лікування бойових поранень щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД). Визначена тенденція до збільшення частки щелепно-лицевих поранень у загальній структурі санітарних втрат у воєнних конфліктах на сучасному етапі. Відмічено особливості перебігу вогнепальних поранень ЩЛД від сучасної зброї. Висвітлено принципи медичної допомоги на різних її рівнях надання. Сформульовано принципи первинної хірургічної обробки вогнепальних поранень ЩЛД і відмічено важливість медичної реабілітації в післяопераційному періоді.

Ключові слова: санітарні втрати, вогнепальні поранення, щелепно-лицева ділянка, первинна хірургічна обробка рани, медична реабілітація.

© В. В. Коваленко, 2016

Вступ. Надання медичної допомоги постраждалим з бойовими ушкодженнями щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) залишається актуальною проблемою військової стоматології. За останні 50 років відмічається чітка тенденція до збільшення частки щелепно-лицевих поранень в загальній структурі санітарних втрат. Під час ведення російськими військовими бойових дій в Чечні близько 12 % в загальній структурі санітарних втрат становили поранення в ЩЛД. В останніх військових операціях, що проводили сили НАТО на території Іраку та Афганістану, бойові поранення в ЩЛД становили близько 21 % в загальній структурі санітарних втрат військ коаліції. Значною (близько 6 %) є частка поранень ЩЛД в загальній структурі санітарних втрат українських військових в зоні проведення АТО.

Якісно змінюються організаційно-евакуаційні заходи при наданні медичної допомоги особам з пораненням в ЩЛД.

Мета дослідження – аналіз досвіду та сучасних тенденцій при лікуванні поранених з бойовими ушкодженнями ЩЛД.

Матеріали і методи. Об'єкт дослідження – система організації медичної допомоги військовослужбовцям з бойовими пораненнями ЩЛД. Предмет дослідження – величина та структура санітарних втрат від бойових поранень ЩЛД, обсяг медичної допомоги на рівнях евакуації, стандарти лікування вогнепальних поранень та особливості медичної реабілітації потерпілих з наслідками бойових ушкоджень обличчя.

Для досягнення поставленої мети застосовано історичний, бібліо-семантичний та медико-статистичний методи для визначення стану вивчення проблеми й історичного досвіду організації системи надання медичної допомоги військовослужбовцям країн НАТО, СНД та ЗС України з бойовими ушкодженнями ЩЛД. Проведений аналіз історій хвороб і власний досвід лікування поранених з ушкодженням ЩЛД серед учасників АТО на Сході України. Метод експертних оцінок – при визначенні ефективності запропонованих заходів з удосконалення системи надання хірургічної допомоги військовослужбовцям з пораненнями ЩЛД у ЗС України**.**

Результати та їх обговорення. Досвід вітчизняних і зарубіжних військових хірургів свідчить про чітку тенденцію до збільшення частки щелепно-лицевих поранень в загальній структурі санітарних втрат під час воєнних конфліктів XX та початку XXI ст. (таблиця) [1–4, 10, 11, 13, 14–18].

Величина санітарних втрат від поранень щелепно-лицевої ділянки

Воєнний конфлікт	Величина санітарних втрат, %
Друга світова війна, 1941–1945	3,5–4,5
Корея, 1951	8,5
В'єтнам, 1972	10,5–15
Афганістан, 1979–1989	8,5–9
Ліван, 1982	22,2
Ірак, 1991	21,6
Сомалі, 1993	36
Чечня, 1999–2002	12
Ірак/Афганістан, 2003–2014	21
АТО, 2014	6

Змінюється і структура санітарних втрат. Залежно від джерела отримання бойових ушкоджень відмічається збільшення частки мінно-вибухових поранень, а від локалізації – кількості поєднаних вогнепальних поранень [3, 6, 12, 17].

Сучасна воєнна медицина грунтується на багаторівневій системі надання допомоги пораненим. Основні моменти цієї системи відображені в сучасних методичних підходах медичних служб армій України, Росії, США, Німеччини. Принцип багаторівневої системи – розподіл на чотири рівні залежно від обсягу медичної допомоги, що надається пораненим. При цій системі розподіляються як догоспітальна медична допо-

мога (0, I, II рівні), так і госпітальна (III, IV рівні). Особливу увагу приділяють медичній реабілітації постраждалих з бойовими ушкодженнями (V рівень).

Встановлено, що за час проведення АТО на Сході України бойові ушкодження ЩЛД отримали понад 300 військовослужбовців ЗСУ, що становить близько 6 % загальної кількості бойових санітарних втрат. До бойових ушкоджень ЩЛД належать вогнепальні поранення та невогнепальні ушкодження м'яких тканин і кісток лицевого відділу черепа, отримані військовослужбовцем під час виконання службових завдань [6, 7, 12].

Для зазначених ушкоджень ЩЛД характерна дуже різноманітна клінічна картина – від легкого ступеня поранень (47,22 %), середнього (38,27 %) до тяжкого (12,96 %) та вкрай тяжкого (1,54 %) поєднаного поранення із значним дефектом кісткових структур черепа.

В структурі бойових ушкоджень ЩЛД переважали осколкові вогнепальні поранення (70,68 %).

В структурі бойових ушкоджень ЩЛД у військовослужбовців ЗСУ переважають вогнепальні поранення м'яких тканин (42,28 %) та нижньої щелепи (24,38 %).

Слід зазначити, що в більшості випадків поранення були ізольованими (73,2 %), тобто в межах ЩЛД. Поєднані поранення, при яких пошкодження обличчя провідні, становлять 23,2 %, а частка комбінованих поранень (комбінація вогнепального пошкодження та опіку) – 3,6 %.

Медична допомога військовослужбовцям ЗСУ з бойовими пораненнями ЩЛД надається в загальній системі лікувально-евакуаційних заходів, сформованих під час проведення АТО на території Донецької та Луганської областей. Існуюча система передбачає своєчасну та багаторівневу медичну допомогу пораненим і евакуацію їх за призначенням до визначених спеціалізованих військово-медичних установ України.

Відповідно до цього передбачено п'ять рівнів надання медичної допомоги:

0 – базова, або перша медична, долікарська допомога;

I – перша лікарська допомога;

II – кваліфікована допомога;

III – спеціалізована допомога;

IV – спеціалізоване лікування.

Окремо виділяється V рівень медичної допомоги пораненим, який передбачає комплекс їх медичної реабілітації.

Кожен рівень медичної допомоги забезпечує відповідний стандартизований її обсяг та спрямований на збереження життя і здоров'я поранених

Медична допомога пораненим з ушкодженням ЩЛД на полі бою (0 рівень) надається в порядку само- та взаємодопомоги, санітаром, санітарним інструктором і вирішує такі завдання: профілактика асфіксії, зупинка кровотечі та протишокові заходи, антибіотики (в таблетках). Для підвищення якості надання цього важливого виду медичної допомоги необхідно покращити рівень медичної підготовки особового складу ЗСУ та забезпечення їх індивідуальними засобами медичного захисту [5].

