МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛІКАРСЬКА СПРАВА
ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

Науково-практичний журнал
Заснований у грудні 1918 р.

Нагороджений Почесною грамотою

Президії Верховної Ради Української РСР

8 (1125)

ГРУДЕНЬ

Київ, ІНЦ «Лікарська справа», 2013

Засновник **МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **В. В. ЗАГОРОДНІЙ**

К. М. Амосова, М. В. Банчук, Т. Д. Бахтєєва, О. М. Біловол, Р. В. Богатирьова, О. В. Богомолець, С. В. Видиборець, Ж. І. Возіанова, О. П. Волосовець, Ю. В. Вороненко, Л. Г. Воронков, А. І. Гоженко, Є. М. Горбань, Н. Г. Горовенко, І. М. Ємець, І. С. Зозуля, С. П. Катоніна, В. М. Коваленко, Б. П. Кришстопа, Ю. І. Кундієв (заст. головного редактора), *П. В. Куц, В. В. Лазоришинець* (голова редакційної колегії), *В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, В. П. Лисенюк, В. Ф. Москаленко, Т. Д. Никула, В. А. Олійник, О. М. Орда, Є. Г. Педаченко, Л. А. Пиріг, Ю. В. Поляченко, Р. Г. Процюк, І. З. Самосюк, А. М. Сердюк, В. П. Сільченко,* ***Г. О. Соловйова*** (заст. головного редактора, відповідальна за випуск видання), *О. К. Толстанов, М. Д. Тронько, О. А. Федоровська, Ю. І. Фещенко, Н. В. Харченко, М. К. Хобзей, І. С. Чекман, С. О. Шалімов, В. П. Широбоков, І. П. Шлапак, Є. Є. Шунько, І. Б. Щепотин*

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Голова редакційної ради **Г. Й. МАРКЕВИЧ**

В. В. Безруков (Київ), *В. М. Буряк* (Донецьк), *Т. М. Бойчук* (Чернівці), *А. Д. Візир* (Запоріжжя), *П. В. Волошин* (Харків), *Н. О. Горчакова* (Київ), *Є. І. Гуєв* (Москва), *Г. В. Дзяк* (Дніпропетровськ), *Ю. В. Думанський* (Донецьк), *В. І. Козявкін* (Трускавець), *Л. В. Кравчук* (Київ), *М. В. Кузько* (Київ), *А. О. Лобенко* (Одеса), *М. В. Лобода* (Київ), *М. М. Матяш* (Київ), *Л. В. Новицька-Усенко* (Дніпропетровськ), *В. П. Польовий* (Чернівці), *Я. Ф. Радиш* (Київ), *Г. І. Румак* (Київ), *І. М. Сорока* (Київ), *А. Ф. Фролов* (Київ), *І. Д. Шкробанець* (Чернівці)

Надруковані матеріали не обов'язково відображають погляди редакції, якщо це спеціально не оговорено. Редакція також не несе відповідальності за наслідки, пов'язані з використанням наданої в журналі інформації

Передплатний індекс — 74088

Адреса редакції:
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
Internet: http://www.vrachebnoedelo.com.ua

Розрахунковий рахунок ІНЦ «Лікарська справа»
№ 26001000134578 Київської філії ПАТ «ЧБРР», МФО 384577, ЄДРПОУ 37814783
для журналу "Врачебное дело" (це вказати обов'язково)

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія КВ № 1338 від 22.03.95
Журнал внесено до Переліку № 1 наукових фахових видань ВАК України
(бюл. № 4 від 09.06.99 р.; пост. № 1-05/7)
Цитується у Scopus, Medlayn, Pablayn, Index Medicus, входить до переліку наукометричних видань
Опубліковані в номері статті прорецензовані

Редактор *Т. О. Мійна*
Коректор *Г. О. Авдєєнко*

Здано до набору 02.12.2013. Підписано до друку 28.12.2013. Формат 70×108/16.
Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Ум.-друк. арк. 13,3.
Ум. фарбовідб. 14,8. Обл.-вид. арк. 12,23. Тираж 800 прим. Зам. 2520.
Інформаційно-науковий центр «Лікарська справа»,
01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а, поліклініка № 1, каб. 402

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.

© Міністерство охорони здоров'я України, 2013

ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ

УДК 616–056.52:616.379–008.64 Поступила 29.07.2013

Н. Д. ТРОНЬКО, К. П. ЗАК (Киев)

ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко»
НАМН Украины <popova_viktoria@voliacable.com>

В аналитическом обзоре приведены новые данные литературы и результаты собственных исследований о роли избыточной массы тела и развития сахарного диабета (СД) типа 2. Согласно современным взглядам, ожирение и СД типа 2 – заболевания воспалительной природы, характеризующиеся системным хроническим низкоградиентным (low-grade) воспалением, в котором принимают участие различные виды цитокинов. Чрезмерное, высококалорийное и нерациональное питание – избыточное употребление животных жиров и продуктов, содержащих повышенное количество глюкозы и крахмала, – при недостаточном количестве в пище высоковолокнистых овощей, рыбы и холикальциферола (вит. D), а также сидячий, малоподвижный образ жизни приводят к гипертрофии адипоцитов и миграции в жировую ткань М1-макрофагов. В результате этого возникает низкоградиентное воспаление, сопровождающееся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα и др.), адипокинов (лептин, резистин, висфатин и др.) и хемокинов (CCL2, CCL5, CCL26 и CX3C). Под воздействием этих цитокинов, с одной стороны, «зарождается» инсулиновая резистентность, с другой, – происходит апоптоз β-клеток, а затем возникновение клинически диагностируемого СД типа 2. Вместе с тем у человека также имеет место система защиты организма от развития СД типа 2, включающая увеличение образования М2-макрофагов и повышенное образование секреции антидиабетических цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.) и адипонектина.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ожирение, патогенез, иммунитет, цитокины.

Важнейшей проблемой в настоящее время во всём мире является прогрессивное увеличение количества больных сахарным диабетом (СД), которое имеет характер пандемии. За последние 25 лет количество этих больных в мире, в основном СД типа 2, увеличилось более чем в 4 раза и составляет 382 млн, а по прогнозу экспертов в 2035 г. будет составлять 592 млн [17, 40, 62, 91]. Например, в США количество больных СД типа 2 достигает 25,4 млн (14,5 %), а к 2050 г., как предполагают, оно составит 21 % всего населения страны [24, 56]. Динамика увеличения количества больных СД в мире и США с 1985 по 2012 г. изображена на графике, составленном J. J. Nolan и K. Faerch [62] в 2012 г. на основании официальных данных (рис. 1).

Резкое увеличение количества больных СД типа 2 наблюдается также во многих странах Европейского Союза. В Германии количество больных СД с 1960 по 2005 г. увеличилось в 10 раз, среди них 95 % составили больные СД типа 2 [45].

Аналогичное повышение заболеваемости СД типа 2 в последние годы наблюдается и в Украине [8]. Так, за последние 12 лет (2001–2012) распространённость СД в нашей стране увеличилась на 54,5 %, заболеваемость – на 82,9 % (рис. 2, *а*, *б*). В 2013 г. количество всех зарегистрированных больных СД в Украине составило 1 380 047, или 3041 на 100 000 населения, т. е. примерно каждый 30-й украинец болен этим заболеванием. В действительности эта цифра ещё выше. Количество впервые выявленных больных в нашей стране в 2013 г. составляло 123 429, или 272 на 100 000 населения [1].

Вместе с тем в последние десятилетия обнаружено, что повышение частоты заболеваемости СД типа 2 во всех странах происходит одновременно с глобальным параллельным увеличением количества лиц с избыточной массой тела, или ожи-

© Н. Д. Тронько, К. П. Зак, 2013

рением [62], которое достигло 1/3 всего населения планеты [25]. Например, в США количество лиц с ожирением составило почти четверть всего взрослого населения [24].

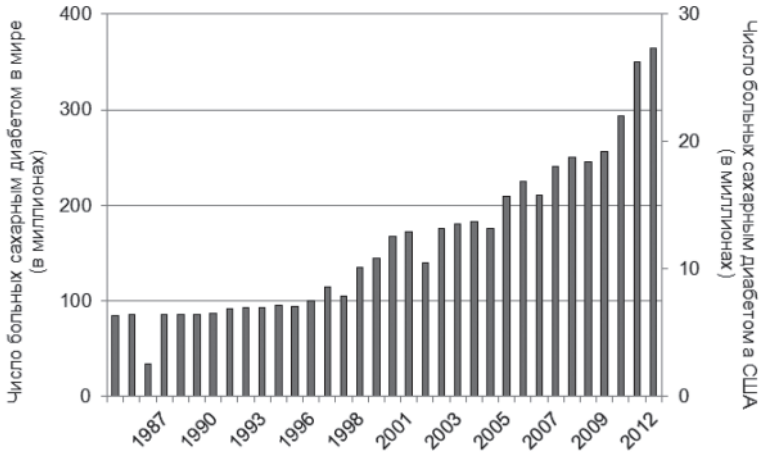


Рис. 1. Динамика изменения количества больных сахарным диабетом в мире и США по данным J. J. Nolan, K. Faerch [62].

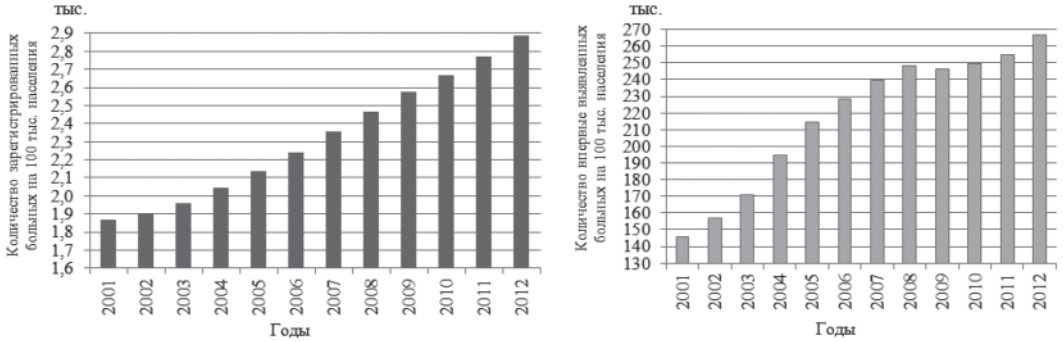


Рис. 2. Динамика распространённости (*а*) и заболеваемости (*б*) сахарным диабетом типа 2 жителей Украины (на 100 000 населения).

Согласно данным Государственной службы статистики Украины, в 2012 г. повышенный индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 30 кг/м^2 выявлен в среднем у 39,4 %, ожирение (ИМТ 30–40 кг/м^2 и выше) – у 15,8 % населения нашей страны, т. е. у каждого седьмого. Количество лиц с ожирением в Украине с 2001 по 2012 г. увеличилось на 30,6 %. Вместе с тем в некоторых областях Украины процент ожирения был особенно высоким. Так, в 2012 г. в Полтавской области он составил 18, в Черниговской – 20,5, в Черкасской – 20,6, в Луганской – 21,12 [7].

Согласно последним статистическим данным ООН, у каждого пятого украинца наблюдается ожирение.

Из приведённого нами графика (рис. 3) видно, что кривая ежегодного увеличения количества больных СД типа 2 (на 100 000 населения Украины) и кривая ежегодного процента больных ожирением почти параллельны.

Статистическая обработка полученных данных показала, что между ними существует достоверная корреляция (r = 0,994; P < 0,05); рис. 4. Следовательно, полученные нами результаты согласуются со статистическими данными по этому вопросу, полученными в других странах мира, и подтверждают гипотезу о том, что ожирение является одним из кардинальных факторов в патогенезе СД типа 2.

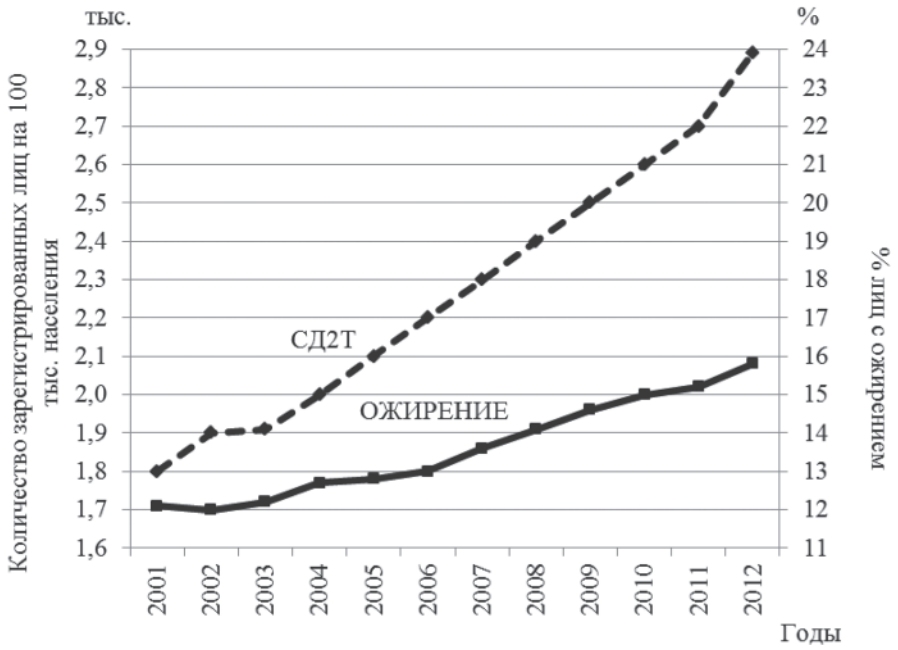


Рис. 3. Динамика распространённости сахарного диабета типа 2 (*1*) и ожирения (*2*) среди населения Украины с 2001 по 2012 г.

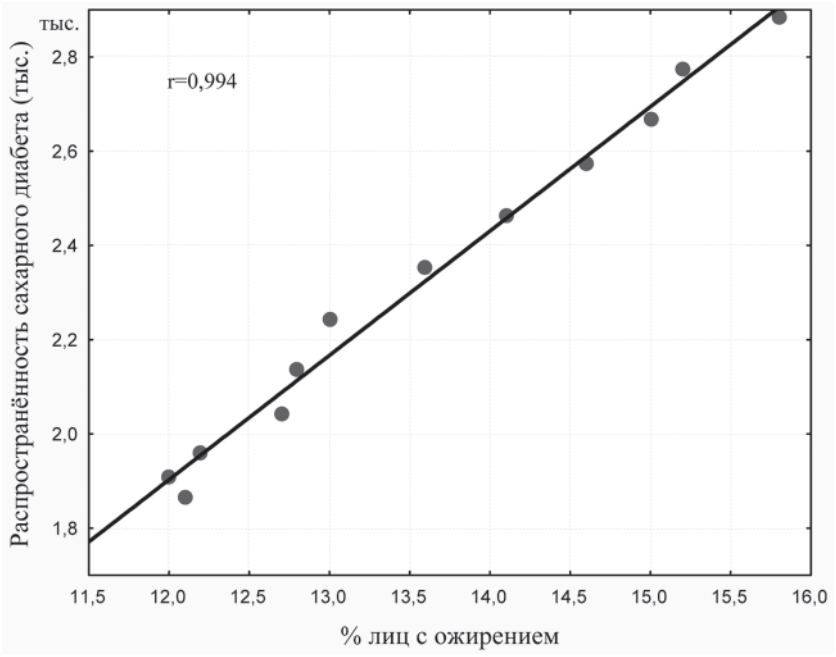


Рис. 4. Корреляция между распространённостью сахарного диабета типа 2 (на 100 000 населения) и процентом ожирения среди населения Украины с 2001 по 2012 г.

Установление ключевой роли ожирения как одного из важных факторов риска возникновения инсулиновой резистентности (ИР) и СД типа 2, как и других жирообусловленных заболеваний (артериальная гипертензия – АГ, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ), является основной причиной смертности трудоспособного населения планеты [92] и обусловливает экономические и огромные социальные затраты [40].

Как известно, жировая ткань (ЖТ) является разновидностью соединительной ткани. Она состоит из адипоцитов, круглых клеток диаметром 30–50 мкм, в большом количестве заполняющих рыхлую соединительную ткань, которые организованы в группы, называемые дольками, и разделены соединительнотканными перегородками. ЖТ принадлежит к высоковакуолизированным и иннервируемым тканям.

Каждый адипоцит окружён обильной капиллярной сетью. Адипоциты – долгоживущие клетки. У взрослого они не делятся, так как митоз в жировых клетках заканчивается в основном через 2–3 нед после рождения. Полагают, что в организме взрослого образование новых жировых клеток происходит за счёт их клеток-предшественников – элементов соединительной ткани.

ЖТ инфильтрирована большим количеством макрофагов, которые образуют с адипоцитами короноподобные структуры (CLS), обладающие тесной функциональной взаимосвязью, участвуя вместе в секреции многих иммуномодуляторов, в том числе цитокинов и хемокинов. При этом недавно было показано, что макрофаги ЖТ функционально неоднородны. Различают два вида макрофагов: провоспалительные – М1, секретирующие провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-12, ФНОα), которые играют ключевую роль в фагоцитарном киллинге микроорганизмов, а также индуцируют гуморальный иммунитет и высокий уровень синтетазы NO и ГКГ II класса. Активированные макрофаги М2 альтернативно секретируют антивоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13), а также участвуют в продукции аргиназы, которая ослабляет действие NO аргиназы. Макрофаг М2 обладает также способностью нейтрализовать активизацию классических NF-кВ-зависимых путей [29, 55].

Неотъемлемыми клеточными элементами ЖТ являются также различные виды лимфоцитов (Т-, ЕК- и ЕКТ-клетки, В-лимфоциты), которые путём кооперации с адипоцитами и макрофагами принимают участие в ряде иммунных реакций, в том числе и продукции адипоцитокинов [10, 63, 66, 87].

Различают белую и бурую ЖТ. У взрослого обнаруживают преимущественно белую ЖТ. Бурая ЖТ в основном характерна для новорождённых. У взрослого количество бурой ЖТ невысокое и очень вариабельно, но недавно показано, что у них она играет важную роль в термогенезе и расходе энергии. Её более тёмный цвет обусловлен пигментом меланина в митохондриях [20, 24].

По топографии идентифицируют два типа ЖТ: подкожную и висцеральную (расположенную вокруг и инфильтрующую мышцы, печень, сердце, сосуды и другие внутренние органы). Особое диагностическое значение имеет абдомиальное расположение жира как наиболее физиологически активное. Тотальное абдоминальное ожирение включает подкожное абдоминальное и висцеральное (интрабдоминальное) [22, 82].

Избыточную массу тела и степень ожирения у человека, несмотря на имеющиеся методы компьютерной томографии, чаще всего определяют на основании оценки достаточно простых антропометрических измерений. Чаще всего используют следующие способы установления количества жировой массы у человека: определение окружности талии (ОТ), т. е. информация о степени абдоминального или центрального типа ожирения. Важным показателем оценки степени ожирения является также вычисление индекса массы тела (ИМТ) путём деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах.

На основании многочисленных исследований считают, что в норме у взрослых женщин ОТ (измеренных точно по средней линии, проходящей между верхней частью подвздошной кости и нижней частью последнего ребра) не должен превышать 88 см, а у взрослых мужчин – 102 см. ИМТ ниже 18,5 кг/м^2 свидетельствует о недостатке массы тела, ИМТ – 18,5 и 24,9 кг/м^2 – о нормальной, 25,9–29,9 кг/м^2 – признак избыточной массы тела, 30–34,9 кг/м^2 – признак ожирения. При ещё более высоких показателях ИМТ (> 35 кг/м^2) устанавливают диагноз выраженного ожирения, при ИМТ 40 кг/м^2 – патологического ожирения.

Существует мнение [68, 90], что определение ИМТ, используемое медиками всего мира более 100 лет, не всегда достаточно правильно отражает степень ожирения, особенно у лиц молодого возраста с развитой мускулатурой и у лиц пожилого возраста с резким уменьшением ЖТ, поскольку мышцы содержат больше жира и поэтому у таких лиц ИМТ может быть повышен или понижен, т. е. методика расчёта ИМТ не даёт возможности учесть долю жировых отложений в общей массе тела пациента. Более точной методикой определения степени ожирения по сравнению с ИМТ является, по данным экспертов клиники Мейо (Рочестер, США), соотношение ОТ к объёму бёдер (ОБ). Кроме того, недавно было показано, что развитие метаболического синдрома (МС), СД типа 2 и ССЗ ассоциирует только с ОТ (особенно при интрабдоминальном расположении ЖТ), но не ИМТ [22, 68].

S. G. Wannamethe и соавт. [90], исследуя ОТ и ИМТ у 6923 лиц пожилого возраста (60–79 лет) мужчин и женщин, пришли к выводу, что для прогноза риска развития СД типа 2 следует отдавать предпочтение определению ОТ, а не ИМТ, особенно у женщин, тогда как у мужчин можно использовать оба способа измерений. Полагают, что для мужчин более характерно центральное расположение ЖТ, для женщин – бёдерно-ягодичное.

Многочисленными клиническими исследованиями было убедительно показано, что между степенью ожирения (показатели ОТ и ИМТ) и ИР, МС и возникновением СД типа 2 существует положительная корреляция. Особенно достоверным фактором риска развития СД типа 2 считают увеличение массы абдоминального ожирения [13, 22, 25, 41, 48, 53, 70, 95].

При проспективном обследовании около 7000 лиц пожилого возраста с нормогликемией до возникновения у некоторых из них в последующем СД типа 2 было установлено, что пограничным (оптимальным) показателем ожирения как фактора (по чувствительности и специфичности) развития заболевания ОТ для мужчин был равен 100 см, для женщин – 92 см [90].

Вместе с тем исследования J. Logue и соавт. [53], проведённые на большом клиническом материале (5200 мужчин и 4300 женщин), показали, что возникновение СД типа 2 у мужчин различного возраста происходит при значительно меньшей массе тела, определённой по ИМТ, чем у женщин, и это, по мнению авторов, объясняет более частое развитие данного заболевания у лиц мужского пола, чем женского.

Подтверждением того, что ожирение играет значительную роль в развитии ИР и СД типа 2 являются также многочисленные исследования, проведённые на очень большом клиническом материале во многих странах мира. Они показали, что изменение образа жизни, т. е. более подвижный её образ деятельности, а также соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением употребления животных жиров и продуктов, содержащих повышенное количество глюкозы (сладости) и крахмала (картофель), с преобладанием растительной пищи, особенно длительноволокнистых овощей и фруктов (преимущественно черники), жирных сортов рыбы и достаточного количества вит. D, а также при бариатрическом хирургическом удалении избытка ЖТ у человека приводят к выраженному клиническому улучшению течения СД типа 2 и его профилактике. Считают, что это особенно эффективно при снижении висцерального ЖТ [26, 36, 39, 42, 45, 47].

Положительную роль активного образа жизни подтвердили L. Eckelund и соавт. [26]. Так, при проспективном обследовании 193 000 лиц обоего пола в течение 12 лет было установлено, что у 6,3 % мужчин и у 3,9 % женщин развился СД типа 2. При этом риск развития СД типа 2 у лиц с повышенной физической активностью был достоверно ниже, чем у лиц со сниженной.

При метаанализе исследований, включающих 794 577 участников, было показано, что сидячий, малоподвижный образ жизни достоверно ассоциируется с повышенным риском развития СД типа 2 и увеличением частоты смертности [92].

В последние десятилетия при исследовании механизмов взаимодействия между ожирением и развитием ИР и СД типа 2, как и других тяжёлых жирообусловленных заболеваний (атеросклероз, АГ, ССЗ и др.), был сделан ряд открытий, способствующих созданию новой концепции о патогенезе СД типа 2, в которой важное значение имеет ожирение [29, 31, 38, 45]. В первую очередь, это установление того факта, что ЖТ является не только главным органом образования и хранения жира, источником накопления и хранения энергии в организме, но и важным эндокринным органом, продуцирующим многие виды цитокинов (адипокины) и других модуляторов, регулирующих большинство физиологических процессов в организме, прежде всего иммунной системы и метаболизма (иммунофламация), включая гомеостазис глюкозы [38, 45, 55].

Важным этапом знаний о патологической роли избыточной массы жира в организме, в механизме развития ИР, МС и СД типа 2 стало установление того факта, что ожирение является заболеванием, в основе которого лежит низкоградиентное (low-grade) воспаление [45]. Именно низкоградиентное воспаление считают тем состоянием, при котором возникает ИР, являющееся предиатором СД типа 2 [23, 28, 31, 38]. Под этим видом воспаления понимают системное, неспецифическое хроническое воспаление, которое, в отличие от истинного, не сопровождается инфильтрацией антигензависимыми иммунными клетками воспалительных тканей или органов [45].

Существенное значение для выяснения проблемы СД типа 2 ожирения имело также появление такого нового понятия, как «метаболический синдром» (МС), – состояние, включающее комплекс любых трёх патологических компонентов (ожирение, гипергликемия, ИР, дислипидемия, АГ), которое предшествует развитию СД типа 2, а также уникального методического подхода к определению ИР – HOMA-IP [57]. Следует отметить, что на этот метод были ссылки до 2013 г. в более чем 8 600 публикаций [62].

Естественно, для лучшего понимания влияния только самого ожирения на состояние иммунной системы у человека имела бы информация о её функции у здорового полного без ИР и гипергликемии. Однако таких сведений очень мало, но, согласно имеющимся публикациям, для практически здорового с избыточной массой тела или ожирением характерен небольшой лейкоцитоз за счёт увеличения абсолютного количества нейтрофильных гранулоцитов, CD4+ Т-лимфоцитов и особенно моноцитов [3, 43, 49, 61, 86].

По нашим данным [3], полученным при обследовании двух групп здоровых в возрасте 30–60 лет: худых (ИМТ < 25 кг/м^2; 22,8 кг/м^2), уровень глюкозы натощак – (4,6 ± 0,2) ммоль/л, инсулина – (6,7 ± 1,6) МЕ/мл, индекс HOMA-IR – 2,1 ± 0,7 и полных (ИМТ > 25 кг/м^2; 31,1 кг/м^2 ± 0,7 кг/м^2), содержание глюкозы натощак – (4,5 ± 0,2) ммоль/л, инсулина – (8,0 ± 1,6) МЕ/мл, индекс HOMA-IR – 2,7 ± 0,7. У худых общее количество лейкоцитов составило (5,40 ± 0,29) · 10^9 в 1 л, абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов – (3,0 ± 0,21) · 10^9 в 1 л, CD4+Т-лимфоцитов – (0,58 ± 0,08) · 10^9 в 1 л и моноцитов – (0,28 ± 0,03) · 10^9 в 1 л против соответственно у полных (6,17 ± 0,28) · 10^9 в 1 л ($P < 0,05$); (3,55 ± 0,27) · 10^9 в 1 л ($P < 0,05$); (0,61 ± 0,06) · 10^9 в 1 л ($P < 0,05$) и (0,49 ± 0,05) · 10^9 в 1 л ($P < 0,01$). При этом у пациентов с МС и выраженным ожирением ИМТ – (33,5 ± 2,0) кг/м^2 и особенно у больных СД типа 2, ассоциированным с ожирением, ИМТ – (34,6 ± 1,2) кг/м^2 исследуемые показатели были ещё выше, чем в группе полных. Между показателями ОТ и ИМТ и общим количеством лейкоцитов была достоверная корреляция ($P < 0,05$; $R^2 = 0,719–0,888$). Вместе с тем у впервые выявленных худых с СД типа 2 (ИМТ – 23,4 кг/м^2 ± 1,3 кг/м^2) перечисленные показатели иммунитета были близки к наблюдаемым у полных здоровых (ИМТ – 31,1 кг/м^2 ± 0,7 кг/м^2), но только несколько повышенные по сравнению с худыми здоровыми контроля (ИМТ – 22,8 кг/м^2 ± 0,5 кг/м^2). Следовательно, полученные нами данные позволяют предположить, что повышение общего количества лейкоцитов и изменение лейкоцитарного состава периферической крови (ПК) может быть обусловлено не только СД, но и сопутствующим ожирением.

Необходимо также отметить несколько многолетних проспективных исследований, проведённых на больших группах лиц общей популяции, показавших, что развитие СД типа 2 чаще всего наблюдается у полных с выраженным лейкоцитозом. Так, при проспективном обследовании 12 330 лиц с нормогликемией, проведённом M. Y. Schmidt и соавт. [74], у 1335 из них впоследствии был диагностирован СД типа 2. У лиц, у которых развился СД типа 2, предшествовало достоверное повышение содержания лейкоцитов в ПК по сравнению с незаболевшими.

Согласно данным National Health and Nutrition Examine Survey, при проспективном обследовании в течение 20 лет 8352 лиц у 878 из них диагностирован СД типа 2. У лиц (ИМТ > 25 кг/м^2), у которых развился СД типа 2 (ИМТ – 28,2 кг/м^2 ± 0,2 кг/м^2), количество лейкоцитов в среднем составляло (7,9 ± 0,1) · 10^9 в 1 л, а у лиц, у которых заболевание не возникло, ИМТ – (25,0 ± 0,1) кг/м^2 ($P < 0,01$) количество лейкоцитов в среднем – (7,5 ± 0,1) · 10^9 в 1 л ($P < 0,01$). Полученные данные, по мнению автора, подтверждают гипотезу о том, что низкоградиентное воспаление ЖТ, сопровождаемое лейкоцитозом, является одним из важных факторов в этиологии и патогенезе СД типа 2 [30].

При гематологическом исследовании в клинике Mayo 360 лиц с нормогликемией, разделённых на три подгруппы в зависимости от степени ожирения, выявлена положительная корреляция между величиной ИМТ и содержанием общего количества лейкоцитов и моноцитов в ПК, т. е. чем больше ИМТ, тем выше лейкоцитоз за счёт моноцитов. Вместе с тем в группе лиц с ИМТ < 25 кг/м^2 впоследствии выявлен только один с начальной формой СД типа 2, в группе с ИМТ 25–29,9 кг/м^2 – 3 %, в группе с ИМТ > 30 кг/м^2 – 11 %. Авторы пришли к выводу, что лейкоцитоз и моноцитоз являются характерными признаками ожирения, указывающими на воспалительную его природу и могут служить маркёром риска развития СД типа 2 [49].

Установлено, что ключевую роль во взаимосвязи ожирения и СД типа 2 играют многие цитокины и хемокины. Особое значение имеет субкласс цитокинов, продуцируемых клетками ЖТ и получившими название адипоцитокинов, или адипокинов. Так как многие из них обладают не только локальным, т. е. апокринно/паракринным действием, но и дистатным – эндокринным, их считают гормонами ЖТ. В настоящее время выделено, исследуется и описано более десятка адипокинов. Наиболее изучены при СД типа 2, МС и ожирении ИЛ-6, ФНОα, лептин, адипонектин, висфатин и резистин.

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 относится к центральным регуляторам иммунитета и кроветворения в организме. Он принадлежит к главным провоспалительным и продиабетическим цитокинам и обладает мощным иммуносупрессивным действием, участвует в сложных ещё недостаточно изученных механизмах секреции и потребления инсулина различными тканями [2, 4, 9].

По данным большинства авторов, концентрация ИЛ-6 в ПК больных СД типа 2 и с ИР значительно повышена по сравнению с таковой у здоровых [2, 72, 79, 88].

При проспективном обследовании 27 000 лиц общей популяции с нормогликемией по Программе EPIC было установлено, что у тех из них, у которых спустя годы возник СД типа 2, ранее отмечалось увеличение содержания ИЛ-6 в ПК по сравнению с лицами, у которых заболевание не возникло – (2,45 ± 1,86) пг/мл против (1,67 ± 1,59) пг/мл ($P < 0,0001$) [79].

Обнаружено также, что наиболее высокое содержание ИЛ-6 при СД проявляется при избыточной массе тела [96]. При этом следует учитывать, что почти у 80 % больных СД типа 2 выявлено ожирение [50]. Имеется даже мнение, что повышение содержания ИЛ-6 в ПК при СД типа 2 обусловлено исключительно избытком ЖТ [16]. Вместе с тем N. Sattar и соавт. [72, 73] на основании метаанализа данных литературы пришли к мнению, что стойкое повышение уровня ИЛ-6 в ПК при СД не зависит от повышения уровня ИЛ-6 при сопутствующем ожирении.

В 2013 г. был опубликован [88] метаанализ результатов исследования ИЛ-6 в ПК, основанный на десяти приоритетных проспективных работах, включающих 19 709 участников, из которых у 4480 развился СД типа 2. Анализ данных показал, что у обследуемых, у которых развился СД типа 2, наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ-6 в ПК по сравнению с лицами, у которых он не диагностирован. При этом повышение уровня ИЛ-6 в ПК предшествовало развитию СД типа 2 и может служить маркёром риска этого заболевания. К сожалению, в этой работе нет данных о степени ожирения больных, из-за чего нельзя создавать мнение о влиянии избыточной массы тела на выявление повышенного уровня ИЛ-6 в ПК.

В наших исследованиях [4], проведённых на трёх группах пациентов (СД типа 2, МС с ожирением и СД типа 2 + ожирение) и в контроле, установлено у больных с впервые выявленным СД типа 2 (ИМТ – 23,4 кг/м^2) достоверное увеличение медианы содержания ИЛ-6 в ПК по сравнению с контролем (3,2 пг/мл против 0,86 пг/мл; $P < 0,01$). Менее выраженное увеличение медианы концентрации ИЛ-6 наблюдалось у пациентов только с МС (2,26 пг/мл), у которых ИМТ составил 33,5 кг/м^2. Наиболее выраженное повышение медианы содержания ИЛ-6 (4,07; $P < 0,01$) выявлено у больных СД типа 2 с сопутствующим ожирением (ИМТ – 34,6 кг/м^2). Следовательно, полученные нами данные позволяют предположить, что повышение содержания ИЛ-6 в ПК у больных СД типа 2 не зависит от повышения уровня этого цитокина в результате ожирения. Однако только ожирение также имеет свойство повышать концентрацию ИЛ-6 в ПК. У больных СД типа 2 + ожирение происходит, по-видимому, суммирование эффекта двух различных механизмов увеличения количества ИЛ-6 в ПК.

Фактор некроза опухолей альфа

ФНОα принадлежит также к главным макрофагальным провоспалительным и проапоптическим адипокинам, обладающим широким спектром биологического действия и считающимся маркёром низкоградиентного воспаления, особенно при раннем поражении сосудов [2, 15, 29]. Он один из главных цитокинов, индуцирующих апоптоз и некроз бета-клеток, особенно при одновременном действии с ИЛ-1 и ИЛ-6 [45]. Вместе с тем ФНОα является важным медиатором ИР и ожирения, уменьшает глюкозостимулированную секрецию инсулина [65].

Большинство авторов наблюдали повышение уровня ФНОα у больных СД типа 2, особенно выраженное при сопутствующем ожирении [2, 32, 37, 52, 69, 71].

При определении содержания ФНОα в плазме ПК у большого количества больных (n = 657) с различными формами СД1, СД типа 2 и LADA M. N. Pham и соавт. [69] установили, что наиболее высокий уровень этого цитокина по сравнению с контролем (n = 41) наблюдается у больных СД типа 2, которое в значительной степени не зависело от пола и массы тела пациента.

В наших исследованиях [4], проведённых у пациентов, у которых определяли и ИЛ-6, т. е. с впервые выявленным СД типа 2, МС + ожирение и СД типа 2 + ожирение, было обнаружено достоверное повышение медианы содержания у обследуемых всех трёх групп, особенно у больных СД типа 2 с сопутствующим ожирением (ИМТ – 34,6 кг/м^2), по сравнению с контролем (2,15 пг/мл, 3,1 пг/мл и 3,4 пг/мл соответственно). У здоровых контрольной группы ФНОα не определяли. У ряда больных СД типа 2 с выраженным сопутствующим ожирением, у которых уровень ФНОα достигал 11,2–25,4 пг/мл, в последующем развились диабетическая ретинопатия или диабетическая нефропатия.

Следовательно, повышение содержания ФНОα в ПК больных СД типа 2 без ожирения (ИМТ – 23,4 кг/м^2 ± 1,3 кг/м^2) даёт основание считать, что оно не зависело от повышения содержания ФНОα при ожирении. У больных с СД типа 2+ожирение, по-видимому, происходит суммирование эффекта, специфичного для СД типа 2 и ожирения.

Лептин

Лептин – многофункциональный адипоцитокин, принадлежит к основным центральным регуляторам энергетического баланса и массы тела в организме, является биологическим маркёром увеличения массы

тела и риска развития ожирения [2, 27, 44, 83]. Характерной особенностью лептина является половой диморфизм, т. е. более высокая его концентрация в ПК у женщин, чем у мужчин [5, 46].

Лептин регулирует существующий фид-бек механизм между гипоталамусом и ЖТ, угнетает аппетит, стимулируя поглощение пищи и подавляя голод [28]. Он играет ключевую роль в регуляции углеводного и жирового обмена, благодаря его тормозящему действию на секрецию инсулина и экспрессию гена проинсулина [75]. Секреция лептина значительно повышается при ожирении. Между концентрацией лептина в плазме крови и массой тела существует достоверная прямая корреляция [44, 72, 73]. Подтверждением этому являются работы, в которых показано, что строгое соблюдение диеты здоровыми и больными приводит к значительному уменьшению содержания лептина в ПК [64].

Имеются также работы, в которых показано, что лептин способен стимулировать пролиферацию, дифференцировку и функцию различных элементов кроветворной и иммунной систем, включая стволовые кроветворные клетки, а также модулировать активность Т-лимфоцитов (CD4-T+ и CD8-T+ клетки), нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов ПК [93].

Роль лептина в возникновении СД типа 2, особенно при его ассоциации с ожирением, дискутируется [74, 78]. Многие авторы [74, 97] наблюдали у больных СД типа 2 повышение содержания лептина, однако следует принять во внимание тот факт, что более чем у 80 % больных СД типа 2 отмечается ожирение [25, 50], а в ряде клинических исследований не приводятся антропометрические данные (показатели ОТ и ИМТ), что затрудняет ответ на вопрос, является ли его повышенный уровень следствием самого заболевания (гипергликемия) или избыточной массы тела.

Результаты наших сравнительных исследований, проведённых у больных с впервые выявленным СД типа 2 (ИМТ=23,4 ± 1,3 кг/м^2), МС/ожирением (ИМТ – 33,5 кг/м^2± 2,0 кг/м^2) и СД типа 2 с сопутствующим ожирением (ИМТ – 34,6 кг/м^2 ± 1,2 кг/м^2), с учётом пола, изображены на рис. 5.

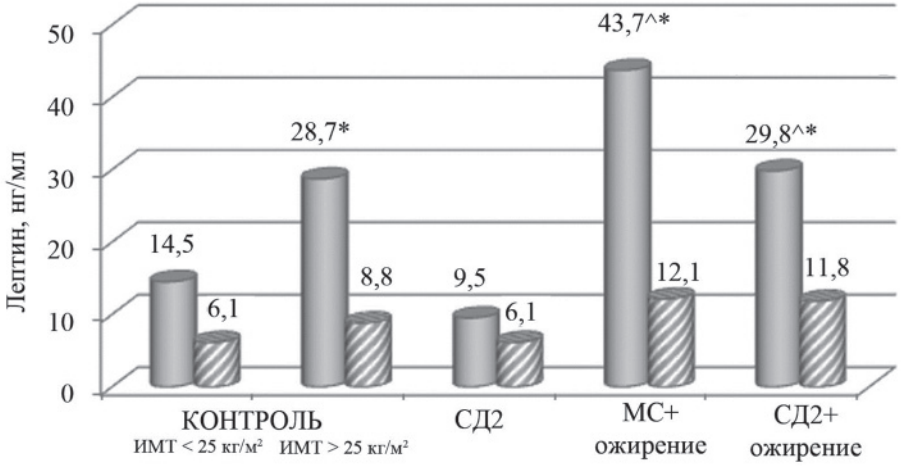


Рис. 5. Уровень лептина в периферической крови здоровых (худые и полные), больных сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом и ожирением, сахарным диабетом типа 2 и ожирением:

– женщины; – мужчины. *P < 0,05 – относительно здоровых худых женщин (ИМТ < 25 кг/м^2) к здоровым полным (ИМТ > 25 кг/м^2) женщинам в контроле. ^P < 0,05 – относительно здоровых полных женщин в контроле к женщинам с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом

Как видно из рис. 5, наиболее высокое содержание лептина в сыворотке ПК наблюдалось у женщин с СД типа 2 + МС/ожирение, у женщин только с МС/ожи-

рением и у больных СД типа 2 + ожирение, особенно при очень высоком ИМТ (35–40 кг/м^2), когда содержание лептина в ПК достигало значительных цифр (82,5 пг/мл, 60,5 пг/мл, 137,7 пг/мл). Между уровнем лептина в ПК и показателями ОТ и ИМТ была прямая корреляция (r = 0,67; P < 0,05). Содержание лептина в ПК как у женщин, так и у мужчин, больных СД типа 2 без МС/ожирения, практически не отличалось от такового у лиц контрольной подгруппы с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м^2). Вместе с тем содержание лептина в подгруппе полных здоровых женщин, по сравнению с худыми, было достоверно выше.