При ознаках асфіксії слід негайно звільнити ротову порожнину і верхні дихальні шляхи (порожнина рота, носа, глотки) від сторонніх тіл, крові, слизу, блювотних мас. У разі западання язика його фіксують до комірця шпилькою, утримують язикотримачем, вводять повітропровід. Поранених в ЩЛД слід вкладати на ноші обличчям вниз або на бік, що суттєво знижує ризик розвитку асфіксії при подальшому транспортуванні.

Для тимчасової зупинки кровотечі використовують пальцеве притиснення, тугу тампонаду рани та накладання асептичної тиснучої пов'язки. Зупинку кровотечі із сонної артерії проводять методом притискання до поперечних відростків V–VII шийних хребців.

Обов'язковим заходом цього рівня допомоги є введення знеболювальних препаратів та накладання асептичної пов'язки на рану.

Заходи першої лікарської допомоги в медичній роті бригади (I рівень) спрямовані на збереження життя і здоров'я пораненого, усунення і профілактику тяж-

ких ускладнень травми та підготовки до подальшої евакуації. Надається лікарями загальної практики і лікарем-стоматологом медичної роти бригади із застосуванням комплектно-табельного оснащення.

Невідкладні заходи I рівня медичної допомоги передбачають усунення асфіксії, тимчасову зупинку кровотечі, транспортну іммобілізацію та профілактику інфекційних ускладнень.

Заходи кваліфікованої медичної допомоги (II рівень) в зоні проведення АТО проводять хірурги та лікарі-стоматологи у військовому медичному госпіталі (ВМГ) або в цивільних міських та районних лікарнях Донецької й Луганської областей.

Медичну допомогу пораненим в ЩЛД надавали за життєвими показаннями. У разі неможливості усунення асфіксії за допомогою стандартних заходів звільнення дихальних шляхів показана трахеостомія.

Заходи кваліфікованої медичної допомоги (II рівень) в зоні проведення АТО виконують хірурги та лікарі-стоматологи у ВМГ і в цивільних міських та районних лікарнях Донецької й Луганської областей.

Виходячи з власного досвіду, отриманому в зоні АТО, ми рекомендуємо первинну хірургічну обробку (ПХО) ран ЩЛД на II рівні медичної допомоги не проводити. Це положення закріплене в розділі 14 «Вказівок з воєнно-польової хірургії» [9]. Такі рани слід промивати антисептичними розчинами, видаляти видимі сторонні тіла (туалет рани). При сприятливій ситуації можливе лікування поранених з легкими ушкодженнями терміном лікування до 10 діб. До таких ушкоджень належать: садна, незначні різані рани м'яких тканин, переломи окремих зубів тощо. Цим пораненим лікар-стоматолог проводить ПХО та комплексне лікування у повному обсязі до виписки з госпіталю.

Спеціалізовану медичну допомогу пораненим в ЩЛД (III рівень) надають у спеціалізованих відділеннях (клініки) військово-медичних та цивільних установ. Залежно від медично-тактичних обставин спеціалізовану хірургічну допомогу III рівня можна надавати в мінімальному (III-а) та повному (III-б) обсязі.

Під час надання спеціалізованої допомоги при вогнепальних пораненнях ЩЛД на III рівні слід оцінити загальний стан пораненого з визначенням необхідності проведення невідкладних заходів (асфіксія, кровотеча, шок); зняти пов'язки, оглянути, виконати пальпацію і ревізію місця поранення, починаючи з вхідного отвору; визначити напрям раневого каналу, можливості травмування життєво важливих анатомічних структур; дослідити вихідний отвір, а при сліпих пораненнях – протилежний до поранення бік голови, шиї, в якому умовно міг знаходитися вихідний отвір. Необхідно порівняти дані об'єктивного, рентгенологічного та інших досліджень для визначення подальшої тактики, терміновості та обсягу хірургічного втручання, а також участі фахівців суміжних спеціальностей (нейрохірург, офтальмолог, ЛОР).

Спеціалізоване лікування поранених в ЩЛД передбачає: остаточну зупинку кровотечі та забезпечення нормального дихання, одномоментну і вичерпну первинну хірургічну обробку ран з первинною пластикою м'яких тканин та фіксацією кісткових уламків, проточно-промивним дренуванням рани і оточуючих просторів, інтенсивну терапію в післяопераційному періоді, активне лікування ран, спрямоване на створення сприятливих умов для їх загоєння (антибактеріальна терапія, покращання мікроциркуляції тканин), комплексне медикаментозне лікування, профілактика та лікування можливих ускладнень, забезпечення нормального харчування, надання стоматологічної й зубопротезної допомоги.

Вичерпна ПХО рани ЩЛД має певні особливості з урахуванням хорошої васкуляризації тканин, патогенності мікрофлори ротової порожнини, високої функціональної та косметичної значимості цієї зони. Радикальність хірургічної обробки досягається не максимальним висіченням змінених тканин зони вторинного некрозу, а за рахунок створення оптимальних умов у рані для відновлення їх життєздатності. Крім того, ПХО рани обличчя за обсягом є первинним відновлювальним хірургічним втручанням і включає п'ять обов'язкових послідовних етапів.

Перший етап – хірургічна обробка м'яких тканин обличчя та ротової порожнини. Виконують розсічення і ревізію раневого каналу, зупинку кровотечі, пошарове економне висічення нежиттєздатних тканин. Видаляють кров'яні згустки, сторонні тіла у глибині рани і прилеглих тканинах (уламки коронок і коренів зубів, нежиттєздатні дрібні та великі кісткові уламки). Закінчують цей етап струменевим промиванням рани значною кількістю антисептичного розчину.

Другий етап – хірургічна обробка кісткової рани. Видаляють дрібні кісткові уламки, що втратили зв'язок з окістям, та кісткові уламки, жорстка фіксація яких неможлива. Після цього згладжують фрезою або кістковими кусачками гострі краї кісткових уламків, у разі необхідності видаляють зуби або корені із зони перелому.

Під час хірургічної обробки вогнепальних ран у ділянці верхньої щелепи проводять ревізію верхньощелепної порожнини з накладанням широкого співустя між пазухою та нижнім носовим ходом. Тампонаду верхньощелепної пазухи проводять за наявності значної кровотечі та для додаткової фіксації уламків стінок пазухи. При наскрізних ушкодженнях ЩЛД хірургічну обробку проводять з боку вхідного та вихідного отворів. Спочатку обробляють рану з інтенсивною кровотечею, значною гематомою та з більшим обсягом ушкоджених тканин.

Операційний доступ через рот, поширений при лікуванні невогнепальних, одинарних лінійних переломів, не показаний для проведення остеосинтезу складних вогнепальних переломів нижньої щелепи з дефектами її деяких ділянок. Стандартом при лікуванні вогнепальних переломів нижньої щелепи слід вважати підщелеповий доступ, який дозволяє провести повноцінну ревізію та оцінку травмованої ділянки, ПХО рани, кінцевий гемостаз, видалити сторонні тіла, провести правильну відкриту репозицію і фіксацію уламків, первинно-пластичну операцію на кістці й м'яких тканинах, забезпечити достатнє дренування рани.

Третій етап – репозиція та фіксація кісткових уламків щелеп. Репозиція кісткових уламків відновлює початковий стан кісткової структури і сприяє зупинці кровотечі з кісткової рани. Одномоментна жорстка фіксація переломів сприяє відновленню мікроциркуляції в тканинах, внаслідок чого зменшується ризик розвитку раневої інфекції. Лікування ізольованих переломів в основному не викликає труднощів, якщо проведена правильна та своєчасна іммобілізація уламків. Множинні переломи потребують складніших та триваліших термінів лікування. При лінійних переломах щелеп і достатній кількості зубів кісткові уламки фіксують за допомогою стрічкових стандартних або алюмінієвих гнутих назубних шин. При складніших ушкодженнях кісток ЩЛД фіксацію проводять за допомогою титанових міні-пластинок, реконструктивних пластин з гвинтовою фіксацією або апаратами для позавогнищевого остеосинтезу (модифікація апарату Рудько).

Четвертий етап – дренування рани. Зважаючи на зони вторинного некрозу, дренування є важливим і обов'язковим елементом первинної хірургічної обробки вогнепальної рани ЩЛД. Перевагу надають різним способам ефективного активного дренування.

П'ятий етап – зашивання рани. Проводять пошарово. Спочатку ретельно закривають оголені ділянки кістки. Потім зашивають слизову оболонку ротової порожнини для ізоляції рани від патогенної мікрофлори, що міститься в порожнині рота. Первинний шов накладають на рану в ділянці повік, крил носа, губ.

Первинний шов на шкіру накладають за умови відсутності у рані запальних змін (при проведенні ПХО на 1–2-гу добу після поранення); натягу шкіри при накладанні звичайного шва, пластики місцевими тканинами зустрічними трикутними або ротаційними клаптями. В решті випадків на шкіру накладають провізорні або первинно-відтерміновані шви.

Інтенсивна післяопераційна терапія при вогнепальних пораненнях ЩЛД має комплексний характер і спрямована на створення умов для оптимального загоєння рани, профілактику післяопераційних дефектів, запальних ускладнень та відновлення втрачених функцій.

Основні принципи спеціалізованого лікування поранених з вогнепальними ушкодженнями ЩЛД:

– раннє, радикальне, одномоментне та вичерпне хірургічне втручання; стабілізація життєво важливих функцій організму (дихання, кровообігу, травлення тощо);
– інтенсивна комплексна терапія, спрямована на відновлення порушених функцій організму пораненого та профілактику післяопераційних ускладнень;
– належний післяопераційний догляд і повноцінне збалансоване харчування поранених.

Для фіксації уламків при лікуванні вогнепальних переломів щелеп широко застосовуємо стандартні стрічкові металеві шини Васильєва або дротяні гнуті алюмінієві шини Тігерштедта.

У разі значних та істинних кісткових дефектів здебільшого використовуємо оперативний метод фіксації кісткових уламків – остеосинтез титановими мініпластинами.

Слід зазначити, що при хірургічному лікуванні вогнепальних поранень ЩЛД з ушкодженням кісток лицевого відділу скелета доцільний позаротовий (зовнішній) доступ до ушкоджених щелеп. Для більш надійної і жорсткої фіксації кісткових уламків у разі можливості варто використовувати комбінацію шинування та остеосинтезу мініпластинками.

Цей метод фіксації та іммобілізації однаково успішно використовують при вогнепальних пораненнях як нижньої щелепи, так і кісток середньої зони обличчя (верхня щелепа, вилична кістка та дуга).

В комплексі медичної реабілітації військовослужбовців з наслідками бойових ушкоджень ЩЛД (V рівень) застосовують різні лікувальні методи для відновлення втраченої функції та соціальної адаптації поранених.

Для усунення посттравматичних дефектів м'яких тканин ЩЛД проводять різноманітні місцевопластичні оперативні втручання. З метою заміщення значних кісткових дефектів використовують аутотрансплантанти та титанові макропластини. При відновленні жувальної ефективності у військовослужбовців з постопераційними дефектами зубних рядів використовують ортопедичні конструкції з опорою на дентальні імплантанти [8].

Висновки. 1. Частка щелепно-лицевих ушкоджень в загальній структурі санітарних втрат в зоні проведення антитерористичної операції на Сході України становить близько 6 %. 2. В зоні проведення АТО налагоджена багаторівнева система надання медичної допомоги військовослужбовцям з бойовими ушкодженнями ЩЛД. 3. Первинну хірургічну обробку бойових поранень з ушкодженням кісток лицевого скелета слід проводити на ІІІ рівні надання медичної допомоги. 4. Основним способом фіксації кісткових уламків при лікуванні сучасних вогнепальних поранень ЩЛД є комбінація класичного шинування та прямого металоостеосинтезу титановими міні-пластинами.

Список літератури

1. *Безруков В. М., Ипполитов В. П., Могильницкий Г. Л.* Огнестрельные ранения лица в условиях локальных и приграничных конфликтов // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 77–83.
2. *Бисенков Л. Н., Тынянкин Н. А.* Особенности оказания хирургической помощи пострадавшим с минно-взрывными ранениями в армии Республики Афганистан // ВМЖ. – 1992. – № 1. – С. 19–22.
3. *Вторая* Чеченская война [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://ru.wikipedia.org/wiki/Людские_потери_во_Второй_Чеченской_войне. – Назва з екрану.
4. *Дымченко Г. В., Ключинский В. С.* Организация лечения больных с огнестрельными ранениями челюстно-лицевой области в условиях военного госпиталя // Вопр. челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. – М.: Медицина, 1984. – С. 24–27.
5. *Коваленко В. В., Федірко І. В.* Організація медичної допомоги щелепно-лицевим пораненим на догоспітальних рівнях її надання // Новини стоматології. – 2014. – Вип. 85, № 4. – С. 112.
6. *Лихота А. М., Коваленко В. В.* Сучасні принципи надання медичної допомоги та спеціалізованого лікування поранених в щелепно-лицьову ділянку // Наука і практика. Міжвідом. мед. журн. – 2015. – № 1–2 (5–6). – С. 44–49.