Следовательно, полученные нами данные [4, 5, 46] согласуются с существующим мнением, что повышение концентрации лептина у больных СД типа 2 не столько связано с уровнем гликемии, сколько зависит и от степени ожирения и, возможно, частично от других составных компонентов МС. Это не значит, что полных «здоровых» женщин с повышенным уровнем лептина и высоким индексом HOMA необходимо относить к группе риска возникновения СД типа 2.

Адипонектин

Адипонектин (АДН) – единственный среди всех адипоцитокинов, секретируемый только жировыми клетками, главный модулятор иммунитета и метаболизма, обладает противовоспалительными, противодиабетическими и антиатерогенными свойствами [85].

Проведённый ранее метаанализ 13 проспективных исследований, включающих 14 598 участников, из которых у 2623 возник СД типа 2, показал, что повышенный уровень АДН в ПК ассоциирован с низкой частотой риска развития ИР и СД типа 2, а также установлена обратная зависимость между возникновением СД типа 2 и концентрацией АДН в ПК [51]. Имеются также данные о том, что на эту зависимость могут влиять пол, масса тела и локализация висцеральной ЖТ [34, 66].

Роль ожирения в изменении уровня АДН в ПК больных СД типа 2 пока дискутируется. Однако имеются публикации о том, что при соблюдении вегетарианской диеты или лечении больных СД типа 2 сахароснижающими препаратами, приводящими к снижению степени ожирения и показателя ИР, увеличивается содержание АДН в ПК [76, 89].

В наших исследованиях АДН [4], проведённых в трёх группах пациентов (СД типа 2, МС/ожирение и СД типа 2 + ожирение), у которых одновременно определяли и другие виды адипокинов, обнаружено более низкое содержание АДН в ПК у всех обследуемых по сравнению с контролем, в отличие от ИЛ-6, ФНОα и лептина, содержание которых, как указано ранее (см. рис. 5), было повышено.

В таблице и из рис. 6 видно, что концентрация АДН в сыворотке ПК у больных с впервые выявленным СД типа 2: ИМТ – (23,4 ± 1,3) кг/м^2 по сравнению со средними данными общего контроля была ниже на 24,37 % (P < 0,05), по сравнению с подгруппой лиц с нормальной массой тела: ИМТ – (22,8 ± 0,5) кг/м^2, снижена на 29,04 % (P < 0,05). Ещё более низкое содержание АДН по сравнению с общим контролем наблюдалось у пациентов с МС/ожирением (ИМТ – 33,5 кг/м^2 ± 2,0 кг/м^2) и у больных СД типа 2 + ожирение (ИМТ – 34,6 кг/м^2 ± 1,2 кг/м^2) соответственно на 48,52 % (P < 0,01) и на 44,07 % (P < 0,01).

Содержание адипонектина (пг/мл) **в сыворотке крови здоровых, больных с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом и ожирением, сахарным диабетом типа 2 и ожирением** ($M \pm m$)

Пол	Контроль		СД типа 2	МС + ожирение	СД типа 2 + ожирение
	ИМТ < 25 кг/м^2	ИМТ > 25 кг/м^2	ИМТ – (23,4 ± 1,3) кг/м^2	ИМТ – (33,5 ± 2,0) кг/м^2	ИМТ – (34,6 ± 1,2) кг/м^2
Мужчины	30,13 ± 10,4	31,53 ± 7,96	24,15 ± 4,63	19,45 ± 4,54	17,79 ± 4,95
Женщины	40,36 ± 7,15	33,70 ± 6,27	28,96 ± 5,34	17,45 ± 5,45	20,80 ± 2,91
Мужчины+ женщины	37,43 ± 5,81	32,91 ± 4,82	26,56 ± 3,49	18,08 ± 3,93	19,64 ± 2,59
Вся группа	35,12 ± 3,73				

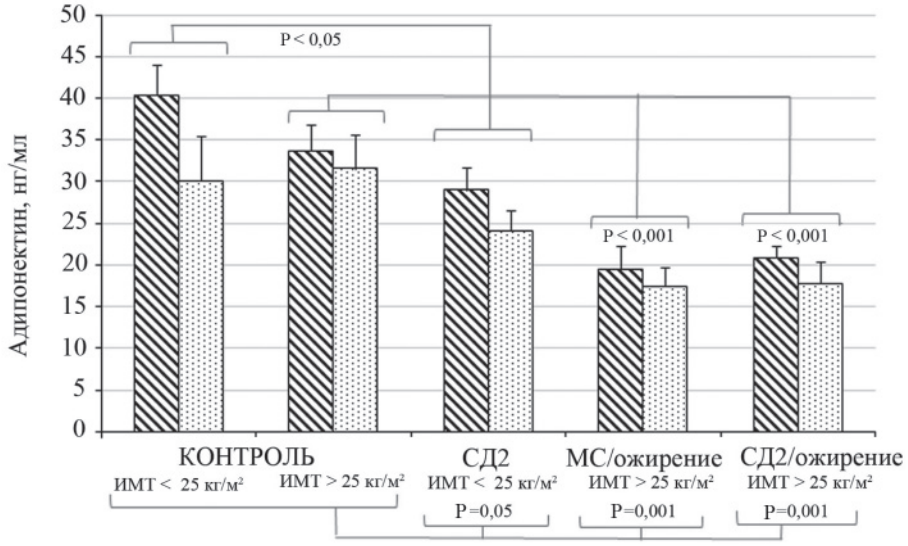


Рис. 6. Содержание адипонектина в периферической крови здоровых (контроль), больных сахарным диабетом типа 2, с метаболическим синдромом и ожирением, сахарным диабетом типа 2 и ожирением:
▨ – женщины; ⁝⁝ – мужчины

Следовательно, результаты наших исследований согласуются с мнением о том [85], что для больных СД типа 2 характерен низкий уровень АДН в ПК, но степень его выраженности во многом зависит и от сопутствующего ожирения, наблюдаемого у большинства больных СД типа 2.

Резистин

Резистин – недавно идентифицированный провоспалительный адипоцитокин, являющийся цистеинобогащённым протеином, секретируемый белой ЖТ (адипоцитами и особенно макрофагами) [11, 60, 67]. Обладает способностью индуцировать секрецию и повышать уровень в ПК ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНОα), хемокинов (ИЛ-8, MCP-1) и молекул прилипания (VCAM, JCAM), а также стимулировать пролиферацию эндотелия. Резистин рассматривают как антагонист инсулина и биомаркёр воспалительных заболеваний [11, 21].

Сообщения о взаимосвязи резистина с ИР, СД типа 2 и МС неоднозначны. В ранее опубликованных работах [59, 60] указывалось на отчётливо выраженную корреляцию между повышенным уровнем резистина и ИР у мужчин с ожирением без СД. Значительное увеличение уровня резистина в ПК обнаружено у лиц с центральным ожирением и ИР. При этом у женщин с высокими показателями ожирения (ИМТ 38–69 кг/м^2) снижение массы тела более чем на 5 % в результате соблюдения диеты приводило к уменьшению концентрации резистина на 27–37 % [87].

На большом клиническом материале показано, что повышение уровня резистина в ПК задолго предшествует развитию СД типа 2 у женщин [35] и мужчин [19].

В последние годы опубликован ряд работ, указывающих на значительную роль резистина в развитии сосудистых осложнений и атеросклероза при СД типа 2. Утверждается, что повышение концентрации резистина в ПК больных СД типа 2 является независимым фактором риска возникновения кардиоваскулярных заболеваний. В связи с этим рекомендуют использовать определение резистина в клинике как маркёра, предсказывающего это осложнение [60]. Имеются также публикации [84] о том, что высокий уровень резистина в плазме крови предшествует смерти больных СД типа 2 от ишемического инсульта.

Висфатин

Висфатин имел вначале название колониестимулирующего фактора пре-В-клеток. Он обладает выраженным инсулинмимикрическим действием, участвует в патогенезе ИР, СД типа 2 и ожирения.

Данные о значении висфатина при ожирении и СД типа 2 пока незначительны. Показано, что его содержание в плазме крови здорового с нормогликемией выраженно коррелирует с ИМТ, в белой висцеральной, но не в подкожной ЖТ. Клинические исследования о зависимости содержания висфатина от уровня глюкозы и инсулина в ПК при ИР, МС и СД типа 2 неоднозначны [58]. Не обнаружено корреляции между содержанием висфатина в плазме крови и уровнем глюкозы и инсулина в ПК, а также при ИР у лиц без СД. При исследовании уровня висфатина в ПК у полных женщин с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе также не выявлено достоверного различия [33, 81], хотя по данным других авторов, висфатин, в отличие от других видов адипоцитокинов, играет особенно важную роль в развитии ИР.

Вместе с тем показано [14], что висфатин имеет важное значение при МС, что, по мнению авторов, обусловлено ожирением. У пациентов с СД типа 2 обнаружен более высокий уровень висфатина в плазме крови, чем у лиц контрольной группы с нормогликемией [18, 54]. Увеличение продукции висфатина особенно выражено при ассоциации СД типа 2 с ожирением, а также снижении его уровня при похудении у пациентов с ожирением [33]. На основании этих данных некоторые авторы считают, что висфатин играет важную роль в патофизиологии СД типа 2 в сочетании с ожирением [57]. Однако пока вопрос, в какой степени избыток ЖТ влияет на уровень висфатина в ПК больных СД типа 2 не выяснен.

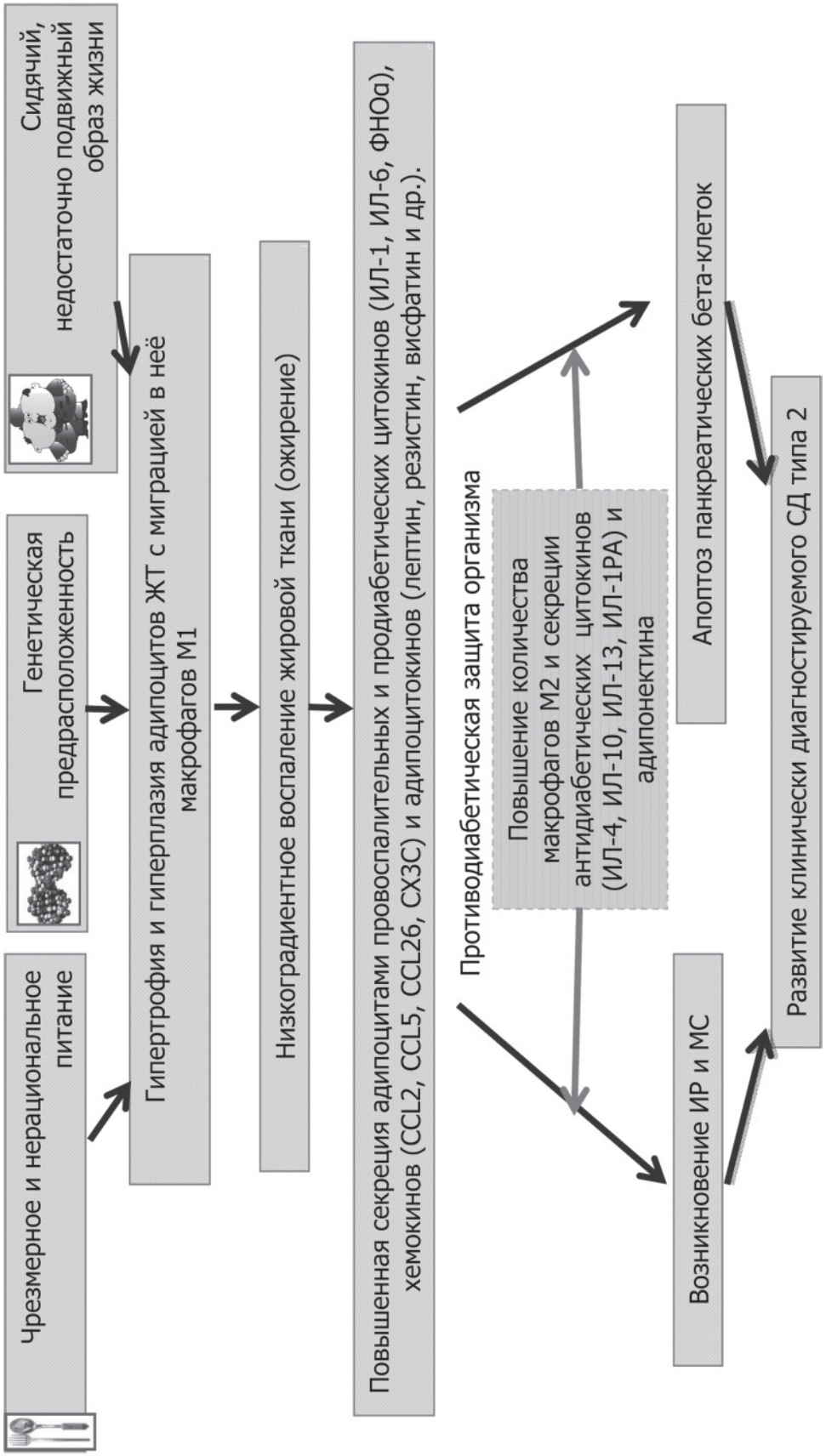
Имеются также работы о том, что висфатин способен ускорять процесс разрушения β-клеток [53].

Другие адипокины Роль других недавно открытых адипоцитокинов в патогенезе ожирения, ИР и СД типа 2 только изучают и информация о них незначительна. Так, известно, что адипокин *оментин* сильно секретируется в основном висцеральной ЖТ. Он находится в негативной ассоциации с метаболическими расстройствами при жирообусловленных заболеваниях, в том числе ИР и СД типа 2. Определение его уровня можно использовать как биомаркёр метаболических нарушений. Уровень оментина в ПК лиц с ожирением и СД типа 2, особенно с кардиоваскулярными осложнениями, значительно снижен. *Хемерин* – регулятор дифференциации адипоцитов и модулятор хемотаксиса и активации макрофагов в ЖТ. Установлена его ассоциация с ожирением, ИР и МС. Концентрация хемерина в ПК больных СД типа 2 значительно повышена, особенно при диабетической нефропатии. Его считают маркёром низкоградиентного воспаления, ИР и МС, т. е. предиабетического состояния. *Апелин*, как и предыдущий адипокин, играет важную роль в метаболизме глюкозы, ожирении и ИР. Уровень апелина в ПК при ИР и у большинства больных СД типа 2, особенно с ожирением, значительно повышен и коррелирует с индексом HOMA-IP. *Васпин* – продукт висцеральной ЖТ, обеспечивает связь между ожирением и ИР. Повышенная концентрация васпина в ПК ассоциируется со степенью ожирения и уровнем ИР. Как и для лептина, для него характерны гендерные различия – у женщин его содержание в ПК выше. Рекомендуют использовать систему васпин–каллопреин для терапии СД типа 2. *RBP4* секретируется в большей степени висцеральной ЖТ, чем подкожной. Между уровнем RBP4 и МС имеется прямая корреляция. У больных СД типа 2 концентрация этого адипокина повышена [12, 77, 94].

Хемокины Хемокины играют значительную роль в патогенезе СД типа 2 и ожирении, а также вместе с другими хемоаттрактантами осуществляют миграцию и инфильтрацию рекрутирование макрофагов и некоторых видов лейкоцитов в ЖТ при её воспалении. Среди них наиболее исследованы моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1/CCL2), регулятор активации и секреции Т-лимфоцитов (RANTES, CCL5), эотаксин (CCL26), интерферон γ-индуцируемый протеин-10 (IP-10, CXCL10), фракталкин (CX3C1) и др. [6, 80].

Таким образом, анализ приведенных данных литературы и результаты собственных исследований позволяет прийти к выводу, что в патогенезе СД типа 2 существенную роль играет ожирение, кривая увеличения которого среди населе-

Схема. **Современные представления об участии цитокинов в патогенезе сахарного диабета типа 2**



ния разных стран в последние десятилетия почти параллельна с повышением заболеваемости СД типа 2.

Согласно современным концепциям [24, 29, 31, 45], ожирение, как и СД типа 2, считают воспалительным заболеванием, т. е. характеризующимся хроническим, системным низкоградиентным воспалением, при котором ключевую роль играют различные виды цитокинов и хемокинов. Ожирение и его ассоциация с ИР и СД типа 2 являются следствием воспалительного состояния, происходящего в метаболических тканях, указывая на тесную генетическую связь между иммунной системой и метаболизмом [31], что обозначают термином «метафламация».

Механизм взаимодействия между ожирением и развитием ИР, а затем и СД типа 2 чрезвычайно сложен и в настоящее время его изучают только на клеточном и молекулярном уровне. На схеме изображены основные этапы возникновения СД типа 2 и значение при этом ожирения.

Как видно из схемы, главную роль в развитии ожирения с последующим «зарождением» ИР играют генетическая предрасположенность, образ жизни, а также чрезмерное, высококалорийное и нерациональное питание: избыточное употребление животных жиров, глюкозы и крахмала при недостатке употребления жирной рыбы, волокнистых овощей и вит. D в сочетании с сидячим, малоподвижным образом жизни. Психосоциальные и другие стрессовые факторы также могут быть причиной развития ожирения и риска СД типа 2.

Предполагают, что перечисленные неблагоприятные факторы приводят к метаболическому стрессу, гипоксии ЖТ с последующей гиперплазией и гипертрофией адипоцитов, миграции и рекрутированию в нее макрофагов М1, в которых они вместе с адипоцитами и другими клеточными элементами продуцируют спектр различных цитокинов. В результате этого происходит повышенное образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα), адипоцитокинов (лептин, резистин, висфатин и др.) и хемокинов (МСР-1, рантес, эотаксин и фракталкин) и др., развивается низкоградиентное воспаление, а затем возникает ИР.

Вместе с тем повышение концентрации провоспалительных цитокинов приводит к ослаблению инсулиновых сигналов с последующим апоптозом и деструкцией инсулинпродуцирующих β-клеток. Ассоциация всех этих факторов в конечном счете и способствует возникновению клинически диагностируемого СД типа 2.

В то же время (см. схему) в организме человека существует также мощный механизм противодиабетической защиты, включающий повышение уровня субпопуляции антивоспалительных М2 макрофагов и противодиабетических и регуляторных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и ИЛ-1РА), а также блокаторов рецепторов хемокинов, что препятствует развитию низкоградиентного воспаления и, следовательно, возникновению ИР, а также апоптозу бета-клеток [29]. Дальнейшее более глубокое изучение этой системы дает надежду на разработку принципиально новых методов профилактики и лечения ожирения и СД типа 2.

За помощь в получении данных о количестве лиц с ожирением сердечно благодарим сотрудника Государственной службы статистики Украины С. В. Спесиву-Ухову.

Список литературы

1. *Довідники* основних показників діяльності ендокринологічної служби України. – К., 2001–2013 рр. – Т. 18, № 1. – Дод. 1.
2. *Зак К. П., Кондрацкая И. Н., Попова В. В.* Гормоны жировой ткани – адипоцитокины при сахарном диабете и его осложнениях (обзор литературы и собственные данные) // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2010. – № 5–6. – С. 39–55.
3. *Зак К. П., Маньковский Б. Н., Кондрацкая И. Н.* и др. Иммунитет у больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующим метаболическим синдромом/ожирением. Сообщение 1. Лейкоцитарный состав крови, иммунофенотип лимфоцитов и ультраструктура нейтрофилов // Ендокринологія. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 27–36.
4. *Зак К. П., Маньковский Б. Н., Кондрацкая И. Н.* и др. Иммунитет у больных сахарным диабетом типа 2 и сопутствующим метаболическим синдромом. Сообщение 2. Роль адипонектинов (ИЛ-6, ФНОα, лептина и адипонектина) // Там само. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 26–32.

5. *Кондрацкая И. Н., Зак К. П., Маньковский Б. Н.* и др. Уровень циркулирующего лептина в крови у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 2. – С. 30–33.
6. *Попова В. В., Зак К. П.* Хемокины при сахарном диабете 1-го типа у человека // Укр. мед. часопис. – 2008. – Т. 67, № 5. – С. 1–14.
7. *Статистические* сборники Государственной службы статистики Украины. – 2001–2012 гг.
8. *Тронько М. Д.* Сучасний стан та перспективи розвитку фундаментальної і клінічної ендокринології в Україні // Ендокринологія. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 174–191.
9. *Allen T. L., Febbraio M. A.* IL-6 as a mediator of insulin resistance: fat or fiction? // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 399–402.
10. *Anderson E. K., Gutierrez D. A., Hasty A. H.* Adipose tissue recruitment of leukocytes // Curr. Opin. Lipidol. – 2010. – Vol. 21, N 3. – P. 172–177.
11. *Asano H., Izawa H., Nagata K.* et al. Plasma resistin concentration determined by common variants in the resistin gene and associated with metabolic traits in an aged Japanese population // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, N 2. – P. 234–346.
12. *Breitfeld J., Schleinitz D., Tönjes A.* et al. Vaspin is related to eating behavior in humans // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55 (Suppl. 1). – A680.
13. *Brouwer S. J., Corpeleijn E., Lemmink K. A. P.* et al. The role of body mass index and cardio respiratory fitness in predicting metabolic risk factors in adolescents: longitudinal study // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52 (Suppl. 1). – A830.
14. *Budiyati R., Sartika C.R., Wijaya A.* et al. Relationship between visfatin, insulin resistance (homeostasis model assessment of insulin resistance) and inflammation (high sensitive C-reactive protein) in individuals with visceral obesity // J. Diabetes. – 2009. – Vol. 1 (Suppl. 1). – P. A268.
15. *Calle M. C., Fernandez M. L.* Inflammation and type 2 diabetes // Diabetes Metab. – 2012. – Vol. 38, N 3. – P. 183–191.
16. *Carey A. L., Bruce C. R., Sacchetti M.* et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-α are not increased in patients with type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 1029–1037.
17. *Carnethon M. R.* Can we out-run the diabetes epidemic? // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 1113–1115.
18. *Chen C., Chung F. M., Chang D. V.* et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factors in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. – 2006. – Vol. 91. – P. 295–299.
19. *Chen B. H., Song Y., Ding E. L.* et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 329–334.
20. *Cypess A. M., Lehman S., Williams G.* et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1509–1517.
21. *Deng Y., Scherer P. E.* Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1212. – P. E1–E19.
22. *Despres J. P., Lemiex I.* Abdominal obesity and metabolic syndrome // Nature. – 2006. – Vol. 444. – P. 881–887.
23. *Donath M. Y., Shoelson S. E.* Type 2 diabetes as an inflammatory disease // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – Vol. 11, N 2. – P. 98–107.
24. *Eckel R. H., Kahn S. E., Ferrannini E.* et al. Obesity and type 2 diabetes: What can be unified and what needs to be individualized // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 6. – P. 1424–1430.
25. *Eeg-Olofsson K., Cederholm J., Nilsson P. M.* et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13 087 patients // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52, N 1. – P. 65–73.
26. *Ekelund K., Palla L., Wareham N. J.* et al. Physical activity, abdomial and general obesity and risk of developing type 2 diabetes: a case-cohort study (InterAct) // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54 (Suppl. 1). – A549.
27. *Farooqi I. S., O'Rahilly S.* Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89. – P. 980–984.
28. *Fasshauer M., Paschke R.* Regulation of adipocytokines and insulin resistance // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46, N 12. – P. 1594–1603.
29. *Fernandez-Real J.-M., Pickup J. C.* Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, N 2. – P. 273–278.
30. *Ford E. S.* Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national samples of US adults // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 155, N 1. – P. 57–64.

31. *Gregor M. F., Hotamisligil G. S.* Inflammatory mechanisms in obesity // Ann. Rev. Immunol. – 2011. – Vol. 29. – P. 415–445.
32. *Grosz A., Nagy E., Halmos T.* Inflammatory parameters in type 2 diabetics and in the metabolic syndrome // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49 (Suppl. 1). – P. 446.
33. *Haider D. C., Schaller G., Kapiotis S.* et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 1909–1914.
34. *Hanley A. J., Wagenknecht L. E., Norris J. M.* et al. Adiponectin and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans: the IRAS Family Study // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 10. – P. 2231–2236.
35. *Hivert M. F., Sun Q., Shrader P., Mantzoros C. S.* Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52, N 10. – P. 2101–2108.
36. *Hojbjerre L., Sonne M. P., Alibegovich A. C.* et al. Impact of physical inactivity on adipose tissue low-grade inflammation in first-degree relatives of type 2 diabetes patients // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 10. – P. 2265–2272.
37. *Hotamisligil G. S.* The role of TNFα and TNF receptors in obesity and insulin resistance // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 245. – P. 621–625.
38. *Hotamisligil G. S.* Inflammation and metabolic disorders // Nature. – 2006. – Vol. 444, N 71. – P. 860–867.
39. *De Mello V. D. F., Schwab U., Kolehmainen M.* et al. A diet high in fatty fish, bilberries and wholegrain products improves markers of endothelial function and inflammation in individuals with impaired glucose metabolism in a randomised controlled trial: the Sysdimet study // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, N 11. – P. 2755–2767.
40. *JDF* Diabetes Atlas, sixth edition. – 2013. – P. 63.
41. *Juutilainen A., Lehto S., Rönnemaa T.* et al. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, N1. – P. 56–65.
42. *Katzamrzyk P. T., Craig C. L., Gauvin L.* Adiposity, physical fitness and incident diabetes: the physical activity longitudinal study // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 538–544.
43. *Kim J. A., Park H. S.* White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents // Metabolism. – 2008. – Vol. 57, N 10. – P. 1375–1379.
44. *Kim S., Kim H., Nur K.* et al. Leptin concentration is more important marker to be closely related with insulin resistance than adiponectin // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47 (Suppl. 1). – P. 535 (A-195).
45. *Kolb H., Mandrup-Poulsen T.* The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, N 1. – P. 10–20.
46. *Kondratska I., Zak K., Mankovsky B.* Plasma levels of leptin and adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with and without metabolic syndrome (MS) // J. Diabetes. – 2009. – Vol. 1 (Suppl. 1). – A-172.
47. *Kos K., Franck N., Jernas M.* et al. Nutritional reversibility of human adipose tissue hypoxia and fibrosis // Diabetology. – 2011. – Vol. 54 (Supple. 1). – A764.
48. *Kosmala W., O'Moore-Sullivan T., Plaksej R.* et al. Improvement of left ventricular function by lifestyle intervention in obesity: contributions of weight loss and reduced insulin resistance // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 2306–2316.
49. *Kullo I. J., Hensrud D. D., Allison T. G.* Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (< 25, 25 to < 30, > or = 30) // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89, N 12. – P. 1441–1443.
50. *Kumar S., Wilson B., Watson L., Alsop J.* Obesity is associated with poorer clinical outcomes following insulin initiation for patients with type 2 diabetes // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52 (Suppl. 1). – A752.
51. *Li S., Shin H. J., Ding E. L., van Dam R. M.* Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis // JAMA. – 2009. – Vol. 302, N 2. – P. 179–188.
52. *Lindmark S., Buren J., Eriksson J. W.* Insulin resistance, endocrine function and adipokines in type 2 diabetes patients at different glycaemic levels: potential impact for glucotoxicity in vivo // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2006. – Vol. 65, N 3. – P. 301–309.
53. *Logue J., Walker J. J., Colhoun H. M.* et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, N 12. – P. 3003–3006.
54. *Lopez-Bermejo A., Chico-Julia B., Fernandez-Balsells M.* et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration / Diabetes. – 2006. – Vol. 55, N 10. – P. 2871–2875.
55. *Lumeng C. N., Saltiel A. R.* Inflammatory links between obesity and metabolic disease // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, N 6. – P. 2111–2117.

56. *Mainous A. G. III, Baker R., Koopman R. J.* et al. Impact of the population at risk of diabetes on projections of diabetes burden in the United States: an epidemic on the way // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 934–940.
57. *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.
58. *McGee K. C., Harte A. L., Hill M. J.* Circulating visfatin levels reduced in patients with non-alcoholic fatty liver disease irrespective of type 2 diabetes mellitus status // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52 (Suppl. 1). – A639.
59. *Meiliana A., Ninghayu C., Lina Y.* et al. The role of resistin, adiponectin and tumor necrosis factor-A with insulin resistance in obese non diabetic men // J. Diabetes. – 2009. – Vol. 1 (Suppl. 1). – A168.
60. *Menzaghi C., Trischitta V.* Genetic of serum resistin: a paradigm of population-specific regulation? // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, N2. – P. 226–228.
61. *Nieman D. C., Henson D. A., Nehlsen-Cannarella S. L.* et al. Influence of obesity on immune function // J. Am. Diet. Assoc. – 1999. – Vol. 99, N 3. – P. 294–299.
62. *Nolan J. J., Færch K.* Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, N 11. – P. 2863–2867.
63. *O'Rourke R. W., Metcalf M. D., White A. E.* et al. Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN-γ in inflammation in human adipose tissue // Intern. J. Obesity. – 2009. – Vol. 33. – P. 978–990.
64. *Oberhauser F., Schulte D. M., Faust M.* et al. Weight loss due to a very low calorie diet differentially affects insulin sensitivity and interleukin-6 serum levels in nondiabetic obese human subjects // Horm. Metab. Res. – 2012. – Vol. 44, N 6. – P. 465–470.
65. *Omori K., Mitsuhashi M., Ishiyama K.* et al. mRNA of the pro-apoptotic gene BBC3 serves as a molecular marker for TNF-α-induced islet damage in humans // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, N 8. – P. 2056–2066.
66. *Ong K. L., Tso A. W., Xu A.* et al. Evaluation of the combined use of adiponectin and C-reactive protein levels as biomarkers for predicting the deterioration in glycaemia after a median of 5.4 years // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, N 10. – P. 2552–2560.
67. *Pang S. S., Le Y. Y.* Role of resistin in inflammation-related diseases // Cell. Mol. Immunol. – 2006. – Vol. 3, N1. – P. 29–34.
68. *Park S. W., Kim D. J., Lee Y. K.* et al. Only regional adiposity, but not general adiposity, is associated with type 2 diabetes in Korea // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51 (Suppl. 1). – P. 168.
69. *Pham M. N., Hawa M. I., Pfleger C.* et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4 // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54. – P. 1630–1638.
70. *Ridderstrale M., Gudbjornsdottir S., Eliasson B.* et al. Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259. – P. 314–322.
71. *Rodriguez A., Gomes-Ambrosi J., Catalan V.* et al. The ghrelin O-acyltransferase – ghrelin system reduces TNF-α-induced apoptosis and autophagy in human viaceral adipocytes // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, N 11. – P. 3038–3050.
72. *Sattar N., McConnachie A., Shaper A. G.* et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies // Lancet. – 2008. – Vol. 371, N 96. – P. 1927–1935.
73. *Sattar N., Wannamethee S. G., Forouhi N. G.* Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities? // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51, N 6. – P. 926–940.
74. *Schmidt M. I., Duncan B. B., Vigo A.* et al. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, N 9. – P. 2086–2096.
75. *Scott E. M., Grant P. J.* Neel revisited: the adipocyte, seasonality and type 2 diabetes // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, N 7. – P. 1462–1466.
76. *Shargorodsky M., Omelchenko E., Mashavi M.* et al. Changes in arterial stiffness and circulationg adiponectin during one-year metformin treatment for nonalcoholic steatohepatitis: beyond glucose control improvement // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54 (Suppl. 1). – A-913.
77. *Shibata R., Ouchi N., Takahshi R.* et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors // Diabetol. Metab. Syndr. – 2012. – Vol. 4, N 1. – P. 37.
78. *Snijder M. B., Dekker J. M., Bouter L. M.* et al. Comment on: Schmidt M. I., Duncan B. B., Vigo A. et al. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 234–236.

79. *Spranger J., Kroke A., Möhlig M.* et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, N 3. – P. 812–817.
80. *Stich V., Simonsen L., Siklova M.* et al. Effect of short-term hyperglycaemia on the release of adipocytokines from subcutaneous adipose tissue in obese women // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54 (Suppl. 1). – P. 743.
81. *Sumarak-Dumanovich V. C., Micic D. D., Trajkovic V.* et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF), adipocytokines and insulin sensitivity in severe obese women with normal and impaired glucose tolerance // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50 (Suppl. 1). – P. 259.
82. *Tchernof A., Belanger C., Morisset A.-S.* et al. Regional difference in adipose tissue metabolism in women // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 1353–1360.
83. *Tong J., Fujimoto W. Y., Kahn S. E.* et al. Insulin, C-peptide, and leptin concentrations predict increased visceral adiposity at 5- and 10-year follow-up in nondiabetic Japanese Americans // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, N 4. – P. 985–990.
84. *Tsiakou A., Liatis S., Kyriaki D.* et al. Arterial stiffness is inversely related to adiponectin levels in young, normotensive type 1 diabetic patients // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49 (Suppl. 1). – P. 728.
85. *Turer A. T., Scherer P. E.* Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, N 9. – P. 2319–2326.
86. *Van der Weerd K., Dik W. A., Schrijver B.* et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype // Diabetes. – 2012. – Vol. 61, N 2. – P. 401–408.
87. *Varady K., Tussing L., Butani S., Braunschweig C.* Degree of weight loss reanired to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women // J. Diabetes. – 2009. – Vol. 1 (Suppl. 1). – A-52.
88. *Wang X., Bao W., Liu J.* et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, N 1. – P. 166–175.
89. *Wannamethee S. G., Lowe G. D. O., Rumbley A.* et al. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, N 5. – P. 1200–1205.
90. *Wannamethee S. G., Papacosta O., Whincup P. H.* et al. Assessing prediction of diabetes in older adults using different adiposity measures: a 7 year prospective study in 6,923 older men and women // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 890–898.
91. *Wild S. H., Forouhi N. G.* What is the scale of the future diabetes epidemic, and how certain are we about it? // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 903–905.
92. *Wielmont E. G., Edwardson C. L., Achana F. A. et al.* Sedentary time in adults and association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, N 11. – P. 2895–2905.
93. *Wong C. K., Cheung P. F., Lam C. W.* Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: Implications for immunopathophysiology of allergic inflammation // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37, N 8. – P. 2337–2348.
94. *Yu S., Zhang Y., Li M. Z.* et al. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients // Chin. Med. J. – 2012. – Vol. 125, N 19. – P. 3440–3444.
95. *Yudkin J. S.* Insulin resistance and metabolic syndrome – or the pitfalls of epidemiology // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, N 8. – P. 1576–1586.
96. *Yudkin J. S., Kumari M., Humphries S. E., Mohamed-Ali V.* Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 148, N 2. – P. 209–214.
97. *Zimmet P. Z., Magliano D. J., De Courten B.* et al. Cytokines, advanced glycation end-products, leptin, adiponectin and diabetes: a nested case-control study // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51 (Suppl. 1). – P. S86.

ОЖИРІННЯ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

М. Д. Тронько, К. П. Зак (Київ)

В аналітичному огляді наведені нові дані літератури й результати власних досліджень, що стосуються ролі надлишкової маси тіла і розвитку цукрового діабету (ЦД) типу 2 у людини. Згідно із сучасними поглядами, ожиріння і ЦД типу 2 вважають захворюваннями запальної природи, що характеризуються системним хронічним низькоградієнтним (low-grade) запаленням, в якому беруть участь різні види цитокінів. Несприятливий спосіб життя, тобто надмірне, висококалорійне і нераціональне харчування – надмірне вживання тваринних жирів і продуктів, що містять підвищену кількість глюкози і крохмалю при недостатньому використанні високоволокнистих овочів, риби і віт. D, а також сидячому, малорухливому способі життя, призводить

до гіпертрофії адипоцитів і міграції в жирову тканину (ЖТ) М1-макрофагів. У результаті цього виникає низькоградієнтне запалення, яке супроводжується підвищеним продукуванням прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНОα тощо), адипокінів (лептин, резистин, вісфатин тощо) і хемокінів (CCL2, CCL5, CCL26 і CX3C). Під впливом цих цитокінів, з одного боку, «зароджується» ІР, з другого, відбувається апоптоз бета-клітин і виникає ЦД типу 2, що клінічно діагностується. Разом з тим у людини існує також і захисна система від розвитку ЦД типу 2, яка включає в себе збільшення утворення М2-макрофагів і підвищене утворення секреції антидіабетичних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 тощо) і адипонектину.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, ожиріння, патогенез, імунітет, цитокіни.

OBESITY AND DIABETES MELLITUS

N. D. Tronko, K. P. Zak (Kiev, Ukraine)

SI «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

New literature data and the results of own researches concerning the role of excessive body weight and the development of type 2 diabetes mellitus in humans are presented in the analytical review. In accordance with current insights, obesity and type 2 diabetes are considered diseases of inflammatory nature, characterized by systemic chronic low-grade inflammation, where different kinds of cytokines are cardinally involved. Unfavourable life style, i.e. excessive, high-energy, and irrational nutrition – an excessive consumption of animal fats and foods containing the high amount of glucose and starch with an insufficient use of high fiber vegetables, fish and vitamin D, and also sedentary, inactive life style leads to adipocyte hypertrophy and migration of M1 macrophages into the adipose tissue (AT). As a result, there is a low-grade inflammation accompanied by an increased production of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α, etc.), adipokines (leptin, resistin, visfatin etc.) and chemokines (CCL2, CCL5, CCL26 and CX3C). Under the influence of these cytokines, on the one hand, IR "is emerged", and on the other – there is apoptosis of the β-cells, that should be followed by the occurrence of clinically diagnosed type 2 diabetes. However, there is also the opposite system in humans, protecting the organism from the development of type 2 diabetes, and including an increase in the formation of M2 macrophages and the increased formation of secretion of antidiabetic cytokines (IL-4, IL-10, IL-13, etc.) and adiponectin.

Key words: type 2 diabetes, obesity, pathogenesis, immunity, cytokines.

ЛЕКЦІЯ

УДК 616–006.81–08 Поступила 31.07.2013

С. И. КОРОВИН, М. Н. КУКУШКИНА, А. Ю. ПАЛИВЕЦ, Ф. В. ФИЛЬЧАКОВ, Е. С. ШУМИЛИНА, В. В. ОСТАФИЙЧУК (Киев)

РЕКОМБИНАНТНЫЙ α_2-ИНТЕРФЕРОН В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Национальный институт рака <KorovinSergey@ukr.net>

Описана краткая история применения интерферона в лечении больных меланомой кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, интерферон.

Введение. Первым таргетным препаратом, применённым в онкологии, возможно, был рекомбинантный интерферон (ИФН). Сообщение о лечебных резуль-

© С. И. Коровин, М. Н. Кукушкина, А. Ю. Паливец, Ф. В. Фильчаков, Е. С. Шумилина, В. В.Остафийчук, 2013

татах ИФН в лечении больных злокачественной меланомой кожи появилось в 1978 г. [17]. Таким образом, опыт интерферонотерапии меланобластомы насчитывает более 30 лет. За это время интерферон стал единственным зарегистрированным средством профилактики прогрессирования меланомы, однако целесообразность адъювантной терапии с использованием ИФН остаётся предметом дискуссии. В 2010 г. проведён метаанализ рандомизированных исследований профилактической интерферонотерапии меланомы кожи, который включал результаты лечения 8122 больных. Авторы пришли к выводу, что применение адъювантной терапии ИФН снижает риск прогрессии заболевания ($P < 0,001$) и улучшает общую выживаемость больных ($P = 0,002$) [29].

Историческая справка

ИФН – белок, описанный в 1957 г. A. Isaacs и J. Lindenmann, характеризующийся способностью индуцировать резистентность клеток к широкому спектру вирусов. В настоящее время установлено, что он синтезируется клетками различных органов и тканей человека, выращиваемых в культурах, при их заражении практически всеми РНК- и многими ДНК-содержащими вирусами.

Понятие ИФН объединяет семейство близкородственных белков (гликопротеины) с молекулярным весом от 18 000 до 25 000 дальтон, характеризующихся антивирусной активностью и являющихся посредниками в межклеточных отношениях. В зависимости от клеток-продуцентов ИФН они подразделяются на два основных типа – I и II. ИФН I типа включает несколько его видов, самыми известными и востребованными из которых являются ИФН-α и ИФН-β. Эти виды ИФН взаимодействуют с одним и тем же общим для них рецептором. Ко II типу ИФН относится лишь один представитель – ИФН-γ, который имеет на клетках отдельный рецептор и по многим свойствам кардинально отличается от ИФН I типа, с которыми его объединяет лишь его антивирусная активность.

В терапии меланомы преимущественно используют ИФН I типа, поэтому в дальнейшем под названием ИФН будем подразумевать наиболее популярный в клинической практике ИФН-α.

По мнению большинства исследователей, в основе антивирусного действия ИФН лежит его способность ингибировать транскрипцию вирусных РНК и синтез вирусных белков в инфицированных клетках [2].

Дальнейшее исследование ИФН показало, что его роль в организме не ограничивается участием в противовирусной защите, а распространяется на ряд регуляторных систем, связанных, в частности, с ингибированием клеточного деления, иммуномодулирующим воздействием [3].

Впервые способность ИФН ингибировать рост быстроделящихся клеток описана на примере растущих в культуре мышиных клеток L, позже она зарегистрирована в опытах с быстроделящимися нормальными эмбриональными и опухолевыми клетками [1, 30].

Во время исследований установлено, что ИФН ингибирует прохождение клеток по всем фазам клеточного цикла, однако максимальный эффект белка проявляется в фазе G_o. Согласно экспериментальным данным, ИФН блокирует критические процессы метаболизма, необходимые для перехода клеток от G_o к G_1 [36].

Первые клинические испытания противоопухолевой терапии ИФН проведены в начале 70-х годов у больных остеогенной саркомой. Человеческий лейкоцитарный ИФН вводили внутримышечно ежедневно в дозе 3 000 000 МЕ в течение 1 мес, а затем 3 раза в неделю в течение 17 мес. Лечение ИФН сочетали с хирургическим удалением опухоли, при этом ИФН вводили до и после операции. Исследования показали, что через 3 года у 60 % больных, получавших ИФН, не выявлены метастазы в лёгкие, тогда как в контрольной группе метастазов не установлены лишь у 35 % [37]. Клинические результаты предположили создание рекомбинантного аналога, который был успешно получен в 80-х годах прошлого столетия благодаря генноинженерным технологиям. В настоящее время рекомбинантный ИФН апробирован практически при всех злокачественных опухолях человека.

Интересным этапом развития интерферонотерапии в онкологии является применение этого белка у больных меланомой кожи. Положительные результаты лечения меланобластомы впервые были получены в 1978 г. Авторы применили высокоочищенный фибробластный ИФН у 2 больных и показали, что 2–4-недельные инъекции препарата непосредственно во внутри- или подкожные узлы меланомы приводили либо к их полному исчезновению, либо к уменьшению размера опухоли [17].

Обнадёживающие клинические результаты стали поводом к получению рекомбинантного аналога белка, применение которого привело к крупномасштабному промышленному производству ИФН.

Лечение метастатической меланомы

Первые пилотные исследования применения рекомбинантного ИФН при злокачественной меланоме кожи были проведены в начале 80-х годов. Клинические испытания выполнены у больных с генерализованными формами заболевания. Монорежимы интерферонотерапии показали относительно хорошие результаты (до 27 % ответов). Однако это были локальные исследования с небольшим количеством больных, и утверждать, что такое лечение может конкурировать с химиотерапией первой линии некорректно (dacarbazint до 12 % ответов, исследование 2000 г.) [28]. Протоколы некоторых применённых схем приведены в табл. 1.

Таблица 1. **Моноинтерферонотерапия больных с генерализованной формой меланомы кожи**

Автор	Доза ИФН, МЕ/м²	Схема	Количество наблюдений, абс. ед.	Частота ответов, %
Kirkwood et al., 1985 [20]	10 000 000	Внутривенно ежедневно (28 дней)	23	22
Dorval et al., 1986 [8]	30 000 000	Подкожно 3 раза в неделю	22	27
Robinson et al., 1986 [34]	10 000 000	Подкожно 3 раза в неделю (12 нед)	40	25
Sertoli et al., 1989 [35]	10 000 000	Подкожно 3 раза в неделю	21	14

Результаты моноинтерферонотерапии стали основанием включения ИФН в схемы биохимиотерапии генерализованной меланомы. При сочетанном применении были достигнуты более значительные успехи – до 48 % объективных ответов (основные применённые схемы приведены в табл. 2). Однако чётких критериев роли ИФН в полученных результатах нет, а самое главное все предложенные комбинации не изменяли показателей выживаемости больных.

Таблица 2. **Результаты применения протоколов биохимиотерапии у больных с генерализованными формами меланомы кожи**

Автор	Схема лечения	Количество наблюдений, абс. ед.	Частота ответов, %
Kielholz et al., 1997 [19]	ИФН + ИЛ-2 + CDDP	138	33
Dorval et al., 1999 [7]	CDDP + ИЛ-2 + ИНФ	101	24
Ridolfi et al., 2002 [33]	CDDP + DTIC + BCNU + ИЛ-2 + ИНФ	176	25,3
Eton et al., 2002 [13]	CVD + ИЛ-2 + ИНФ	183	48
Atkins et al., 2003 [4]	CVD + ИЛ-2 + ИНФ	482	16,6
Kielholz et al., 2005 [19]	DTIC + CDDP + ИНФ + ИЛ-2	363	20,8

Примечание. BCNU – кармустин; CDDP – цисплатин; CVD – цисплатин, винбластин, дакарбазин; DTIC – дакарбазин; ИЛ-2 – интерлейкин-2.

Профилактическая интерферонотерапия

Следующим этапом клинических исследований были работы, посвящённые применению ИФН в адъювантном режиме. В результате многолетних исследований благодаря применению ИФН был получен эффект при профилактике прогрессии меланомы кожи.

Как мы отметили, оценки ретроспективного анализа протоколов неоднозначны, некоторые исследователи сомневаются в целесообразности использования ИФН у больных меланомой кожи [27].

Вопрос о дозах и режимах адъювантной интерферонотерапии достаточно сложен и является предметом дискуссий до настоящего времени. В табл. 3 и 4 приведена оценка результатов основных протоколов рандомизированных исследований.

Таблица 3. **Рандомизированные исследования в зависимости от стадии заболевания**

Протокол	Количество наблюдений, абс. ед.	БВ	ОВ	Схема лечения
				II стадия
ECOG 1684 Kirkwood, 1984–1990 [21]	31	–	–	20 000 000 МЕ/м² в/в 5 дней, 4 нед: затем 10 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (48 нед)
NCCTG 7052 Creagen, 1984–1989 [6]	102	+/–	–	20 000 000 МЕ/м² в/в 3 раза в неделю (3 мес)
ECOG 1690 Kirkwood, 1991–1995 [23]	112	–	–	20 000 000 МЕ/м² в/в 5 дней, 4 нед, затем 3 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (2 года)
Франция Grob, 1990–1994 [124]	499	+	+/–	3 000 000 МЕ п/к 3 раза в неделю (18 мес)
Австрия Pechamberger, 1990–1994 [32]	311	+	+/–	3 000 000 МЕ п/к ежедневно 3 нед, далее 3 000 000 МЕ п/к 3 раза в неделю (12 мес)
EORTC 18871 Eggermont, 1987–1996 [9]	340	–	–	1 000 000 МЕ п/к 3 раза в неделю (12 мес)
EORTC 18952 Eggermont, 1996–2000 [10]	1388	+/–	–	10 000 000 МЕ/м² п/к 5 дней, 4 нед, затем: а) 10 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (11 мес); б) 5 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (2 года)
				III стадия
NCCTG 7052 Creagen, 1984–1989 [6]	160	–	–	20 000 000 МЕ/м² в/в 3 раза в неделю (3 мес)
ECOG 1684 Kirkwood, 1984–1990 [24]	287	+	+	20 000 000 МЕ/м² в/в 5 дней, 4 нед, затем: 10 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (48 нед)
ECOG 1690 Kirkwood, 1991–1995 [23]	314	+	–	20 000 000 МЕ/м² в/в 5 дней, 4 нед,: затем 3 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (2 года)
WHO16 Cascinelli, 1994 [5]	427	–	–	3 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (3 года)
EORTC 18871 Eggermont, 1987–1996 [9]	490	–	–	1 000 000 МЕ/м² 3 раза в неделю (12 мес)
EORTC 18952 Eggermont, 1996–2000 [10]	1388	+/–	–	10 000 000 МЕ/м² п/к 5 дней, 4 нед, затем: а) 10 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (11 мес); б) 5 000 000 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю (2 года)

Примечания: БВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость, (+) достоверное улучшение по сравнению с группой наблюдения, (—) различие недостоверно, (+/—) значительная тенденция к улучшению; в/в – внутривенно; п/к – подкожно.

Первыми, достаточно показательными, работами стали два протокола, которые проводили параллельно с 1984 по 1989 г. В исследование включены пациенты с высоким риском рецидива заболевания II–III стадии. В протоколе NCCTG-7050 применён Роферон-А (Хоффманн-Ля Рош Лтд). Препарат вводили внутримышечно в дозе 20 000 000 МЕ/м^2 3 раза в неделю на протяжении 12 нед. Второй протокол (ECOG 1684) был гораздо жёстче. Интрон-А (Шеринг-Плау) вводили вначале тоже в дозе 20 000 000 МЕ/м^2, но ежедневно в течение 4 нед, а затем по 10 000 000 МЕ/м^2 3 раза в неделю в течение 48 нед. По суммарной дозе второй протокол превышал первый более чем в 3 раза, что приводило к серьёзным побочным эффектам, и это стало поводом к прекращению лечения 40 % больных.

Резюмирующий статистический анализ исследований проведён в 1996 г. К этому времени продолжительность наблюдений за всеми больными превышала 6 лет. Оказалось, что статистически значимые различия с группами наблюдения как общей, так и безрецидивной выживаемости были зарегистрированы у больных с III стадией протокола ECOG 1684. Медиана безрецидивной выживаемости исследуемой группы составила 1,7 года, контрольной – 0,9 года. Медиана общей выживаемости исследуемой группы – 3,8 года по сравнению с группой наблюдения – 2,8 года. Применение щадящего режима NCCTG-7050 не привело к изменениям показателей как общей, так и безрецидивной выживаемости.

Принимая во внимание убедительность полученных данных, в 1996 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (FDA) утвердило схему ECOG 1684 как адъювантную терапию больных с резектабельной меланомой с высоким риском возникновения рецидива заболевания. Однако дальнейшие мультицентровые рандомизированные исследования не подтвердили улучшение общей выживаемости (ECOG 1690). Учитывая высокую токсичность и как следствие плохую переносимость (лечение полностью заканчивают 60 % больных), во многих странах Европы протокол ECOG 1684 не включён в перечень страховых обязательств.

Были сделаны попытки модифицировать протоколы интерферонотерапии вакцинами. Такое исследование начато в 1996 г., в нём приняли участие 880 больных. В 1999 г. оно было досрочно прекращено на основании промежуточного анализа. Оказалось, что ганглиозидная гранулоцитарно-макрофагальная алловакцина на основе гемоцианина (GMK) значительно уступает высокодозовой интерферонотерапии (ВДИ) и даже ухудшает результаты по итоговым показателям безрецидивной выживаемости (БРВ) и смертности. Результаты данного исследования были опубликованы в 2001 г. На основании анализа с медианой наблюдения 16 мес установлено статистически достоверное повышение БРВ в группе применения ВДИ (коэффициент риска возникновения рецидива = 1,47; P_1 = 0,0015) по сравнению с GMK [22].

Логическим продолжением начатого исследования стал протокол E2696. Это была II фаза исследования, в котором приняли участие 107 больных меланомой кожи IIB, III и IV стадии (в том числе с резектабельными транзиторными метастазами и экстракапсулярными метастазами в лимфатические узлы). Основным условием включения больных в это исследование была возможность выполнения радикальных операций. Пациенты рандомизированно разделены на группы: GMK одновременно с ВДИ (группа A); GMK последовательно с ВДИ (группа B); только GMK (группа C). В процессе анализа БРВ с медианой наблюдения 24 мес выявлено, что при применении GMK в комбинации с ВДИ, по сравнению с использованием только GMK, снижается риск рецидива заболевания. Однако полученные результаты были хуже, чем при адъювантной интерферонотерапии [21].

Заслуживает внимания схема применения низкодозовой интерферонотерапии у больных со II стадией меланомы кожи. Два параллельных исследования проведены французской и австрийской кооперативными группами (набор больных 1990–1994 гг.). Режимы и результаты этого исследования приведены в табл. 4 [14, 32].

Таблица 4. **Результаты лечения больных**

Исследование	Grob и соавт. [14] (Франция), 1998 г. (кол-во наблюдений – 499, исследуемая группа – 244, контрольная – 255)	Pehamberger и соавт. [32] (Австрия), 1998 г. (кол-во наблюдений – 311, исследуемая группа – 154, контрольная – 157)
Режим лечения	3 000 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 18 мес	3 000 000 МЕ подкожно ежедневно в течение 3 нед, затем 3 000 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю до 12 мес
	Безрецидивная выживаемость	
Частота рецидивов	Исследуемая группа – 40,9 % Контрольная группа– 48,9 % за 3 года	Исследуемая группа – 24 % Контрольная группа – 36,3 % за 3,5 года
Достоверность	P = 0,035	P = 0,02
	Общая выживаемость	
Летальность	Исследуемая группа – 24,1 % Контрольная группа – 31 % за 3 года	Исследуемая группа – 11,1 % Контрольная группа–14,5 % за 3,5 года
Достоверность	Нет	Нет
	Безопасность	
Прекратили лечение вследствие побочных эффектов	35 (14 %)	5 (3 %)

Как видно, длительное применение относительно низких доз ИФН достоверно улучшает показатели безрецидивной выживаемости больных первично-локализованной меланомой.

Благодаря относительно хорошей переносимости ИФН, отсутствию существенных побочных эффектов и сравнительно незначительному количеству противопоказаний, препарат используют непрерывно на протяжении многих месяцев. Вместе с тем постоянное применение ИФН индуцирует относительную резистентность меланомы к нему [38], а длительное его использование приводит к выработке специфических антител (от 17 до 28 % больных) [26].

Несомненно, перспективы применения ИФН в лечении меланомы достаточно высоки, но решить проблему только этим путём не представляется возможным.

Подтверждением стали работы, посвящённые применению пегинтрона – рекомбинантного ИФН пролонгированного действия. Пегинтрон – ИФН-альфа2b (интрон А), конъюгированный с полиэтиленгликолем. Такая модифицированная форма ИФН обеспечивает увеличение продолжительности действия препарата за счёт значительного замедления его почечного клиренса и соответственно повышения длительности периода полувыведения с 4 до 40 ч [25]. Эта особенность фармакодинамики позволяет применять препарат 1 раз в неделю, но главное заключается в его возможности поддержания более или менее стабильного плато концентрации ИФН в крови. Именно эта особенность дала большие надежды.

В 2000 г. группа EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) по изучению меланомы начала исследование эффективности пегинтрона как средства адъювантной терапии больных с III стадией. С октября 2000 г. по август 2003 г. рандомизацию прошли 1256 больных из 99 исследовательских центров в 17 странах. У 627 больных исследуемой группы протокола EORTC 18991 после операции начинали интерферонотерапию в следующем режиме: индукционная фаза – пегинтрон 6 мкг/кг 1 раз в неделю (8 нед) и поддерживающая терапия – пегинтрон 3 мкг/кг 1 раз в неделю на протяжении 5 лет; при необходимости дозу поддерживающей терапии снижали до 2 мкг и 1 мкг.

Ретроспективный статистический анализ показал достоверное преимущество показателя безрецидивной выживаемости больных исследуемой группы. При ме-

диане наблюдения 3,8 года разница в показателях продолжительности жизни без прогрессирования в исследуемой группе по сравнению с группой наблюдения составила 18 % (P = 0,01). Показатели общей выживаемости в исследуемой и группе наблюдения не различались [11].

При более детальном анализе результатов протокола EORTC 18991 обнаружено, что у больных с морфологическими признаками изъязвления меланомы пегинтрон достоверно увеличивал показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости. Так, в группе контроля медиана общей выживаемости составила 3,7 года, тогда как среди больных, получавших пегинтрон. – более 8 лет (P = 0,006) [12].

В марте 2011 г. FDA была одобрена адъювантная терапия пегилированным ИФН α2b (протокол EORTC 18991) у больных после хирургического лечения меланомы с метастазами в лимфатические узлы (III стадия),

Исследование интерферонотерапии меланобластомы кожи продолжается. Близится к завершению исследование Европейской ассоциации дерматоонкологов (European Association of Dermato-Oncology; руководитель клинических испытаний – РКИ в Германии – проф. C. Garbe) по адъювантному назначению пегилированного ИФН α2b в дозе 100 мкг в неделю в течение 3 лет по сравнению с применением традиционного ИФН α2b (3 раза по 3 000 000 МЕ в неделю) в течение 18 мес. В этом исследовании будут участвовать 890 больных меланомой IIA–C и IIIA стадии. При исследовании предполагается выяснить, как влияет на удлинение безрецидивного периода и общую выживаемость более длительное назначение относительно низких доз пегинтрона по сравнению с низкими дозами обычного ИФН.

Завершён набор исследования другой европейской рабочей группы (РКИ проф., C. Garbe). Пегилированный ИФН в дозе 180 мкг сравнивали с традиционной терапией низкими дозами ИФН α2a (3 раза по 3 000 000 МЕ в неделю). В отличие от вышеназванного исследования EADO, длительность лечения в обоих вариантах терапии одинакова (2 года). Обследовано 880 больных с опухолями IIA–C и IIIA–B стадии [16].

В июне 2008 г. закончено ещё одно исследование (РКИ – проф. A. Hauschild), посвящённое оптимальной длительности терапии низкими дозами ИФН. В исследовании сравнивали терапию ИФН α2a в течение 18 и 60 мес. Вопрос состоит в том, оказывает ли эффективное воздействие увеличение длительности терапии на безрецидивную и общую выживаемость. В протокол внесено 850 больных с толщиной опухоли не менее 1,5 мм по Бреслоу и положительным или отрицательным статусом сторожевых лимфатических узлов. Условием включения в исследование было отсутствие клинических изменений в регионарных лимфатических узлах. Установлено, что увеличение длительности интерферонотерапии не оказывало влияния на отдалённые результаты [15].

В США завершено крупное исследование с участием 1420 больных меланомой IIA–B стадии (ECOG 1697; РКИ д-р S. Aragwala, Bethlehem). Интрон А вводили внутривенно однократно 5 раз в неделю на протяжении 4 нед по 20 000 000 МЕ/м^2. В группе сравнения проводили только наблюдение за больными. Предполагается выяснить, является ли адъювантная 4-недельная высокодозовая интерферонотерапия достаточной для больных с низким риском метастазирования [31].

Таблица 5. **Проводимые исследования по послеоперационному применению интерферона у больных меланомой кожи**

Исследование	Количество больных	Срок завершения исследования
MM-ADJ-5 (стандартная высокодозовая терапия непрерывная по сравнению с цикличными курсами высоких доз ИФН)	660	2012
MM-ADJ-8 (пегилированный ИФН по сравнению с низкими дозами ИФН)	880	2013

Окончание табл. 5

Исследование	Количество больных	Срок завершения исследования
ECOG 1609 (ipilimumab по сравнению со стандартной высокодозовой терапией ИФН)	1500	2015
EORTC 18081 (пегилированный ИФН в сравнении с группой наблюдения при изъязвлённой меланоме)	1200	2017

В табл. 5 приведены ключевые исследования применения интерферонотерапии, результаты которых мы скоро узнаем.

Список литературы

1. *Воронцова А. Л., Кудрявец Ю. И., Фадеев В. А.* и др. Антиметастатическое действие ИФНα при хирургическом удалении экспериментальных опухолей // Эксперим. онкология. – 1983. – № 5. – С. 45–49.
2. *Ершов Ф. И.* Система интерферонов в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
3. *Кузнецов В. П.* Интерферон в каскаде цитокинов: исторические и современные аспекты // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 5. – С. 28–40.
4. *Atkins M. B., Lee S., Flaherty L. E.* et al. A prospective randomized Phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon alpha-2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695). An ECOG-coordinated intergroup trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 708.
5. *Cascinelli N., Bufalino R., Morabito A.* et al. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 913–914.
6. *Cregan E. T., Dalton R. J., Ahmann D. L.* et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa 2a in selected patients with malignant melanoma // J. Clin. Oncol. – 1995. – Vol. 13. – P. 2776–2783.
7. *Dorval T., Negrier S., Chevreau C.* et al. Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-a-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Luttle Contre le Cancer multicenter, parallel study // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 1060–1066.
8. *Dorval T., Palangie T., Jouve M.* et al. Clanical phase II trail of recombinant DNA interferon (interferon alfa 2b) in patient with metastatic malignant melanoma. Cancer. – 1986. – Vol. 2. – P. 215–218.
9. *Eggermont A.* EORTC melanoma group trial experience with more then 2000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b // ASCO. – 2001. – Vol. – P. 88–94.
10. *Eggermont A., Suciu S., McKie R.* et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b vtrsus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controller trial // Lancet. – 2005. – Vol. 399. – P. 1189–1196.
11. *Eggermont A. M., Suciu S., Santinami M.* et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 117–126.
12. *Eggermont A. M., Suciu S., Testori A.* et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: Results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 // Eur. J. Cancer. – 2012. – Vol. 48. – P. 218–225.
13. *Eton O., Legha S. S., Bedikian A. Y.* et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 2045–2052.
14. *Grob J. J., Dreno B., Salmoniere P.* et al. Randomised trial of interferon alfa-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker ehan 1,5 mm without clinically node metastases // Lancet. – 1998. – Vol. 27. – P. 1905–1910.
15. *Hauschild A, Weichenthal M, Rass K.* Efficacy of low-dose interferon {alpha}2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of ≥ 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 841–846.
16. *Hauschild A., Rass K., Tilgen W.* Sistemic therapy of melanoma // Hautarzt. – 2008. – Vol. 59. – P. 484–492.
17. *Horoszewicz J. S., Leong S. S., Carter W. A.* Noncycling tumor cells are sensitive targets for the antiproliferative activity of human interferon // Science. – 1979. – Vol. 206. – P. 1091–1093.

18. *Keilholz U., Goey S. H., Punt C. A.* et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma. A randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 2579–2588.
19. *Keilholz U., Punt C. J., Gore M.* et al. Dacarbazine, cisplatinand interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized Phase III trial (18951) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 6747–6755.
20. *Kirkwood J. M., Ernstoff M. S., Davis C. A.* et al. Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2 interferon in melanoma and other cancers // Ann. Intern. Med. – 1985. – Vol. 103. – P. 32–36.
21. *Kirkwood J. M., Ibrahim J., Lawson D. H.* et al. High-dose interferon-2b does not diminish antibody response toGM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696 // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 1430–1436.
22. *Kirkwood, J. M., Ibrahim J. G., Sosman J. A.* et al. High-dose interferon-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared withthe GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup Trial E1694/S9512/C509801 // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 2370–2380.
23. *Kirkwood J. M., Ibrahim J. G., Sondak V. K.* et al. High-and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 2444–2459.
24. *Kirkwood J. M., Stawderman M. H., Ernstoff M. S.* et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma – the Estern Cooperative Oncology trial EST 1684 // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 7–17.
25. *Lohr H. F., Schmitz D. Arenz, Weyer S.* et al. The viral clearance in interferon-treated chronic hepatitis C is associated with increased cytotoxic T-cell frequencies // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 31. – P. 407–415.
26. *Ludwig C. U., Ludvig-Hagemann R., Obrist R.* et al. Improved tolerance of interferon alpha-2a by continuous subcutaneous infision // Oncologie. – 1990. – Vol. 13. – P. 117–122.
27. *Maillard Ch.* Traitement de la maladie residuelle du melanoma. Les hautes doses d'interferon sond-eles justifiees? // Concours med. – 1999. – Vol. 31. – P. 2381–2390.
28. *Middleton M. R., Grob J. J., Aaronson N.* et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 158–166.
29. *Mocellin S., Pasquali S., Rossi C. R.* et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high risk melanoma: a systematic review and metaanalysis // J. Natl. Cancer Inst. – 2010. – Vol. 102, N 7. – P. 493–501.
30. *Paunker K., Cantell K., Henle W.* Quantitative studies on viral interference in suspended L cells. III.Effect of interfering viruses and interferon on the growth rate of cells. Virology. – 1962. – Vol. 17. – P. 324–334.
31. *Pectasides D., Dafni U., Bafaloukos D.* et al Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 939–944.
32. *Pehamberg H., Soer P., Steiner A.* et al. Adjuvant Interferon Alfa-2a Treatment in Resected Primary Stage II Cutaneous Melanoma // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 1425–1429.
33. *Ridolfi R., Chiarion-Silenti V., Guida M.* et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter Phase III randomized clinical trial // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 1600–1607.
34. *Robinson J. M., Mughal T. I., Thomas M. R.* et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alpha-2 // Immunobiol. – 1986. – Vol. 172. – P. 275–278.
35. *Sertoli M. R., Bernengo M. G., Ardizzoni A.* et al. Phase II trial of recombinant alpha-2b interferon in the treatment of metastatic skin melanoma // Oncology. – 1989. – Vol. 2. – P. 96–98.
36. *Sreevalsan T., Lee E., Butt T. R.* et al. Effect of interferon on cellular enzymes. – Interferons. New York, 1982. – P. 103–122.
37. *Strander H., Cantell K., Jakobson P. A.* et al. Exogenous interferon therapy of osteogenic sarcoma // Acta Orthop. Scand. – 1974. – Vol. 45. – P. 958–964.
38. *Wussow P.V., Jakschies D., Schone B.* et al. Continuous presente of IFN induces relative INF-resistance in malignant melanoma // Oncologie. – 1991. – Vol. 14. – P. 167–168.

РЕКОМБІНАНТНИЙ α-2 ІНТЕРФЕРОН У ПРОФІЛАКТИЦІ ПРОГРЕСІЇ МЕЛАНОМИ ШКІРИ

С. І. Коровін, М. М. Кукушкіна, А. Ю. Палівець. Ф. В. Фільчаков, К. С. Шуміліна, В. В. Остафійчук (Київ)

Описано стислу історію використання інтерферону в лікуванні хворих на меланому шкіри.

Ключові слова: меланома шкіри, інтерферон.

RECOMBINANT α-2 INTERFERON IN PREVENTING THE PROGRESSION OF MELANOMA

S. I. Korovin, M. N. Kukushkina, A. Y. Palivets, F. V. Filchakov, E. S. Shumilina V. V.Ostafiichuk (Kyiv, Ukraine)

National Cancer Institute

A brief history of interferon application in the treatment of cutaneous melanoma is represented.

Key words: skin melanoma, interferon.

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

УДК 616.65:622–051:[504.5:628.4.047–051] Надійшла 09.07.2013

Ю. В. ДАНИЛОВ[1], К. В. МОТКОВ[2], Т. І. ШЕВЧЕНКО[1] (Донецьк)

ПРОБЛЕМИ МОРФОЛОГІЧНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ ВПЛИВУ ЧОРНОБИЛЬСЬКОГО ЧИННИКА НА СТАН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ШАХТАРІВ ДОНБАСУ – ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

[1]Кафедра патоморфології (зав. – проф. І. В. Василенко) Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; [2]Відділ експериментальної хірургії та лабораторної діагностики (зав. – проф. А. М. Гнилорибов) ДУ «Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В. К. Гусака АМН України» <tatianashev4enko57@gmail.com>

Проблема діагностики впливу чорнобильського чинника на різні органи та системи ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС залишається актуальною. Проте морбідний фон, розвиток якого зумовлюють несприятливі умови роботи у підземних вугільних шахтах, не дозволяє визначити ознаки впливу чорнобильського фактора. Не вирішують проблеми і встановлені нами на основі якісного та кількісного гістологічного й імуногістохімічного дослідження закономірності морфогенезу змін передміхурової залози (ПЗ) у шахтарів-вугільників Донбасу, які не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, порівняно з ліквідаторами. Це зумовлює необхідність опрацювання і практичного використання математичної моделі морфогенезу такої складної біологічної системи, як ПЗ.

Ключові слова: передміхурова залоза, шахтарі, ліквідатори, чорнобильський чинник, морфологічна верифікація.

Під час роботи у шахті організм гірника зазнає впливу численних несприятливих чинників, таких як контакт з вугільно-породним пилом, зміна газового складу повітря (зменшення вмісту кисню, збільшення концентрації вуглекислого

© Ю. В. Данилов, К. В. Мотков, Т. І. Шевченко, 2013

газу, надходження в атмосферу шахти метану, оксиду вуглецю, сірководню, сірчистого газу, оксидів азоту, вибухових газів тощо); шум та вібрація; нераціональне освітлення і вентиляція; вимушене положення тіла; нервово-психічне, зорове, слухове перенапруження; важка фізична праця, а також підвищена небезпека травматизму. Зарубіжні вчені регулярно повідомляють досить суперечливі результати про вплив роботи у вугільних шахтах на розвиток раку передміхурової залози (ПЗ) [15, 16]. У вугільній промисловості Кузбасу, за даними російських дослідників [13], під час підземного видобутку вугілля спостерігається найвища професійна захворюваність. Чим більший стаж гірника в шахті, тим вища імовірність порушення стану його здоров'я внаслідок захворювання або травми. На шахтах в 1,5 раза вища захворюваність з тимчасовою втратою працездатності, а на деяких шахтах цей показник перевищує такий по області в 2–2,5 раза [13]. Видобуток вугілля в шахтах Донецького басейну протягом тривалого часу призвів до збіднiння поверхневих вугільних пластів, що вимагає збільшення їхньої глибини до 1000–1500 м. Умови праці у вугільних шахтах Донбасу, зокрема високі й низькі температури, висока вологість, загазованість, запиленість, вібрація, підвищений рівень радіаційного фону тощо, за даними результатів досліджень українських науковців, можуть викликати у шахтарів-вугільників патологію різних органів і систем, у тому числі ПЗ [1, 7, 8, 10, 11]. Це створює певний патоморфологічний фон, на якому дуже складно верифікувати структурні зміни, зумовлені впливом чорнобильського чинника, зокрема у шахтарів – ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС [6, 12]. У Донбасі проживають понад 20 тис. ЛНА на ЧАЕС, більшість з яких гірники [9]. Але практично відсутні наукові праці, присвячені структурному стану ПЗ у шахтарів-вугільників [3, 4]. Існує нагальна необхідність опрацювання морфологічних диференціально-діагностичних критеріїв, що дозволили б підтвердити або спростувати наявність структурних змін ПЗ у ЛНА на ЧАЕС, викликаних радіаційним впливом на морбідному фоні, зумовленому роботою під час підземного видобутку вугілля.

Мета дослідження – встановити закономірності морфогенезу структурних змін ПЗ шахтарів-вугільників Донбасу порівняно з тими, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, на підставі кваліативного та квантитативного гістологічного й імуногістохімічного дослідження тканини ПЗ і визначити можливість їх використання для верифікації впливу чорнобильського чинника.

Матеріали і методи. Матеріалом для комплексного кваліативного і квантитативного гістологічного та імуногістохімічного дослідження (ІГХД) була ПЗ 87 секційних спостережень, розподілених на три групи: контрольну (КГ) – 30 спостережень, шахтарську (ШГ) – 27 випадків і чорнобильську (ЧГ) – 30 спостережень. Групи рандомізовані за статтю (чоловіча) та віком (від 35 до 45 років) і тканину ПЗ вилучено під час судово-медичного розтину загиблих внаслідок дорожньо-транспортних пригод або вбивства. До КГ включено загиблих, які не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і працювали у сфері обслуговування, медицини, викладання тощо, до ШГ – загиблі, в анамнезі яких мали місце дані про стаж підземної роботи в шахті не менше 5 років і вони не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. До ЧГ увійшли померлі, в анамнезі яких були дані про стаж підземної роботи в шахті не менше 5 років і вони брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Ретроспективний аналіз амбулаторних медичних карт в усіх групах показав відсутність в анамнезі скарг на патологію сечостатевої системи, а також звернень до відповідних фахівців. Секційний матеріал фіксували в нейтральному забуференому формаліні (Р = 7,4) протягом 24 год. Після дегідратації шматочки тканини заливали у високоочищений парафін з полімерними добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температурі не вище 60 °С. Серійні зрізи товщиною (5 ± 1) мкм готували на ротаційному мікротомі Microm HM325, обладнаному системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина). Частину зрізів забарвлювали за стандартними методиками гематоксиліном та еозином, за Вергоффом, толуїдиновим синім при рН 2,6 і 5,3, ставили ШЙК-реакцію. Зрізи, призначені для ІГХД, розміщували на покритому адгезив-

ною речовиною склі Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для «демаскування» антигенів регідратовані зрізи піддавали термічній обробці в розчині Target Retrieval Solution (DAKO, Данія) з використанням водяної бані GFL1023. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком (DAKO) і ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком (DAKO) наносили первинні антитіла. Використовували мишачі моноклональні антитіла (МАТ) до CD34 (клон QBEnd10, DAKO), колагену IV типу (клон CIV22, DAKO), PCNA (клон PC10, DAKO). Візуалізацію первинних антитіл проводили полімерною системою детекції DAKO EnVision+. Як субстрат для пероксидази хрону використовували DAB+ (DAKO). Препарати дозабарвлювали гематоксиліном Майєра. Потім забарвлені зрізи переносили в напівсинтетичне середовище Permanent Mounting Medium (DAKO).

Препарати вивчали на дослідницькому мікроскопі Olympus AX70 (Японія) з використанням програми AnalySIS Pro 3.2 (фірма «SoftImaqinq», Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного продукту.

Для кількісного гістологічного і ІГХД було використано по 9 випадків в кожній групі. Морфометрична оцінка препаратів включала визначення таких параметрів (при збільшенні мікроскопа ×50 і ×200 відповідно не менш ніж у 30 полях зору): кількість залоз у полі зору; середня площа перетину залози (мкм^2); середня площа перетину просвіту залози (мкм^2); площа, займана залозами в полі зору (мкм^2); площа, займана просвітами в полі зору (мкм^2); площа, займана епітелієм у полі зору (мкм^2); питома частка залозистого компонента в полі зору; питома частка просвітів залоз у полі зору; питома частка епітелію в полі зору; питома частка епітелію в залозах; кількість судин у полі зору; середня площа перетину судини (мкм^2); площа, займана судинами в полі зору (мкм^2); питома частка судин у полі зору; співвідношення судинного й залозистого компонентів; співвідношення судинного й епітеліального компонентів; площа строми в полі зору (мкм^2); питома частка строми в полі зору; коефіцієнт співвідношення строми й паренхіми; кількість клітинних інфільтратів у полі зору; середня площа перетину інфільтрату (мкм^2); питома частка інфільтратів у полі зору; середня кількість клітин у залозі; питома частка PCNA+–клітин у залозах; питома частка колагену IV типу (%) – всього 25 параметрів.

Обчислювальну й статистичну обробку результатів вимірів проводили за вбудованими у програму AnalysisPro 3.1 (фірма Soft Imaging System, Німеччина) статистичними функціями. Обчислено значення середньої арифметичної (M), середнього квадратичного відхилення (σ), помилки визначення середньої арифметичної (*m*), коефіцієнта варіації ознаки (Cv).

Результати та їх обговорення. Якісні характеристики морфофункціонального стану тканини ПЗ у спостереженнях КГ, ШГ і ЧГ наведено нами в попередніх публікаціях [2, 3, 5].

Кваліативний аналіз структури тканини ПЗ спостережень ШГ і ЧГ порівняно з КГ свідчить про виражену її неоднорідність за характером розподілу окремих морфологічних компонентів і морфофункціональним станом. При аналізі тканини ПЗ ШГ виявлено широку варіацію щільності розташування, чисельності та розмірів як груп залоз, так і ацинусів, що входять до їх складу. Різноманітність морфофункціонального стану епітелію залоз проявляється у коливаннях від атрофії ацинарного епітелію до ознак різної інтенсивності клітинної проліферації, що має сегментарний характер, внаслідок чого формуються потужні папіломатозні випинання в просвіт залози з незначною кількістю строми та одночасною наявністю ацинусів з типовими слизовими екзокриноцитами. Просвіт атрофічних залоз кістозно розширений з «білковими зернами» (ущільнені маси секрету, зерна Лейдига), що свідчить про зниження функції слизових екзокриноцитів і порушення евакуації секрету. Типові слизові екзокриноцити мають рясну, ледь базофільну цитоплазму, що відображає їхню високу функціональну активність, проте це не перешкоджає виведенню виробленого секрету із ПЗ.

Візуальна оцінка строми ПЗ спостережень ШГ свідчить про зміну співвідношення непосмугованої і сполучної тканин із збільшенням питомої частки і нерівномірністю розподілу останньої. Непосмуговані м'язові пучки варіюють за розмірами, виглядом ядер, мають ознаки вогнищевого лізису саркоплазми.

Клітинні запальні інфільтрати ПЗ спостережень ШГ можна розподілити на чотири групи: 1) значних розмірів, з високою щільністю клітин (переважно лімфоцити і макрофаги), локалізовані перигландулярно, з різкою гіперемією судин та вираженою деструкцією і лізисом перигландулярної строми і як наслідок – вираженими дистрофічними змінами і загибеллю залоз; 2) сегментарна, помірної щільності, перигландулярна клітинна реакція із стовщенням базальних мембран ПЗ за рахунок склерозу та дистрофічними й атрофічними змінами ацинарного епітелію; 3) розташовані між структурними елементами строми поодинокі або у вигляді дрібних групок клітини переважно лімфоїдного ряду; 4) великі, дуже щільні клітинні скупчення з руйнуванням стромальних елементів у цій ділянці.

Судини, як мікрогемоциркуляторного русла, так і більшого калібру, за рахунок тенденції до ектазії просвітів візуально забезпечують добру васкуляризацію тканини ПЗ спостережень ШГ, мають різко стовщені, склерозовані стінки, іноді з ознаками слабовираженого проліферативного ендоваскуліту.

В одному гістологічному препараті тканини ПЗ спостережень ШГ, як і в КГ, не виявлено менше трьох інтрамуральних вегетативних нервових гангліїв, але з вираженими дистрофічними або атрофічними змінами гангліозних клітин.

В спостереженнях ШГ візуально реєструються лише одиничні залози, в яких, як і в КГ, PCNA-позитивними (маркер проліферації) є лише клітини базального епітелію. Частіше виявляються залози, в яких PCNA+ є і частка секреторних екзокриноцитів. Це може свідчити не лише про підвищення проліферативної активності інтраацинарного епітелію, а й його функції, що повинно компенсувати нестачу кількості і рівня життєдіяльності клітинної популяції внаслідок атрофії; це підтверджується наявністю залоз з відсутністю або поодинокими PCNA+ клітинами.

Колаген IV типу в спостереженнях ШГ при візуальному ІГХД відрізняється нерівномірністю розподілу як у міжзалозистих структурах (екстрацелюлярний матрикс, перимізій непосмугованих м'язових клітин), так і в базальних мембранах залоз. В ацинусах, вкритих циліндричними екзокриноцитами, колаген IV типу виявляється у вигляді тонких лінійних відкладень, так само нерівномірно, як і у КГ. Відмінністю спостережень ШГ є наявність залоз з атрофією ацинарного епітелію, оточених потужним клітинним інфільтратом, у стовщених базальних мембранах яких колаген IV типу розташований в кілька шарів, створюючи картину його гіперплазії, можливо, спрямованої на захист епітелію від впливу цитотоксичної популяції імунокомпетентних клітин.

Результати комплексного кваліативного морфологічного дослідження дозволяють констатувати різноманітність морфофункціональних змін у тканині ПЗ спостережень ШГ. В епітеліальному компоненті це проявляється у широкій варіації щільності розташування, чисельності та розмірів залоз і ацинусів, патологічних процесів у них (від атрофії і запальних змін із застоєм секрету до ознак різної інтенсивності сегментарної клітинної проліферації) на фоні ділянок типово побудованої ПЗ. У стромі ПЗ спостережень ШГ реєструються явища хронічного запалення: дистрофічні зміни гангліозних клітин у вегетативних гангліях; дистрофія й атрофія (елементи ушкодження) та гіпертрофія й гіперплазія (компенсаторно-пристосувальні процеси) непосмугованих м'язових волокон, тісно пов'язані з порушенням процесів евакуації секрету; постійні клітинні інфільтрати, що широко варіюють за обсягом, щільністю й локалізацією; різке стовщення, склероз стінок більшості судин; позитивна PCNA-реакція не тільки клітин базального епітелію, але й частини секреторних екзокриноцитів, що повинна компенсувати не тільки кількісні, але й функціональні втрати клітинної популяції.

В спостереженнях ЧГ найтиповіші групи досить дрібних ПЗ з вузьким просвітом (відсутність або незначна кількість секрету), вистеленим одним шаром

атрофічних епітеліальних клітин. Кістозне розширення просвіту з накопиченням білкового секрету зустрічається лише у поодиноких залозах з одночасною помірною проліферацією слизових екзокриноцитів біля поруч розташованих дрібних залозок. Спостерігаються також поодинокі залози з правильною формою перетину просвіту, вистелені кубічним епітелієм з явищами сегментарної білкової дистрофії. Як виняток реєструються типові для спостережень КГ залози, вистелені високим циліндричним епітелієм. Виявлені також залозисті структури, що імітують нодулярну аденоматозну гіперплазію, інколи з елементами атипової інтраацинарної проліферації епітелію з формуванням потужних «подушкоподібних» випинань у просвіт залози з різко вираженим склерозом строми, при якій виключити пухлинну природу процесу дозволяють чітко представлений шар базальних клітин і добре розвинена строма в основі сосочків. Іноді в ділянках активної проліферації епітелію й гіперплазії залозистих структур зустрічаються різко виражені дистрофічні зміни клітин ацинарного епітелію, переважно за типом білкової вакуольної дистрофії аж до некрозу й десквамації епітеліальної вистилки.

У стромі ПЗ спостережень ЧГ ушкоджені залози поступово заміщуються сполучною тканиною, непрямим підтвердженням чого є ділянки склерозу, периферичні контури яких за формою чітко нагадують обриси залоз, частково оточених збереженими непосмугованими м'язовими волокнами.

Особливостями ангіоархітектоніки тканини ПЗ спостережень ЧГ є превалювання судин дрібного калібру і виражена нерівномірність їхнього розподілу. Виявляються дрібні ділянки, схожі за будовою на грануляційну тканину із скупченням ендотеліальних бруньок і новоутворених судин, вистелених ендотеліальними клітинами з великими, набряклими, гіпо- або гіперхромними ядрами. Такі ділянки є результатом виражених дистрофічних, некротичних й атрофічних змін у частині ПЗ спостережень ЧГ з початком її склерозування і поступовим витисканням непосмугованими м'язового компонента.