7. *Лихота А. М., Коваленко В. В., Лищишин М. З., Федірко* І. *В.* Стан стоматологічної допомоги військовослужбовцям в зоні проведення антитерористичної операції на Сході України // Військ. медицина України. – 2015. – № 1. – С. 30–35.
8. *Лихота А. М., Коваленко В. В., Лищишин М. З.* Особливості медичної реабілітації учасників бойових дій з вторинною адентією // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць УВМА. –2015. – Вип. 43. – С. 217–225.
9. *Лихота А. М., Федірко І. В., Коваленко В. В.* Щелепно-лицеві ушкодження // Вказівки з воєнно-польової хірургії / За ред. Я. Л. Заруцького, А. А. Шудрака. – К.: СПД Чалпинська Н. В., 2014. – С. 209–225.
10. *Лукьяненко А. В.* Роль ранней специализированной помощи при тяжёлых сочетанных повреждениях челюстно-лицевой области // Специализированная медицинская помощь. – М.: Медицина, 1982. – С. 95–96.
11. *Пащенко В. В.* Отдалённые исходы челюстно-лицевых ранений в период Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. // Актуальные вопр. челюстно-лицевой стоматологии и хирургии. – М., 1986. – С. 18–19.
12. *Савицький В. Л., Майданюк В. П., Власенко О. М.* та ін. Медичне забезпечення Збройних Сил України в антитерористичній операції: досвід та напрямки його удосконалення // Військ. медицина України. – 2015. – № 1. – С. 5–11.
13. *Энтин Д. А.* Военная челюстно-лицевая хирургия. – М.: Медгиз, 1945. – 232 с.
14. *Jorgensen S. J.* Can the administration of antibiotics be useful for immediate treatment of combat casualties? The Danish contribution // Med. Corps Intern. – 1986. – Vol. 1, N 2. – P. 67.
15. *Khalil A. F.* Civilian gunshot injuries to the fase and jaws // Brit. J. Oral. Surg. – 1980. – Vol. 18, N 3. – P. 205–211.
16. *Ledgerwood A. M.* The management of shotgan // Surg. Clin. N. Am. – 1977. – Vol. 57, N 1. – P. 111–112.
17. *Neel S.* Care of the wounded // Medical support of the J. S. Army In Vietnam 1965–1970. – Washington, 1973. – P. 65–69.
18. *Whelm T. J.* Surgical lessons learned and relearned in Vietnam // Surg. Ann. – 1975. – Vol. 7. – P. 1–23.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

В. В. Коваленко (Киев)

Изучены особенности лечения боевых ранений челюстно-лицевой области. Определена тенденция к увеличению количества ранений в челюстно-лицевую область (ЧЛО) в общей структуре санитарных потерь при современных военных конфликтах. Отмечены особенности течения огнестрельных ранений в ЧЛО от современного оружия. Показано преимущество двухэтапной системы оказания помощи этим раненым. Сформулированы принципы первичной хирургической обработки огнестрельных ранений ЧЛО. Подчёркнута важность медицинской реабилитации в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: санитарные потери, огнестрельные ранения, челюстно-лицевая область, первичная хирургическая обработка раны, реабилитация.

SPECIAL FEATURES OF THE TREATMENT OF THE CONTEMPORARY BULLET INJURIES OF THE MAXILLOFACIAL REGION OF

V. V. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)

Ukrainian Military Medical Academy

Are studied the special feature of the treatment of the bullet injuries of maxillofacial region. Is determined tendency toward an increase in the portion of sanitary losses with the military conflicts of the present maxillofacial in the general structure. The special features of the flow of the bullet injuries of maxillofacial region from the contemporary weapon are noted. The advantage of the two-stage system of rendering aid to this injured is shown. The principles of primary surgical treatment of the bullet injuries of maxillofacial region are formulated. The importance of the complex of rehabilitative measures in the postoperative period is emphasized.

Key words: sanitary losses, bullet injuries, maxillofacial region, primary surgical treatment of wound, the rehabilitation.

УДК 636.085.16 – 515.27 + 612.176 + 577.12:796.034.6 Надійшла 30.11.2015

С. М. ІВАЩЕНКО (Київ)

ВПЛИВ РЕЖИМУ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ НА СТАН ОСІБ, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ ОЗДОРОВЧОЮ ФІЗИЧНОЮ КУЛЬТУРОЮ

Національний університет фізичного виховання і спорту України <algis6274@hotmail.com>

Статтю присвячено вивченню тенденцій у змінах характеру рухової активності осіб молодого віку, які займаються оздоровчою фізичною культурою. Були застосовані методи анкетування учасників дослідження за картами самоаналізу рухової активності, таблично-хронометражного визначення енерговитрат та статистичної обробки результатів дослідження. В ході виконання дослідження було підтверджено, що від характеру та рівня інтенсивності фізичних навантажень залежить фізичний стан і самопочуття осіб молодого віку. Було встановлено, що в осіб, які користувались підтримкою фахівців фізичного виховання, оптимізація режиму рухової активності відбувалась за сприятливим сценарієм. Доведено необхідність широкого застосування оздоровчої фізичної культури серед представників сучасної молоді, враховуючи її позитивний вплив на режим рухової активності даних осіб та їх самопочуття.

Ключові слова: рухова активність, особи молодого віку, заняття фізичною підготовкою, стан здоров'я, самопочуття.

Актуальність проблеми та аналіз публікацій. Однією з найважливіших наукових проблем в Україні залишається збереження та зміцнення здоров'я осіб різних вікових категорій населення шляхом оптимізації алгоритму їх рухової активності. Результати аналізу сучасних джерел наукової інформації свідчать про те, що в багатьох країнах світу вивченню зазначеної проблеми приділяють велику увагу.

Значну кількість наукових досліджень присвячено вивченню стану здоров'я різних вікових категорій сучасної молоді [7, 10, 13]. У працях цього напряму велику увагу приділено питанням впливу умов життєдіяльності та факторів навчального процесу на функціональний стан учнів і ресурс їх професійного здоров'я [5, 11, 14]. Важливі наукові результати отримано в дослідженнях, присвячених особливостям впливу на стан здоров'я дітей і підлітків різних видів рекреаційної діяльності [3, 8].

Важливими напрямами наукових досліджень було також вивчення гігієнічних умов виховання учнів у загальноосвітніх та спеціальних навчальних закладах [2, 4, 15], особливостей організації процесу фізичного виховання дітей з відхиленнями у стані здоров'я [6, 12], мотиваційних тенденцій в галузі фізичного виховання і оздоровлення молоді [1, 9].

Однак залишається недостатньо вивченим питання щодо змін характеру рухової активності різних категорій осіб молодого віку в процесі їх занять оздоровчою фізичною культурою. Саме така ситуація й зумовила необхідність виконання спеціального дослідження, результатам якого присвячується дана стаття.

Зв'язок роботи з важливими науковими програмами або практичними завданнями. Проведення даного дослідження було здійснено відповідно до зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2011–2015 рр. Міністерства освіти і науки України за темою 3.1 «Вдосконалення програмно-нормативних засад фізичного виховання у навчальних закладах».

Мета дослідження – вивчення тенденцій у змінах характеру рухової активності і самопочуття осіб молодого віку, які займаються оздоровчою фізичною культурою.

У дослідження включено 386 осіб з кількості учнів загальноосвітніх шкіл та студентів вищих навчальних закладів Києва, а також з осіб молодого віку, які

© С. М. Іващенко, 2017

працюють в державних установах різного профілю і займаються оздоровчою фізичною культурою.

Матеріали і методи. Під час виконання дослідження застосовано такі методи: анкетне опитування реципієнтів з використанням карти самоаналізу їхньої рухової активності; визначення енерговитрат реципієнтів таблично-хронометражним способом; оцінка самопочуття, статистична обробка даних, отриманих в процесі проведення дослідження.

Результати та їх обговорення. Для встановлення звичного рівня рухової активності кожного з учасників експерименту (в період до початку їх самостійних тренувань) застосовано анкетування з використанням спеціальних карт самоаналізу рухової активності. На основі отриманих даних встановлено, що у всіх осіб, які взяли участь у дослідженні, був різний рівень рухової активності: I – надзвичайно низький (15 осіб); II – низький (46 осіб); III – нижче середнього (81 особа); IV – середній (158 осіб); V – вище середнього (86 осіб).