Тенденція до вираженої атрофії всіх структурних компонентів ПЗ спостережень ЧГ (за винятком сполучнотканинного) зберігається і стосовно інтрамуральних вегетативних нервових гангліїв, що проявляється у різкому зменшенні їхньої кількості (не більше одного у препараті) та розмірів, потовщенні, склерозі й гіалінозі їхньої капсули і строми, дистрофії й атрофії поодиноких мультиполярних нервових клітин.

Клітинні інфільтрати в тканині ПЗ спостережень ЧГ нечисленні та дрібні і для їх виявлення необхідне ретельне дослідження кожного гістологічного препарату. Клітини лімфоїдного й макрофагального походження в стромі переважно поодинокі, не утворюють клітинних скупчень, незважаючи на характер патологічних процесів у ПЗ (альтерація, дистрофія, атрофія), що є структурним відображенням порушення їхніх кооперативних зв'язків і функціональної повноцінності. Особливістю ПЗ в ЧГ є поява значної кількості тканинних базофілів з ознаками дегрануляції внаслідок порушення гомеостазу сполучної тканини та їх важливої ролі у виникненні й розвитку процесів фіброзування [14].

При візуальному ІГХД різко позитивна PCNA-реакція відмічається в більшості як базальних клітин, так і слизових екзокриноцитів ПЗ спостережень ЧГ. Це можна пояснити як підвищенням проліферативної активності клітин базального епітелію, так і інтенсифікацією функціональної активності слизових екзокриноцитів для забезпечення компенсації на фоні виражених атрофічних процесів. Однак цій логічній інтерпретації протирічать такі факти: майже 100 % позитивна PCNA-реакція відмічена в атрофічному епітелії; у нечисленних ПЗ з багаторядним розташуванням клітин епітелію визначаються лише поодинокі PCNA+-базальні клітини і слизові екзокриноцити. Можна припустити, що тотальна або субтотальна позитивна PCNA-реакція спостерігається не стільки в залозах з гістологічними ознаками проліферації, скільки в тих, в яких термін життя клітин значно скорочений внаслідок дистрофії, атрофії, некрозу, включення механізмів апоптозу, що зумовлює різке зменшення їхнього резервного потенціалу. Це явище мозаїчного характеру, оскільки частина залоз здатна активно

проліферувати без втягнення в процес всієї популяції камбіальних клітин завдяки адекватному терміну їхньої життєдіяльності.

Мозаїчний характер структурних змін у стромі ПЗ спостережень ЧГ підтверджується результатами візуального аналізу результатів ІГХД розподілу колагену IV типу. Завдяки здатності МАТ до колагену IV типу позитивно реагувати з перимізієм непослугованих м'язових клітин відмічається значне зменшення їхньої кількості й нерівномірність розподілу. Реакція в базальних мембранах, як залоз, так і судинного русла, незалежно від їхньої товщини слабо позитивна або відсутня. З урахуванням важливої ролі колагену IV типу у формуванні екстрацелюлярного матриксу й базальних мембран різних структур, які забезпечують регулювання тканинного гомеостазу, можна констатувати, що ці процеси в тканині ПЗ спостережень ЧГ знаходяться у кризовому стані.

Результати комплексного кваліативного морфологічного дослідження дозволяють констатувати у тканині ПЗ шахтарів-вугільників, які брали участь у ЛНА на ЧАЕС, виражену мозаїчність морфофункціональних змін. В епітеліальному компоненті ПЗ спостерігаються одночасно дистрофія й атрофія, застій і порушення виведення секрету із залоз, вогнищева залозиста гіперплазія з вираженою інтраацинарною проліферацією епітелію. Строма характеризується дис- та атрофічними змінами непослугованих м'язового компонента, інтрамуральних нервових гангліїв, вираженим нерівномірним склерозом, практично повною відсутністю клітинних інфільтратів, навіть за наявності альтеративних змін, збільшенням кількості та активною дегрануляцією тканинних базофільних гранулоцитів, що відповідають за гомеостаз сполучної тканини та процеси фіброзування.

У результаті комплексного кількісного гістологічного та ІГХД ПЗ спостережень ЧГ виявлено такі закономірності перебудови її структури:

- порівняно з **КГ** статистично достовірно ($P < 0,05$) збільшується кількість залоз у полі зору (в 1,34 раза), зменшується середня площа перетину залози та її просвіту (в 4,2 і 2,73 раза відповідно), площа й питома частка всіх складових залозистого компонента – власне залоз, їхніх просвітів й епітелію (в 3,11; 2,09 і 5,16 раза відповідно), кількість судин, середня площа їхнього перетину, займана ними площа і їхня питома частка в тканині ПЗ (в 1,59; 1,35; 2,14 і 2,14 раза відповідно); збільшується співвідношення судинного й епітеліального компонентів (в 2,4 раза), площа, займана стромою (в 1,71 раза), її питома частка й коефіцієнт співвідношення строми й паренхіми (в 1,74 і 13,77 раза відповідно); зменшується кількість клітинних інфільтратів (в 3 раза); збільшується середня кількість клітин у залозі, особливо питома частка PCNA+-клітин у залозах (в 1,55 і 2,95 раза відповідно); зменшується питома частка колагену IV типу (в 3,13 раза); статистично недостовірно ($P > 0,05$) змінюються такі параметри, як співвідношення судинного й залозистого компонента, середня площа перетину й питома частка клітинних інфільтратів (3 з 25 параметрів);
- порівняно з **ШГ** у ПЗ спостережень ЧГ статистично достовірно зменшуються середня площа перетину залози (в 2,61 раза), площа, займана залозами, їхніми просвітами й ацинарним епітелієм, а також їхні питомі об'єми (в 2,16; 1,82 і 2,84 раза відповідно); середня площа перетину судин, займана ними площа і їхня питома частка (в 1,84; 1,51 і 1,51 раза відповідно); збільшуються площа, займана стромою, її питома частка й коефіцієнт співвідношення строми й паренхіми (в 1,3; 1,3 і 6,48 раза відповідно); зменшується середня площа перетину клітинних інфільтратів (в 5,67 раза); підвищується питома частка PCNA+-клітин у залозах (в 2,38 раза); статистично недостовірними ($P > 0,05$) виявляються середньогрупові значення таких параметрів: кількості залоз у полі зору, середньої площі перетину просвіту залози, кількості судин у полі зору, співвідношення судинного й залозистого компонентів, співвідношення судинного й епітеліального компонентів, кількості клітинних інфільтратів у полі зору, питомої частки інфільтратів у полі зору, середньої кількості клітин у залозі, питомої частки колагену IV типу, тобто 9 з 25 параметрів.

Висновки. Наведені дані у поєднанні з надзвичайно високими показниками варіації середньогрупових середніх вказують на практичну неможливість порівняльної диференціально-діагностичної, тобто інтегральної, оцінки конкретних спостережень КГ, ШГ і ЧГ на підставі визначення середніх арифметичних значень тих або інших показників, не дозволяють прийняти діагностичне рішення на користь належності спостереження до тієї або іншої групи і не відповідають сучасним вимогам доказової медицини. Це зумовлює необхідність опрацювання й використання більш досконалого способу диференціальної діагностики морфологічних змін тканини ПЗ, що спостерігаються в ШГ і ЧГ, яким є створення математичної моделі структури й морфогенезу такої біологічної системи, як ПЗ, під впливом різних факторів.

Список літератури

1. *Бодаченко Т. П.* Структура патологии, связанной с работами по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: взгляд с современной позиции // Вестн. гигиены и эпидемиологии. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 17–21.
2. *Данилов Ю. В., Мотков К. В., Шевченко Т. І.* Комплексна квалітативна характеристика морфофункціонального стану передміхурової залози шахтарів-вугільників, що брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // Вестн. неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 503–509.
3. *Данилов Ю. В., Мотков К. В., Шевченко Т. І.* Комплексна квалітативна характеристика морфофункціонального стану передміхурової залози шахтарів-вугільників // Там само. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 204–205, 223–227.
4. *Данилов Ю. В., Мотков К. В., Шевченко Т. І.* Комплексна квантитативна характеристика морфофункціонального стану передміхурової залози шахтарів-вугільників // Там само. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 406–412.
5. *Данилов Ю. В., Шевченко Т. І., Мотков К. В., Данилова О. М.* Створення еталонної бази доказової медицини в морфології: передміхурова залоза // Там само. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 74–75, 79–83.
6. *Дегтярьова Л. В.* Пептична виразка дванадцятипалої кишки в осіб, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС: структурні прояви патоморфозу, особливості морфогенезу, прогностичні аспекти: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 2003. – 36 с.
7. *Доленко Н.* Пятнадцать лет отчаяния и надежд // Мед. вестн. – 2001. – № 6. – С. 10–15.
8. *Ковальчук М. Г., Филипченко Л. Л.* Патология внутренних органов у горнорабочих по данным ультразвукового исследования (УЗИ) // Довкілля та здоров'я. – 2006. – № 2. – С. 43–45.
9. *Николенко В. Ю., Валуцина В. М., Масюк С. А.* Роль патологии нервной системы в развитии нарушений репродуктивной функции у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // История Сабуровой дачи. Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии: Сб. науч. работ Укр. НИИ клин. и эксперим. неврологии и психиатрии и Харьк. город. клин. психиатр. больницы № 15 (Сабуровой дачи) / Под общ. ред. И. И. Кутько, П. Т. Петрюка: В 3 т. – Харьков, 1996. – Т. 3. – С. 431–432.
10. *Ребров Б. О., Смирнов В. М.* Роль інтерлейкінів 6 та 10 у розвитку змін водно-сольового обміну у шахтарів // Урологія. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 59–62.
11. *Смірнов В. М.* Діагностика та лікування хронічної хвороби нирок у гірників з хронічним необструктивним бронхітом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Луганськ, 2005. – 24 с.
12. *Терещенко В. П., Дегтярьова Л. В., Гичка С. Г.* та ін. Морфологічні методи, інформативні щодо розпізнавання патології міокарда: Метод. рекомендації. – К., 2005. – 31 с.
13. *Хорошилова Л. С., Табакаева Л. М., Харин Д. В.* О профессиональной заболеваемости работников угольной отрасли промышленности Кузбасса // Безопасность труда в промышленности. – 2008. – № 10. – С. 113–121.
14. *Galli S. J.* New concepts about mast cell // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328, N 3. – P. 257–256.
15. *Girschik J., Glass D., Ambrosini G. L., Fritschi L.* Could mining be protective against prostate cancer? A study and literature review // Occup. Environ. Med. – 2010. – Vol. 67, N 6. – P. 365–374.
16. *Williams R. R., Stegens N. L., Goldsmith J. R.* Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview // J. Natl. Cancer Inst. – 1977. – Vol. 59, N 4. – P. 1147–1185.

ПРОБЛЕМЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЧЕРНОБЫЛЬСКОГО ФАКТОРА НА ПРЕДСТАТЕЛЬНУЮ ЖЕЛЕЗУ ШАХТЁРОВ ДОНБАССА, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ЛИКВИДАТОРАМИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Ю. В. Данилов, К. В. Мотков, Т. И. Шевченко (Донецк)

Проблема диагностики воздействия чернобыльского фактора на разные органы и системы ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС остаётся актуальной. Однако морбидный фон, развитие которого обусловливают неблагоприятные условия работы в подземных угольных шахтах, не позволяет объективно определить признаки воздействия чернобыльского фактора. Не решают проблемы и установленные нами на основании качественного и количественного гистологического и иммуногистохимического исследования закономерности морфогенеза изменений предстательной железы (ПЗ) у шахтёров-угольщиков Донбасса, не участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, по сравнению с ликвидаторами. Это обусловливает необходимость разработки и практического использования математической модели морфогенеза такой сложной биологической системы, как ПЗ.

Ключевые слова: предстательная железа, шахтёры, ликвидаторы, чернобыльский фактор, морфологическая верификация.

MORPHOLOGICAL VERIFICATION PROBLEMS OF CHERNOBYL FACTOR INFLUENCE ON THE PROSTATE OF COALMINERS OF DONBAS-LIQUIDATORS CHERNOBYL ACCIDENT

Yu. V. Danilov[1], K. V. Motkov[2], T. I. Shevchenko[1] (Donetsk, Ukraine)

[1]M. Gorky National Medical University;
[2]SI "Institute of Urgent and Restorative Surgery, named after V. K. Gusak NAMS" (Donetsk)

Problem of a diagnostic of Chernobyl factor influences on different organs and systems of Chernobyl accident liquidators are remain actually until now. Though morbidly background which development at unfavorable work conditions in underground coalminers prevents from objective identification features of Chernobyl factor influences. The qualitative and quantitative histological and immunohistochemical law of morphogenesis changes in prostate of Donbas's coalminer – non-liquidators Chernobyl accident in comparison with the group of Donbas's coalminers-liquidators Chernobyl accident which we were stationed non determined problem. This reason stipulates to development and practical use of mathematical model of morphogenesis of a prostatic gland changes.

Key words: prostate, coalminers, liquidators, Chernobyl factor, morphological verification.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 618.3:612.397]+008.9 Надійшла 25.02.2013

К. В. ТАРАСЕНКО[1], Т. В. МАМОНТОВА[2] (Полтава)

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРОАТЕРОГЕННИХ ЗМІН У ВАГІТНИХ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ
(огляд літератури і власні дані)

[1]Кафедра акушерства і гінекології Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики; [2] Українська медична стоматологічна академія <kons-tarasenko@yandex.ru>

Вивчали рівень інсуліну, високочутливого С-реактивного білка (СРБ) та показники ліпідного обміну (вміст тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів

© К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова, 2013

низької та дуже низької щільності) у жінок із супутнім ожирінням у другому триместрі вагітності. Зміни ліпідного профілю у вагітних із супутнім ожирінням свідчать про розвиток гіперліпопротеїнемії IV типу. Рівні інсуліну і СРБ в сироватці крові вагітних з ожирінням на 92,1 та 62,5 % відповідно були вищими порівняно з контролем. На основі даних літератури і власних досліджень ми дійшли висновку про те, що поєднання метаболічних змін (інсулінорезистентність, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, системне запалення) у вагітних з ожирінням спричинює розвиток проатерогенних змін.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, дисліпідемія, системне запалення, проатерогенні зміни, С-реактивний білок, інсулін.

Ожиріння – значно поширене хронічне захворювання серед населення, яке є важливим чинником ризику розвитку перинатальної та материнської захворюваності [29]. Перебіг вагітності у жінок із супутнім ожирінням різного генезу в 96,5 % випадків супроводжується акушерськими ускладненнями [33]. Ожиріння у 90 % хворих пов'язане з переїданням або порушенням режиму харчування [8]. У відповідь на енергетичний дисбаланс при ожирінні виникає інсулінорезистентність (ІР) – зниження чутливості тканин до біологічних ефектів інсуліну. Слід зазначити, що вагітність супроводжується фізіологічною ІР [4, 9]. Компенсаторною реакцією організму на ІР є розвиток гіперінсулінемії [45]. На фоні ІР послаблюється антиліполітичний вплив інсуліну, зменшується швидкість β-окислення жирних кислот, підвищується вміст вільних жирних кислот в крові, виникає дисліпідемія.

Обґрунтовано положення про те, що гіпертригліцеридемія є чинником, що ініціює розвиток системних порушень проатерогенного характеру [2]. Гіпертригліцеридемія як найбільш відповідальний механізм розвитку атерогенних змін в судинах [12, 35] є незалежним від вмісту загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності чинником атерогенезу [1, 2].

Крім класичних критеріїв ІР (індекси HOMA-IR та CARO), інформативним біомаркером ІР у вагітних з ожирінням є гіпертригліцеридемія [7].

Мета дослідження – оцінити проатерогенні зміни у вагітних із супутнім ожирінням та з'ясувати можливі механізми їх розвитку.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 73 жінки в ІІ триместрі вагітності віком від 18 до 36 років. Всі жінки були на обліку в жіночій консультації міського клінічного пологового будинку Полтави. Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії. Вагітні дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Виділено дві групи обстежених – основна і контрольна. Критерієм відбору до груп був індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за методом Н.С. Луценко [17]. Основну групу становили 45 вагітних із супутнім ожирінням різного ступеня тяжкості; контрольну групу – 28 вагітних з нормальною масою тіла. Зразки крові брали вранці натще з ліктьової вени.

При біохімічному дослідженні ферментативним методом визначали вміст в сироватці крові ЗХС, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням набору реактивів (Human, Німеччина); рівень ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) – шляхом ділення показника вмісту ТГ на 2,2. Концентрацію ХС ЛПНЩ (ммоль/л) розраховували за формулою: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ХС ЛПДНЩ) [3]. Рівень інсуліну та високочутливого С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові досліджували імуноферментним методом тест-системами відповідно до інструкції виробника (DRG, США).

Обробка даних проведена з використанням програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) непараметричними методами за *U*-критерієм Манна – Уїтні та кореляційним аналізом Кендала.

Результати та їх обговорення. Отримані результати показали, що в групі вагітних із супутнім ожирінням вміст ТГ та їх транспортної форми ЛПДНЩ достовірно вищий порівняно з контрольною ($P < 0,001$). При порівнянні вмісту

ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ в крові досліджуваних груп вагітних не виявлено достовірної різниці (таблиця). Характер змін зазначених показників свідчить про гіперліпопротеїнемію IV типу у вагітних із супутнім ожирінням, яка частіше зумовлена підвищеним вмістом ліпідів у харчовому раціоні або надмірним синтезом ТГ з легкозасвоюваних вуглеводів. Розвиток гіперліпідемії переважно IV типу у вагітних із супутнім ожирінням відмічали також інші автори [28].

Показники метаболічних змін у сироватці крові вагітних із супутнім ожирінням ($M \pm m$)

Показник	Вагітні з ожирінням (n = 45)	Вагітні з нормальною масою тіла (n = 28)	P
Інсулін, мкОД/мл	16,33 ± 13,44	8,50 ± 8,02	= 0,003
Тригліцериди, ммоль/л	1,48 ± 0,62	0,99 ± 0,52	< 0,001
Загальний холестерин, ммоль/л	5,27 ± 1,02	4,97 ± 0,89	= 0,2
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,67 ± 0,28	0,43 ± 0,17	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,91 ± 0,94	2,89 ± 0,81	= 0,917
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,67 ± 0,29	1,65 ± 0,25	= 0,742
СРБ, мг/мл	11,24 ± 2,41	6,92 ± 3,26	< 0,001

Зміни вмісту інсуліну в сироватці крові свідчать про розвиток компенсаторної гіперінсулінемії у вагітних із супутнім ожирінням: рівень гормону на 92,1 % вищий від показника контрольної групи (P = 0,003) (див. таблицю).

Враховуючи вищенаведені дані, для оцінки впливу дисліпідемії на чутливість клітин до інсуліну ми досліджували співвідношення вмісту ЛПДНЩ до рівня ЛПВЩ, виражене у відсотках, згідно з формулою: ЛПДНЩ / ЛПВЩ × 100. Виявлено вищі його значення у вагітних із супутнім ожирінням порівняно з контрольною групою – (41,07 ± 2,81) % та (26,94 ± 2,32) % відповідно (P = 0,0001), що свідчить про зниження чутливості клітин до інсуліну, тобто розвиток ІР.

У дослідженнях *in vitro* показано, що ЛПДНЩ та ЛПВЩ по-різному впливають на секрецію інсуліну й утилізацію глюкози клітинами: ЛПДНЩ інгібують продукування інсуліну, а ЛПВЩ, навпаки, стимулюють синтез інсуліну і метаболізм глюкози [25].

Відомо, що абдомінальне ожиріння в першому триместрі є предиктором інтолерантності глюкози в пізні терміни вагітності [43]. При аналізі дисліпідемії у вагітних із супутнім ожирінням необхідно враховувати не тільки роль ІР у її розвитку, але й особливості транспорту метаболітів з крові матері у кровоносне русло плода. На відміну від глюкози, яка вільно проникає в організм плода, жирні кислоти, що циркулюють в крові матері, не проникають до плода [18].

Вільні жирні кислоти в обміні ліпідів відіграють таку саму роль, як і глюкоза, в обміні вуглеводів, тобто швидко метаболізуються (період їх напіврозпаду становить близько 2 хв) [15]. За даними В. В. Амброскіної та співавт. [2], через 4 год після помірного ліпідного навантаження (0,6 г вершкового масла/кг маси тіла людини) вміст вільних жирних кислот у сироватці крові підвищився на 81 %, тоді як рівень ТГ – на 16,4 %, ЛПДНЩ – на 18,4 %. Такий характер змін показників ліпідного обміну, імовірно, відображає гальмування β-окислення жирних кислот на фоні ІР. Зменшення утилізації та вмісту глюкози в клітинах при ІР спричинює збільшення її витрат на синтез ТГ. Можливо, даний механізм зумовлює підвищення вмісту вільних жирних кислот в крові, накопичення ТГ в гепатоцитах і розвиток характерної для ожиріння ліпотоксичності [20]. Відомо, що вільні жирні кислоти володіють детергентною дією, виступають в ролі роз'єднувачів тканинного дихання та окисного фосфорилювання в мітохондріях, а це знижує енергоутворення і підвищує активність вільнорадикального окислення.

Патогенетично поєднаною з ІР є неалкогольна жирова хвороба печінки [24, 39, 40]. Ожиріння як незалежний фактор ризику розвитку стеатозу має місце майже у всіх хворих [6]. Стеатоз є невід'ємним компонентом метаболічного син-

дрому (МС) [5, 21]. Ініціальним механізмом розвитку стеатозу печінки вважають ІР («перший поштовх») та оксидативний стрес («другий поштовх»), що зумовлює відому послідовність патологічних змін в печінці при ожирінні й МС: стеатоз → стеатогепатит → цироз → карцинома [19].

Ініційована ІР дисліпідемія та інші механізми, які асоціюються з ожирінням, викликають ушкодження ендотелію й порушення його метаболічної функції внаслідок гальмівного впливу на експресію і активність гена ендотеліальної NO-синтази, що є початком розвитку атеросклерозу [38]. Ендотеліальна дисфункція як інтегральна частина атеросклеротичного процесу, є патогенетичною основою серцево-судинних захворювань [22]. Порушення фізіологічного балансу в системі вазорегуляції між вазодилататорним і вазоконстрикторним впливом зумовлює неадекватне кровопостачання тканин й органів. Глюкозо- та ліпотоксичність унаслідок активізації вільнорадикального окислення також є одним з важливих чинників розвитку ендотеліальної дисфункції [34].

Системне запалення вважають основним фактором, який ініціює розвиток атеросклерозу [41]. Ожиріння асоціюється з макрофагальною інфільтрацією жирової тканини [37, 48, 49], що супроводжується підвищеним продукуванням фагоцитами активних форм кисню (АФК). Викликане АФК накопичення денатурованих макромолекул є першим етапом запальної реакції [34, 49]. Макрофаги відновлюють «чистоту міжклітинного середовища» [34]. Макрофагальна інфільтрація жирової тканини відіграє саногенну функцію. Фагоцити для деградації неінфекційних об'єктів реалізують ті самі механізми, які використовують для бактерицидної дії [26]. Важливу роль в механізмі атерогенезу відіграє продукування жировими клітинами адипо- та цитокінів. Нами раніше наведено результати досліджень про підвищення вмісту лептину та розвиток лептинорезистентності у вагітних із супутнім ожирінням [32]. В дослідженнях М. М. Корди та співавт. [14] показано, що тривала експозиція ендотеліальних клітин до лептину призводить до значного зниження продукування оксиду азоту (NO) при одночасному підвищенні утворення супероксид-аніону (O^{-2}) та пероксинітриту ($ONOO^{-}$). Цитокіни вважають головною рушійною силою системного запалення [36]. Дисбаланс цитокінів з переважанням сполук прозапальної дії – туморнекротичного фактора-альфа (ТНФ-α) та інтерлейкіну-1β розглядають як тригерний механізм розвитку системного запалення [36, 44]. ТНФ-α виявляє виражений гальмівний вплив на чутливість тканин до інсуліну через ядерний фактор транскрипції NF-kB (nuclear factor kappa B), що виконує роль універсального молекулярного посередника у розвитку запальної відповіді та інших проявів МС (ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія) [10, 41]. Доведено, що у пацієнтів з ожирінням III ступеня відмічається зворотна кореляція між секрецією ТНФ-α і транспортом глюкози в адипоцити підшкірної жирової тканини незалежно від їх об'єму ($r = -0,58$; $P < 0,001$) [43].

Таким чином, адипоцити жирової тканини беруть активну участь у розвитку проатерогенних змін при ожирінні.

«Золотим маркером» діагностики запальної відповіді організму є рівень СРБ в крові, який використовують для оцінки ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Одержані нами дані свідчать, що у вагітних із супутнім ожирінням концентрація СРБ в сироватці крові на 62,5 % вища порівняно з контрольною групою вагітних – (11,23 ± 2,41) мг/л та (6,92 ± 3,26) мг/л відповідно ($P = 0,0001$).

Показано, що рівень СРБ позитивно корелює з показниками атерогенезу (ЗХС, ЛПНЩ) [12, 35]. Синтез СРБ в гепатоцитах, як й інших гострофазних білків, ініціюють нейтрофільні гранулоцити, моноцити і макрофаги. Макрофагальна інфільтрація жирової тканини при ожирінні спричинює загибель адипоцитів та розвиток системного запалення [27, 37]. Синдром системного запалення робить значний внесок в патогенез ряду ускладнень вагітності [16, 30]. Існує зв'язок між вмістом цитокінів та СРБ у крові вагітних із супутнім ожирінням і ризиком порушень гестації [13, 30, 47]. Нами встановлено, що рівень окислювально-модифікованих білків (ОМБ) – інтегрального показника вільнорадикального

окислення у вагітних із супутнім ожирінням і нормальною масою тіла різний. У вагітних з ожирінням достовірно збільшена концентрація ОМБ в крові, що супроводжується більшою частотою ускладнень вагітності і пологів порівняно з контрольною групою [31]. Ці дані свідчать про можливу модифікацію білків продуктами вільнорадикального окислення, здатних ініціювати аутоімунні реакції.

Висновки. Патогенетичні механізми запальних змін при ожирінні узгоджуються із сучасною аутоімунною теорією атерогенезу, згідно з якою атеросклероз є хронічним імунним запаленням, ініційованим модифікованими апопротеїнами В-100 у складі ЛПНЩ [11, 23]. Отже, є підстави розглядати сукупність метаболічних розладів (інсулінорезистентність, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, системне запалення) та їх наслідки у вагітних із супутнім ожирінням як проатерогенні зміни.

Список літератури

1. *Агеева В. В., Красильникова Е. И., Зубина И. М., Шляхто Е. В.* Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных с ожирением // Терапевт. арх. – 2002. – № 10. – С. 12–15.
2. *Амброскіна В. В., Крячок Т. А., Ларіонов О. П.* та ін. Гіпертригліцеридемія як чинник атерогенезу: значимість і механізми дії // Фізіол. журн. – 2008 – Т. 54, № 5. – С. 61–63.
3. *Бабак О. Я., Фадеенко Г. Д., Ярмиш Н. В., Молодан В. І.* Вплив поліморфізму гена рецептора AT1R на ліпідний обмін у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з інсулінорезистентністю // Укр. терапевт. журн. – 2011. – № 3. – С. 67–71.
4. *Балаболкин М. И., Клебанов Е. М.* Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 // Терапевт. арх. – 2003. – № 1. – С. 72–77.
5. *Боднар П. М., Михальчишин Г. П., Кобиляк Н. М.* Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування // Ендокринологія. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 94–101.
6. *Буеверов А. О.* Многоликий стеатогепатит // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 3. – С. 3–9.
7. *Деклараційний* патент на корисну модель 66499 МПК A61B 5/145 (2006.01). Спосіб визначення біомаркера інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко, А. М. Громова; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – u 2011 06700; Опубл. 10.01.12. Бюл. № 1.
8. *Диндар О. А.* Особливості репродуктивного анамнезу у жінок з метаболічним синдромом // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 97–101.
9. *Жук С. І., Ошовський В. І.* Ефективність профілактичної інтервенції у жінок з інсулінорезистентністю на ранніх термінах вагітності: результати клінічного дослідження // Здоровье женщины. – 2008. – Вип. 33, № 1. – С. 82–88.
10. *Кайдашев І. П.* Активація NF-kB при метаболічному синдромі // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93–101.
11. *Климов А. Н., Нагорнев В. А., Денисенко А. Д., Константинов В. О.* Аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза и новые пути его лечения // Вестн. РАМН. – 2003. – № 12. – С. 29–34.
12. *Ковальова О. М., Кравчун П. Г., Дем'янець С. Р.* Роль С-реактивного білка у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин (огляд літератури) // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 35–49.
13. *Коломійцева А. Г., Лизин М. А., Степанко С. Л.* Особливості показників гормонів та цитокінів при гестаційному ожирінні вагітних жінок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 76–79.
14. *Корда М. М., Ярошенко Т. Я., Самброська С. М., Корда І. В.* Вплив лептину на утворення NO, O_2 і ONOO в ендотеліальних клітинах // Мед. хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 13–17.
15. *Лейтес С. М., Лаптева Н. Н.* Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Медицина, 1967. – 424 с.
16. *Ломова Н. А., Орджонекидзе Н. В., Ванько Л. В.* Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23–27.
17. *Луценко Н. С.* Беременность и роды у женщин с ожирением. – К.: Здоровья, 1986. – 112 с.
18. *Мазовецкий А. Г., Великов В. К.* Сахарний диабет. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
19. *Махов В., Галеева М.* Жировая болезнь печени: клиническое значение // Врач. – 2011. – № 10. – С. 14–19.
20. *Махов В. М.* Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – С. 22–28.

21. *Мельниченко Г. А., Елисеева А. Ю., Маевская М. В.* Распространённость неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и её взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистих заболеваний и сахарного диабета типа 2 // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 45–52.
22. *Мойбенко О. О., Сагач В. Ф., Ткаченко М. М.* та ін. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 1. – С.11–30.
23. *Нагорнев В. А., Мальцева С. В.* Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза // Арх. патологии. – 2005. – № 5. – С. 6–15.
24. *Никитин И. Г.* Скрининговая программа по выявлению распространённости неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Рос. мед. вестн. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 41–46.
25. *Панин Л. Е., Потеряева О. Н., Русских Г. С.* Влияние плазменных липопротеинов на секрецию инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы // Бюл. Сиб. отд. РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 28–32.
26. *Панченко Л. Ф., Герасимов А. М., Антоненко Г. Д.* Роль пероксидов в патологии клетки. – М.: Медицина, 1981. – 200 с.
27. *Пащенко В. Н.* Диагностическая роль С-реактивного белка в современной клинической практике (обзор) // Биол. терапия. – 2010. – № 1. – С. 10–14.
28. *Побединский Н. М., Чернуха Г. Е., Бурлев А. А., Шингерей М. В.* Особенности липидного состава сыворотки крови у беременных с ожирением // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 6. – С. 22–26.
29. *Стрижова Н. В., Сираканян И. К., Саркисова А. В.* и др. Особеннности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 8. – С. 22–27.
30. *Тарасенко К. В., Громова А. М.* Патогенетичне значення прозапальних цитокінів у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2. – С. 52–55.
31. *Тарасенко К. В.* Окислювальна модифікація протеїнів у вагітних жінок з ожирінням // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2010. – Т. 13, Вип. 52, № 4. – С. 182–184.
32. *Тарасенко К. В.* Особливості обміну ліпідів у вагітних жінок з ожирінням // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2008. – С. 165–167.
33. *Терещенко И. В., Панова Л. Ю.* Течение беременности и родов при ожирении различного генеза // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 23–25.
34. *Титов В. Н.* Биологическая функция стресса, врождённый иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 12. – С. 3–16.
35. *Титов В. Н.* Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Там же. – 2000. – № 1. – С. 3–10.
36. *Черешнев В. А., Гусев Е. Ю.* Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 17–22.
37. *Шварц В. Я.* Воспаление жировой ткани (ч. 4). Ожирение – новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) // Пробл. эндокринологии. – 2011. – № 5. – С. 63–71.
38. *Reusch J. E. B., Drasnin B. B.* Атеросклероз при диабете и инсулинорезистентности // Ліки України. – 2009. – Вип. 131, № 5. – С. 42–46.
39. *Belentani S., Marino M.* Epidemiology and natural history of nonalcoholic liver disease (NAFLD) // Ann. Hepatol. – 2009. – Vol. 8, N 1. – P. 4–8.
40. *Crus M. L., Shaibi C. G., Weigensberg M. I.* et al. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification // Ann. Rev. Nutrition. – 2005. – Vol. 25. – P. 435–468.
41. *Lappas M., Rice G. E.* The role and regulation of the nuclear factor Kappa B signalling pathways in human labour // Placenta. – 2007. – Vol. 28. – P. 543–556.
42. *Libby P.* Inflammation in atherosclerosis // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 868–874.
43. *Löfgren P., Harmelen V., Reynisdottir S.* et. al. Secretion of Tumor Necrosis Factor-α shows a strong relationship to insulin-stimulated glucose transport in human adipose tissue // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 688–692.
44. *Martin A. M., Berger H., Nisenhaum R.* et al. Abdominal visceral adiposity in the first trimester predicts glucose intolerance in later pregnancy // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1302–1310.
45. *Ramsay J. E., Ferrel W. R., Grawford L.* et. al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular and inflammatory pathways // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 4231–4237.
46. *Reaven G. M.* Insulin resistance (compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, N 6. – P. 2399–2403.
47. *Sacks G. P., Lavery S., Trem G.* Material C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation // Human Reproduction. – 2004. – Vol. 19. – P. 1025–1300.

48. *Weisberg S. P., McCann D., Desai M.* et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1796–1808.
49. *Wellen K. E., Hotamisligil G. S.* Obesity – induced inflammatory changes in adipose tissue // Ibid. – 2003. – Vol. 112. – P. 1785–1788.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОАТЕРОГЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова (Полтава)

Изучали уровень инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и показатели липидного обмена (содержание триглицеридов), общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности у женщин с сопутствующим ожирением во втором триместре беременности. Изменения липидного профиля у беременных с ожирением свидетельствуют о развитии гиперлипопротеинемии IV типа. Уровни инсулина и СРБ в сыворотке крови беременных с ожирением на 92,1 и 62,5 % соответственно были выше по сравнению с контролем. На основании данных литературы и собственных исследований сделан вывод о том, что сочетание метаболических нарушений (инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление) у беременных с сопутствующим ожирением способствует развитию проатерогенных изменений

Ключевые слова: беременность, ожирение, дислипидемия, системное воспаление, проатерогенные изменения, С-реактивный белок, инсулин.

PATHOGENIC MECHANISMS OF PROATHEROGENIC CHANGES IN PREGNANT WOMEN WITH CONCOMITANT OBESITY

K. V. Tarasenko[1], T. V. Mamontova[2] (Poltava, Ukraine)

[1]Research Institute for Genetic and immunological bases of diseases and pharmacogenetics;
[2]Ukrainian medical stomatological academy

The concentration of insulin, high sensitivity C-reactive protein (CRP) and indices of lipid metabolism (concentrations of triacylglycerols, total cholesterol, cholesterol of low density lipoproteins and cholesterol of very low density lipoproteins) in women with concomitant obesity in the second trimester of pregnancy were studied. Changes of the lipid profile in the pregnant women with concomitant obesity indicate development of type IV hyperlipoproteinemia. Concentrations of insulin and CRP in the blood serum of the pregnant women with obesity were respectively 92.1 % and 62.5 % higher than in the control group. On the basis of literature data and our own research it was concluded that the complex of the metabolic changes (insulin resistance, dislipidemia, endothelial dysfunction, systemic inflammation) in pregnant women with obesity promotes development of proatherogenic changes.

Key words: pregnancy, obesity, dislipidemia, systemic inflammation, proatherogenic changes, C-reactive protein, insulin.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.24–007.272–036.12–07.001.5 Надійшла 14.12.2012

Ю. І. ФЕЩЕНКО, Л. О. ЯШИНА, С. Г. ОПІМАХ (Київ)

АНАЛІЗ ГАЗОВОГО СКЛАДУ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ГАЗООБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» <sveta_infodoc@ukr.net>

Обстежено 165 осіб (100 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень – ХОЗЛ, 30 хворих на бронхіальну астму – БА, а також 35 здорових). Вивчали можливості діа-

© Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, С. Г. Опімах, 2013

гностики порушень газообміну у хворих на ХОЗЛ за допомогою капнометрії. За даними капнометрії можна оцінити такі порушення вентиляції легень та газообміну у хворих на ХОЗЛ III і IV стадій: зниження продукування вуглекислого газу та порушення його виведення з організму; зниження поглинання кисню; підвищений об'єм хвилинної вентиляції легень в спокої; тахіпное й скорочення загальної тривалості дихального циклу; збільшення об'єму «мертвого» простору і його високу частку в складі дихального об'єму.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, порушення газообміну, капнометрія.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з найважливіших медико-соціальних проблем як в Україні, так і в світі. Її актуальність зумовлена високими показниками поширення, інвалідизації, смертності та постійно зростаючими економічними витратами. Проблеми ХОЗЛ полягають в недостатній увазі до питань профілактики, несвоєчасній діагностиці і відсутності адекватного лікування [4, 5]. Патологічні зміни при ХОЗЛ відбуваються в чотирьох структурах легень: центральних дихальних шляхах, периферичних дихальних шляхах, паренхімі легень, судинах легень, які в різних варіантах спостерігаються у кожного хворого [18]. Ці різні патогенетичні механізми призводять до патофізіологічних порушень: гіперсекреції слизу, мукоциліарної дисфункції, обструкції дихальних шляхів, гіперінфляції легень, порушення газообміну, легеневої гіпертензії та системних ефектів.

Дихання забезпечує газообмін кисню (O_2) та вуглекислого газу (CO_2) між навколишнім середовищем і організмом залежно від його метаболічних потреб [3]. Однією з умов підтримання нормальної концентрації газів артеріальної крові є оптимальне співвідношення альвеолярної вентиляції (*V*a) до кровообігу (*Q*). ХОЗЛ асоціюється із значним *V*a/*Q* дисбалансом, при якому майже третина легеневого кровотоку проходить через альвеоли з дуже низькою вентиляцією і незначно впливає на вимивання CO_2. Встановлено, що в такій ситуації на 33 % легеневого кровотоку припадає приблизно 10 % тотальної альвеолярної вентиляції, Va/Q знижується і формується гіпоксемія та гіперкапнія. Якщо в основі порушення газообміну лежать не зміни *V*a/Q, а альвеолярна гіповентиляція, відбувається зниження PaO_2 та збільшення $PaCO_2$ приблизно в рівних величинах. У деяких хворих на ХОЗЛ виявлено знижену вентиляційну відповідь на CO_2. Цей феномен отримав назву адаптивної гіперкапнії та є станом, при якому дихальний центр потребує більш високого $PaCO_2$ з метою зниження роботи дихання, внаслідок чого у хворих формується високий рівень $PaCO_2$. Порівняно з хворими з нормокапнією, у хворих з гіперкапнією нижчий PaO_2, вищий рівень гемоглобіну, має місце поліцитемія, набряки. Гіперкапнія має прогностичне значення – при збільшенні $PaCO_2$ на 5 мм рт. ст. або вище протягом року відмічається несприятливий прогноз щодо тривалості життя хворого [6].

Гіперкапнія – підвищення парціального тиску CO_2 в крові і тканинах, що часто має місце у хворих з тяжкою легеневою патологією, найчастіше гіперкапнія зустрічається при тяжкому перебігу ХОЗЛ. Гіперкапнія може виникати як наслідок кисневої терапії ХОЗЛ, тому контроль за обміном CO_2 дуже важливий при проведенні оксигенотерапії. Визначення вмісту CO_2 в крові також необхідне для призначення неінвазивної допоміжної вентиляції легень, що показана хворим з гіперкапнією [8, 13].

«Золотим стандартом» діагностики гіперкапнії є визначення рівня CO_2 в артеріальній крові, однак взяття її для аналізу болісне, складне, утруднене у хворих з поганим судинним доступом. Кров – жива тканина, в якій від моменту забору і до проведення аналізу триває клітинний метаболізм, що змінює результати аналізу, – поглинається кисень, продукується CO_2, тоді як контакт з повітрям знижує вміст CO_2 у зразках і тому аналіз газів крові необхідно проводити негайно. Проведення аналізу газів крові дороговартісний і потребує витратних матеріалів [10,

12, 16]. Саме тому нас зацікавила можливість неінвазивного визначення показників газообміну у хворих на ХОЗЛ за допомогою капнометрії.

Капнометрія – вимірювання і цифрове відображення концентрації або парціального тиску вуглекислого газу (CO_2) в повітрі, що вдихає або видихає пацієнт під час дихального циклу. Капнометр – прилад, що вимірює і відображає концентрацію CO_2 [9]. Розробка нового діагностичного методу має на меті забезпечити певні переваги над застосовуваними методами. Зокрема, більш рання, простіша для хворого економна діагностика, сприяння покращанню результатів лікування. Переваги капнометрії [19]:

– не має протипоказань;
– неінвазивне виконання;
– отримання результатів в режимі реального часу;
– не потребує витратних матеріалів;
– не потребує від пацієнта виконання складних маневрів;
– візуалізація графічних трендів;
– можна застосовувати під час сну.