Протягом періоду спостереження (з початку березня 2013 р. до кінця грудня 2014 р.) зазначені особи займалися фізичною підготовкою самостійно, але з періодичним контролем їх функціонального стану та фіксацією досягнутих результатів. Слід зазначити, що 56 осіб даного контингенту молоді користувалися порадами досвідчених фахівців сфери фізичного виховання з питань організації тренувального процесу.

Під час виконання даного дослідження визначали енерговитрати кожного з реципієнтів на фоні застосування обраної ним індивідуальної тренувальної програми (таблично-хронометражним методом). Встановлено, що рівень енерговитрат цих осіб коливався в діапазоні від 1500 до 4000 ккал/доба.

На основі отриманих результатів всіх учасників експерименту розподілили на п'ять спеціальних груп залежно від рівня їх добових енерговитрат:

A – добові енерговитрати від 1500 до 2000 ккал; B – добові енерговитрати від 2000 до 2500 ккал; C – добові енерговитрати від 2500 до 3000 ккал; D – добові енерговитрати від 3000 до 3500 ккал; E – добові енерговитрати від 3500 до 4000 ккал.

Наприкінці періоду спостереження повторно визначали рівень рухової активності всіх учасників експерименту. Після цього порівнювали отримані результати з вихідними даними. Це дозволило визначити тенденції до змін рівня рухової активності в осіб, які взяли участь у дослідженні. Отримані дані наведено в таблиці.

Динаміка змін рівня рухової активності

Рівень рухової активності	Енерговитрати	Кількість осіб		Результат
		абс. од.	%	
I	A	4	1,03	НЗ
	B	8	2,07	БСЗ
	C	3	0,78	НП
	D	–	–	–
	E	–	–	–
II	A	9	2,33	НЗ
	B	18	4,65	БСЗ
	C	12	3,11	СП
	D	7	1,82	НП
	E	–	–	–
III	A	8	2,07	НЗ
	B	29	7,51	БСЗ
	C	32	8,29	СП
	D	12	3,11	НП
	E	–	–	–

Закінчення таблиці

Рівень рухової активності	Енерговитрати	Кількість осіб		Результат
		абс. од.	%	
IV	A	–	–	–
	B	28	7,26	СЗ
	C	36	9,32	НЗ
	D	53	13,73	БСЗ
	E	41	10,62	НП
V	A	–	–	–
	B	–	–	–
	C	21	5,44	БСЗ
	D	34	8,81	СП
	E	31	8,05	НП

Як видно з таблиці, найкращих результатів у підвищенні рівня рухової активності досягли ті реципієнти, які обрали тренувальну програму, рівень інтенсивності якої відповідає або на один ступінь перевищує рівень їх базових енерговитрат.

Встановлено, що у частини учасників експерименту рівень рухової активності залишився практично на попередньому (тобто в межах відповідного категорійного діапазону). У цьому випадку результат застосування тренувальної програми ми позначили літерами БСЗ (без суттєвих змін). У решти реципієнтів спостерігали різні варіанти змін режиму рухової активності: НП – незначне підвищення; СП – суттєве підвищення; НЗ – незначне зниження; СЗ – суттєве зниження. Крім того, за допомогою додатково застосованих в процесі дослідження методів оцінки самопочуття учасників експерименту визначено, що і показники самопочуття були найкращими у тих осіб, які застосовували оптимальні тренувальні програми.

Таким чином встановлено, що найкращий варіант оптимізації режиму рухової активності відмічено у реципієнтів, які отримували консультації від досвідчених фахівців сфери фізичного виховання населення.

Висновки. 1. Оптимальний рівень рухової активності осіб молодого віку, які займаються оздоровчою фізичною культурою, визначається сукупністю індивідуальних соматичних і функціональних даних кожного з них та алгоритмом обраного ними способу виконання фізичних вправ. 2. Нині спостерігається тенденція до наближення режиму рухової активності осіб молодого віку до оптимальних для кожного з них стандартів завдяки підвищенню рівня фізичної грамотності населення та відповідальності за стан власного здоров'я. 3. Важливим фактором, що сприяє оптимізації режиму рухової активності осіб молодого віку, є використання практичного досвіду фахівців, які працюють в галузі фізичного виховання різних категорій населення країни.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямі. Отримані під час дослідження результати можуть бути успішно використані в процесі розробки індивідуальних програм самостійних тренувань для представників різних категорій осіб молодого віку. Крім того, вони можуть стати основою для обґрунтування спеціальних програм професійно-прикладної фізичної підготовки визначених контингентів спеціалістів, які здійснюють самостійні тренування з метою розвитку або збереження важливих у професійному відношенні фізичних якостей.

Список літератури

1. *Андрєєва О.* Аналіз мотиваційних теорій у сфері оздоровчої фізичної культури та рекреації // Теорія і методика фізичного виховання і спорту. – 2004. – № 2. – С. 81–84.
2. *Безверхня Г. В.* Мотивація до занять фізичною культурою і спортом школярів 5–11-х класів: Автореф. дис. ... канд. наук з фіз. виховання і спорту. – Умань, 2004. – 258 с.
3. *Бондар А. С.* Рекреаційні форми фізичного виховання школярів // Вісн. Луган. нац. ун-ту ім. Т. Шевченка. – 2010. – Вип. 204, № 17. – С. 89–96.
4. *Бутирська І. Б.* Особливості формування здоров'я учнів середнього та старшого шкільного віку в учбових закладах інтернатного типу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2004. – 24 с.

5. *Гозак С. В., Єлізарова О. Т., Калиниченко І. О.* До питання впливу факторів навчального процесу на морфофункціональний розвиток школярів // Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія: Матеріали XVI міжнар. наук.-практ. конф. (17–19 тр. 2012 р.). – Одеса, 2012. – С. 39–41.
6. *Іванова Л. І.* Фізичне виховання учнів з відхиленнями у стані здоров'я. – К.: Літера ЛТД, 2012. – 320 с.
7. *Калиниченко І. О.* Стан здоров'я дітей у навчальних закладах з різним режимом організованої фізичної активності // Гігієна населених місць. – 2009. – № 53. – С. 358–364.
8. *Круцевич Т. Ю., Безверхня Г. В.* Рекреація у фізичній культурі різних груп населення. – К.: Олімп. л-ра 2010. – 248 с.
9. *Лисак І. В.* Потребово-мотиваційний підхід до формування програм фізичної культури для учнів середніх класів: Автореф. дис. ... канд. наук з фіз. виховання та спорту. – К., 2013. – 24 с.
10. *Медведовська Н. В.* Сучасний стан здоров'я підлітків України // Сучасна педіатрія. – 2010. – Вип. 34, № 6. – С. 14–16.
11. *Медведовська Н. В., Пономаренко С. Д., Кульчицька Т. К.* Стан здоров'я підлітків та особливості їхнього способу життя // Україна. Здоров'я нації. – 2007. – № 3–4. – С. 27–30.
12. *Мойсеєнко Р. О., Соколовська Я. І., Кульчицька Т. К.* Аналіз та тенденції захворюваності дитячого населення України // Сучасна педіатрія. – 2010. – Вип. 31, № 3. – С. 13–17.
13. *Неділько В. П., Камінська Т. М., Руденко С. А.* Стан фізичного здоров'я дітей шкільного віку та шляхи його підвищення // Перинатологія та педіатрія. – 2009. – Вип. 38, № 2. – С. 72–74.
14. *Павлова Ю. О.* Фізична активність та якість життя студентів першого та другого року навчання // Молода спортивна наука України. – 2012. – Вип. 16, № 4. – С. 92–99.
15. *Полька Н. С., Гозак С. В.* Гігієнічне забезпечення умов життєдіяльності дітей у загальноосвітніх навчальних закладах // Гуманітарний вісник – 2011. – № 23. – С. 186–190.

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМА ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЛИЦ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ

С. Н. Иващенко (Киев)

Статья посвящена изучению тенденций в изменениях характера двигательной активности лиц молодого возраста, которые занимаются оздоровительной физической культурой. Применены методы анкетирования при помощи карт самоанализа двигательной активности, методы таблично-хронометражного определения энергозатрат и методы статистической обработки результатов исследования. В ходе выполнения исследования было подтверждено, что от характера и уровня интенсивности физических нагрузок зависит физическое состояние и самочувствие лиц молодого возраста. Установлено, что у лиц, которые пользовались поддержкой специалистов физического воспитания, оптимизация режима двигательной активности происходила по более благоприятному сценарию. Доказана необходимость широкого применения мероприятий оздоровительной физической культуры среди представителей современной молодёжи, учитывая её положительное влияние на режим двигательной активности данных лиц и их самочувствие.

Ключевые слова: двигательная активность, лица молодого возраста, занятия физической подготовкой, состояние здоровья, самочувствие.

INFLUENCE OF THE MOTOR ACTIVITY REGIME ON THE STATUS OF PERSONS ENGAGED BY THE HEALTHCARE PHYSICAL CULTURE

S. N. Ivashchenko (Kyiv, Ukraine)

National University of Physical Education and Sports of Ukraine

The article is devoted to the study of trends in changes in the character of motor activity of young people who are engaged in recreational physical culture. Methods of questioning using self-analysis maps of motor activity, methods of table-timing determination of energy inputs and methods of statistical processing of research results were applied. In the course of the study, it was confirmed that the physical condition and well-being of young people depend on the nature and level of intensity of physical exertion. It was found that in individuals who enjoyed the support of physical education specialists, the optimization of the motor activity regime proceeded according to a more favorable scenario. The necessity of wide application of the measures of improving physical culture among the representatives of modern youth is proved taking into account its positive influence on the mode of motor activity of these persons and their state of health.

Key words: impellent activity, young age people, physical education trainings, state of the health, well-being.

УДК 61(092)+616.053.2 (Майданник) Надійшла 02.12.2016

ВІТАЛІЙ ГРИГОРОВИЧ МАЙДАННИК
(до 60-річчя від дня народження)



2 січня 2017 р. виповнилось 60 років від дня народження завідувача кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, академіка НАМН України, заслуженого лікаря України, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, доктора медичних наук, професора Віталія Григоровича Майданника.

У 1980 р. В. Г. Майданник закінчив з відзнакою педіатричний факультет і як ленінський стипендіат, який активно займався суспільною діяльністю, був занесений до «Золотої книги пошани» Київського медичного інституту ім. О. О. Богомольця. Після клінічної ординатури й успішного захисту кандидатської дисертації «Клинико-функциональное состояние почек и показатели клеточно-гуморального иммунитета при пиелонефрите у детей» в 1983 р. його обрано за конкурсом на посаду асистента, а потім доцента (1989) кафедри пропедевтики дитячих хвороб (нині кафедра педіатрії № 4).

В 1989 р. захистив докторську дисертацію на тему «Клинико-экспериментальное изучение развития пиелонефрита и комплексное лечение его у детей». Кандидатську і докторську дисертації захистив під керівництвом заслуженого працівника народної освіти України, професора В. Д. Чеботарьової.

У травні 1990 р. В. Г. Майданник за конкурсом був обраний на посаду завідувача кафедри пропедевтики дитячих хвороб (нині кафедра педіатрії № 4). У 1991 р. йому присвоєно вчене звання професора. В 1994–2000 рр. виконував обов'язки проректора з лікувальної роботи та декана медичного факультету № 3 (2005–2010) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Відомий учений-педіатр, фахівець у галузі нефрології дитячого віку, який зробив суттєвий внесок у вивчення механізмів розвитку та розробку нових методів діагностики і лікування мікробно-запальних захворювань сечової системи у дітей. Встановив провідну роль структурно-функціональних порушень мембран і біоенергетики імунокомпетентних клітин у формуванні імунодефіциту при пієлонефриті. Вперше детально вивчив роль фібронектину, простагландинів, імунних комплексів, їх склад та фізико-хімічні властивості при мікробно-запальному

ураженні паренхіми нирок, що дозволило запропонувати оригінальну концепцію патогенезу пієлонефриту у дітей. Обгрунтував та розробив нові методи діагностики і лікування пієлонефриту, широко впроваджені в клінічну практику. На підставі проведених досліджень суттєво доповнена класифікація пієлонефриту, затверджена на XI з'їзді педіатрів України (2005). Результати проведених досліджень були узагальнені в монографіях «Иммунопатология и иммунотерапия пиелонефрита у детей» (співавт: В. Д. Чеботарёва; М., 1988), «Диагностика и лечение заболеваний мочевой системы у детей» (1993), «Тубулоинтерстициальные болезни почек у детей» (2002), «Гломерулярные болезни почек у детей» (2002) та «Основы нефрологии детского возраста» (співавт.: О. Ф. Возіанов, В. Г. Бідний, І. В. Багдасарова; К., 2002), які є популярними серед дитячих нефрологів та лікарів-педіатрів.

За його ініціативи в 1998 р. створено перше в Україні дитяче відділення хронічного гемодіалізу, в якому під його керівництвом вперше на основі фрактального аналізу були розроблені критерії адекватності гемодіалізу, що дозволило суттєво покращити надання медичної допомоги хворим з хронічною нирковою недостатністю.

У складі групи провідних вчених-нефрологів у 2009 р. В. Г. Майданнику була присуджена Державна премія України в галузі науки і техніки за розробку та впровадження системи методів діагностики, профілактики і лікування хвороб нирок.

Особливо важливими в науковій роботі В. Г. Майданника та його учнів є дослідження порушень вегетативної нервової системи у дітей. Вперше визначені особливості вегетативного і гормонального гомеостазу, варіабельності серцевого ритму та артеріального тиску, порушення центральної, мозкової й периферичної гемодинаміки та мікроциркуляції у дітей з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій. Цілеспрямоване, багаторічне вивчення особливостей перебігу вегетативних дисфункцій у дітей дало змогу запропонувати принципово нову класифікацію захворювання, затверджену на X з'їзді педіатрів України (1999), розробити нові методи та критерії діагностики, апробувати сучасні підходи до лікування. Це дозволило створити школу дитячих вегетологів та Центр діагностики і лікування вегетативних дисфункцій у дітей, який успішно функціонує з 1990 р. на клінічній базі кафедри, а також підготувати та видати із співавторами монографії «Вегетативні дисфункції у дітей» (2014), «Болезнь Кавасаки в детском возрасте» (2015) і «Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність» (2017).