Щодо пульмонологічної практики, взагалі, та при веденні хворих на ХОЗЛ, зокрема, можливості капнометрії недостатньо з'ясовані. В доступній літературі немає даних про застосування капнометрії при ХОЗЛ та про результати капнометрії залежно від ступеня його тяжкості. Нині в Україні методику капнометрії взагалі не застосовують в пульмонології.

Мета дослідження – покращити діагностику порушення газообміну у хворих на ХОЗЛ за методикою капнометрії. Для досягнення мети вирішували такі **завдання**:

– отримання та інтерпретація результатів аналізу газового складу видихуваного повітря пацієнта;
– порівняння результатів аналізу газового складу видихуваного повітря у здорових, хворих на бронхіальну астму (БА) та з різним ступенем тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Матеріали і методи. Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету України. Дослідження було узгоджено з локальним Комітетом з медичної етики НІФП НАМН, учасників ознайомлено з протоколом дослідження та вони підписали форму інформованої згоди на участь в ньому.

Капнометрію проводили на комплекті для дослідження кардіореспіраторної системи «Oxycon Pro» фірми «Cardinal Health» (Німеччина). Прилад дає можливість провести не тільки капнометрію, а й газоаналіз з обміну кисню, тому оцінювали такі показники:

– продукування вуглекислого газу, мл за 1 хв ($V'CO_2$, ml/min),
– поглинання кисню, мл за 1 хв ($V'O_2$, ml/min),
– парціальний тиск вуглекислого газу наприкінці видиху у видихуваному повітрі, кПа ($PETCO_2$, kPa),
– парціальний тиск вуглекислого газу протягом видиху у видихуваному повітрі, кПа ($PECO_2$, kPa),
– фракційну концентрацію вуглекислого газу наприкінці видиху у видихуваному повітрі, % ($FETCO_2$, %),
– фракційну концентрацію вуглекислого газу протягом видиху у видихуваному повітрі, % ($FECO_2$, %),
– парціальний тиск кисню наприкінці видиху у видихуваному повітрі, кПа ($PETO_2$, kPa);
– парціальний тиск кисню протягом видиху у видихуваному повітрі, кПа (PEO_2, kPa),
– фракційну концентрацію кисню наприкінці видиху у видихуваному повітрі, % ($FETO_2$, %),
– фракційну концентрацію кисню протягом видиху у видихуваному повітрі, % (FEO_2, %),
– сатурацію кисню, % (SpO_2, %).

Крім газового складу повітря, капнометрія дозволяє обчислити такі параметри:
- об'єм вентиляції, л/хв (V′E, l/min);
- частоту дихання, абс. од. за 1 хв (BF, per min);
- об'єм «мертвого» простору (частинка повітря, що не бере участі в газообміні), мл (Vde, ml);
- частку «мертвого» простору дихального об'єму, % (Vde%VT);
- час вдиху, с (tin);
- час видиху, с (tex).

До початку обстеження хворому ретельно роз'яснювали суть процедури. Капнометрію проводять в положенні сидячи, пацієнт дихає атмосферним повітрям протягом 5 хв через загубник з носовою кліпсою для того, щоб весь потік повітря, що вдихається або видихається, проходив через аналізатор. Після цього протягом 3 хв записуються дані капнометрії [11]. Капнометр відображає середню величину концентрації або парціального тиску CO_2 з кожних чотирьох послідовних дихальних циклів [7].

Згідно з газовими законами фізики, парціальний тиск газу пропорційний його концентрації в повітрі. Фракційний вміст газу показує, який процент загального об'єму газової суміші припадає на частку даного газу. Парціальний тиск газу в повітрі, що видихує людина, дорівнює його фракційній концентрації, помноженій на різницю атмосферного тиску (760 мм рт. ст. на рівні моря) і парціального тиску насиченого водяною парою при температурі тіла (47 мм рт. ст. при 37 °С).

Згідно з раніше опублікованими даними [1], капнометрія є точною методикою. Точність забезпечується калібруванням приладу стандартною газовою сумішшю, що надається виробником. Капнометрія характеризується стабільним коефіцієнтом варіації при оцінці повторюваності результатів методики та демонструє високу відтворюваність результатів, що дозволяє застосовувати цей діагностичний метод у клінічній практиці.

Накопичення даних та їх математичну обробку проводили за ліцензійними програмними продуктами, що входять до пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистичну обробку виконували за математичними і статистичними можливостями MS Excel, а також додатковими статистичними функціями, розробленими С. Н. Лапач та співавт. [2]. Параметри, що вивчали в роботі, наведені у вигляді середньої величини (M) та похибки середньої величини (m) за формулою ($M \pm m$) з подальшим порівнянням результатів з використанням непараметричного U-критерію Манна – Уїтні (отримані дані не підпорядковуються закону нормального розподілу) та визначенням рівня достовірності (P).

Кореляційний аналіз проводили за методом непараметричної кореляції Спірмена з наступною перевіркою достовірності результату за критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. В дослідженні взяли участь 165 осіб (104 чоловіки та 61 жінка) віком від 24 до 84 років, середній вік – (57 ± 1) років, серед них 100 хворих на ХОЗЛ, 30 хворих на БА, а також 35 здорових.

При встановленні діагнозу ХОЗЛ, БА та відборі хворих за стадіями ХОЗЛ враховували критерії наказу МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"» № 128 від 19.03.2007 р. Хворих на ХОЗЛ розподілено на три групи залежно від ступеня тяжкості захворювання. Всього виділено п'ять груп спостереження: I група – хворі на БА; II – хворі на ХОЗЛ II стадії; III – хворі на ХОЗЛ III стадії; IV – хворі на ХОЗЛ IV стадії; V – здорові.

До I групи ввійшло 30 хворих (11 чоловіків та 19 жінок), середній вік – (57,3 ± 2,3) року, середній об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду – $ОФВ_1$ (72,3 ± 1,8) %. До II групи – 30 хворих (23 чоловіки та 7 жінок), середній вік – (57,5 ± 2,1) року, середній $ОФВ_1$ – (64,3 ± 1,5) %. До III групи – 45 хворих (30 чоловіків та 15 жінок), середній вік – (59,0 ± 1,8) року, середній $ОФВ_1$ – (41,0 ± 0,8) %.

До IV групи – 25 хворих (21 чоловік та 4 жінки), середній вік – (65,6 ± 1,8) року, середній $ОФВ_1$ – (26,4 ± 0,6) %. До V групи – 35 осіб (19 чоловіків та 16 жінок), середній вік – (48,0 ± 2,4) року, середній $ОФВ_1$ – (99,1 ± 1,5) %.

Розподіл хворих за статтю та віком наведено в табл. 1.

Таблиця 1. **Розподіл хворих у групах за статтю та віком** ($M \pm m$)

Показник	Група				
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 45)	IV (n = 25)	V (n = 35)
Середній вік, роки	57,3 ± 2,3	57,5 ± 2,1	59,0 ± 1,8	65,6 ± 1,8[#]	48,0 ± 2,4[*]
Чоловіки, абс. од.	11	23	30	21	19
%	36,7 ± 8,8	76,7 ± 7,7	66,7 ± 7,0	84,0 ± 7,3	54,3 ± 8,4
Жінки, абс. од.	19	7	15	4	16
%	63,3 ± 8,8[&]	23,3 ± 7,7	33,3 ± 7,0	16,0 ± 7,3[$]	45,7 ± 8,4

[#] Статистично достовірна різниця показників між хворими на ХОЗЛ IV стадії та хворими на БА і ХОЗЛ II та III стадії, $P < 0,05$.
[*] Статистично достовірна різниця показників між здоровими та хворими на БА і ХОЗЛ незалежно від стадії, $P < 0,05$.
[&] Статистично достовірна різниця показників між хворими на БА і ХОЗЛ незалежно від стадії, $P < 0,05$.
[$] Статистично достовірна різниця показників між здоровими та хворими на ХОЗЛ IV стадії, $P < 0,05$.

З табл. 1 видно, що групи нерівномірно розподілені за віком і статтю. Найстаршими були хворі на ХОЗЛ, з підвищенням ступеня тяжкості захворювання їх вік збільшувався. Крім того, в групах хворих на ХОЗЛ кількість чоловіків була більшою, ніж жінок, статистично достовірно щодо хворих на БА та здорових. Виявлені вікові та статеві відмінності відповідають загальновизнаним положенням про те, що ХОЗЛ частіше зустрічається серед чоловіків та осіб старше 40 років [17].

Всім учасникам дослідження проведено газовий аналіз повітря, що видихується (капнометрія та аналіз вмісту кисню). Реєстрували середні показники газоаналізу протягом всього видиху та окремо наприкінці його, тому що порція повітря наприкінці видиху дозволяє оцінити склад альвеолярного повітря, який в ідеальних легенях повинен відповідати газовому складу артеріальної крові [14].

Середній $РЕСО_2$ у 165 обстежених становив (3,00 ± 0,04) кПа в межах коливань від 1,6 до 5,2 кПа, а мінімальне та максимальне значення $РЕСО_2$ різнилося у 3,25 раза. Найнижчі показники спостерігали у хворих на ХОЗЛ III і IV стадій – (2,8 ± 0,1) кПа та (2,5 ± 0,1) кПа відповідно, у хворих на ХОЗЛ II стадії не відрізнялися від показників у здорових – (3,3 ± 0,1) кПа в обох групах (табл. 2).

Таблиця 2. **Результати капнометрії в групах обстежених** ($M \pm m$)

Показник	Група				
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 45)	IV (n = 25)	V (n = 35)
$РЕСО_2$, кПа	3,1 ± 0,1	3,3 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,5 ± 0,1	3,3 ± 0,1
$РЕТСО_2$, кПа	4,5 ± 0,1	4,9 ± 0,1	4,5 ± 0,1	4,5 ± 0,2	4,8 ± 0,1
$FECO_2$, %	3,3 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,8 ± 0,1	3,5 ± 0,1
$FETCO_2$, %	4,8 ± 0,1	5,2 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,2	5,1 ± 0,1
$V'CO_2$, мл/хв	299 ± 14	318 ± 15	285 ± 18	264 ± 17	299 ± 12

Примітка. Статистично достовірна різниця показників наведена у табл. 3.

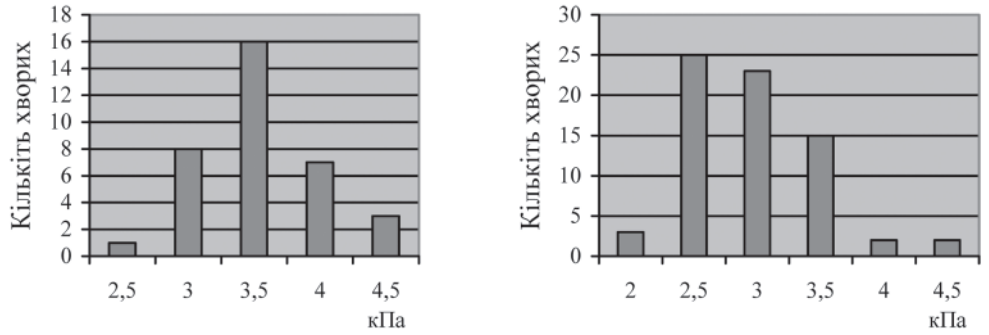
Обчислена за методом U-критерій Манна – Уїтні різниця показників $РЕСО_2$ була статистично достовірною у парах порівняння: хворі на БА – хворі на ХОЗЛ III стадії, хворі на БА – хворі на ХОЗЛ IV стадії, хворі на ХОЗЛ II стадії – хворі на ХОЗЛ III стадії, хворі на ХОЗЛ II стадії – хворі на ХОЗЛ IV стадії, хворі на ХОЗЛ III стадії – хворі на ХОЗЛ IV стадії, здорові – хворі на БА та ХОЗЛ III і IV стадій (табл. 3).

Таблиця 3. **Показники капнометрії, за якими різниця даних між групами статистично достовірна** (метод U-критерій Манна – Уїтні)

Група спостереження/ Показник	Група			
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 45)	IV (n = 25)
II група хворі на ХОЗЛ II стадії (n = 30)	$PETCO_2$* $FETCO_2$*	–	–	–
III група хворі на ХОЗЛ III стадії (n = 45)	$PECO_2$* $FECO_2$*	$PECO_2$& $FECO_2$& $PETCO_2$*	–	–
IV група хворі на ХОЗЛ IV стадії (n = 25)	$PECO_2$& $FECO_2$&	$PECO_2$& $FECO_2$& $V'CO_2$*	$PECO_2$&	–
V група здорові особи (n = 35)	$PECO_2$* $PETCO_2$*	–	$PECO_2$& $FECO_2$&	$PECO_2$& $FECO_2$&

* Статистично достовірна різниця показників ($P < 0,05$).
& Статистично достовірна різниця показників ($P < 0,01$).

Розподіл частот $PECO_2$ у здорових та хворих на ХОЗЛ III і IV стадій зображено на рис. 1 та наведено в табл. 4.



а *б*

Рис. 1. Розподіл частот $PECO_2$:
а – у здорових (n = 35); *б* – у хворих на ХОЗЛ III та IV стадій (n = 70)

Таблиця 4. **Розподіл частот $PECO_2$ у здорових та хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III та IV стадій**

Інтервал $PECO_2$, кПа	Хворі на ХОЗЛ III та IV стадій (n = 70)		Здорові (n = 35)	
	абс. од.	%	абс. од.	%
1,5–2	3	4,3 ± 2,4	0	0,0 ± 10,5
2,1–2,5	25	35,7 ± 5,7	1	2,9 ± 2,8*
2,6–3	23	32,9 ± 5,6	8	22,9 ± 7,1
3,1–3,5	15	21,4 ± 4,9	16	45,7 ± 8,4
3,6–4	2	2,9 ± 2,0	7	20,0 ± 6,8
4,1–4,5	2	2,9 ± 2,0	3	8,6 ± 4,7

* Статистично достовірна різниця показника між хворими на ХОЗЛ III і IV стадій та здоровими ($P < 0,05$).

На рис. 1 та з табл. 4 видно, що у здорових $PECO_2$ найчастіше становить 3,5 кПа і майже не знижується нижче 3 кПа. Разом з тим у хворих із значним порушенням вентиляційної функції легень (ХОЗЛ III та IV стадій) цей показник найчастіше становить 2,5 кПа, а іноді знижується до 2 кПа. Відсоток хворих на ХОЗЛ III та IV стадій, у яких $PECO_2$ становить від 2,1 до 2,5 кПа – (35,7 ± 5,7) %, статистично достовірно перевищує цей показник у здорових – (2,9 ± 2,8) %

($P < 0,05$). Ці результати є підставою для вивчення зв'язку між показниками газового аналізу повітря, що видихує пацієнт, та функцією зовнішнього дихання, а також пошуку інших факторів, які впливають на різницю показників газового аналізу повітря під час видиху серед хворих на ХОЗЛ і здорових.

Результати $PETCO_2$ (норма для цього показника – 4–5,7 кПа [15]) у 165 обстежених коливалися в межах 3,2–7,1 кПа, тобто і найнижчі і найвищі показники виходили за межі нормальних значень. У хворих на БА, ХОЗЛ III та IV стадій цей показник (4,5 кПа в кожній групі) був нижчий за середній – (4,6 ± 0,05) кПа, а у здорових та хворих на ХОЗЛ II стадії – більшим за середній – (4,8 ± 0,1) кПа та (4,9 ± 0,1) кПа відповідно (див. табл. 2).

Обчислена за методом *U*-критерій Манна – Уїтні різниця показників $PETCO_2$ була статистично достовірною у парах порівняння: хворі на БА – хворі на ХОЗЛ II стадії, хворі на ХОЗЛ II стадії – хворі на ХОЗЛ III стадії, здорові – хворі на БА (див. табл. 3).

Згідно з газовими законами фізики, парціальний тиск газу пропорційний його концентрації в повітрі. І дійсно, результати фракційної концентрації вуглекислого газу протягом видиху та наприкінці його ($FECO_2$ та $FETCO_2$ відповідно) мали такі самі особливості, як і парціального тиску (див. табл. 2, 3).

Продукування вуглекислого газу ($V'CO_2$) було найвищим у хворих на ХОЗЛ II стадії – (318 ± 15) мл/хв та найнижчим у хворих на ХОЗЛ IV стадії – (264 ± 17) мл/хв, статистично достовірна різниця між показниками ($P < 0,05$) може свідчити не тільки про істинне зниження його утворення в процесі метаболізму, а й про порушення елімінації CO_2 у хворих з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ.

Середні значення PEO_2 та FEO_2 були найнижчими у здорових та хворих на ХОЗЛ II стадії – (15,7 ± 0,1) кПа і (16,8 ± 0,2) % відповідно в обох групах, найвищими – у хворих на ХОЗЛ III – (16,4 ± 0,1) кПа та (17,6 ± 0,1) % відповідно та IV стадії – (16,5 ± 0,1) кПа, (17,7 ± 0,1) % відповідно. Аналогічний характер мали результати $PETO_2$ та $FETO_2$ (табл. 5).

Таблиця 5. **Показники обміну кисню у групах обстежених** ($M \pm m$)

Показник	Група				
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 45)	IV (n = 25)	V (n = 35)
PEO_2, кПа	15,9 ± 0,1	15,7 ± 0,1	16,4 ± 0,1	16,5 ± 0,1	15,7 ± 0,1
$PETO_2$, кПа	14,1 ± 0,2	13,7 ± 0,2	14,4 ± 0,2	14,1 ± 0,3	13,9 ± 0,2
FEO_2, %	17,1 ± 0,1	16,8 ± 0,2	17,6 ± 0,1	17,7 ± 0,1	16,8 ± 0,1
$FETO_2$, %	15,7 ± 0,1	15,4 ± 0,1	16,2 ± 0,1	16,1 ± 0,2	15,5 ± 0,1
SpO_2, %	97,0 ± 0,4	97,2 ± 0,3	96,5 ± 0,4	93,6 ± 1,0	98,2 ± 0,1
$V'O_2$, мл/хв	329 ± 16	364 ± 14	291 ± 17	290 ± 18	338 ± 15

Примітка. Статистично достовірна різниця показників наведена у табл. 6.

Насичення крові киснем було найнижчим у хворих на ХОЗЛ III – (96,5 ± 0,4) % та IV – (93,6 ± 1,0) % стадії, при цьому для IV стадії ХОЗЛ різниця була статистично достовірною порівняно із здоровими, хворими на БА та ХОЗЛ II та III стадій, $P < 0,01$ (табл. 6). В табл. 6 також наведено інші пари порівнянь, в яких різниця показників обміну кисню статистично достовірна. Поглинання кисню ($V'O_2$) було найвищим у хворих на ХОЗЛ II стадії – (364 ± 14) мл/хв і найнижчим при ХОЗЛ III – (291 ± 17) мл/хв та IV – (290 ± 18) мл/хв стадії, що об'єктивно характеризує порушення постачання організму киснем у хворих з тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ.

Між показниками обміну O_2, CO_2 та бронхообструкцією установлено протилежно спрямований взаємозв'язок. Так, у здорових з нормальною бронхіальною прохідністю повітря під час видиху містить відносно «багато» CO_2 та «мало» O_2, а у хворих на ХОЗЛ IV стадії з порушеною бронхіальною прохідністю, навпаки, – «мало» CO_2 та «багато» O_2. Якщо зіставити фракційну концентрацію O_2 та CO_2 в атмосферному і видихуваному повітрі здоровим або хворим на ХОЗЛ IV стадії,

то виявляється, що здоровий «засвоює» 4,05 % кисню із складу атмосферного повітря і «виділяє» 3,47 % вуглекислого газу, а хворий на ХОЗЛ IV стадії – відповідно 3,15 і 2,77 % (табл. 7). Таким чином, у стані спокою хворі з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ в середньому поглинають на 22 % менше кисню та виділяють на 20 % менше вуглекислого газу порівняно із здоровими. Очевидно, при фізичному навантаженні ця розбіжність буде поглиблюватися, тому що у хворих на ХОЗЛ дуже тяжкого перебігу виснажені компенсаторні можливості систем дихання та кровообігу.

Таблиця 6. **Показники обміну кисню, за якими різниця даних між групами статистично достовірна** (метод *U*-критерій Манна – Уїтні)

Показник	Група			
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 45)	IV (n = 25)
III група хворі на ХОЗЛ III стадії (n = 45)	PEO_2[&] FEO_2[*] $FETO_2$[*]	PEO_2[&] $PETO_2$[&] FEO_2[&] $FETO_2$[&] $V'O_2$[&]	–	–
IV група хворі на ХОЗЛ IV стадії (n = 25)	PEO_2[&] FEO_2[&] SpO_2[&]	PEO_2[&] FEO_2[&] $FETO_2$[&] SpO_2[&] $V'O_2$[&]	SpO_2[&]	–
V група здорові (n = 35)	SpO_2[&]	SpO_2[&]	PEO_2[&] $PETO_2$[*] FEO_2[&] $FETO_2$[&] SpO_2[&] $V'O_2$[*]	PEO_2[&] FEO_2[&] $FETO_2$[&] SpO_2[&] $V'O_2$[*]

[*] Статистично достовірна різниця показників ($P < 0,05$).
[&] Статистично достовірна різниця показників ($P < 0,01$).

Таблиця 7. **Середня фракційна концентрація O_2 та CO_2 в атмосферному та видихуваному повітрі здоровим або хворим на хронічне обструктивне захворювання легень IV стадії**

Газовий склад повітря, % фракційної концентрації	Атмосферне повітря	Повітря, що видихують здорові (n = 35)	Повітря, що видихують хворі на ХОЗЛ IV стадії(n = 25)
O_2	20,85	16,8 ± 0,1	17,7 ± 0,2[&]
CO_2	0,03	3,5 ± 0,1	2,8 ± 0,1[&]

[&] Статистично достовірна різниця показників між здоровими та хворими на ХОЗЛ IV стадії ($P < 0,01$).

Крім газового складу повітря, за допомогою капнометрії можна обчислити об'єм хвилинної вентиляції легень ($V'E$), частоту дихання (BF), час вдиху та видиху (tin та tex), об'єм «мертвого» простору (Vde) – частку повітря, що не бере участі в газообміні, а також його частку в дихальному об'ємі ($Vde\%VT$). Співвідношення $Vde\%VT$ (dead volume/tidal volume) – фізіологічний «мертвий» простір як пропорція дихального об'єму – відображає вентиляційно-перфузійний баланс в легенях і в нормі та спокої становить близько 0,3 [8].

Об'єм хвилинної вентиляції легень в спокої був найвищим у хворих на ХОЗЛ IV стадії – (12,6 ± 0,6) л/хв (табл. 8), статистично достовірно більшим порівняно з хворими на ХОЗЛ II стадії – (11,1 ± 0,4) л/хв, БА – (10,7 ± 0,4) л/хв та у здорових – (10,5 ± 0,3) л/хв (табл. 9). Хвилинна вентиляція у хворих на ХОЗЛ III стадії (12,2 ± 0,5) л/хв була достовірно вищою, ніж у здорових та хворих на БА. Середня частота дихання в спокої у хворих на ХОЗЛ IV стадії (18,6 ± 1,5) за

1 хв статистично достовірно перевищувала цей показник порівняно з хворими на ХОЗЛ II стадії (14,9 ± 0,8) за 1 хв та здоровими (15,2 ± 0,7) за 1 хв (P < 0,05). Також у хворих на ХОЗЛ III та IV стадій спостерігається коротша, ніж в інших групах, тривалість вдиху та видиху (у хворих на ХОЗЛ з дуже тяжким перебігом загальна тривалість дихального циклу становила 3,6 с ± 0,2 с, у здорових – 4,2 с ± 0,1 с; P < 0,05). Таким чином, у хворих з тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ спостерігається такий парадокс: подовження видиху як компенсаторний механізм спорожнення легень при їх гіперінфляції не завжди може бути реалізованим внаслідок скорочення загального часу дихального циклу при тахіпное. У таких хворих час видиху також коротший, ніж у здорових.

Таблиця 8. **Показники об'єму, частоти та тривалості дихального циклу** (*M* ± *m*)

Показник	Група				
	I (*n* = 30)	II (*n* = 30)	III (*n* = 45)	IV (*n* = 25)	V (*n* = 35)
VE, л/хв	10,7 ± 0,4	11,1 ± 0,4	12,2 ± 0,5	12,6 ± 0,6	10,5 ± 0,3
BF за 1 хв	15,9 ± 0,9	14,9 ± 0,8	17,6 ± 0,7	18,6 ± 1,5	15,2 ± 0,7
tin, с	1,7 ± 0,1	1,9 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,9 ± 0,1
tex, с	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,1
*V*de%*VT*	27,4 ± 1,3	27,5 ± 1,1	31,3 ± 1,2	37,2 ± 1,4	25,2 ± 0,9
*V*de, мл	189 ± 8	236 ± 15	241 ± 9	264 ± 14	173 ± 8

Статистично достовірна різниця показників наведена у табл. 9.

Таблиця 9. **Показники об'єму, частоти та тривалості дихального циклу, за якими різниця даних між групами статистично достовірна** (метод *U*-критерій Манна – Уїтні)

Група спостереження/ Показник	I група хворі на БА (*n* = 30)	II група хворі на ХОЗЛ II стадії (*n* = 30)	III група хворі на ХОЗЛ III стадії (*n* = 45)	IV група хворі на ХОЗЛ IV стадії (*n* = 25)
II група хворі на ХОЗЛ II стадії (*n* = 30)	*V*de[&]	–	–	–
III група хворі на ХОЗЛ III стадії (*n* = 45)	*V*E* *V*de*	BF* *V*de%*V*T* tin* tex*	–	–
IV група хворі на ХОЗЛ IV стадії (*n* = 25)	*V*E[&] *V*de%*V*T[&] *V*de[&]	*V*E* BF* *V*de%VT[&] tin*	*V*de%*V*T[&]	–
V група здорові особи (*n* = 35)	–	*V*de[&]	*V*E[&] BF* *V*de%*V*T[&] *V*de[&] tin*	*V*E[&] BF* *V*de%*V*T[&] *V*de[&] tin*

* Статистично достовірна різниця показників (P < 0,05).
[&] Статистично достовірна різниця показників (P < 0,01).

Об'єм «мертвого» простору був найвищим у хворих на ХОЗЛ IV стадії (264 ± 14) мл, що становило (37,2 ± 1,4) % дихального об'єму. Це збільшення було статистично достовірно порівнянним з хворими на БА – (189 ± 8) мл, або (27,4 ± 1,3) % дихального об'єму, та здоровими – (173 ± 8) мл, або (25,2 ± 0,9) % дихального об'єму, P < 0,01. Також високими порівняно із здоровими та хворими на БА були значення «мертвого» простору у хворих на ХОЗЛ III стадії – (241 ± 9) мл, або (31,3 ± 1,2) % дихального об'єму. У хворих на ХОЗЛ III та IV стадій співвідношення *V*de%*V*T перевищувало норму, що свідчить про порушення балансу вентиляції й перфузії у цих хворих, яке є одним з механізмів розладу газообміну.

Для встановлення зв'язку між параметрами газообміну проведено кореляційний аналіз показників капнометрії. Опрацьовано дані обстеження хворих на ХОЗЛ IV стадії, бо із попередніх результатів очевидно, що саме у них мають місце найбільш виражені порушення постачання кисню та виведення вуглекислого газу. За методом рангової кореляції Спірмена статистично достовірний сильний кореляційний зв'язок встановлено між такими парами спостережень (табл. 10).

Таблиця 10. **Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ) для показників газообміну**

Пари показників, за якими встановлено сильний кореляційний зв'язок		Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (Р)	Р коефіцієнта
$PECO_2$	PEO_2	–0,754	< 0,01
$PECO_2$	FEO_2	–0,803	< 0,01
$PETCO_2$	$PETO_2$	–0,898	< 0,01
$PETCO_2$	$FETO_2$	–0,894	< 0,01
$FECO_2$	PEO_2	–0,831	< 0,01
$FECO_2$	FEO_2	–0,885	< 0,01
$FETCO_2$	$PETO_2$	–0,886	< 0,01
$FETCO_2$	$FETO_2$	–0,916	< 0,01

Результати показали, що між парціальним тиском та фракційною концентрацією двох газів існує сильний зворотний статистично достовірний кореляційний зв'язок (P < 0,01). Так, коефіцієнт кореляції ρ для фракційної концентрації наприкінці видиху $FETCO_2$ та $FETO_2$ становить –0,916 (рис. 2).

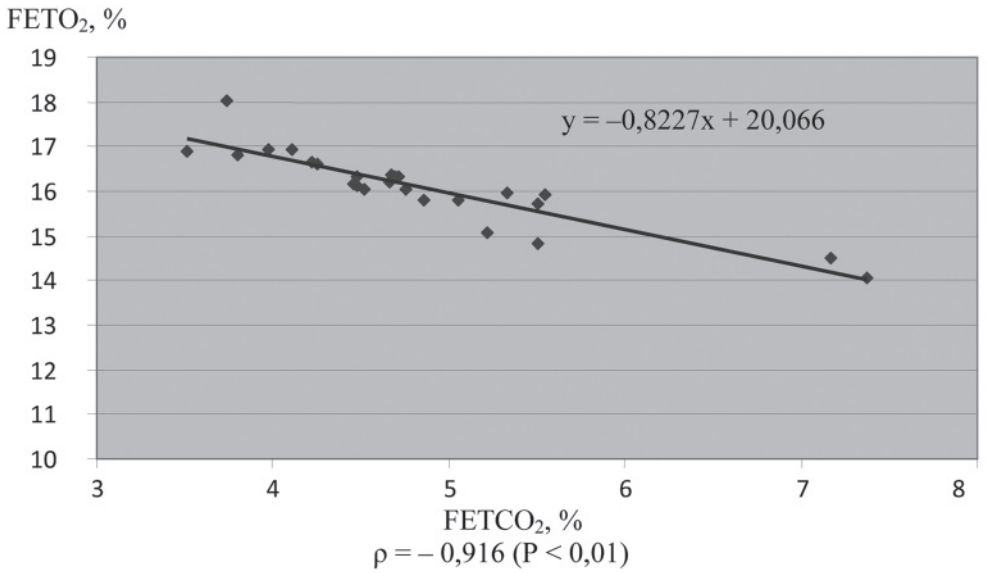


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між показниками $FETCO_2$ та $FETO_2$ та рівняння парної лінійної регресії

Проведений регресійний аналіз, що визначає функцію залежних величин як (Y = –0,8227X + 20,066), дозволяє оцінити зв'язок між показниками $FETCO_2$ та $FETO_2$ як ($FETO_2$ = –0,8227*$FETCO_2$ + 20,066). Таким чином, капнометрія у чистому вигляді (визначення $FETCO_2$) дає можливість спрогнозувати значення $FETO_2$ навіть у випадках, коли в приладах аналізу газового складу видихуваного повітря відсутній датчик вмісту кисню.

Інші кореляційні зв'язки також показали статистично достовірно сильну кореляційну залежність між концентрацією або парціальним тиском CO_2 та O_2: $PECO_2$ – PEO_2, ρ = –0,754, P < 0,01; $PECO_2$ – FEO_2, ρ = –0, 803, P < 0,01; $PETCO_2$ –

$PETO_2$, ρ = –0,898, P < 0,01; $PETCO_2$ – $FETO_2$, ρ = –0,894, P < 0,01; $FECO_2$ – PEO_2, ρ = –0,831, P < 0,01; $FECO_2$ – FEO_2, ρ = –0,885, P < 0,01; $FETCO_2$ – $PETO_2$, ρ = –0,886, P < 0,01.

Виявлено взаємозв'язок між об'ємом вентиляції «мертвого» простору та патерном дихання (табл. 11): при збільшенні частки «мертвого» простору у складі дихального об'єму підвищується частота дихання (ρ = 0,489; P < 0,05), а високий об'єм «мертвого» простору асоціюється із зменшенням часу вдиху (ρ = –0,522; P < 0,01) та видиху (ρ = –0,609; P < 0,01).

Таблиця 11. **Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ) для показників патерну дихання**

Пари показників, за якими встановлений кореляційний зв'язок середньої сили		ρ	P коефіцієнта
*V*de%*VT*	BF	0,489	< 0,05
*V*de	tin	–0,522	< 0,01
*V*de	tex	–0,609	< 0,01

Такі розрахунки математично ілюструють клінічну картину емфізематозної форми ХОЗЛ, що супроводжується задишкою при фізичному навантаженні та в спокої, легеневою гіперінфляцією – статичною і динамічною (збільшується під час фізичного навантаження), порушенням дифузійної здатності легень, дихальною недостатністю. Отримані результати дозволяють вирішити завдання про місце капнометрії в діагностиці гіперінфляції легень.

Висновки. 1. Капнометрія дозволяє оцінити відмінності у газообміні хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості та здорових.

2. Показники газоаналізу у хворих на ХОЗЛ II стадії не відрізняються від показників здорових: $PECO_2$ – (3,3 ± 0,1) кПа в обох групах, значення решти параметрів були схожими.

3. Показники газоаналізу у хворих на ХОЗЛ III та IV стадій суттєво та статистично достовірно відрізняються від показників здорових: у здорових $PECO_2$ частіше становить 3,5 кПа і майже не знижується нижче 3 кПа. Разом з тим у хворих з тяжким та дуже тяжким порушенням вентиляційної функції легень (ХОЗЛ III та IV стадій) цей показник частіше становить 2,5 кПа, а іноді знижується до 2 кПа.

4. Продукування вуглекислого газу ($V'CO_2$) було найнижчим у хворих на ХОЗЛ IV стадії – (264 ± 17) мл/хв, тоді як у здорових – (299 ± 12) мл/хв, що може свідчити не тільки про зниження його утворення в процесі метаболізму, а й про порушення елімінації CO_2 у хворих з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ.

5. Поглинання кисню ($V'O_2$) виявилося найвищим у хворих на ХОЗЛ II стадії (364 ± 14) мл/хв та найнижчим у хворих на ХОЗЛ III (291 ± 17) мл/хв та IV (290 ± 18) мл/хв стадії, що об'єктивно характеризує порушення постачання організму киснем у хворих з тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ.

6. У стані спокою хворі з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ в середньому поглинають на 22 % менше кисню та виділяють на 20 % менше вуглекислого газу порівняно із здоровими.

7. Об'єм хвилинної вентиляції легень в спокої (12,6 ± 0,6) л/хв та частота дихання (18,6 ± 1,5) за 1 хв були найвищими у хворих на ХОЗЛ IV стадії, що є об'єктивною ознакою задишки в спокої. У здорових ці показники становили (10,5 ± 0,3) л/хв для хвилинної вентиляції (P < 0,01) та (15,2 ± 0,7) за 1 хв для частоти дихання (P < 0,05).

8. При тахіпное у хворих на ХОЗЛ з дуже тяжким перебігом скорочується загальна тривалість дихального циклу (3,6 ± 0,2) с порівняно із здоровими – (4,2 ± 0,1) с (P < 0,05), у них час видиху короткий, внаслідок чого його подовження як компенсаторний механізм спорожнення легень при їх гіперінфляції не завжди може бути реалізованим.

9. Об'єм «мертвого» простору був найвищим у хворих на ХОЗЛ IV стадії (264 ± 14) мл, або (37,2 ± 1,4) % дихального об'єму. Це збільшення було статис-

тично достовірним порівняно з хворими на БА – (189 ± 8) мл, або (27,4 ± 1,3) % дихального об'єму та здоровими – (173 ± 8) мл, або (25,2 ± 0,9) % дихального об'єму. Також високими порівняно із здоровими та хворими на БА були значення «мертвого» простору у хворих на ХОЗЛ III стадії – (241 ± 9) мл, або (31,3 ± 1,2) % дихального об'єму. У хворих на ХОЗЛ III та IV стадій співвідношення *V*de%*V*T перевищувало нормальні показники, що свідчить про порушення балансу вентиляції і перфузії у цих хворих, що є одним з механізмів розладу газообміну.

10. Капнометрія у чистому вигляді (визначення $FETCO_2$) дозволяє спрогнозувати значення $FETO_2$ навіть у випадках, коли в приладах аналізу газового складу видихуваного повітря пацієнтом, відсутній датчик вмісту кисню за таким рівнянням регресії $FETO_2 = -0{,}8227*FETCO_2 + 20{,}066$.

11. Виявлено статистично достовірну сильну кореляційну залежність між концентрацією або парціальним тиском CO_2 та O_2: $PECO_2 – PEO_2$, $\rho = -0{,}754$, $P < 0{,}01$; $PECO_2 – FEO_2$, $\rho = -0{,}803$, $P < 0{,}01$; $PETCO_2 – PETO_2$, $\rho = -0{,}898$, P 0,01; $PETCO_2 – FETO_2$, $\rho = -0{,}894$, $P < 0{,}01$; $FECO_2 – PEO_2$, $\rho = -0{,}831$, $P < 0{,}01$; $FECO_2 – FEO_2$, $\rho = -0{,}885$, $P < 0{,}01$; $FETCO_2 – PETO_2$, $\rho = -0{,}886$, $P < 0{,}01$.

12. При збільшенні частки «мертвого» простору у складі дихального об'єму підвищується частота дихання ($\rho = 0{,}489$; $P < 0{,}05$), а високий об'єм «мертвого» простору асоціюється із зменшенням тривалості вдиху ($\rho = -0{,}522$; $P < 0{,}01$) та видиху ($\rho = -0{,}609$; $P < 0{,}01$), що характерно для клінічної картини емфізематозного варіанта перебігу ХОЗЛ.

Таким чином, за даними капнометрії можна оцінити такі порушення вентиляції легень та газообміну у хворих на ХОЗЛ III та IV стадій: зниження продукування вуглекислого газу і порушення його виведення з організму; зниження поглинання кисню; підвищений об'єм хвилинної вентиляції легень в спокої; тахіпное і скорочення загальної тривалості дихального циклу; збільшення об'єму «мертвого» простору та його високу частку в складі дихального об'єму.

Капнометрія дає можливість оцінити порушення балансу вентиляції та перфузії і дати функціональну оцінку наявності у хворих гіперінфляції легень.

Список літератури

1. *Іщук С. Г.* Характеристика капнометрії як методу діагностики порушень газообміну у хворих на ХОЗЛ // Астма та алергія. – 2012. – № 3. – С. 28–33.
2. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.– К.: Морион, 2000. – 320 с.
3. *Покровский В. М., Коротько Г. Ф.* Физиология человека: Учеб. пособие для студентов медицинских вузов. – М.: Медицина, 2007. – 656 с.
4. *Фещенко Ю. И.* ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения // Здоров'я України. – 2009. – № 9/1. – С. 3–4.
5. *Фещенко Ю. И.* Хроническое обструктивное заболевание лёгких – актуальная медико-социальная проблема // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 6.
6. *Aida A., Miyamoto K., Nishimura M.* et al. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy // Am. J. Respir. Crit. – 1998. – Vol. 158. – P. 188–193.
7. *Brown L. H., Gough J. E., Seim R. H.* Can quantitative capnometry differentiate between cardiac and obstructive causes of respiratory distress? // Chest. – 1998. – Vol. 113. – P. 323–326.
8. *Ceriana P., Nava S.* Hypoxic and hypercapnic respiratory failure // Eur. Respir. Mon. – 2006. – Vol. 36. – P. 1–15.
9. *D'Mello J., Butani M.* Capnography // Indian. J. Anaest. – 2002. – Vol. 46, N 4. – P. 269–278.
10. *D'Orasio P., Ehrmeyer S., Jacobs E.* et al. Blood gas and pH analysis and related measurements; approved guideline – second edition // Clin. and laboratory standards institute. – 2009. – Vol. 29, N 8. – P. C46–A2.
11. *Engoren M., Plewa M., O'Hara D.* et al. Evaluation of capnography using a genetic algorithm to predict PaCO2 // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 579–584.
12. *Kellum J.* Acid-base disorders // Critical Care. – 2006. – Vol. 8. – P. 801–812.
13. *Mitrouska I., Tzanakis N., Siafakas M.* Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. Mon. – 2006. – Vol. 38. – P. 302–312.
14. *Nishimura M., Imanaka H., Tashiro C.* et al. Capnometry during high-frequency oscillatory ventilation // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1681–1683.

15. *Pointer J.* Capnography – the new standard of care // www.acgov.org/ems/28_capnography.
16. *Prasad R.* Arterial blood gas: basics and interpretation // Pulmon. – 2007. – Vol. 9, N 3. – P. 82–87.
17. *Rodriguez Roisin R., Anzueto A., Bourbeau J.* et al. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease revised 2011. – GOLD executive committee, GOLD science committee, 2011. – 90 p.
18. *Rodriguez-Roisin R., MacNee W.* Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. Mon. – 2006. – Vol. 38. – P. 177–200.
19. *You B., Peslin R., Duvivier C.* et al. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices // Eur. Respir. J. – 1994. – Vol. 7. – P. 318–323.

АНАЛИЗ ГАЗОВОГО СОСТАВА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ГАЗООБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЁГКИХ

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, С. Г. Опимах (Киев)

Обследовано 165 лиц (100 больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких – ХОЗЛ, 30 больных бронхиальной астмой – БА и 35 здоровых). Изучали возможности диагностики нарушений газообмена у больных ХОЗЛ с применением методики капнометрии. По данным капнометрии можно оценить следующие нарушения вентиляции лёгких и газообмена у больных ХОЗЛ III и IV стадий: снижение продукции углекислого газа и нарушение его выведения из организма; снижение поглощения кислорода; повышение объёма минутной вентиляции лёгких в покое; тахипноэ и сокращение общей продолжительности дыхательного цикла; увеличение объёма «мёртвого» пространства и его высокую долю в составе дыхательного объёма.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание лёгких, нарушение газообмена, капнометрия.