Важливим в науковій роботі В. Г. Майданника є вивчення різних аспектів захворювань органів дихання та ендокринної системи. З позицій доказової медицини розроблені сучасні алгоритми діагностики та лікування патології органів дихання, узагальнені в монографіях «Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний органов дыхания у детей» (2006), «Внебольничная пневмония у детей» (М., 2011).

Під керівництвом В. Г. Майданника виконано цикл досдіджень з проблеми удосконалення діагностики і лікування гастроезофагеального рефлюкса та інших хронічних захворювань травного каналу у дітей, узагальнених в монографії «Болезни органов пищеварения у детей» (2010).

Наукові інтереси В. Г. Майданника охоплюють також історію педіатрії та соціальні проблеми медицини. Він видав змістовні праці з історії розвитку української педіатрії та нариси про життя і діяльність видатних вчених-педіатрів. Зокрема, монографію «В. Д. Чеботарьова: Життя та діяльність» (2002), в якій висвітлив життєвий та творчий шлях свого вчителя, а також монографію «В. Е. Чернов: Биография и судьба» (2017).

В. Г. Майданник є автором 650 наукових праць, а також 32 монографій і 58 патентів та авторських свідоцтв на винаходи. При цьому понад 40 наукових праць опубліковано в таких авторитетних зарубіжних журналах, як «Pediatric Nephrology», «Kidney International», «Acta Paediatrica», «Pediatric Infections Disease Journal» тощо.

Свій високий науковий потенціал та педагогічну майстерність В. Г. Майданник успішно реалізує при підготовці висококваліфікованих наукових кадрів. Ним

створено наукові школи з нефрології, вегетології та інших розділів патології дитячого віку. Під його безпосереднім керівництвом підготовлено та захищено 4 докторських і 37 кандидатських дисертацій.

За визначні наукові досягнення у 2003 р. був обраний членом-кореспондентом НАМН України за спеціальністю «педіатрія», а у 2010 р. – дійсним членом (академіком) НАМН України.

Значний внесок В. Г. Майданник зробив в удосконалення викладання педіатрії. Очолюючи опорну кафедру з навчально-методичної роботи, він розробив програму з педіатрії для вищих медичних закладів освіти, систему комп'ютерного тестування, видав 9 підручників («Пропедевтична педіатрія», «Педиатрия» тощо) та 17 навчально-методичних посібників.

В. Г. Майданник проводить велику науково-організаційну роботу. Виконує обов'язки члена вченої ради університету та вченої медичної ради МОЗ України (з 2013 р.), голови спеціалізованої вченої ради (з 1999 р.), головного редактора «Міжнародного журналу педіатрії, акушерства та гінекології» (з 1996 р.), члена правління Асоціації педіатрів України (з 1993 р.), віце-президента Асоціації педіатрів України (з 2005 р.), члена проблемних комісій з педіатрії та нефрології МОЗ та НАМН України (з 2010 р.). Крім того, він є членом Міжнародних асоціацій педіатрів та дитячих нефрологів (з 2008 р.). Протягом 2004–2011 рр. виконував обов'язки головного педіатра Головного управління охорони здоров'я Київської міської держадміністрації.

В. Г. Майданник є членом редакційних колегій таких фахових журналів, як «Перинатологія і педіатрія», «Вопросы практической педиатрии», «Український журнал нефрології та діалізу», «Серце та судини» тощо, а також газети «Здоров'я України», заступником відповідального редактора збірника наукових праць «Актуальні питання нефрології» тощо.

Його багаторічна лікарська, науково-педагогічна та громадська діяльність відзначена за Указом Президента орденом князя Ярослава Мудрого V ступеня (2016), подякою голови Київської міської держадміністрації (1999), подякою (2007) та Почесною грамотою (2007) МОЗ України. У 2001 р. йому присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України».

Співробітники кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О. О. Богомольця, Асоціація педіатрів України і редакція журналу «Врачебное дело» щиро вітають Віталія Григоровича з ювілеєм, бажають йому здоров'я, благополуччя та невичерпної творчої енергії.

ЗМІСТ

Проблемная статья

Прокопчук В. С. (Черновцы). Основы общей теории патологии (часть 1)..... 3

Філоненко К. С., Крячок І. А., Мартинчик А. В. (Київ). Лікування хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи високого ризику: стан проблеми..... 9

Регенеративная медицина

Залесский В. Н. (Киев). Стволовые клетки, регенеративная медицина и клеточная реабилитация..... 20

CONTENTS

Current article

Prokopchook V. S. (Prokopchuk) (Chernovtsy). Basis of general theory of pathology (Part 1) 3

Filonenko K. S., Kriachok I. A., Martynchyk A. V. (Kyiv). Treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma from high-risk group 9

Regenerative medicine

Zalessky V. N. (Kiev). Stem cells, regenerative medicine and cellular rehabilitation 20

Обзор литературы

Абрамова Н. О., Пашковская Н. В. (Черновцы). Современные представления о синдроме эутиреоиднои патологии в клинической практике 31

Пономарьов В. І., Вовк В. І., Черненко М. Є., Пономарьова В. В. (Харків). Сон та його порушення: проблема нейропсихіатрична чи загальносоматична?..... 39

Экологические проблемы и здоровье нации

Домбровська Н. С. (Київ). Роль іонізуючого випромінювання у виникненні та розвитку цукрового діабету типу 2 44

Оригинальные исследования

Король С. В. (Київ). Фактори ризику віддаленого несприятливого прогнозу після перенесеного інфаркту міокарда в гострому періоді із зубцем *Q* 51

Жданюк Ю. И., Гомозова Е. А., Лесниченко Д. А., Такташов Г. С. (Лиман). Иммунологическая диагностика поражений миокарда, вызванных энтеровирусной инфекцией 55

Могильницька Л. А., Маньковський Б. М. (Хмельницький, Київ). Рівень фібронектину в сироватці крові хворих з артеріальною гіпертензією..... 60

Меньшикова А. О. (Львів). Системні маркери запалення у недоношених дітей з дуже низькою масою тіла при народженні залежно від методу вторинної неінвазивної дихальної підтримки 66

Визир В. А., Садомов А. С., Овская Е. Г. (Запорожье). Васкулярный континуум у больных с хронической болезнью почек: фокус на остеопонтин 74

Сивак Л. А., Грабовой А. Н., Верьовкина Н. О., Лялькин С. А., Майданевич Н. М., Аскольский А. В., Климанов М. Ю. (Киев). Роль иммунного микроокружения в развитии рака молочной железы 83

В помощь практикующему врачу

Хомовський В. В. (Вінниця). Диференційоване застосування вертебротерапевтичних методів при артеріальній гіпертензії 89

Пивоваров О. В., Журавльова Л. В. (Харків). Співвідношення інсуліноподібного фактора росту-1 та показників стану вуглеводного обміну у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2 94

Ходан В. В. (Івано-Франківськ). Вплив агресивних параметрів і тривалості штучної вентиляції легень на розвиток бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей..... 100

Веселовская Н. М., Веселовская З. Ф., Жеребко И. Б. (Киев). Психоэмоциональное напряжение – один из основных факторов повышения внутриглазного давления и развития глаукомы 104

Surveys of literature

Abramova N. O., Pashkovska N. V. (Chernivtsi). Current views on nonthyroidal illness syndrome in clinical practice (review)

Ponomaryov V. I., Vovk V. I., Chernenko M. E., Ponomaryova V. V. (Kharkiv). Sleep and its disorders: is the problem neuropsychiatric or somatic?