EXHALED AIR ANALYSIS AND ITS APPLICATION FOR DIAGNOSIS OF THE GAS EXCHANGE ABNORMALITIES IN COPD PATIENTS

Y. I. Feshchenko, L. O. Iashyna, S. G. Opimakh (Kiev, Ukraine)

State organization «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky National Academy of medical sciences of Ukraine»

165 participants (100 chronic obstructive lung disease patients (COPD), 30 bronchial asthma patients (BA), and 35 healthy subjects) were examined This study has aim to investigate possibilities of diagnosis gas exchange abnormalities in COPD patients with the use of capnometry. Capnometry allows to assess such ventilation and gas exchange abnormalities in stage III and IV COPD patients: decrease carbon dioxide production and its elimination impairment; decrease oxygen consumption, increase rest minute lung volume ventilation; tachypnoe and total duration of the respiratory cycle reduction; increase the “dead” space volume and its fraction in the tidal volume.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, gas exchange abnormalities, capnometry.

УДК 616.24–002.5–085.281+615.281 Надійшла 15.03.2013

В. І. ПЕТРЕНКО, Г. В. РАДИШ

ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ: КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ ГЕМІФЛОКСАЦИНУ ТА ІНШИХ ФТОРХІНОЛОНІВ НАПРИКІНЦІ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ТЕРАПІЇ

Кафедра фтизіатрії (зав. – проф. В. І. Петренко) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця <radganna@yandex.ru>

Вивчали ефективність і переносимість геміфлоксацину порівняно з офлоксацином, левофлоксацином та гатифлоксацином протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень. Обстежено 156

© В. І. Петренко, Г. В. Радиш, 2013

хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень, розподілених на дві групи. В режим лікування I групи було включено геміфлоксацин, II – інші фторхінолони. Ефективність використання геміфлоксацину в режимі лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень не відрізнялась від такої інших фторхінолонів IV покоління (гатифлоксацин) та була достовірно вищою порівняно з офлоксацином. Разом з тим зареєстровано однаковий рівень побічних реакцій при використанні цих препаратів. Таким чином, геміфлоксацин ефективний і безпечний порівняно з іншими фторхінолонами, що дозволяє розглядати його як препарат вибору з групи фторхінолонів для лікування хіміорезистентного, в тому числі мультирезистентного, туберкульозу легень.

Ключові слова: *хіміорезистентний і мультирезистентний туберкульоз, геміфлокасацин, фторхінолони, антимікобактеріальна терапія.*

Розробка протитуберкульозних препаратів є одним із найбільш глобальних досягнень медичної науки XX ст. [4].

Стрептоміцин (S), синтезований у США у 1943 р. (у 1952 р. З. Ваксман отримав Нобелівську премію), відкрив нову еру у лікуванні хворих на туберкульоз [4]. Потім з'явилися нові препарати, зокрема ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід (Z), етамбутол (E), які, поряд із S, становлять I ряд протитуберкульозних препаратів (ПТП). При їх застосуванні у хворих на туберкульоз з чутливими мікобактеріями до препаратів I ряду їх можна вилікувати. Проте з появою хіміорезистентного туберкульозу до одного або більше ПТП I ряду виникає потреба, згідно із сучасними стандартами, замінити їх в антимікобактеріальній терапії (АМБТ) на ПТП II ряду, до яких збережена чутливість мікобактерій.

Серед відомих ПТП II ряду фторхінолони (Q) посідають особливе місце, оскільки їх мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) порівнянна з таким показником ПТП I ряду, а також підтверджена їх клінічна ефективність. Міжнародні стандарти ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз передбачають обов'язково включати в режими АМБТ один з Q, зокрема офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), гатифлоксацин (Gfx).

Геміфлоксацин (Gmx), синтезований у 1999 р. в лабораторії LG Life Sciences (Південна Корея) [1], як представник Q «пізнього покоління» та його аналоги Gmx (гемікс Mili Healthcare, Велика Британія; фактив, ЗАТ «Верофарм», Російська Федерація) також проявляють аналогічну з іншими фторхінолонами антимікобактеріальну активність [1, 3, 4, 6, 12].

Що стосується небажаних явищ при прийомі геміфлоксацину, основною проблемою була поява макулопапульозної висипки під час тривалих курсів прийому жінками молодше 40 років та в період постменопаузи, які отримували замісну гормональну терапію [8]. Слід зазначити, що описану висипку відмічали при первинній реєстрації препарату, і це було причиною відмови в реєстрації у 2001 р. в США через виявлений ризик розвитку токсичного епідермального некролізу та синдрому Стівенса – Джонсона. Проте у зв'язку з виявленою недостовірністю зареєстрованих побічних явищ [13, 14] у квітні 2003 р. геміфлоксацин під торговою назвою «Factive» (Oscient) був схвалений експертами консультативної групи з антиінфекційних препаратів Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами (FDA, США) до використання при лікуванні негоспітальної пневмонії у дорослих і загострень хронічного бронхіту і його використовують дотепер.

У 2006 р. FDA провело нове дослідження профілю безпеки геміфлоксацину [14] і в 2008 р. до інструкції до геміфлоксацину, а також ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину та офлоксацину було включено інформацію про запобігання можливості виникнення запалення і розриву зв'язок при прийомі препарату, особливо особами старше 60 років.

Геміфлоксацин зареєстровано 09.12.2005 р. в Російській Федерації (фактив, ЗАТ «Верофарм», Російська Федерація) і внесено до державного реєстру лікар-

ських засобів за показаннями: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту/хронічної обструктивної хвороби легень і гострий бактеріальний синусит [6, 9].

Наказом МОЗ України № 239 від 09.04.2009 р. зареєстровано препарат гемікс (Mili Healthcare, Велика Британія) як антибактеріальний засіб групи фторхінолонів для лікування інфекцій, спричинених чутливими для препарату мікроорганізмами: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий синусит.

Відома позиція Комітету European Medicines Agency (EMEA) про те, що застосування фактиву у хворих на позагоспітальну пневмонію і із загостренням хронічного бронхіту не рекомендують через недостатність інформації про його ефективність та безпеку. EMEA вказує на недостатній обсяг даних клінічних досліджень для необхідного рівня доказовості ефективності лікування хворих на негоспітальну пневмонію п'ятиденним курсом, а також із загостренням хронічного бронхіту (у проведених дослідженнях були серйозні помилки в дизайні). Щодо безпеки, то саме комітет EMEA вважає, що фактив має більш виражений генотоксичний ефект (вплив на генетичні процеси), ніж інші препарати групи фторхінолонів [7, 10]. У зв'язку з цим у 2009 р. Європейська компанія «Menarini» відкликала свою заявку про реєстрацію препарату фактив в підконтрольній EMEA зоні (країни Європейського Союзу).

Незважаючи на наведені дані, міжнародний і національний досвід успішного клінічного застосування геміфлоксацину в пульмонології (офіційно) дозволяє використання його для лікування дорослих з позагоспітальною пневмонією, загостренням хронічного бронхіту/хронічної обструктивної хвороби легень, гострим бактеріальним синуситом.

In vitro встановлено, що геміфлоксацин проявляє також антимікобактеріальну активність, властиву препаратам з групи фторхінолонів [12]. Виявлені показники МІК геміфлоксацину in vitro підтверджені нашими та іншими дослідженнямих [3, 11].

У подальших наших дослідженнях також показана бактеріостатична активність крові (БАК) після прийому геміфлоксацину per os в таблетках під фірмовою назвою фактив (ЗАТ «Верофарм», РФ) та антимікобактеріальна активність відносно нетуберкульозних мікобактерій [3, 5, 6]. Крім того, нами також виявлено МІК і БАК препарату гемікс, які на один порядок кращі порівнянно з препаратом фактив [6]. Отримані результати вказують на перспективність вивчення можливого клінічного ефекту геміфлоксацину при лікуванні хворих на туберкульоз.

Отже, геміфлоксацин і його аналоги, які є антимікробними препаратами широкого спектра дії, також виявляють антимікобактеріальну активність in vitro та in vivo, що дозволяє розглядати їх як потенційні препарати для лікування хворих на туберкульоз.

Мета дослідження – вивчити ефективність і переносимість геміксу» (геміфлоксацин), який призначали щоденно per os протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, і зіставити з відомими фторхінолонами (офлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин), введеними per os протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії деструктивного туберкульозу легень з моно-, політа мультирезистентними мікобактеріями.

Матеріали і методи. Обстежено 156 хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень, яких лікували у туберкульозному диспансері № 1 Києва, Київській міській туберкульозній лікарні №1 з диспансерним відділенням і Київській обласній туберкульозній лікарні (Боярка) у 2010–2013 рр. За дизайном проведене дослідження – відкрите, проспективне, рандомізоване.

При відборі хворих використовували критерії включення і виключення згідно з вимогами Належної клінічної практики (GSP).

Критерії включення:

– чоловіки та жінки ≥ 18 років. Жінки репродуктивного віку могли брати участь, якщо вони не можуть завагітніти;

– клінічні і рентгенологічні ознаки туберкульозу легень: інтоксикаційний синдром (лихоманка, зниження апетиту, схуднення, пітливість, слабість); органний (бронхолегеневий) синдром (кашель, харкотиння, кровохаркання, задишка, біль у грудях, хрипи при аускультації, рентгенологічні ознаки тінеутворення – вогнище, інфільтрат, деструкція);
– підтверджений деструктивний легеневий туберкульоз, дестр+, МБТ+, резист.I+;
– резистентність (плюс) як мінімум до одного із ПТП I ряду за даними тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ), проведеного протягом останніх 3 міс;
– добровільна згода хворого на участь в обстеженні і лікуванні.

Критерії виключення:

– у хворих має місце визначена чи підозрювана гіперчутливість або серйозні побічні реакції на прийом фторхінолонів;
– хворий, який приймає недозволену супутню терапію;
– хворі з тяжкою аритмією, які отримують відповідні препарати;
– клінічні форми хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень (РДТЛ) з несприятливим прогностичним перебігом (міліарний, казеозна пневмонія), при яких необхідне застосування ПТП парентерально;
– виявлені особливості інтервалу *QT* на ЕКГ (подовження інтервалу *QT* > 450 мс);
– анамнез або існуючі захворювання сухожилків та зв'язок.

Усіх хворих залежно від формування режиму АМБТ за даними ТМЧ мікобактерій до ПТП I ряду методом рандомізації розподілено на дві групи, які за демографічними і анамнестичними даними, а також клінічними і рентгенологічними проявами були порівнянними (табл. 1).

Таблиця 1. **Порівняльна характеристика обстежених хворих**
(абсолютні та відносні частоти, 95% довірчі інтервали)

Характеристика	Група			
	I (*n* = 78) Gmx		II (*n* = 78) Gfx + Lfx + Ofx	
	абс. од.	%	абс. од.	%
Стать				
жін.	15	19 (8,9; 29,1)	16	20 (9,74; 30,3)
чол.	63	81 (70,1; 91,1)	62	80 (69,7; 90,3)
Вік, роки				
18–30	14	18 (8,1; 27,9)	24	31 (19,3;42,7)
31–40	23	29 (17,5; 40,5)	26	33 (21,1; 44,9)
41–50	21	27 (15,7; 38,3)	17	22 (11,4; 32,6)
51–69	20	26 (14,8; 37,2)	11	14 (4,9; 23,1)
Резистентність				
моно-	10	13 (3,4; 20,6)	10	13 (4,9; 23,1)
полі-	18	23 (13,1; 34,9)	14	18 (7,3; 26,7)
мульти-*	50	64 (51,9; 76,1)	54	69 (57,3; 80,7)
Клінічна форма туберкульозу				
інфільтративний	27	35 (22; 47)	35	45 (32,5; 57,5)

Закінчення табл. 1

Характеристика	Група			
	I (n = 78) Gmx		II (n = 78) Gfx + Lfx + Ofx	
	абс. од.	%	абс. од.	%
дисемінований	33	42 (29,6; 54,4)	29	37 (24,8; 49,2)
фіброзно-кавернозний	18	23 (12,2; 33,8)	14	18 (8,1; 27,9)
Тип туберкульозного процесу				
ВДТБ	11	14 (4,9; 23,1)	6	8 (0,6; 15,4)
РТБ	8	10 (2; 18)	8	10 (2;18)
ХТБ	9	12 (3,4; 20,6)	10	13 (4,1; 21,9)
МРТБ	50	64 (51,9; 76,1)	54	69 (57,3; 80,7)
Інтоксикаційний синдром	78	100 (98,7; 100,0)	78	100 (98,7; 100,0)
Деструкція в легенях	78	100 (98,7; 100,0)	78	100 (98,7; 100,0)
Хронічний гепатит	14	18 (9,7; 30,3)	15	19 (12,2; 33,8)
ВІЛ-інфекція	17	22 (11,4; 32,6)	14	18 (8,1; 27,9)

П р и м і т к а. Міжгрупове значення показника достовірно не різниться ($P > 0,05$).
Gmx – геміфлоксацин; Gfx – гатифлоксацин; Lfx – левофлоксацин; Ofx – офлоксацин; ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз; РТБ – рецидив туберкульозу; ХТБ – хронічний туберкульоз; МРТБ – мультирезистентний туберкульоз.
* Після проведеного ТМЧ до ПТП II ряду розширену резистентність виявлено в 14 (18 %) випадках I групи і в 17 (22 %) випадках II групи ($P > 0,05$).

До I групи (основна) ввійшло 78 хворих, які отримували протягом інтенсивної фази АМБТ з включенням геміфлоксацину (гемікс, Mili Healthcare, Велика Британія) в таблетках (1 таблетка по 320 мг): per os 320 мг з масою тіла ≤ 70 кг і 640 мг з масою тіла > 70 кг 1 раз щоденно.

Хворі II групи (контрольна, 78 осіб) отримували АМБТ з включенням: а) гатифлоксацину (Gfx підгрупа з 26 осіб) в таблетках (400 мг) per os по 400 мг з масою тіла ≤ 70 кг і по 800 мг з масою тіла > 70 кг 1 раз щоденно; б) левофлоксацину (Lfx підгрупа з 26 осіб) в таблетках (по 250 мг і 500 мг) per os по 500 мг з масою тіла ≤ 50 кг і по 750–1000 мг з масою тіла > 50 кг 1 раз щоденно; в) офлоксацину (Ofx підгрупа з 26 осіб) в таблетках (200 мг, 300 мг і 400 мг) per os по 800 мг з масою тіла ≤ 70 кг і по 800–1000 мг з масою тіла > 70 кг 1 раз щоденно. Тривалість АМБТ становила від 2–3 (при ВДТБ, РТБ) до 6–8 міс (при ХТБ, МРТБ).

Клінічно ефективною АМБТ вважали, якщо зникали ознаки інтоксикаційного синдрому, припинялося бактеріовиділення та було досягнуто регресії рентгенологічних проявів у легенях (розсмоктування й ущільнення вогнищ та інфільтратів, рубцювання свіжих деструкцій, санація сформованих каверн).

Переносимість терапії оцінювали за частотою виникнення побічних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Побічним вважали будь-яке явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), що виникало у хворого під час дослідження, незалежно від того, чи пов'язане воно з прийомом фторхінолонового препарату.

Загальний стан та клінічні ознаки оцінювали до лікування АМБТ, через кожний місяць після його початку під час інтенсивної фази. Контрольне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки проводили через 2–3 міс.

Статистичну обробку виконували за пакетами «Microsoft Office Excel 2007» та «StatSoft/Statistica8.0» з використанням загальноприйнятих методів описової (медіана та довірчі інтервали) і порівняльної статистики ($\chi 2$). Достовірною вважали різницю при рівні статистичної значущості $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Ефективність різних режимів АМБТ оцінювали у хворих обох груп, в тому числі й трьох підгруп II групи (табл. 2).

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, з одного боку, про достовірно ($P < 0,05$) більш ефективну АМБТ у хворих I і II груп, які отримували відповідно геміфлоксацин і гатифлоксацин (Gfx підгрупа), порівняно з Ofx в підгрупі II групи, з другого, результати АМБТ в обох (I і II) групах різнилися незначно ($P > 0,05$).

Таблиця 2. **Порівняльні результати лікування в обстежених хворих наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії**
(абсолютні та відносні частоти, 95% довірчі інтервали)

Показник, частота	Група									
	I (*n* = 78)		II (*n* = 78)							
	Gmx		Gfx (*n* = 26)		Lfx (*n* = 26)		Ofx (*n* = 26)		Усього (*n* = 78)	
	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%
Зникнення інтоксикаційного синдрому та інших проявів	71 (73,3; 92,7)	91*	24 (77,1; 100)	92*	23 (70,9; 100)	88#	17 (41,8; 88,2)	65	64 (72,1; 91,9)	82
Припинення бактеріовиділення	62 (68,5; 89,5)	79*	22 (66,6; 100)	85 *	21 (61,2; 100)	81	15 (34,1; 82)	58	58 (62,8; 85,2)	74
Регресія рентгенологічного тінеутворення в легенях	58 (62,8; 85,2)	74*	20 (56; 98)	77*	20 (56; 98)	77*	13 (25,8; 74,2)	50	53 (56,2; 79,8)	68
Неприпинення бактеріовиділення	16 (9,7; 30,3)	20*	4 (0; 33,4)	15*	5 (0; 38,8)	19	11 (18,1; 65,9)	42	20 (14,8; 37,2)	26

П р и м і т к и: Gmx – геміфлоксацин; Gfx – гатифлоксацин; Lfx – левофлоксацин; Ofx – офлоксацин.
* Різниця в показниках II Ofl підгрупи достовірна ($P < 0,05$).
\# Різниця в показниках II Ofl підгрупи наближається до достовірної ($P = 0,05$).

Під час застосування фторхінолонового препарату геміфлоксацину в інтенсивній фазі лікування хіміорезистентного туберкульозу легень частота побічних ефектів (реакція) була не вищою, ніж при прийомі протитуберкульозних препаратів I–II ряду та резервних, в тому числі з включенням гатифлоксацину, левофлоксацину і офлоксацину (табл. 3).

Таблиця 3. **Структура та частота розвитку побічних ефектів у хворих під час інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії з включенням геміфлоксацину** (I група) **або гатифлоксацину, левофлоксацину чи офлоксацину** (II група)
(абсолютні та відносні частоти, 95% довірчі інтервали)

Побічний ефект	Група			
	I (*n* = 78)		II (*n* = 78)	
	абс. од.	%	абс. од.	%
I. Прояви, що усуваються:	19 (13,1; 34,9)	24	26 (21,1; 44,9)	33
1. Травного каналу	8 (2; 18)	10	11 (4,9; 23,1)	14
1.1. Діарея	3 (0; 9,7)	4	4 (0; 11,2)	5

Закінчення табл. 3

Побічний ефект	Група			
	I (n = 78)		II (n = 78)	
	абс. од.	%	абс. од.	%
1.2. Нудота	4 (0; 11,2)	5	5 (0; 12,6)	6
1.3. Блювання	– (0; 1,3)	–	1 (0; 4,5)	1
1.4. Біль у животі	1 (0; 4,5)	1	1 (0; 4,5)	1
2. Алергічні (шкірні висипання)	4 (0; 11,2)	5	5 (0; 12,6)	6
3. Церебросудинні (головний біль)	2 (0; 8,1)	3	3 (0; 9,7)	4
4. Ототоксичні (неврит слухового нерва)	3 (0; 9,7)	4	3 (0; 9,7)	4
5. Гепатотоксичні	2 (0; 8,1)	3	4 (0; 11,2)	5
II. Прояви, що не усуваються	2 (0; 8,1)	3	3 (0; 9,7)	4
1. Туговухість	– (0; 1,3)	–	1 (0; 4,5)	1
2. Рецидивуюче загострення хронічного гепатиту	2 (0; 8,1)	3	2 (0; 8,1)	3

Примітка. Міжгрупове значення показника достовірно не різниться ($P > 0,05$).

Показники аспартатамінотрансферази (АсАТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ) досягли норми після тимчасового припинення прийому per os піразинаміду і етіонаміду у 2 з 4 хворих (I група) і у 4 з 6 (II група) з підвищенням в крові вмісту АсАТ і АлАТ. У решти 2 хворих I групи і у 2 хворих II констатовано побічний ефект у вигляді стійкого підвищення в крові вмісту АсАТ і АлАТ, оскільки не вдалося запобігти рецидивуючому загостренню хронічного гепатиту. У цих хворих після відміни зазначених препаратів їх прийом не поновлювали. Ще у 1 хворого II групи розвинувся неврит слухового нерва, незважаючи на відміну аміноглікозидного препарату.

Таким чином, ефективність використання геміфлоксацину в режимі лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень порівнянна з такою інших фторхінолонів IV покоління (гатифлоксацин) та достовірно вища порівняно з офлоксацином, що поряд з побічними реакціями, які свідчать на користь аналогічної до інших фторхінолонів безпеки препарату, дозволяє розглядати геміфлоксацин як препарат вибору з групи фторхінолонів для лікування хіміорезистентного, в тому числі мультирезистентного, туберкульозу легень.

Висновки. 1. Геміфлоксацин, крім широкого спектра протимікробної дії, також володіє антимікобактеріальним ефектом, що включає туберкульозні та нетуберкульозні мікобактерії, в тому числі стійкі їх штами до протитуберкульозних препаратів. Геміфлоксацин швидко і повністю всмоктується після одноразового per os прийому, а його БАК на рівні або вище МІК утримується протягом майже 24 год, що дозволяє призначати цей препарат, як правило, 1 раз на добу. 2. Клінічні дослідження показали, що геміфлоксацин є ефективним препаратом при лікуванні хворих на деструктивний туберкульоз легень з моно-, полі- і мультирезистентними мікобактеріями. У порівняльному дослідженні геміфлоксацину та інших фторхінолонових препаратів (гатифлоксацин, левофлоксацин і офлоксацин) у 156 хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень наприкінці інтенсивної фази терапії встановлено практично однаковий клінічний ефект геміфлоксацину, гатифлоксацину і суттєво знижений клінічний ефект офлокса-

цину. 3. При прийомі геміфлоксацину per os протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії 78 хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень виявлено добру переносимість, побічних реакцій, які б вимагали його відміни, не спостерігалося. У порівняльному клінічному дослідженні геміфлоксацину (основна група) та інших фторхінолонів (контрольна група) відмічали майже з однаковою частотою тимчасові побічні реакції (відповідно 24 і 33 %; $P > 0,05$). Лише у 3 % хворих основної групи і у 4 % – контрольної спостерігали побічні реакції, які не було усунено, у вигляді невриту слухового нерва (1 хворий контрольної групи) і стійкого підвищення в крові вмісту АсАТ і АлАТ при рецидивуючому хронічному гепатиті (2 хворих основної і 2 контрольної групи), зумовлені канаміцином або піразинамідом та етіонамідом.

Список літератури

1. *Лист* EMEA на сайті http:www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Factive/Withdramal_letter.pdf.
2. *Мельник В. П., Панасюк О. В., Панасюк В. О.* та ін. Результати вивчення in vitro антимікобактеріальної активності препаратів фторхінолонового ряду та деяких інших груп // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2007. – Вип. 16, Кн. 2. – С. 426–431.
3. *Панасюк А. В., Радыш А. В.* Антимикобактериальная активность гемифлоксацина и его аналогов in vitro // Вестн. Академии наук Молдовы. – 2011. – Вып. 32, № 4. – С.132–135.
4. *Пульмонологія* та фтизіатрія: Підручник для лікарів-інтернів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації / Під ред. Ю. І. Фещенка, В. П. Мельника, І. Г. Ільницького. В 2 т. – К.–Л.: Атлас, 2011. – 1363 с.
5. *Радиш Г. В.* Ефективність застосування геміфлоксацину в лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 27–34.
6. *Радиш Г. В., Шульжик І. І., Петренко В. І.* Антимікобактеріальна активність фторхінолону геміфлоксацину in vitro та in vivo // Укр. мол. наук-практ. жур. Спец. випуск. – 2012. – № 1.– С. 135–137.
7. *Решение* EMEA об отказе в регистрации препарата FACTIVE // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 3. – С. 48–51.
8. *Синопальников А. И.* Гемифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у взрослых // Клин. микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 260–269.
9. *Синопальников А. И., Зайцев А. А.* Гемифлоксацин: новые возможности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых // Рос. мед. вести. – 2007. – № 1. – С. 4–12.
10. *Gemifloxacin* turned down by FDA The United States Food and Drug Administration has declined to approve gemifloxacin mesylate (Factive), a quinolone antibiotic that was under review for the treatment of respiratory tract infections. The manufacturer of the product is Glaxo Smithkline // The Pharmaceutical J. – 2001. – Vol 266, N 7131. – P. 71–74.
11. *Hong Ch. Y.* Discovery of gemifloxacin (Factive, LB20304a): a quinolone of a new generation // Farmaco. – 2001. – N 56. – P. 41–44.
12. *Lai Ch. Ch., Tan Ch. K., Huang Y. T.* et al. Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis during a Trend of Decreasing Drug Resistance from 2000 through 2006 at a Medical Center in Taiwan // Drug Resistance and Mycobacterium tuberculosis. – 2008. – N 47. – P. e57–e63.
13. *Ruiz-Serrano M. J., Alcala L., Martinez L.* et al. In Vitro Activities of Six Fluoroquinolones against 250 Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis Susceptible or Resistant to First-Line Antituberculosis Drugs // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2000. – Vol. 44, N 9. – P. 2567–2568.
14. *The Fluoroquinolone* Toxicity Research Foundation. Fqresearch.org. 2000-12-18. Retrieved 2011-03-29.

ЛЕЧЕНИЕ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЕМИФЛОКСАЦИНА И ДРУГИХ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ЗАВЕРШЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ТЕРАПИИ

В. И. Петренко, А. В. Радыш (Киев)

Исследована эффективность и переносимость гемифлоксацина в сравнении с офлоксацином, левофлоксацином и гатифлоксацином в течение интенсивной фазы антимикобактериаль-

ной терапии химиорезистентного туберкулёза. Обследовано 156 больных химиорезистентным деструктивным туберкулёзом лёгких, разделенных на две группы. В режим лечения I группы включён гемифлоксацин, II – другие фторхинолоны. Эффективность использования гемифлоксацина в лечении больных химиорезистентным деструктивным туберкулёзом лёгких не отличалась от таковой других фторхинолонов IV поколения (гатифлоксацин) и была достоверно выше по сравнению с офлоксацином. Зарегистрирован одинаковый уровень побочных реакций при использовании этих препаратов. Таким образом, гемифлоксацин является эффективным и безопасным в сравнении с другими фторхинолонами, что позволяет рассматривать его как препарат выбора из группы фторхинолонов для лечения химиорезистентного туберкулёза лёгких, в том числе с мультирезистентностью.

Ключевые слова: химиорезистентный, мультирезистентный туберкулёз, гемифлоксацин, фторхинолоны, антимикобактериальная терпия.

TREATMENT OF DRUG RESISTANT DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS: GEMIFLOXACIN AND OTHER FLUOROQUINOLONES CLINICAL EFFICIENCY AND TOLERANCE ON THE END OF INITIAL PHASE OF TREATMENT

V. I. Petrenko, G. V. Radysh (Kyiv, Ukraine)

National medical university named after O. O. Bogomolets

Gemifloxacin efficiency and tolerance in comparison to the ofloxacin, levofloxacin and gatifloxacin during the intensive phase of the antituberculosis therapy for drug resistant cases was evaluated. 156 drug resistant TB patients were examined in the open, prospective, randomized research, being divided into 2 groups with similar drug resistance profile. The 1st group received gemifloxacin, the 2nd-other fluoroquinolones. Gemifloxacin efficiency in the treatment regimen for the drug resistant TB patients did not differ from the efficiency of the use of other fluoroquinolones of the 4th generation and was significantly higher in comparison to ofloxacin. At the same time the identical level of side effects was registered in the course of treatment with mentioned drugs. Gemifloxacin is effective and safe at treatment of tuberculosis in comparison to other fluoroquinolones that allows considering it as the drug of choice among fluoroquinolones for treatment of drug resistant TB, including multidrug-resistant TB.

Key words: drug-resistant tuberculosis, gemifloxacin, fluoroquinolones, antituberculosis treatment.

УДК 616.24-0002.5-07-085:612.017.1:57.04:576.097.3 Надійшла 20.05.2013

Ю. Б. ЗАГУТА (Київ)

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця <zaguta19@ukr.net>

Наведено результати вивчення концентрації адреналіну і норадреналіну в сечі хворих на туберкульоз легень, асоційований з ВІЛ-інфекцією. У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ порівняно з ВІЛ-негативними хворими спостерігається більш висока активність симатико-адреналової системи (САС). Виявлено залежність функціонального стану САС від поширення легеневого процесу. Такий функціональний стан системи може поглиблювати метаболічні порушення і спричинити розвиток кахексії у хворих на туберкульоз, асоційований з ВІЛ-інфекцією.

Ключові слова: симпатико-адреналова система, туберкульоз, ВІЛ.

© Ю. Б. Загута, 2013

Вступ. Україна нині є країною Європи, в якій проблема туберкульозу (ТБ) і ВІЛ-інфекції особливо актуальна. На фоні імунодефіцитного стану ТБ має особливо несприятливий перебіг, частіше розвиваються генералізовані, прогресуючі форми з поліорганним ураженням, ефективність лікування ТБ невисока. В багатьох дослідженнях доведено, що при ТБ і ВІЛ-інфекції має місце гормональний і метаболічний дисбаланс, який внаслідок тісного взаємозв'язку між ендокринною та імунною системами, існування якого доведено в патофізіологічних і клінічних наукових працях, впливає на перебіг та наслідки цих захворювань.

Симатико-адреналова (САС) та гіпофізарно-адренокортикальна системи – найбільш важливі системи реагування організму на стресові чинники, до яких, поряд з іншими належать інфекційні захворювання [8], і від адекватної відповіді цих систем у значній мірі залежать їх перебіг і наслідки. Стрес, який виникає внаслідок захворювання або дії на організм інших факторів будь-якої етіології, що порушують гомеостаз, реалізується у вигляді стереотипної відповіді (загальний адаптаційний синдром) – під контролем центральних регуляторних механізмів за участю нейроімунно-ендокринної системи [2].

Є достатньо велика кількість праць, присвячених вивченню особливостей ендокринних функцій САС у хворих на туберкульоз, але всі вони стосувалися тільки хворих на ТБ без супутньої ВІЛ-інфекції [1, 3, 6, 7].

Мета дослідження – визначити особливості функціонального стану САС у хворих на ТБ, поєднаний з ВІЛ/СНІДом.

Матеріали і методи. Для з'ясування особливостей функціонального стану САС при ко-інфекції ТБ/ВІЛ проведено порівняння гормональних показників, що характеризують її активність, у 30 ВІЛ-негативних хворих з клінічними формами ТБ (I група) та з показниками у 81 хворого на вперше діагностований інфільтративний і дисемінований ВІЛ/СНІД-асоційований ТБ (II група) до початку лікування. Екскрецію адреналіну і норадреналіну в добовій сечі досліджували за загальноприйнятим флюорометричним методом. Розраховували також коефіцієнт симпатико-адреналової дисоціації (співвідношення величин концентрацій адреналін/норадреналін) [4]. Всіх хворих обстежували під час госпіталізації до стаціонару до початку лікування.

Вищезазначені дослідження також проведено у 24 здорових (контрольна група) аналогічної статі та віку.

Результати та їх обговорення. Показники екскреції адреналіну і норадреналіну у добовій сечі хворих наведено у таблиці. У хворих I і II груп спостерігали високу загальну секреторну активність САС, що підтверджено підвищеним рівнем екскреції біологічно активної фракції катехоламінів КА (адреналін) у 3–4 рази порівняно із здоровими. Найбільш виражене збільшення вмісту адреналіну виявлено у хворих на ТБ, поєднаний з ВІЛ, при цьому в концентрації адреналіну між I і II групами відмічалася достовірна різниця: у II групі його вміст був у 1,4 раза вищий, ніж у I ($P < 0,05$).

Концентрація адреналіну і норадреналіну в сечі хворих I і II груп ($M \pm m$)

Показник	Група		
	контрольна (n = 24)	I (n = 30)	II (n = 81)
Адреналін, нмоль/доба	24,6 ± 1,8	75,7 ± 3,2*	105,8 ± 5,1**, #
Норадреналін, нмоль/доба	120,5 ± 5,3	137,9 ± 6,7	144,5 ± 5,4
Коефіцієнт адреналін/ норадреналін	0,21 ± 0,03	0,54 ± 0,04*	0,73 ± 0,05**, #

*Достовірна різниця між показниками контрольної та I групою. **Достовірна різниця між показниками контрольної та II групою. #Достовірна різниця між показниками I і II груп.

Щодо вмісту норадреналіну, то у хворих обох груп він достовірно не відрізнявся від такого у здорових. Суттєвої різниці вмісту норадреналіну між групами хворих не виявлено.

Зазначені зміни зумовили і достовірну різницю у величинах коефіцієнта симпатико-адреналової дисоціації (адреналін/норадреналін) як між групами хворих, так і порівняно із здоровими. Найвище його значення спостерігали у хворих II групи. За даними Ю. В. Нехорошкова [4], схожі зміни цього співвідношення свідчать про домінування гормональної ланки реагування на стресорні чинники. Такий тип реагування вважають менш економним, що проявляється в неадекватних змінах САС.

Можна припустити, що висока активність САС у хворих на ТБ досягається не тільки внаслідок збільшення синтезу КА, а й мобілізації резервів – перетворення зв'язаних форм у вільні. Крім того, надлишок КА звично призводить до насичення основного метаболічного шляху їх інактивації і активізації хінонового шляху окислення КА [8]. Внаслідок цього утворюються проміжні та кінцеві продукти хінонового шляху окислення КА, що мають цитотоксичні властивості [5] і можуть суттєво погіршувати перебіг будь-якого патологічного процесу, в тому числі й туберкульозного. Наслідки тривалої активації САС визначаються також метаболічними надшвидкими ефектами КА, їх вплив на обмін стресадаптивний і полягає в активації глікогенолізу та глюконеогенезу в печінці, стимуляції ліполізу, підвищенні рівня основного обміну, що призводить до зміщення рівноваги обмінних процесів у сторону домінування процесів катаболізму. На відміну від глюкагону, КА стимулюють глікогеноліз та гліколіз й у м'язах і ці реакції є основним енергопостачальним процесом у м'язі, що працює.

При обчисленні коефіцієнта кореляції між екскрецією адреналіну і поширенням легеневого процесу спостерігали закономірність, яка полягала в тому, що при підвищенні поширення ТБ концентрація адреналіну збільшувалася: у хворих I групи (r = + 0,31; $P < 0,05$); у хворих II групи залежність концентрації адреналіну від поширення процесу більш виражена (r = + 0,53; $P < 0,05$), що свідчило про підвищену активність адреналової ланки реагування на стресовий чинник захворювання.

Висновки. У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ спостерігається більш висока активність САС, що свідчить про її напруженість в цілому, при цьому виявлено ознаки її дисфункції, а це вказує на зниження резервних можливостей даної важливої стресадаптивної системи. Такий функціональний стан САС, враховуючи біохімічні ефекти КА, може також поглиблювати метаболічні розлади, що виникають при розвитку ко-інфекції ТБ/ВІЛ, зокрема, виникнення такого ускладнення, як кахексія. Подальшим напрямом наших досліджень є вивчення ролі функціонального стану інших гормональних систем стресової адаптації у патогенезі ко-інфекції ТБ/ВІЛ.

Список літератури

1. *Андреєва О. Г.* Значення стану симпатико-адреналової системи в розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень // Матеріали I міжнар. наук.-практ. конф. «Європейська наука XXI століття: стратегія і перспективи розвитку – 2006». – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – Т. 4. – С. 48–50.
2. *Барабай В. А.* Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. – К.: Фитосоциоцентр, 2006. – 424 с.
3. *Золотова Н. В., Стрельцов В. В.* Исследование распространённости форм агрессии у больных с впервые выявленным туберкулёзом легких // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2007. – № 10. – С. 16–19.
4. *Нехорошкова Ю. В.* Исследование обмена катехоламинов в различных профессиональных группах работников МЧС // Укр. журн. з проблем медицини праці. – 2012. – Вип. 30, № 2. – С. 56–60.
5. *Пирожков С. В., Юсупов Д. В., Панченко Л. Ф.* Токсические метаболиты хинонового пути окисления катехоламинов // Токсикол. вестн. – 1995. – № 4. – С. 12–15.
6. *Сухова Е. В.* Поведенческая агрессия больных туберкулёзом лёгких и способ её коррекции // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2003. – № 12. – С. 13–17.
7. *Янова Л. А.* Симпатико-адреналовая система у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких и влияние на неё противотуберкулёзных препаратов // Пробл. туберкулёза. – 1980. – № 8. – С. 36–40.

8. *Gavrilovic L., Spasojevic N., Dronjak S.* Modulation of catecholamine-synthesizing enzymes in adrenal medulla and stellate ganglia by treadmill exercise of stressed rats // Eur. J. of Applied Physiology. – 2012. – Vol. 112, N 3. – P. 1177–1182.
9. *Kvetnansky R., Pacak K., Fukuhara K.* et al. Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system // Ann. NY Academy of Sciences. – 1995. – Vol. 771. – P. 131–158.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Ю. Б. Загута (Киев)

Приведены результаты изучения концентрации адреналина и норадреналина в моче у больных туберкулёзом лёгких, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. У больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ в сравнении с ВИЧ-негативными больными наблюдается более высокая активность симатико-адреналовой системы (САС). Выявлена зависимость функционального состояния САС от распространённости лёгочного процесса. Такое функциональное состояние системы может усугублять метаболические нарушения и способствовать развитию кахексии у больных туберкулёзом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: симпатико-адреналовая система, туберкулёз, ВИЧ.

FUNCTIONAL BEING OF SYMPATHOADRENAL SYSTEM IN PATIENTS WITH THE TUBERCULOSIS/HIV

U. B. Zaguta (Kiev, Ukraine)

National Medical O. Bohomolets University

The results of study of adrenaline and noradrenaline concentration in urine in patients with pulmonary tuberculosis associated with HIV-infection are represented in the article. In patients with the tuberculosis/HIV by comparison to HIV-negative patients there is more high activity of the sympathoadrenal system. Revealled dependency of the functional condition of the sympathoadrenal system from volume pulmonary process. Such is a functional condition of the system can aggravate metabolic breaches and promote development to reduction of the mass of the body in patients with pulmonary tuberculosis associated with HIV-infection.

Key words: sympathoadrenal system, tuberculosis, HIV.

УДК 618.17-008.8+618.173(-02:618.19-006.6]:301.085 Надійшла 09.01.2013

Д. Є. МОСКВ'ЯК-ЛЕСНЯК, В. В. РУДЕНЬ

ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ ХАРАКТЕР ПОРУШЕНЬ ПЕРЕБІГУ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ТА ПЕРИМЕНОПАУЗИ У ЖІНОК ЯК ЧИННИК РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (С.50) (за даними соціологічного дослідження)

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

За виявленими порушеннями виконаного епідеміологічного дослідження стосовно перебігу менструального циклу та перименопаузи у 400 хворих (P < 0,05) на рак грудної залози (С.50) встановлено фактори ризику виникнення та розвитку даного захворювання (С.50) в осіб жіночої статі, що підтверджено результатами багатофакторного аналізу.

Ключові слова: здоров'я, жінка, захворюваність, рак грудної залози, соціологічне дослідження, анамнестичні дані, порушення, менструальний цикл, клімакс, чинники ризику.

© Д. Є. Москв'як-Лесняк, В. В. Рудень, 2013

Вступ. Значне поширення раку грудної залози – РГЗ (С.50) негативно впливає на стан репродуктивного здоров'я серед жінок у світі та в Україні і є однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я [1, 6]. Саме це спонукає науковців та лікарів-практиків до пошуку нових методів ранньої діагностики і своєчасного лікування даного захворювання (С.50). Це дозволить реалізовувати підтримку програми боротьби проти РГЗ (С.50) «Рожева стрічка» – символ кольору життя, краси та здоров'я. Головна мета даної ініціативи – опрацювання та поширення наукової інформації про РГЗ (С.50) шляхом запобігання, виявлення, лікування і реабілітації [5, 7].

Пошук механізмів профілактичних заходів у вирішенні даної проблеми в контексті реалізації національної програми «Здоров'я-2020: український вимір» [4] спонукав проаналізувати анамнестичні дані про порушення перебігу менструального циклу та клімаксу у жінок, хворих на РГЗ (С.50), тобто визначити чинники ризику його виникнення.

Мета дослідження – виявити можливий шкідливий вплив розладів менструального циклу та клімаксу на виникнення і розвиток у жінок РГЗ (С.50).

Матеріали і методи. Роботу виконано на вибіркових статистичних сукупностях в кожному конкретно поставленому запитанні ($P < 0,001$) згідно з опрацьованою нами програмою «Соціально-гігієнічний стан та фактори ризику у виникненні РГЗ у жінок» серед двох груп респондентів жіночої статі.

I (досліджувана) групу становили 400 жінок ($P < 0,05$) з діагнозом РГЗ (С.50), яких лікували ($n = 624$) на базі Львівського онкологічного регіонарного лікувально-діагностичного центру, тоді як II (контрольна) група ($n = 400$) була сформована із загальної кількості ($n = 1\ 335\ 004$) жінок Львівської області, у яких не діагностовано РГЗ (С.50) ($P < 0,001$). Обидві групи були порівнювані та репрезентативні з достовірністю безпомилкового прогнозу $t = 95$ %.

У процесі виконання роботи використано такі методи дослідження: кваліметричний, ретроспективний, соціологічний, статистичний, математичний, абстрактний, а також дедуктивне освідомлення, структурно-логічний аналіз з урахуванням принципів системності. Отримані соціологічні дані статистичного опитування зведені та опрацьовані автоматизованим способом на персональному комп'ютері з використанням програм «Mikrosoft Office Excel 2003» та «SPSS».

Результати та їх обговорення. У процесі виконання роботи встановлено, що середній вік жінок I (досліджувана) групи становив (56,10 ± 4,82) року, тоді як II (контрольна) – (56,43 ± 4,47) року ($P > 0,05$).

Враховуючи те, що менструація у жінок супроводжується відповідними гормональними змінами в її репродуктивному здоров'ї, а це безпосередньо впливає на структурну та циклічну перебудову грудної залози, ми вивчали в контексті дослідження чинників ризику виникнення РГЗ (С.50) процес менархе залежно від вікового початку і тривалості.

Аналіз статистичних даних табл. 1 свідчить, що у (1,0 ± 0,5) % осіб жіночої статі, хворих на РГЗ (С.50), менархе почалася у віці 10 років (серед жінок II групи даний показник відсутній), тоді як у віці 11 років він становив у I групі (5,75 ± 1,16) %, в осіб II групи, за показником темпу приросту, був на «–» 60,8 % меншим і становив (2,25 ± 0,74) % ($P < 0,05$).

Серед осіб I групи у віці 12 років дана величина становила (13,25 ± 1,70) % і була, за показником абсолютного приросту, на «мінус» 2,25 % меншою, ніж в II групі (11,00 % ± 1,56 %). Більший статистичний показник щодо початку менархе в I групі за показником абсолютного приросту («+» 44,6 %) відмічається і у віці 15 років – (16,25 ± 1,84) % проти (9,00 ± 1,43) % в II групі, а також на «+» 43,9 % у віці 16 років – відповідно (16,50 ± 1,86) % та (9,25 ± 1,45) % ($P < 0,01$), тоді як у віковій групі 17 і 18 років ця величина була більшою за показником темпу приросту на «+» 54,6 % – відповідно (2,25 ± 0,74) % і (1,0 ± 0,5) % ($P > 0,05$).

Таблиця 1. **Результати дослідження впливу початку менархе на виникнення раку грудної залози (С.50) в осіб жіночої статі** ($M \pm m$)

Вік, роки	Статистичні показники початку менархе у досліджуваних, %		P
	I група	II група	
10	1,0 ± 0,5	0 ± 0	< 0,05
11	5,75 ± 1,16	2,25 ± 0,74	< 0,05
12	13,25 ± 1,7	11,00 ± 1,56	> 0,05
13	21,25 ± 2,05	33,25 ± 2,36	< 0,01
14	21,50 ± 2,05	33,25 ± 2,36	< 0,01
15	16,25 ± 1,84	9,00 ± 1,43	< 0,01
16	16,50 ± 1,86	9,25 ± 1,45	< 0,01
17	2,25 ± 0,74	1,0 ± 0,5	> 0,05
18	2,25 ± 0,74	1,0 ± 0,5	> 0,05
Всього	100	100	

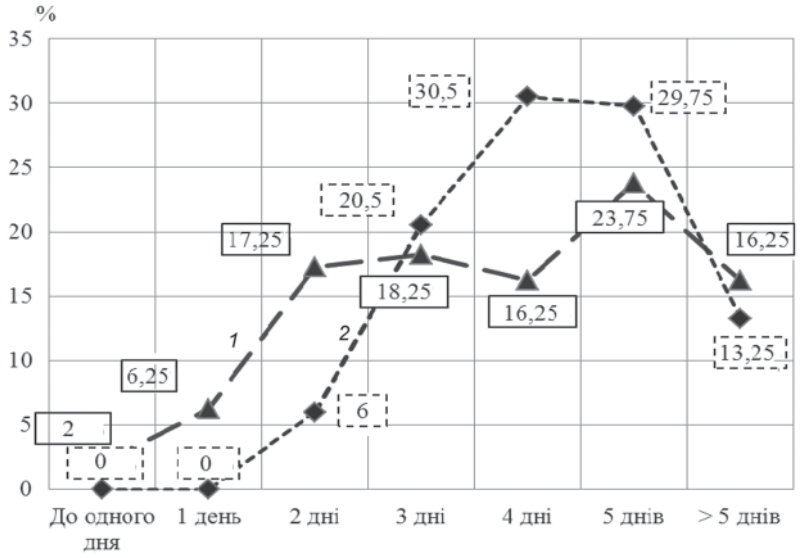


Рис. 1. Показники тривалості менструації (%) у жінок обох груп:
1 – досліджувана група, *2* – контрольна група

При дослідженні факторів ризику як пускового механізму у виникненні РГЗ (С.50) серед осіб жіночої статі вивчали тривалість менструації, що відіграє важливу роль у репродуктивному здоров'ї жінки (рис. 1). Отримані результати свідчать, що у жінок I групи, хворих на РГЗ (С.50), відмічається тривалість менструації як до (2,0 % ± 0,7 %), так і протягом 1 (6,25 ± 1,21%) дня, що статистично достовірно ($P < 0,05$), тоді як аналогічні показники у жінок II групи відсутні.

В осіб I групи тривалість менструації протягом 2 днів достовірно підтверджена – (17,25 ± 1,89) % ($P < 0,01$), що за показником темпу приросту в «+» 2,9 раза більше, ніж серед жінок II групи, у яких показник становив (6,00 ± 1,19) %. Менструальний цикл у жінок, хворих на РГЗ (С.50), протягом 5 днів становив (16,25 ± 1,84) % і також був на «+» 18,5 % більшим, ніж серед жінок II групи, – (13,25 ± 1,70) % ($P > 0,05$).

У жінок II групи тривалість менструації при порівнянні з показником у жінок I групи, хворих на РГЗ (С.50), свідчить, що тривалість менструації протягом 3 днів, за статистичним показником абсолютного приросту, була більшою на «+» 2,25 % (відповідно 20,50 % ± 2,02 % проти 18,25 % ± 1,93%; $P > 0,05$), як і тривалість до 4 днів, – на «+» 53,3 % (відповідно 30,50 % ± 2,30 % проти 16,25 % ± 1,84 %). Аналогічна ситуація і щодо показника серед жінок II групи з тривалістю менструаль-

ного циклу 5 днів (29,75 % ± 2,29 %), що є на «+» 25,3 %, ніж в I групі (23,75 % ± 2,13 %).

Враховуючи особливості перебігу менструального циклу (початок та тривалість) серед жінок I групи, ми провели кореляційний аналіз між даними параметрами (рис. 2).

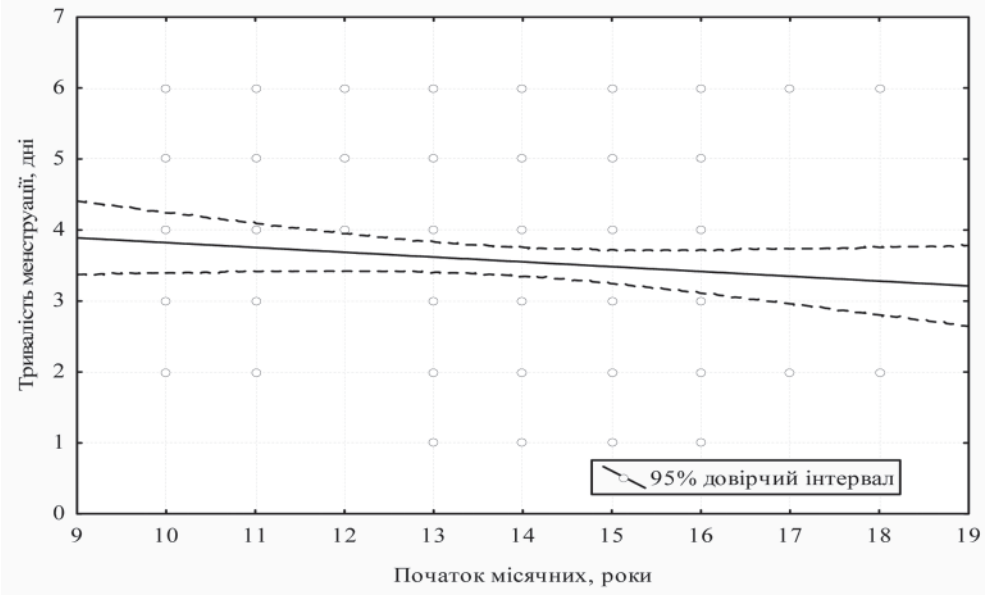


Рис. 2. Кореляційний взаємозв'язок між початком та тривалістю менструації у жінок, хворих на рак грудної залози (С.50)

Результати показали, що тривалість менструації у жінок з РГЗ (С.50) прямо не залежить від її початку менструації ($r = -0,08$; $P > 0,05$), оскільки кореляційний зв'язок між ними був зворотного напряму і слабкої сили.

При вивченні гормональних розладів фізіологічного характеру як чинників ризику виникнення і подальшого розвитку РГЗ (С.50) заслуговують на увагу такі дані (рис. 3): якщо серед жінок, хворих на РГЗ (С.50), статистичний показник регулярного настання менструації зафіксовано лише у (21,00 ± 2,04) %, то серед жінок II групи він у 3 рази був вищий – (63,25 ± 2,41) % ($P < 0,01$).

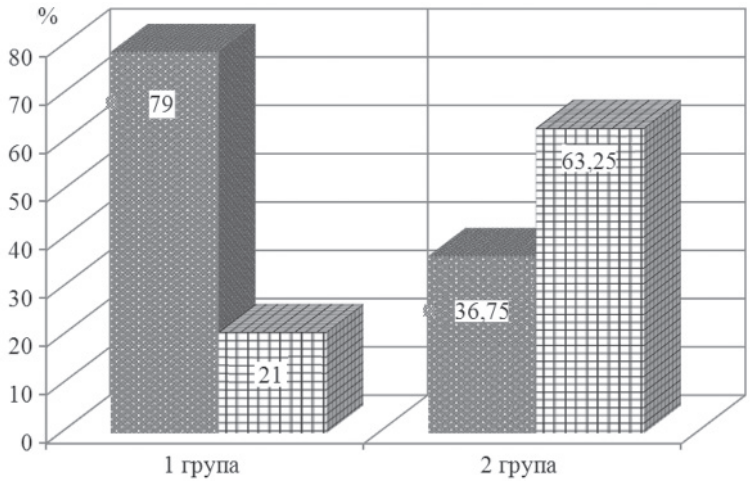


Рис. 3. Показники (%) регулярного та порушеного менструального циклу серед жінок обох груп: ▒ – систематичні порушення менструального циклу; ▦ – регулярний менструальний цикл

Водночас систематичні порушення менструального циклу протягом життя серед жінок I групи (C.50) порівняно з даними II групи – у 117,93 % були більшими (P > 0,01) спонукали нас проаналізувати структуру цих порушень (табл. 2).

Таблиця 2. **Результати дослідження структури систематичних порушень менструального циклу серед осіб жіночої статі обох груп (*M* ± *m*)**

Систематичне порушення менструального циклу	Група, %		P
	I	II	
Аменорея	7,59 ± 1,32	10,22 ± 1,51	> 0,05
Менорагія	20,57 ± 2,02	12,24 ± 1,64	< 0,01
Дисменорея	13,92 ± 1,73	10,88 ± 1,56	> 0,05
Олігоменорея	7,28 ± 1,30	6,80 ± 1,26	> 0,05
Поліменорея	8,23 ± 1,37	12,24 ± 1,64	> 0,05
Кров'янисті виділення	16,78 ± 1,87	19,73 ± 1,99	> 0,05
Тривалий/короткочасний менструальний цикл	19,30 ± 1,97	20,41 ± 2,02	> 0,05
Інші порушення	6,33 ± 1,22	7,48 ± 1,32	> 0,05
Всього	100	100	

Отримані дані (див. табл. 2) показали, що суттєвої різниці у показниках структури систематичних порушень менструального циклу серед жінок обох груп не виявлено. Проте при аналізі нозологій у порушенні менструального циклу визначається як менорагія, де різниця за показником структури в I групі була в 1,6 раза більшою (20,57 % ± 2,02 %), ніж в II групі (P < 0,01), що, на нашу думку, не є важливим чинником ризику, хоча потребує подальшого лабораторно-діагностичного і клінічного вивчення.

У подальшому вивчали особливості клімаксу (від гр. κλτμαξ – драбина) у жінок I групи (C.50) [3]. Отримані результати свідчать, що клімактеричні зміни у жінок цієї групи виявляли в 3,4 раза частіше (59,50 % ± 2,45 %), ніж серед жінок II групи, – (17,5 ± 1,9) % (P < 0,01).

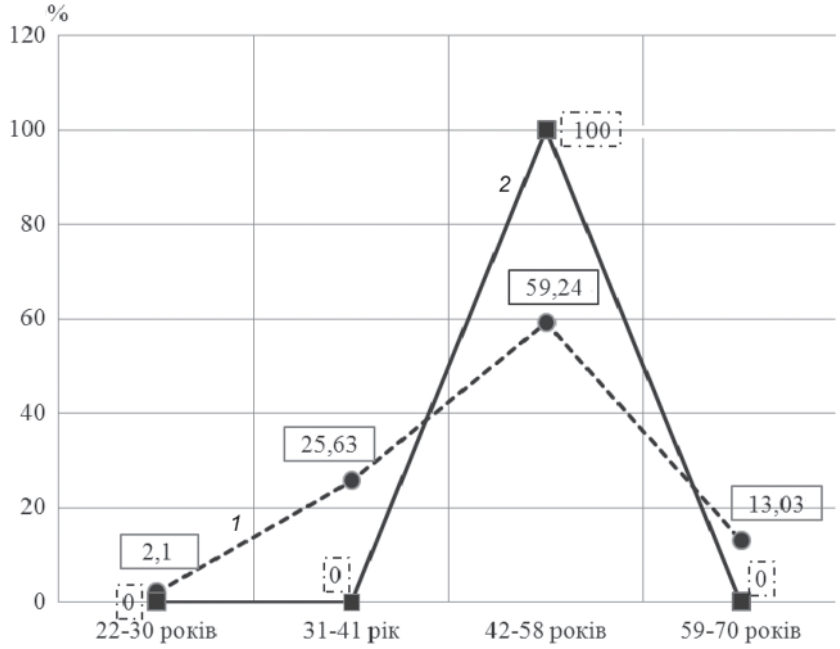


Рис. 4. Показники (%) повікової структури настання клімаксу серед осіб жіночої статі обох груп: *1* – I група; *2* – II група

При дослідженні настання перименопаузи серед жінок обох груп виявлено (рис. 4), що серед хворих на РГЗ (С.50) клімактеричні зміни у (2,1 ± 0,52) % почалися у віці 22–30 років та у (25,63 ± 2,32) % – у віці 31–41 рік, чого не відмічалося серед осіб II (контрольна) групи.

Клімакс у віці 42–58 років (див. рис. 4) серед жінок I групи спостерігався у (59,24 ± 3,48) %, що на 40,76 % менше, ніж в II групі, – у 100 % (P > 0,01). Саме у жінок II групи без РГЗ (С.50) отриманий показник повністю відповідав середній фізіологічній віковій нормі, що зумовлює перебудову організму жінки із згасанням її репродуктивної і менструальної функцій [2]. Зміни клімактеричного характеру у віці 59–70 років виявлено у (13,03 ± 1,08) % жінок, хворих на РГЗ (С.50), тоді як у жінок II групи цього віку даного стану не відмічено.

У процесі дослідження клімактеричних змін у жінок досліджуваних груп звертали увагу на вивчення їх тривалості (рис. 5).

Аналіз даних показав (див. рис. 5), що статистичні показники тривалості клімактеричного періоду до 1 року як серед жінок I (15,13 % ± 1,43 %), так і II (15,71 % ± 0,82%) груп (P > 0,05) були ідентичні за кількісним вираженням і тому встановити закономірності не вдалося. Те саме притаманне і перебігу клімаксу протягом 2–3 років (відповідно 6,30 % ± 0,95 % та 5,72 % ± 0,43 %; P > 0,05). Проте у жінок II групи коефіцієнт тривалості клімактеричного періоду протягом 1–2 років становив (38,57 ±1,01) % проти (5,88 ± 0,98) % (P < 0,01) у хворих на РГЗ (С.50), що за показником темпу росту на «+» 6,5 раза більше. Схожі показники виявлено у жінок обох груп і щодо характеристики – клімаксу тривалістю 2–3 роки (відповідно 11,43 % ± 0,00 % проти 3,78 % ± 0,74 %; P < 0,01, що в 3 рази більше).

Інші результати отримано при вивченні показника тривалості клімактеричного процесу тривалістю 4–5 років у жінок I групи (23,53 % ± 1,73 %), що в 1,5 раза більше, ніж в II групі (15,71 % ± 0,82 %; P < 0,01). Разом з тим тривалість клімактеричних змін більше 5 років у жінок з РГЗ (С.50) на 71,66 % більша (відповідно 45,38 % ± 2,22 % проти 12,86 % ± 0,00 %; P < 0,01).

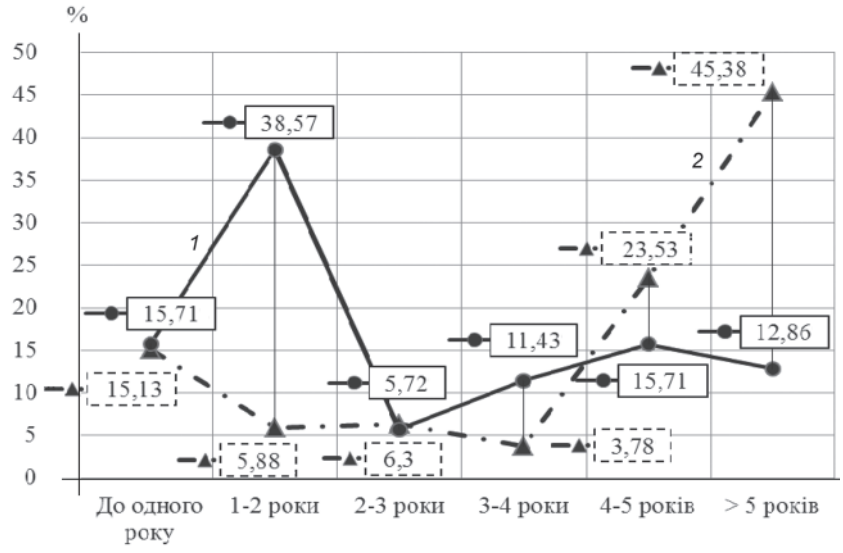


Рис. 5. Дані про тривалість клімактеричного періоду серед осіб жіночої статі обох групп, %: *1* – I група; *2* – II група

Враховуючи особливості перебігу клімактеричного періоду у жінок, хворих на РГЗ (С.50), ми вивчали багатофакторний взаємозв'язок між віком на початку клімаксу та його тривалістю, а також початком менструації (рис. 6).

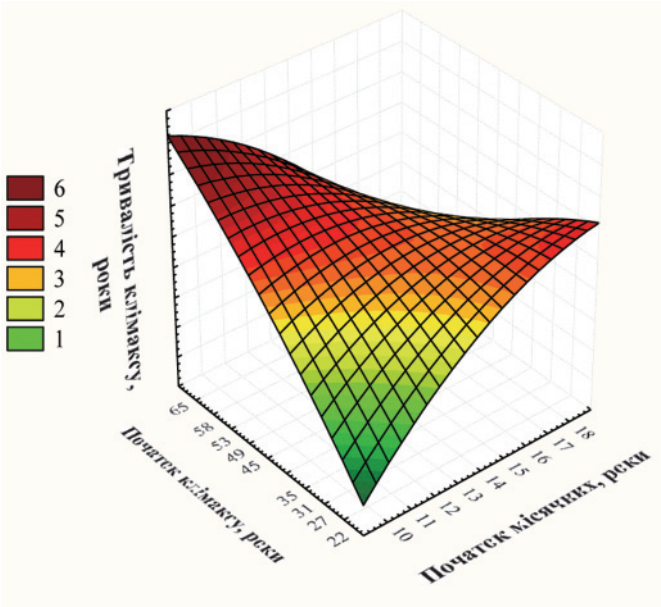


Рис. 6. Дані про ввзаємозв'язок між початком менструації, початком та тривалістю клімаксу у жінок, хворих на РГЗ (С.50).

Аналіз отриманих результатів показав (див. рис. 6), що у жінок, хворих на РГЗ (С.50), тривалість клімаксу прямо залежить від їх віку, про що свідчить прямий і середньої сили коефіцієнт кореляції (r = + 0,37; P < 0,05), тобто, чим у старшому віці почався клімакс, тим більша його тривалість. Водночас схожа залежність спостерігається і щодо початку настання менструації – при пізньому її початку (15–18 років) подовжується тривалість клімаксу (r = + 0,21; P > 0,05).

Отже встановлено, що найдовша тривалість клімаксу (5 років і більше) у хворих на РГЗ (С.50) відмічається при двох взаємозалежностях (А): менструація почалася у юному віці (10–12 років), а клімакс – у віці старше 60 років; менструація настала у віці 17–18 років, клімакс – у віці 22–35 років.

При цьому коротка тривалість клімаксу (до 2 років) відмічається також при двох комбінаціях (Б): менструація почалася у юному віці (10–12 років), клімакс – у віці до 30 років; менструація настала у віці 17–18 років, клімакс – у віці старше 60 років.

Висновки. 1. Виявлені порушення в менструальному циклі та клімактеричному періоді у жінок з РГЗ (С.50) слід розцінювати як чинники ризику виникнення і подальшого розвитку онкопатології грудної залози (С.50) в осіб жіночої статі: ранній (10–12 років) у (20,00 ± 1,12) % та пізній (15–18 років) у (37,25 ± 1,29) % початок менархе (P < 0,05), а також тривалість менструації до одного дня у (2,00 ± 0,70) %, у (6,25 ± 1,21) % – 1 день (P < 0,05), у (17,25 ± 1,89) % протягом двох (P < 0,01) та п'яти у (16,25 ± 1,84) % (P > 0,05); у 3,4 раза частіші (59,50 % ± 2,45 %) (P < 0,01) клімактеричні зміни порівняно з контрольною групою (17,50 % ± 1,90 %), (P < 0,01), якщо перименопауза почалася у віці 22–30 років (2,10 % ± 0,52 %), 31–41 рік (25,63 % ± 2,32 %), 42–58 років (59,24 % ± 3,48 %), у віці 59–70 років (13,03 % ± 1,08 %), а також тривалість клімактеричного процесу 4–5 (23,53 ± 1,73 %) та більше 5 років (45,38 % ± 2,22 %) (P < 0,01).

2. Аналіз багатофакторного взаємозв'язку між віком на початку клімаксу та його тривалістю, а також початком менструації свідчить про прямий і середньої сили кореляційний зв'язок (r = + 0,37; P < 0,05) між початком та тривалістю клімактеричного періоду, тобто чим старший вік, у якому почався клімакс, тим довша його тривалість, а також про взаємозалежність початку менструації, тобто при пізньому початку (15–18 років) подовжується тривалість клімаксу (r = + 0,21;

P > 0,05). Найдовша тривалість клімаксу (5 років і більше) у хворих на РГЗ (С.50) відмічається при двох взаємозалежностях (А): початок менструації у юному віці (10–12 років), клімаксу у віці старше 60 років; якщо менструація настала у віці 17–18 років, то клімакс – у віці 22–35 років. Коротка тривалість клімаксу (до 2 років) відмічається при таких залежностях (Б): якщо менструація почалася у юному віці (10–12 років), то клімакс – у віці до 30 років; якщо менструація настала у віці 17–18 років, то клімакс – у віці старше 60 років.

3. Встановлені чинники ризику виникнення РГЗ (С.50) слід враховувати сімейному лікареві (дільничний лікар-терапевт) та акушерам-гінекологам жіночих консультацій і лікарям-онкологам при аналізі анамнестичних даних у процесі проведення профілактичних та цільових медичних оглядів щодо можливого виявлення РГЗ (С.50) у жінок. Це дозволить їм провести ряд заходів щодо своєчасної діагностики й лікування цього захворювання (С.50).

Список літератури

1. *Всеукраїнський* день боротьби із захворюванням на рак молочної залози – 20 жовтня 2012 року: – Режим доступу: http://www.zdorov.com.ua/Rak_mol_zal_2012.html.
2. *Главное* о климаксе: – Режим доступу: http://menopause.health-ua.org/articles/categories/1724/1692-Glavnoe-o-klimakse?gclid=CKaQ0LzjnrQCFebLtAod3GAANA.
3. *Климакс* (физиология): – Режим доступу: http://ru.wikipedia.org/wiki/Климакс_(физиология).
4. *Національна* програма: «Здоров'я-2020: український вимір» – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20111025_2.html.
5. *Рожева* стрічка: – Режим доступу: http://uk.wikipedia.org/wiki/Рожева_стрічка.
6. *Смоланка І. І., Скляр С. Ю.* Сучасні аспекти діагностики та лікування раку молочної залози // Здоров'я України. – 2008. – № 2/1. – С. 14–16: http://health-ua.com/articles/2371.html.
7. http://www.pinkribbon.com/.

ОБ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ХАРАКТЕРЕ НАРУШЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И ПЕРИМЕНОПАУЗЫ У ЖЕНЩИН КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С.50)

(по результатам социологического исследования)

Д. Е. Москвьяк-Лесняк, В. В. Рудень (Львов)

Согласно выявленным нарушениям в выполненном эпидемическом исследовании относительно процесса менструального цикла и перименопаузы среди 400 больных (P < 0,05) с диагнозом рака молочной железы (С.50) определены факторы риска возникновения и развития данной онкопатологии (С.50) у лиц женского пола, что подтверждено результатами многофакторного анализа.

Ключевые слова: здоровье, женщина, заболеваемость, рак молочной железы, социологическое исследование, анамнестические данные, нарушения, менструальный цикл, климакс, факторы риска.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTER OF DISTURBANCES OF MENSTRUAL CYCLE AND PERIMENOPAUSE AMONG WOMEN AS RISK FACTORS OF BREAST CANCER DEVELOPMENT (C.50)

(according to data of sociological research)

D. J. Moskvyak-Lesnyak, V. V. Ruden (Lviv, Ukraine)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Risk factors of arising and development of breast cancer (C.50) are established among 400 women (P < 0,05) with breast cancer (C.50) in the epidemiological research of disturbances of menstrual cycle and perimenopause and verified by results of multifactor analysis.

Key words: health, women, morbidity, breast cancer, sociological research, medical history, disturbance, menstrual cycle, menopause, risk factors.

УДК 616.149–008.341.1–06:616,145,74–007.63÷.64]–079.48:616–005.1–036 Надійшла 22.04.2013

О. О. АБРАГАМОВИЧ, М. О. АБРАГАМОВИЧ, М. Р. ФЕРКО,
Ю. П. ДОВГАНЬ, С. Я. ТОЛОПКО

НОВІ МОЖЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДОППЛЕРОФЛОУМЕТРИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, УСКЛАДНЕНОЇ ВАРИКОЗНО РОЗШИРЕНИМИ ВЕНАМИ СТРАВОХОДУ, ТА ПРОГНОЗУВАННЯ КРОВОТЕЧІ

Кафедра внутрішньої медицини 1 (зав. – проф. О. О. Абрамович)
Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького <marija353@email.ua >

Цироз печінки як стадія на шляху перебігу хронічних дифузних захворювань печінки проявляється у структурній перебудові паренхіми з виникненням основного синдрому – портальної гіпертензії, який у 54,3 % призводить до кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, що супроводжується смертністю 30–50 % хворих. Статтю присвячено вивченню гемодинаміки у судинах черевної порожнини з допомогою модифікованого нами ультразвукового допплерофлоуметричного обстеження судин черевної порожнини та розробки способу передбачення варикозу високого ризику неінвазивним методом. На підставі статистичних закономірностей між ступенем варикозно розширених вен стравоходу та показниками модифікованого нами протоколу виявлено, що між ними є тісний кореляційний зв'язок; це дозволяє рекомендувати його як альтернативу в неінвазивній діагностиці ускладнень цирозу печінки.

Ключові слова: цироз печінки, портальна гіпертензія, варикозно розширені вени стравоходу, ультразвукове допплерофлоуметричне обстеження судин черевної порожнини.

Вступ. Латентність перебігу та труднощі діагностики ранніх стадій цирозу печінки (ЦП) призводять до того, що понад 50 % хворих звертаються за медичною допомогою вже на стадії тяжких ускладнень портальної гіпертензії (ПГ), найбільш небезпечним з яких є кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС) [1, 4, 5]. Нині «золотим стандартом» верифікації ВРВС є езофагогастродуоденофіброскопія – виправданий та ефективний метод діагностики і динамічного спостереження за перебігом розмірів вариксів [2–5]. Згідно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки [1998], її застосування доцільне, воно запобігає виникненню спонтанної кровотечі, яка в 30–50 % випадків закінчується летально [4, 5]. Проте її широке застосування обмежує необхідність інвазування в уражену зону з ризиком виникнення безпосередніх ускладнень, нерідко складна переносимість цієї процедури хворим, що стало підставою для розробки та удосконалення неінвазивних методів діагностики ПГ, ступінь тяжкості якої корелював з вираженістю ВРВС і давав можливість прогнозувати загрозу виникнення кровотечі.

Мета дослідження – вивчити кореляційні зв'язки між ступенем ВРВС та показниками ультразвукового допплерофлоуметричного обстеження (УЗДФМО) судин черевної порожнини, встановити ультрасоноскопічні ознаки ВРВС і розробити прогностичні критерії виникнення кровотечі.

Матеріали і методи. Нами обстежено за період 2011–2012 рр. 87 хворих з ЦП у віці від 33 до 65 років, 25 жінок (28,7 %) та 62 чоловіки (71,3 %), які знаходилися на стаціонарному лікуванні на базі кафедри внутрішньої медицини 1 Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) та гастроентерологічному відділенні львівської обласної клінічної лікарні, львівському обласному гепатологічному центрі. Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, зокрема езофагогастродуоденофіброскопію згідно з

© О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, Ю. П. Довгань, С. Я. Толопко, 2013

наказом МОЗ України № 271 від 13.06.05 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за фахом «Гастроентерологія», а також удосконалене нами УЗДФМО судин черевної порожнини за спеціально розробленим алгоритмом з одночасним визначенням якісних та кількісних показників і специфічних індексів ПГ на кафедрі променевої діагностики ЛНМУ (Ю. П. Довгань) діагностичним приладом фірми Acuson – Acuson computed sonography 128 XP/10 ART з мультичастотними датчиками з частотою: C – 3,5 МГц; L – 7–10 МГц та V – 4 МГц. Усі пацієнти ознайомлені з порядком обстеження і дали свою інформовану згоду. Отриману інформацію внесено у спеціально створену тематичну карту хворого і в комп'ютерну базу інформації.

Методологія виконання роботи передбачала УЗДФМО судин черевної порожнини у 83 хворих з ЦП, яких було розподілено за ступенем тяжкості ВРВС за класифікацією K. J. Paquet [1983]. Виділено чотири ступені: I –голубуваті вени в нижній частині стравоходу, розташовані на рівні слизової оболонки діаметром менше 2 мм; II – сині флебектазії діаметром 2–3 мм з вузловими випинаннями у просвіт стравоходу; III – вузлуваті звивисті стовбури вен від середини стравоходу до дна шлунка; IV – вени заповнюють просвіт стравоходу, їх діаметр 4 мм. Хворих з ЦП без ВРВС було 38 (45,8 %), з I ступенем – 23 (27,7 %), з II – 12 (14,5 %), з III – 10 (12 %). Вивчено кореляційні зв'язки між показниками УЗДФМО та тяжкістю ВРВС і з урахуванням цього створено ультрасоноскопічну констеляцію показників, яка дозволяє встановити тяжкість ВРВС (для I ступеня тяжкості ВРВС контрольну групу становили хворі без ВРВС, для II – з I ступенем, для III – з II ступенем тяжкості ВРВС) і прогноз виникнення у них кровотечі.

Статистичну обробку результатів проведено за програмою "Statistica 6.0" (StatSoft) з використанням описової статистики.

Результати та їх обговорення. На першому етапі досліджували показники УЗДФМО у хворих з ЦП та визначали закономірності кореляційних зв'язків між ними і тяжкістю ПГ. Виявлені особливості коливання якісних показників гемодинаміки у судинах черевної порожнини дозволяють стверджувати, що у хворих з ЦП і ВРВС I ступеня кількість гепатофугального типу кровотоку у ворітній (ВВ) та селезінковій (СВ) вені була меншою від показника у хворих з ВРВС II ступеня на 13,7 % ($P < 0,05$) та 23,2 % ($P < 0,05$), але більшою на 22,2 % ($P > 0,05$) і 22,4 % ($P > 0,05$), ніж у хворих з ЦП без ВРВС, що статистично недостовірно, оскільки аномальний тип кровотоку не характерний для цих хворих. У хворих з ЦП і ВРВС II та III ступеня спостерігалася тенденція до збільшення кількості випадків гепатофугального типу кровотоку у ВВ та СВ, зокрема вона була меншою на 17,7 % ($P < 0,05$) та 23,3 % ($P < 0,05$), ніж серед хворих з ВРВС III ступеня. Між аномальним гепатофугальним типом кровотоку у ВВ, СВ та ступенем ВРВС виявлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r = 0,39$; $P < 0,001$) і ($r = 0,48$; $P < 0,001$).

Діаметр ВВ у хворих з ВРВС 0 ступеня був меншим, ніж у хворих з ВРВС I ступеня на 3,6 % ($P > 0,05$). У хворих з ЦП і ВРВС I ступеня діаметр ВВ був меншим від показника у хворих з ВРВС II ступеня на 4,9 % ($P > 0,05$). У хворих з ЦП і ВРВС II і III ступеня спостерігалася певна тенденція до збільшення діаметра ВВ, але різниця недостовірна, зокрема цей показник був меншим на 0,7 % ($P > 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС III ступеня. Між діаметром ВВ та ступенем ВРВС існував прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r = 0,32$; $P < 0,01$).

Виявлено, що у хворих з ЦП і ВРВС III ступеня діаметр печінкової артерії (ПА) був більшим на 18,3 % ($P < 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС II ступеня, а різниця між його рівнем у хворих з ВРВС 0, I та II ступеня становила 1,8 % ($P > 0,05$) та 6,7 % ($P > 0,05$). Індекс кореляції між діаметром ПА і ступенем ВРВС – $r = 0,31$ ($P < 0,01$), що свідчить про прямий кореляційний зв'язок середньої сили.

Достовірну різницю також відмічено між діаметрами СВ, селезінкової артерії (СА) та ступенем ВРВС. У хворих з ЦП і ВРВС 0 ступеня діаметр СВ та СА був

меншим, порівняно з показником у хворих з ВРВС I ступеня на 11,1 % ($P < 0,01$) і на 1,8 % ($P > 0,05$). Між діаметром СВ у хворих з ВРВС II та III ступеня також мала місце статистично достовірна різниця, зокрема у хворих з ЦП і ВРВС III ступеня діаметр СВ був більшим на 10,8 % ($P < 0,05$). У хворих з ВРВС I ступеня діаметр СВ був більшим порівняно з показником в осіб з ВРВС II ступеня на 13,2 % ($P < 0,05$). Між діаметром СА у хворих з ВРВС I та II ступеня також існувала різниця, зокрема у хворих з ЦП і ВРВС I ступеня діаметр СВ був меншим на 8,2 % ($P > 0,05$). Між діаметрами СВ, СА та ступенем ВРВС був прямий кореляційний зв'язок значної сили ($r = 0,5$; $P < 0,001$ і $r = 0,41$; $P < 0,001$).

Діаметр реканалізованої пупкової вени (РПВ) у хворих з ВРВС 0 ступеня був меншим, ніж показник в осіб з ВРВС I ступеня на 8,7 % ($P > 0,05$). Між діаметром РПВ у хворих з ВРВС I, II і III ступеня також існувала достовірна різниця – у хворих з ВРВС I, II ступеня цей показник був меншим на 46,8 % ($P < 0,05$) та 51,1 % ($P < 0,001$) відповідно порівняно з хворими з ВРВС III ступеня. Між діаметром РПВ та ступенем ВРВС був значний кореляційний зв'язок ($r = 0,58$; $P < 0,05$).

Отримані результати оцінки варіабельності сплено-портальної гемодинаміки свідчать, що у хворих з ВРВС 0 ступеня лінійна швидкість кровотоку у ВВ (ЛШКВВ) була вищою на 13,9 % ($P < 0,05$) порівняно з показником у хворих з ВРВС I ступеня. У хворих з ВРВС I ступеня ЛШКВВ була вищою на 20,9 % ($P < 0,05$) порівняно з хворими ВРВС II ступеня. Між ЛШКВВ у хворих з ЦП і ВРВС II та III ступеня також була достовірна різниця, зокрема цей показник був вищим на 36 % ($P < 0,001$). Між ЛШКВВ та ступенем ВРВС існував зворотний кореляційний зв'язок помірної сили ($r = –0,47$; $P < 0,05$).

Доведено, що максимальна систолічна швидкість кровотоку в ПА (МСШКПА) та кінцева діастолічна швидкість кровотоку в ПА (КДШКПА) були вищими у хворих з ВРВС III ступеня на 4,5 % ($P > 0,05$) і на 4,4 % ($P > 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС II ступеня. МСШКПА та КДШКПА були нижчими в осіб з ВРВС 0 ступеня на 4,7 % ($P > 0,05$) і 13,2 % ($P > 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС I ступеня. Між ВРВС I та II ступеня також була різниця – 1,7 % ($P > 0,05$) і 0,1 % ($P > 0,05$) відповідно. Між МСШКПА, КДШКПА та ступенем ВРВС кореляційного зв'язку не виявлено.

Установлено, що ЛШКСВ знижується поступово і рівномірно з декомпенсацією хвороби та досягає найнижчого рівня у хворих з ВРВС III ступеня. Так, у хворих з ВРВС III ступеня ЛШКСВ була нижчою порівняно з хворими з ВРВС II ступеня на 24,3 % ($P < 0,05$). Між ЛШКСВ у хворих з ЦП і ВРВС II, I та 0 ступеня статистично достовірної різниці не було, лише мала місце певна тенденція до її зниження ($P > 0,05$). Між ЛШКСВ та ступенем ВРВС був обернений помірної сили кореляційний зв'язок ($r = –31$; $P < 0,01$).

МСШКСА та КДШКСА збільшуються паралельно з підвищенням ступеня тяжкості ВРВС, але достовірність спостерігалася лише при ВРВС II та III ступеня. Так, МСШКСА та КДШКСА були вищими у хворих з ВРВС III ступеня на 4,1 % ($P < 0,05$) і 23,7 % ($P < 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС II ступеня. МСШКСА та КДШКСА були нижчими в осіб з ВРВС 0 ступеня на 14,2 % ($P > 0,05$) і 24,9 % ($P < 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС I ступеня. Між ВРВС I та II ступеня також виявлена різниця – 12,5 % ($P > 0,05$) і 15,9 % ($P > 0,05$) відповідно. Між МСШКСА та ступенем ВРВС був прямий кореляційний зв'язок слабкої сили ($r = 0,23$; $P < 0,05$). Між КДШКСА та ступенем ВРВС кореляційного зв'язку не було.

Виявлено, що лінійна швидкість кровотоку у РПВ (ЛШКРПВ) у хворих з ВРВС 0 ступеня була нижчою, ніж в осіб з ВРВС I ступеня, на 62,3 % ($P > 0,05$). ЛШКРПВ у хворих з ВРВС I ступеня була вищою порівняно з хворими з ВРВС II ступеня на 21,6 % ($P > 0,05$), але нижчою, ніж в ВРВС III ступеня, на 6,1 % ($P > 0,05$), між останніми також була різниця – 22,8 % ($P > 0,05$), але статистично недостовірна. Між ЛШКРПВ та ступенем ВРВС існував кореляційний зв'язок помірної сили ($r = 0,43$; $P < 0,05$).

Аналізуючи особливості коливання показників об'ємних швидкостей кровотоку виявлено, що об'ємна швидкість кровотоку у ВВ (ОШКВВ) достовірно знижувалась із ступенем ВРВС, зокрема у хворих з ВРВС 0 ступеня була вищою на 6 % ($P > 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС I ступеня. Між ОШКВВ в осіб з ВРВС I та II ступеня також існувала різниця – у хворих з ВРВС I ступеня показник був нижчим на 22 % ($P < 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС II ступеня. В осіб з ВРВС II ступеня ОШКВВ була вищою на 41,3 % ($P < 0,001$) порівняно з показником у хворих з ВРВС III ступеня. Між ОШКВВ та ступенем ВРВС існував зворотний кореляційний зв'язок помірної сили ($r = –0,27$; $P < 0,01$).