Ecological problems and health of nation

Dombrovska N. S. (Kiev). Role of ionizing radiation in the occurrence and development of type 2 diabetes

Original intestigations

Korol S. V. (Kiev). Major predictors of long-term adverse outcomes after presentation with myocardial infarction with *ST* segment elevation

Zhdanyuk Yu. I., Gomozova E. A., Lesnichenko D. A., Taktashov G. S. (Liman). Immunological diagnostics of myocardium damage induced by enteroviral infection

Mogylnytska L. A., Mankovsky B. N. (Khmelnytsky, Kiev). Serum level of fibronectin in patients with arterial hypertension

Menshykova A. O. (Lviv). Systemic markers of inflammation in preterm very low birth weight infants depending on the method of secondary non-invasive respiratory support

Vizir V. A., Sadomov A. S., Ovska O. G. (Zaporizhzhia). Vascular continuum in chronic kidney disease: focus on osteopontin

Sivak L. A., Grabovyj A. N., Verovkina N. O., Lyalkin S. A., Majdanevych N. M., Askolskyy A. V., Klimanov M. Yu. (Kiyv). Immune microenvironment in breast cancer

Guide lines for the practitioner

Homovskyy V. V. (Vinnytsia). Methods of differential vertebrology therapy arterial hypertension

Pyvovarov O. V., Zhuravlyova L. V. (Kharkiv). Ratio of insulin factor growth-1 and indicators of carbohydrate metabolism in men and women with comorbidity of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2

Hodan V. V. (Ivano-Frankivsk). Affect of mechanical ventilation of lungs (duration and aggressiveness parameters) to the appearance of bronchopulmonary dysplasia in premature infants

Veselovskaya N. N., Veselovskaya Z. F., Zherebko I. B. (Kiev). Psych-emotional stress – one of the leading factors of ielevated intraocular pressue and glaucoma

Нагорная В. Ф., Москаленко Т. Я., Грицен-ко А. А. (Одесса). pH влагалищного секрета в определении типа влагалищной микробиоты и прогнозировании осложнений гестации 108

Георгіянц М. А., Пушкар М. Б., Висо-цька О. В., Порван А. П. (Харків). Оптимізація перебігу післяопераційного періоду після аденотомії у дітей..... 115

Кирик Д. Л. (Київ). Організація комплексного епідеміологічного нагляду за кампілобактеріозом в сучасних умовах..... 120

Случай из практики

Гуцаленко О. О., Катеренчук І. П., Баштан В. П., Мохначов О. В., Сало Л. М., Томенко В. В., Манойло О. В., Муковоз О. Є., Місютіна В. І., Дзюба А. М., Фалько В. П. (Полтава). Клінічний поліморфізм позапечінкових системних проявів хронічної hcv-інфекції у хворої з поєднаною коморбідною патологією..... 124

Авраменко А. А. (Николаев). Отсутствие реакции иммунной системы на высокую концентрацию хеликобактерной инфекции у больной хроническим неатрофическим гастритом..... 134

Лиходед А. Н., Шухтин В. В., Шухтина И. Н., Гоженко А. И. (Одесса). Поликистоз почек в стадии функциональной компенсации..... 137

Организация здравоохранения

Вежновець Т. А. (Київ). Кадрові ризики організаційно-управлінського ґенезу в установах охорони здоров'я 141

Сердюк А. М., Риган М. М., Науменко О. М., Асаулюк І. К., Скалецький Ю. М. (Київ). Питання безпеки хворих у системі забезпечення якості надання медичної допомоги 149

Хоменко В. І., Бичков В. В., Базика Д. А. (Київ). Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин та принципи доказової медицини 155

Медицина и право

Погребняк О. С. (Харків). Правове регулювання обов'язкової госпіталізації хворого до протитуберкульозного диспансеру в Україні 163

Военная медицина

Коваленко В. В. (Київ). Особливості лікування сучасних бойових ушкоджень щелепно-лицевої ділянки 168

Медицина и спорт

Іващенко С. М. (Київ). Вплив режиму рухової активності на стан осіб, які займаються оздоровчою фізичною культурою..... 175

Юбилей

Майданник Віталій Григорович (до 60-річчя від дня народження)..... 179

Nagorna V. F., Moskalenko T. Y., A. A. Gritsen-ko (Odessa). pH of vaginal secretions in determining the type of vaginal microbiota and forecasting complicated gestation

Georgiyants M. A., Pushkar M. B., Vysots-ka E. V., Porvan A. P. (Kharkiv). Optimization of current postoperative period after childrens' adenotomy

Kyryk D. L. (Kyiv). Organization of the comprehensive epidemiological surveillance of campylobacteriosis in modern conditions

Case from practice

Gutsalenko O. A., Katerenchuk I. P., Bash-tan V. P., Mokhnachev A. V., Salo L. N., Tomenko V. V., Manoilo E. V., Mukovoz O. E., Misyutina V. I., Dzyuba A. M., Falco V. P. (Poltava). Clinical polymorphism of extrahepatic manifestations of chronic hcv system infection In patients with associated comorbidity pathology

Avramenko A. A. (Nikolaev). No reaction of the immune system to the high concentration of helikobacter infection in patient with chronic nonatrophic gastritis

Likhoded A. N., Shukhtin V. V., Shukhtina I. N., Gozhenko A. I. (Odessa). Polycystic of kidneys in the stage of functional compensation

Public health service organization

Vezhnovets' T. A. (Kyiv). Personnel risks of organizational and managerial origins in health care institutes

Serdyuk A. M., Ryhan M. M., Naumenko O. M., Asaulyuk I. K., Skaletskyy Yu. M. (Kiev). On the issue of patient safety in quality assurance system in medical care

Khomenko V. I., Bychkov V. V., Bazyka D. A. (Kyiv). Hematopoietic stem cell transplantation and the principles of evidence-based medicine

Medicine and right

Pohrebniak O. S. (Kharkov). Legal regulation of involuntary hospitalization to the tb dispensary in Ukraine

Military medicine

Kovalenko V. V. (Kiyv). Special features of the treatment of the contemporary bullet injuries of the maxillofacial region of

Medicine and sport

Ivashchenko S. N. (Kiev). Influence of the motor activity regime on the status of persons engaged by the healthcare physical culture

Anniversary

Majdannik Vitalij Grigorievich (to the 60year from a birthday)