Об'ємна швидкість кровотоку у ПА (ОШКПА) та у СА (ОШКСА) була вищою у хворих з ВРВС III ступеня на 30,3 % ($P > 0,05$) і 16,4 % ($P > 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС II ступеня. ОШКПА та ОШКСА у хворих з ЦП і ВРВС I ступеня були нижчими на 5 % ($P > 0,05$) і 20,1 % ($P > 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС II ступеня, на 33,7 % ($P > 0,05$), 33,2% ($P > 0,01$) – з ВРВС III ступеня відповідно. Між останніми також існувала різниця – 30,3 % ($P < 0,01$) та 16,4 % ($P > 0,05$) відповідно. Між ОШКПА, ОШКСА та ступенем ВРВС був кореляційний зв'язок помірної сили ($r = 0,28$, $P < 0,01$; $r = 0,31$, $P < 0,01$).

Об'ємна швидкість кровотоку СВ (ОШКСВ) знижувалась поступово і рівномірно з декомпенсацією захворювання та досягала найнижчого рівня у хворих з ВРВС III ступеня. ОШКСВ у них була нижчою порівняно з цим самим показником у хворих з ВРВС II ступеня на 30,9 % ($P < 0,05$). Між ОШКСВ у хворих з ЦП і ВРВС II, I та 0 ступеня статистично достовірної різниці не виявлено, спостерігалась лише певна тенденція до її зниження ($P > 0,05$). Між ОШКСВ та ступенем ВРВС існував кореляційний зв'язок слабкої сили ($r = 0,19$; $P < 0,05$).

Об'ємна швидкість кровотоку в РПВ (ОШКРПВ) у хворих з ВРВС 0 ступеня була нижчою від показника в осіб з ВРВС I ступеня на 62,4 % ($P > 0,05$). ОШКРПВ у хворих з ВРВС I ступеня була вищою, ніж у хворих з ВРВС II ступеня, на 59,8 % ($P > 0,05$), але нижчою у хворих з ВРВС III ступеня – на 54,7 % ($P > 0,05$); між останніми не виявлено різниці – 81,8 % ($P < 0,01$). Між ОШКРПВ та ступенем ВРВС існував кореляційний зв'язок значної сили ($r = 0,51$; $P < 0,05$).

Виявлено, що індекс застою портальної системи (ІЗПС) значно збільшується паралельно підвищенню декомпенсації патологічного процесу в печінці, що свідчить про зниження її функціонального резерву. Між ІЗПС у хворих з ЦП і ВРВС 0, I, II та III ступеня відмічено достовірну різницю. Так, ІЗПС у хворих з ВРВС 0 ступеня був нижчим порівняно з хворими з ВРВС I ступеня на 29,4 % ($P < 0,05$). ІЗПС у хворих з ВРВС I ступеня був вищим, ніж у хворих з ВРВС II ступеня, на 11,8 % ($P < 0,05$), але нижчим у хворих з ВРВС III ступеня на 26,1 % ($P < 0,05$). Між останніми також існувала достовірна різниця – у хворих з ВРВС II ступеня цей показник був нижчим на 34,8 % ($P < 0,01$) порівняно з хворими з ЦП і ВРВС III ступеня. Між ІЗПС та ступенем ВРВС був прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r = 0,32$; $P < 0,01$).

Доведено, що ворітно-селезінковий венозний індекс (ВСВІ) у хворих з ВРВС 0 ступеня був вищим на 18,4 % ($P > 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС I ступеня. ВСВІ в осіб з ВРВС I ступеня був вищим від показника у хворих з ВРВС II ступеня на 18,7 % ($P > 0,05$). Між ВСВІ у хворих з ВРВС II та III ступеня також була достовірна різниця – у хворих з ВРВС II ступеня він був вищим на 30,2 % ($P < 0,05$) порівняно з хворими з ВРВС III ступеня. Між ВСВІ та ступенем ВРВС існував непрямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r = –0,35$; $P < 0,01$).

Виявлено, що печінково-селезінково-артеріальний індекс (ПСАІ) у хворих з ВРВС 0 ступеня був нижчим, ніж в осіб з ВРВС I ступеня, на 5 % ($P > 0,05$). ПСАІ у хворих з ВРВС I ступеня був нижчим порівняно з хворими з ВРВС II ступеня на 7,3 % ($P > 0,05$), але вищим, ніж у хворих з ВРВС III ступеня, на 5,8 % ($P > 0,05$). Між останніми та ПСАІ достовірної різниці не виявлено, зокрема індекс був вищим на 12,8 % ($P > 0,05$) порівняно з хворими з ЦП і ВРВС III ступеня. Між ПСАІ та ступенем ВРВС існував прямий кореляційний зв'язок значної сили ($r = 0,54$; $P < 0,001$).

Індекси резистентності ПА (ІРПА) та СА (ІРСА), які частково відображають «артеріалізацію» печінкового кровотоку і перебіг артеріальної печінкової гіпертензії, збільшуються у хворих із ступенем ВРВС, але, незважаючи на це, вони залишаються практично однаковими в усіх хворих з ЦП, що можна пояснити майже рівномірною їх резистентністю у хворих з ВРВС 0, I, II та III ступеня. Між ІРПА та ступенем ВРВС кореляційного зв'язку не відмічено, але між ІРСА і ступенем ВРВС був прямий зв'язок помірної сили (r = 0,29; P < 0,01).

Індекс негативного об'ємного кровотоку (ІНОК), що відображає негативну перфузію печінки, характерний для хворих з ЦП і ВРВС III ступеня, це прогностично несприятлива ознака для життя хворих.

На другому етапі створено ультрасоноскопічну констеляцію показників ступеня тяжкості ВРВС на основі кореляційних зв'язків між показниками УЗДФМО та тяжкістю ВРВС з подальшим прогнозом виникнення кровотечі у хворих з ЦП і ВРВС.

Для ВРВС I ступеня характерна нижченаведена констеляція показників ПГ за УЗДФМО – збільшення діаметра ПА до 0,6 см, СВ – 1 см, зниження ЛШКВВ до 11 см/с та підвищення ІЗПС до 0,17, що свідчить про виникнення кровотечі з ВРВС у 7 % хворих протягом двох років.

Для хворих з ЦП і ВРВС II ступеня – гепатофугальний (аномальний) тип кровотоку у ВВ та СВ, збільшення діаметра ПА до 0,7 см, СВ – до 1,1 см, зниження ЛШКВВ до 10 см/с, зниження ОШКВВ до 900 мл/хв та підвищення ІЗПС до 0,125.

Для хворих з ЦП і ВРВС III ступеня – гепатофугальний (аномальний) тип кровотоку у ВВ та СВ, збільшення діаметра ПА до 0,7 см, СВ – до 1,2 см та СА – до 0,7 см, зниження ЛШКВВ до 7 см/с, ЛШКСВ – до 13 см/с, ОШКВВ – до 650 мл/хв, підвищення ІЗПС до 0,135, зниження ВСВІ до 0,9 та ІНОК.

На основі встановлених кореляційних зв'язків між ступенем тяжкості ВРВС та показниками УЗДФМО можна прогнозувати виникнення кровотечі у хворих з ЦП і ВРВС: при ВРВС I ступеня у 7 % хворих виникне кровотеча протягом двох років, II ступеня – у 30–36 % та при ВРВС III ступеня – у 92–94 % хворих.

Висновки. Удосконалена УЗДФМО дозволяє об'єктивізувати діагностику ВРВС у хворих з ЦП, ранжувати її за ступенем тяжкості та прогнозувати виникнення кровотечі.

Список літератури

1. *Губергриц Н. Б.* Хронические гепатиты и циррозы. Современные классификация, диагностика и лечение. – Донецк: Лебедь, 2002. – 68 с.
2. *Bertolini G., De Lorenzi D., Ledda G.* et al. Esophageal varices due to a probable arteriovenous communication in a dog // J. Vet. Intern. Med. – 2007. – Vol. 21, N 6. – P. 1392–1395.
3. *Krige J. E., Shaw J. M., Bornman P. C.* The evolving role of endoscopic treatment for bleeding esophageal varices // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29, N 8. – P. 966–973.
4. *Merli M., Nicolini G., Angeloni S.* et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, N 3. – P. 266–272.
5. *Said A., Al-Busafi S., McNabb-Baltar J.* et al. Clinical Manifestations of Portal Hypertension // Int. J. Hepatol. – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 1044–1156.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОФЛОУМЕТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОСЛОЖНЁННОЙ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫМИ ВЕНАМИ ПИЩЕВОДА, И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, Ю. П. Довгань, С. Я. Толопко (Львов)

Цирроз печени как стадия на пути течения хронических диффузных заболеваний печени проявляется структурной перестройкой паренхимы с возникновением основного синдрома – портальной гипертензии, который в 54,3 % случаев приводит к кровотечению из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, сопровождающегося смертностью 30–50 % больных.

Статья посвящена изучению гемодинамики в сосудах брюшной полости при помощи модифицированного нами ультразвукового допплерофлоуметрического исследования сосудов брюшной полости и разработке способа прогноза варикоза высокого риска неинвазивным методом. На основании статистических закономерностей между степенью варикозно расширенных вен пищевода и показателями модифицированного нами протокола выявлено, что между ними имеется тесная корреляционная связь и это позволяет рекомендовать его как альтернативу неинвазивной диагностике осложнений цирроза печени.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, варикозно расширенные вены пищевода, ультразвуковое допплерофлоуметрическое исследование сосудов брюшной полости.

NEW OPPORTUNITIES DOPPLEROFLOUMETRYCHNOYI ULTRASOUND DIAGNOSIS PORTAL HYPERTENSION, COMPLICATIONS OF VARICOSE VEINS OF THE ESOPHAGUS AND BLEEDING PREDICTION

O. O. Abrahamovych, M. O. Abrahamovych, M. R. Ferko, Y. P. Dovgan, S. Ja. Tolopko (Lviv, Ukraine)

Lviv national medical university named after Danylo Halytskiy

Liver cirrhosis as a stage in chronic diffuse liver diseases development manifests itself in structural remodeling of parenchyma and appearance of the main syndrome – portal hypertension. In turn it leads to hemorrhage in 54,3 % with death rate of 30–50 %. In the article research of hemodynamics in abdominal vessels by the means of modified sonographic Doppler flowmetry and prognosis of high risk esophageal varices are described. On the basis of statistical dependency between degree of esophageal varices, cirrhotic gastropathy and results of modified protocol close correlation is shown, which allow to recommend them as alternative in non-invasive diagnosis of liver cirrhosis complications

Key words: liver cirrhosis, esophageal varices, cirrhotic gastropathy, sonographic Doppler flowmetry of abdominal vessels.

УДК 616.72–002.77–07 Надійшла 14.12.2012

О. Б. КОМАРОВА[1], Б. О. РЕБРОВ[1], К. С. ЛІБСТЕР[2], О. О. ПАНКРАТ'ЄВ[2]

МОЖЛИВОСТІ АРТРОСКОПІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

[1]Кафедра внутрішньої медицини ФПО ДЗ «Луганський державний медичний університет»;
[2]травматологічне відділення Луганської обласної клінічної лікарні <elbelcom@ua.fm>

Артроскопію можна використовувати при ревматоїдному артриті (РА) з урахуванням показань, з діагностичною метою – макрооцінка і біопсія синовіальної оболонки (СО) з подальшим гістологічним дослідженням. Найбільш характерні зміни СО при РА локалізуються у бокових та передньому відділах колінного суглоба, в яких найчастіше спостерігаються гіперемія, ревматоїдний панус, булавоподібні синовіальні ворсини; з лікувальною метою – синовектомія у поєднанні з промиванням колінного суглоба. Після проведення артроскопічного дебридменту у хворих на РА зазвичай значно зменшується або зникає больовий синдром, набряк та випіт в суглоб, збільшується амплітуда рухів, відновлюється функціональна активність м'язів кінцівки.

Ключові слова: артроскопія, васкуляризація, ревматоїдний артрит, колінний суглоб, синовіальна оболонка, синовектомія.

Артроскопія – інвазивний метод візуального дослідження структур та вмісту порожнини суглоба, а також оцінки лікувального впливу на них за допомогою тонких оптичних і механічних пристроїв.

Перевагами артроскопії перед традиційною хірургією суглобів є можливість досліджувати всі відділи суглоба без порушення співвідношення його структур, максимально висока діагностична ефективність та незначна травматичність мані-

© О. Б. Комарова, Б. О. Ребров, К. С. Лібстер, О. О. Панкрат'єв, 2014

пуляцій, мінімальні доступи в порожнину суглоба і прецизійні методики артроскопічного втручання. Це дозволяє розширити використання артроскопічного втручання не тільки в травматології та ортопедії, а в ревматології як з діагностичною, так і лікувальною метою [7].

Після проведення артроскопії у хворих на ревматоїдний артрит (РА) зазвичай значно зменшується або зникає больовий синдром, набряк та випіт в суглоб, збільшується амплітуда рухів, відновлюється функціональна активність м'язів кінцівки. Поліпшення загального стану хворих та функції суглоба після артроскопії є початком ремісії захворювання протягом багатьох місяців. Позитивну динаміку захворювання можна пояснити видаленням при лаважі патологічної синовіальної рідини, що містить так званий суглобний дебрис – різних розмірів фрагменти суглобового хряща, фібринові плівки та нитки, клубки муцину, ферменти, цитокіни й інші медіатори запалення тощо. Іригація суглоба при артроскопії має виражений терапевтичний ефект у хворих на РА, тому що усуває запалення [2]. Видалення внутрішньосуглобових структур, що викликають механічну перешкоду рухам у суглобі з розвитком подальшого каскаду запалення та прогресування патологічного процесу, також має клінічний ефект. Цю групу маніпуляцій іноді називають хірургічним дебридментом [9, 11, 19].

Патологія синовіальної оболонки (СО) є досить частою причиною болю, набряку і порушення функції суглоба. При РА СО – «імунокомпетентна тканина», інфільтрована великою кількістю лімфоцитів та плазматичних клітин. Ці клітини продукують велику кількість агентів (комплемент, імуноглобуліни, цитокіни, фактори росту, металопротеїнази), відповідальних за запалення і пошкодження тканин суглоба. СО є основним органом-мішенню для імунної системи в патогенезі РА, в якому утворюються панус, ерозії хряща та деструкція кісткової тканини. Отже, дослідження СО може забезпечити ранню діагностику РА. Дослідження ряду авторів показали, що запальні зміни в СО корелюють з клінічною картиною, а також з рентгенологічними змінами [17, 22]. У деяких випадках видалення СО дозволяє якщо не усунути, то загальмувати прогресування деструкції. Крім того, синовектомія забезпечує відновлення функції суглоба внаслідок видалення патологічних запальних тканин [2].

Групою шведських дослідників протягом 7 років було виконано 408 артроскопій у 237 хворих на РА (середня тривалість захворювання – 7,5 року, в середньому – 4 роки), у 32 % тривалість захворювання становила менше одного року, 72 % були жінки. Артроскопічна процедура колінного суглоба включала: макрооцінку СО (місця підвищеного кровопостачання, гіпертрофії – грануляції та збільшення ворсин, фіброз), взяття біопсії СО (точки біопсії вибирали залежно від максимальної картини макроскопічного запалення й анатомічного розташування) і суглобове промивання не більше 1000 мл. Результати дослідження підтвердили безпеку артроскопії, достовірність біопсії СО була достатньою – 83 % (94 % – для колінних суглобів і 34 % – для дрібних), також розроблена проста у використанні макроскопічна оцінка запальної активності СО: гіпертрофія, васкуляризація, синовіт [16].

Діагностичну артроскопію у ревматологічній практиці слід проводити тільки після того, як всі доступні методи клінічного та рентгенологічного дослідження вичерпані, однак причину патологічних проявів в суглобах не встановлено. Діагностична артроскопія включає *огляд* порожнини суглобів та *біопсію* тканини для подальшого гістологічного дослідження.

При огляді СО звертають увагу на колір, набряк, судинний рисунок та патологічні включення на поверхні й в її шарах, на кількість, форму, розміри і будову синовіальних ворсин. СО в нормі, як правило, рожевого кольору, гладенька та прозора, з вираженим неяскравим рисунком тонкої судинної мережі (деякі ворсини можуть мати жовтуватий відтінок, зумовлений високим вмістом жиру). При гострому реактивному синовіті спостерігається виражений набряк, яскрава або із застійним відтінком гіперемія СО, проліферація та гіпертрофія її ниткоподібних ворсин. Хронічний синовіт характеризується застійною гіперемією, гіперплазією,

склерозом і втратою прозорості синовіального покрову. При розростанні ворсини набувають булавоподібної форми та нерівномірного червонувато-фіолетового матового забарвлення, їх судинний рисунок простежити неможливо [5, 6].

Артроскопія є мінімально інвазивною технікою, безпечною та ефективною для отримання біопсії СО в ревматології за останні 20 років [3, 8]. Запальний процес у суглобі при РА макроскопічно можна охарактеризувати так: 1) активація імунної системи без явних макроскопічних ознак; 2) клітинну інфільтрацію та гіпертрофію СО розглядають, як грануляції ворсинок; 3) вростання активованої судини – як збільшення кровопостачання й гіперемії; 4) якщо синовіт зменшується, то залишається біла фіброзна тканина, без видимих судин.

Ефективність різних методів лікування в багатьох дослідженнях вивчали на основі гістологічної оцінки СО [23, 27]. Гістологію СО також використовують як доказ концепції нових лікарських засобів на ранніх стадіях клінічних випробувань [16].

Лікувальна артроскопія майже завжди має місце при виконанні цього втручання. У більшості випадків включає *лаваж* або артроскопічний дебридмент, тобто промивання порожнини суглоба, *синовектомію* та внутрішньосуглобове *введення лікарських засобів*.

Найчастіше артроскопію у ревматологічній практиці застосовують при неясній клінічній картині захворювання суглобів, яку не можна уточнити за допомогою клінічних та параклінічних методів дослідження; пошкодженні й захворюванні СО суглобів; нерівномірності змін різних зон суглобів та неоднорідності уражень залежно від фази РА, звуженні щілини суглоба, узурації суглобових поверхонь, ворсистості розростання СО [5, 13, 16].

Артроскопічна синовектомія при РА сприяє зменшенню болю і поліпшенню функції суглобів як для верхніх кінцівок (плечовий, ліктьовий, зап'ястя), так і колінних суглобів. Клінічно тривале поліпшення – зменшення болю, покращання рухливості суглобів – частіше спостерігається в суглобах за відсутності або незначної деструкції суглоба порівняно з вираженим його пошкодженням. Для зменшення болю та поліпшення функції суглобів рекомендують артроскопічну синовектомію як ефективний спосіб лікування хворих на РА [10].

Московськими травматологами проведено артроскопічну синовектомію у 24 хворих на РА з хронічним рецидивуючим синовітом колінного суглоба, стійким до консервативних методів лікування. На момент операції всі хворі отримували базисну терапію основного захворювання. Середня активність захворювання була II ступеня (I–III). Використовували стандартні передній медіальний та латеральний доступи, у разі необхідності застосовували додатково зовнішній супрапателярний та задні доступи. Після операції на 24 год встановлювали активний дренаж. Тривалість спостереження становила від 6 міс до 3 років. У всіх хворих на 3-й місяць після операції відмічено достовірне поліпшення функції оперованого суглоба за рахунок зниження больового синдрому та збільшення обсягу рухів. Зниження больового синдрому в оперованому суглобі підтверджено і показниками візуальної аналогової шкали (ВАШ), за якими через 6 міс після операції біль був відсутній або незначний. Збереження больового синдрому спостерігали у хворих, які мали, за даними рентгенографії та УЗД, деструктивні зміни у колінному суглобі. При контрольному огляді через 3 міс після операції, за даними УЗД, спостерігали ознаки відновлення СО без клінічно значущого синовіту. Через 6 міс відмічено повне відновлення синовіального шару, у 3 хворих виявлено ознаки помірного синовіту оперованого суглоба без порушення його функції. До кінця 2-го року після операції рецидив синовіту відмічено у 7 хворих, який усунено консервативно [1].

Незважаючи на те, що артроскопію в основному виконують на колінному суглобі, суглоби зап'ястя найчастіше вражаються у хворих на РА – близько 75 % [12]. У дослідженні M.I. Park та співавт. [20] артроскопічну синовектомію проводили у 18 хворих (19 зап'ясть), середній період спостереження – 29 міс: до операції 13 зап'ястних суглобів були з R^0 ст. I (Ларсен), 4 – R^0 ст. II, 1 – R^0 III і 1 – R^0 ст. IV. Спостерігали зменшення болю за ВАШ; дуга згинання-розгинання збільшилася від 81° до 92°. Автори також рекомендують артроскопічну синовек-

томію зап'ястя пацієнтам з пізніми рентгенографічними змінами. Хоча раніше проведені дослідження [14] були нечисленні, тобто включали 25 хворих з R^0 ст. III РА, але отримано перспективний клінічний результат [15].

У деяких дослідженнях виявлено терапевтичний ефект артроскопічного дебридменту промиванням при запальному артриті колінного суглоба, який можна пояснити за рахунок аспірації і вимивання із суглоба фібрину, продуктів розпаду пошкодженого хряща, прозапальних клітин і ферментів. Суглобова аспірація швидко полегшує біль через декомпресію порожнини суглоба [24]. Якщо планують внутрішньосуглобове введення лікарського засобу, його розведення значно зменшують, якщо залишок синовіальної рідини досягає мінімуму, що може привести до кращої терапевтичної відповіді. Адитивний ефект суглобових промивань до ін'єкцій глюкокортикоїдів був описаний у невеликої кількості хворих на РА з використанням 60–120 мл ізотонічного розчину натрія хлориду. Промивання 750 мл ізотнічним розчином натрія хлориду приводило до усунення або зменшення локальних суглобових симптомів протягом одного року [26]. Артроскопічне чи закрите промивання колінного суглоба потенційно більш ефективне, ніж суглобова аспірація, бо дозволяє якісніше видалити «суглобове сміття» та медіатори запалення. Ці продукти розпаду можуть підтримувати запалення і призводити до подальшого пошкодження хряща [24].

Німецькі дослідники ретроспективно оцінили потенціал терапевтичної ефективності артроскопічного лаважу у 50 хворих (середній вік – 58,8 року) із запальним артритом колінного суглоба, які отримували DMARDs, порівняно з внутрішньосуглобовими ін'єкціями. Середня кількість попередніх внутрішньосуглобових ін'єкцій становила 3,1. У промиванні використано не менш 1000 мл ізотнічного розчину натрія хлориду. Наприкінці процедури вводили 6–8 мл 0,5 % бупівакаїну та тріамцинолону в середній дозі 34 мг. За результатами даного дослідження регресійний аналіз Кокса показав трикратне зниження (95 % довірчий інтервал 2,1–4,4; $P < 0,001$) кількості рецидивів після артроскопічного промивання порівняно з аспірацією голкою. Середня тривалість ефекту після артроскопії становила 4,7 та 1,9 міс після аспірації [21].

S. I. Kuzmanova [18] для оцінки ефективності артроскопічної синовектомії колінного суглоба у поєднанні з промивним лаважем хронічного ревматоїдного синовіту (5-річне проспективне дослідження) обстежила 84 хворих на РА (13 чоловіків, 71 жінка, середній вік – 45,3 року ± 14,7 року), яким проводили часткову артроскопічну синовектомію. Всі пацієнти отримували активне лікування базисними препаратами протягом 3 міс до артроскопічної синовектомії. Синовектомію виконували під місцевою анестезією, з подальшим промиванням 6–8 л фізіологічного розчину. Після артроскопії спостерігалось суттєве зменшення болю, поліпшення функції колінного суглоба, зменшення симптомів місцевого суглобового запалення і збільшення обсягу самообслуговування. Цей позитивний ефект тривав протягом 60 міс спостереження, потім почав зменшуватися.

Нами проведено артроскопію хворих на РА з хронічним рецидивуючим синовітом, які отримували базисну терапію. У 87% артроскопічна картина РА характеризувалася змінами в СО: потовщення шару СО > 5 мм з об'ємними гіпертрофованими ворсинами булавоподібної форми (що є патогномонічною ознакою РА). Яскраві гіпертрофовані ворсини з щільним судинним рисунком («активні») були у 65 % хворих на РА, атрофовані «воскоподібні» (безсудинні, ущільнені, склерозовані) – у 35 % (тривалість хвороби – понад 5 років). Всі зміни виявляли найчастіше у бокових та передньому відділах колінного суглоба. Відкладення фібрину у вигляді тонких ниток відмічено у 72 % хворих, у вигляді грубих організованих тяжів – у 34 %, ці зміни найчастіше фіксували у верхньому завороті колінного суглобу. Панус – яскраво гіперемована тканина (ворсинчаста або безворсинчаста) – спостерігали у 67 % хворих, а у 5 % осіб з давністю активного РА більше 5 років – фіброзування панусу. У всіх хворих через 2 тиж після артроскопічного дебридменту (суглобове промивання 1000–2000 мл фізіологічного розчину) відмічено достовірне поліпшення функції оперованого суглоба (показники ВАШ), зниження больового синдрому на 60–80 % та збільшення обсягу рухів на

30–50 %, зменшення симптомів місцевого суглобового запалення. Контрольний огляд призначено через 1 міс, 3 та 6 міс. Через 1–3 міс хворі не скаржились на біль у колінному суглобі або він був незначним (показники ВАШ), обсяг самообслуговування збільшився, поліпшився обсяг рухів [4].

Для визначення застосування артроскопії в практиці ревматологів та оцінки її якості в контексті сучасної клінічної практики американськими дослідниками проаналізовано дослідження 36 ревматологічних центрів (24 – в Європі, 10 – в США і 2 – в Австралії); всього – 16 532 артроскопії (в середньому 220 АС/центр), з них 50,5 % були клінічно обґрунтовані та 49,5 % мали протокол дослідження. Частота ускладнень була розрахована на 15 682 артроскопії [суглобова інфекція – 16 (0,1 %); інфекція рани – 17 (0,1 %), гемартроз – 141 (0,9 %), тромбоз глибоких вен – 31 (0,2 %), неврологічні порушення – 3 (0,02 %), тромбофлебіт – 12 (0,08 %), інші – 8 (0,06 %)]. На підставі аналізу відмічено, що об'єм промивання корелює з інфекцією рани, а при проведенні біопсії хряща частіше зустрічався гемартроз [13].

Таким чином, артроскопія – методика, яку можна використовувати при РА з урахуванням показань як з діагностичною метою – макрооцінка і біопсія синовіальної оболонки з подальшим гістологічним дослідженням, так і з лікувальною – синовектомія у поєднанні з промиванням колінного суглоба; вона є важливим методом у лікуванні хронічного синовіту у хворих на РА.

Список літератури

1. *Зубок Д. Н.* Санационная артроскопия в лечении пациентов с гонартрозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 132 с.
2. *Кавалерский Г. М., Кузин В. В., Лычагин А. В., Березин А. А.* Артроскопическая синовэктомия коленного сустава у больных с ревматоидным артритом [электронный ресурс] // Режим доступу http://bone-surgery.ru/view/artroskopicheskaya_sinovektomiya_kolennogo_sustava_u_bolnyh_s_revmatoidnym_/.
3. *Каратеев Д. Е., Раденская-Лоповок С. Г., Насонова В. А., Иванова М. М.* Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: Клинико-морфологические сопоставления // Терапевт. арх. – 2003. – Т. 75, № 5. – С. 12–20.
4. *Комарова О. Б., Лібстер К. С., Покришка І. І.* та ін. Артроскопія колінного суглоба при ревматоїдному артриті // Укр. ревматол. журн. – 2012. – Вип. 49, № 3. – С. 95–96.
5. *Лялина В. В., Шехтер А. Б.* Артроскопия и морфология синовитов. – М.: Наука, 2007. – 108 с.
6. *Олюнин Ю. А.* Хронический синовит в ревматологии. Оценка активности и тактика лечения // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 8. – С. 548–551.
7. *Трачук А. П., Шаповалов В. М., Тихилов Р. М.* Основы диагностической артроскопии коленного сустава – СПб: Медицина, 2000. – 112 с.
8. *Bresnihan B.* Are synovial biopsies of diagnostic value? // Arthr. Res. Ther. – 2003. –Vol. 5. – P. 271–278.
9. *Canale S. T., Beaty J. H.* Campbell's Operative Orthopaedics, 11th Edition. – Memphis, Mosby Elsevier, 2007. – 4899 p.
10. *Carl H. D., Swoboda B.* Effectiveness of arthroscopic synovectomy in rheumatoid arthritis // Rheumatol. – 2008. – Vol. 67, N 6. – P. 485–490.
11. *Dervin G. F, Still I. G., Rody K., Grabowski J.* Effect of arthroscopic debridment for osteoarthritis of the knee on health-related quality of life // The journal of bone and Joint Surgery. – 2003. – Vol. 85-A. – P. 10–19.
12. *Ilan D. I., Rettig M. E.* Rheumatoid arthritis of the wrist // Bull. Hosp. Jt. Dis. – 2003. – Vol. 61. – P. 179–185.
13. *Kane D., Veale D. J., FitzGerald O., Reece R.* Survey of arthroscopy performed by rheumatologists // Rheumatology. – 2002. – Vol. 41, N 2. – P. 210–215.
14. *Kim S. J., Jung K. A., Kim J. M.* et al. Arthroscopic synovectomy in wrists with advanced rheumatoid arthritis // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2006. – Vol. 449. – P. 262–266.
15. *Kim S. J., Jung K. A.* Arthroscopic Synovectomy in Rheumatoid Arthritis of Wrist // Clin. Med. & Research. – 2007. – Vol. 5, N 4. – P. 244–250.
16. *Klint E. A., Catrina A. I., Matt P.* et al. Evaluation of arthroscopy and macroscopic scoring // Arthritis Research & Therapy. – 2009. – Vol. 11. – P. 714.

17. *Kraan M. C., Haringman J. J., Weedon H.* et al. T cells, fibroblast-like synoviocytes, and granzyme B+ cytotoxic cells are associated with joint damage in patients with recent onset rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 483–488.
18. *Kuzmanova S. I.* Arthroscopic treatment of rheumatoid synovitis // Folia Med. (Plovdiv). – 2003. – Vol. 45, N 3. – P. 48–54.
19. *Laupattarakasem W., Laopaiboon M., Laupattarakasem P., Sumananont C.* Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis (Review) // Cochrane Database Syst. Rew. – 2008. – Issue 1. http://xxx.cfah.org/hbns/archives/viewSupportDoc.cfm?supportingDocID=535.
20. *Park M. J., Ahn J. H., Kang J. S.* Arthroscopic synovectomy of the wrist in rheumatoid arthritis // J. Bone Joint Surg. Br. – 2003. – Vol. 85. – P. 1011–1015.
21. *Pessler F., Ogdie A., Diaz-Torne C.* et al. Subintimal Ki-67 as a synovial tissue biomarker for inflammatory arthropathies // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67, N 2. – P. 162–167.
22. *Smeets T. J., Barg E. C., Kraan M. C.* et al. Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: comparison with synovial samples from patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 635–638.
23. *Thurlings R. M., Vos K., Wijbrandts C. A.* et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 917–925.
24. *Van Oosterhout M., Sont J. K., van Laar J. M.* Superior effect of arthroscopic lavage compared with needle aspiration in the treatment of inflammatory arthritis of the knee // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42, N 1. – P. 102–107.
25. *Wei N., Delauter S. K., Beard S.* et al. Office-based arthroscopic synovectomy of the wrist in rheumatoid arthritis // Arthroscopy. – 2001. – Vol. 17. – P. 884–887.
26. *Weitoft T., Uddenfeldt P.* Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 233–235.
27. *Wijbrandts C. A., Dijkgraaf M. G., Kraan M. C.* et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 1139–1144.

ВОЗМОЖНОСТИ АРТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

О. Б. Комарова, Б. А. Ребров, К. С. Либстер, А. А. Панкратьев (Луганск)

Артроскопию можно использовать при ревматоидном артрите (РА) с учётом показаний с диагностической целью – макрооценка и биопсия синовиальной оболочки (СО) с последующим гистологическим исследованием. Изменения СО, характерные для РА, локализуются в боковых и переднем отделах коленного сустава, в которых чаще всего наблюдается гиперемия, рост ревматоидного паннуса, гипертрофированные булавовидные ворсины. С лечебной целью – синовэктомия в сочетании с промыванием коленного сустава. После проведения артроскопического дебридмента у больных РА значительно уменьшается или исчезает болевой синдром, отёчность и количество выпота в сустав, увеличивается амплитуда движений, восстанавливается функциональная активность мышц конечности.

Ключевые слова: артроскопия, васкуляризация, ревматоидный артрит, коленный сустав, синовиальная оболочка, синовэктомия.

POSSIBILITIES OF ARTHROSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

O. B. Komarova [1], B. A. Rebrov [1], K. S. Libster [2], A. A. Pankrat'ev [2] (Lugansk, Ukraine)

[1] SE «Lugansk State Medical University»; [2] Lugansk regional clinical hospital

Arthroscopy is a technique that can be used in rheumatoid arthritis, regarding for indications with diagnostic purposes – synovial membrane macroscore and biopsy with following histological examination. Changes in the synovium in rheumatoid arthritis are localized in the lateral and anterior parts of the knee, where hyperemia, rheumatoid pannus growth, hypertrophic clavate villus are often seen. It also can be used for therapeutic purposes – synovectomy in combination with flushing of the knee. After the arthroscopy with debridment in patients with rheumatoid arthritis, pain syndrome, swelling and the amount of effusion in the joint is significantly reduced or eliminated, amplitude of movements increases, functional activity of the limbs restores.

Key words: arthroscopy, vascularization, rheumatoid arthritis, knee joint, the synovium, synovectomy.

УДК 617.586–002.3-089:616.13–007.272–089.819 Надійшла 01.04.2013

О. І. ПІТИК, В. О. ПРАСОЛ, В. В. БОЙКО, А. Б. БАБИНКІН (Харків)

КОМПЛЕКСНИЙ МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТУПНІ

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України»
<pitykalex@gmail.com>

Головною причиною ампутацій нижніх кінцівок нині в світі є синдром діабетичної ступні (СДС). Проведено аналіз результатів 266 ендоваскулярних втручань (ЕВ) у 245 хворих з ішемічною та нейроішемічною формами СДС, виконаних з метою реваскуляризації кінцівки протягом 2008–2012 рр. У 76 % хворих застосовували черезшкірну балонну ангіопластику (ЧБА), у 24 % – ЧБА + стентування. Технічно успішними були 91 % ЕВ. У 95 % хворих, у яких досягнуто відновлення магістрального кровотоку по оклюзованих артеріальних сегментів, спостерігали клінічне покращання у вигляді зникнення больового синдрому і початку загоєння виразково-некротичних уражень. Основними причинами технічної невдачі (9 %) була неможливість проходу через довгі кальциновані оклюзії інфраінгвінальних артерій. Кількість ускладнень становила 10,5 %, великих ампутацій – 5,2 %, летальність – 0,8 %. Віддалені результати у вигляді композитного показника виживання без ампутації через 1, 3 і 5 років спостереження становив відповідно 86; 70 і 43 %. ЕВ є ефективним методом реваскуляризації у хворих із СДС і при комплексному підході дозволяє досягнути високих показників збереження кінцівки у віддаленому періоді.

Ключові слова: синдром діабетичної ступні, оклюзія артерії, ендоваскулярне втручання, реваскуляризація.

Масштаби захворюваності на цукровий діабет (ЦД) у світі набули ознак пандемії. За оцінками міжнародної федерації діабету, в 2011 р. зареєстровано приблизно 366 млн хворих на ЦД (7 % дорослого населення). У 2030 р. за прогнозами кількість цих хворих збільшиться до 552 млн (8,3 % дорослого населення) [12]. За даними МОЗ в Україні у 2010 р. зареєстровано 1,3 млн хворих на ЦД [3]. Частота оклюзійно-стенотичних уражень артерій нижніх кінцівок у хворих на ЦД в 3–5 разів перевищує аналогічну у хворих без ЦД, а кількість ампутацій нижніх кінцівок – в 5–10 разів [8, 9]. Щороку понад 1 млн хворих на ЦД втрачають кінцівку через ускладнення ЦД. Більшість цих ампутацій виконують внаслідок розвитку синдрому діабетичної ступні (СДС). Нині під поняттям «синдром діабетичної ступні» розуміють «інфекцію, виразку і/або деструкцію глибоких тканин ступні, пов'язану з ураженням нервової системи та зниженням магістрального кровообігу в артеріях нижніх кінцівок» [4]. Імовірність розвитку СДС протягом життя у хворого на ЦД становить 15–25 % [4].

У половини хворих із СДС патогенетично виразки є нейроішемічними або ішемічними, у другої половини – нейропатичними [9]. Найважливіші фактори, що призводять до розвитку виразок, – периферична нейропатія, деформація і поверхнева травма ступні, оклюзійно-стенотичне ураження артерій нижніх кінцівок. Якщо виразка вже виникла, головною причиною ампутації є інфекція і критична ішемія нижньої кінцівки (КІНК) [10]. КІНК, зумовлена багатоповерховим облітеруючим ураженням переважно інфраінгвінальних артерій, спостерігається у всіх хворих з нейроішемічною формою СДС і перешкоджає загоєнню виразки. Досягнути загоєння виразково-некротичних уражень кінцівки за допомогою консервативної медикаментозної та місцевої терапії без реваскуляризації малоімовірно. Стандартним методом реваскуляризації нижніх кінцівок до останнього часу вважали відкриті реконструктивні операції. Відкрита операція шунтування в артеріальних сегментах нижче коліна технічно складна, при цьому ідеальний результат без ускладнень, з тривалим збереганням клінічного покращання, відсутністю рецидивів і необхідністю повторного втручання досягається лише у незначної кількості хворих. У 30–40 % хворих з дистальним артеріальним ураженням взагалі немає анатомічних умов для шунтування [1,2]. На відміну від відкритої хірургії, черезшкірне ендоваскулярне втручання (ЕВ) можна виконати

© О. І. Пітик, 2013

у більшості хворих з дистальним ураженням. Важливо також те, що ЕВ супроводжується значно меншою кількістю ускладнень і летальністю, а також не обмежує можливості повторення ендоваскулярного або відкритого хірургічного втручання в майбутньому при рецидиві захворювання.

Мета дослідження – оцінка ефективності ЕВ у безпосередньому і віддаленому періодах, виконаного для реваскуляризації нижніх кінцівок у хворих з нейроішемічною та ішемічною формами СДС.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів серії 266 ЕВ у 245 хворих з ішемічною та нейроішемічною формами СДС, виконаних з метою реваскуляризації нижніх кінцівок протягом 2008–2012 рр. Демографічні, клінічні та анатомічні дані хворих наведено в таблиці.

Демографічні, клінічні та анатомічні дані хворих

Характеристики хворих	Кількість хворих (n = 245), %
Вік, роки	66,9 ± 8,6
Чоловіки/жінки	52/48
Артеріальна гіпертензія	73
ІМ і/або ГПМК в анамнезі	33
Куріння тютюну	41
ХНН	23
Кількість уражень в артерільних сегментах, %	364 (100%)
АКС	18 (5)
СПС	199 (55)
ГСС	147 (40)

Примітки: ІМ – інфаркт міокарда; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ХНН – хронічна ниркова недостататність; АКС – аорто-клубовий сегмент; СПС – стегново-підколінний сегмент; ПСС – підколінно-ступневий сегмент.

Усім хворим перед оперативним втручанням виконували ультразвукове дослідження і рентгенконтрастну ангіографію артерій нижніх кінцівок. Для оцінки анатомії ураження і планування подальшої операції використовували класифікацію TASC II [9]. Локалізація артеріальних уражень була типовою для ЦД, який є найважливішим фактором ризику ураження інфраінгвінальних артерій [5]. З усіх стенотичних та оклюзійних уражень, для корекції яких виконували ЕВ, тільки 5 % знаходилось в аорто-клубовому сегменті (АКС). Переважаюча частина уражень (95 %) знаходилась в інфраінгвінальних артеріях, у них 55 % у стегново-підколінному сегменті (СПС) і 40 % у гомілково-ступневому сегменті (ГСС). В клубових артеріях переважали стенози (83 %), в інфраінгвінальних артеріях – оклюзії (75 %). Слід зауважити, що у багатьох хворих спостерігали ураження декількох артеріальних сегментів, які одночасно усували під час одного ЕВ.

ЕВ виконували під місцевою анестезією і внутрішньовенною седацією. У більшості випадків використовували феморальний антеградний або ретроградний контралатеральний доступи. У деяких випадках у разі неможливості пройти антеградно оклюзії артерій СПС або ГСС використовували другий ретроградний доступ через підколінну артерію або через одну з артерій гомілки на рівні кісточки. Основною операційною процедурою була черезшкірна балонна ангіопластика (ЧБА). У разі залишкового стенозу більше 50% або обструктивної дисекції після ЧБА, які неможливо усунути повторною дилатацією, додатково виконували стентування. ЕВ вважали успішним при відновленні магістрального кровотоку по оклюзованих артеріальних сегментах, зникненні болю у спокої, загоєнні виразок і післяопераційних ран після малих ампутацій із збереженням опорної функції ступні.

Хворим з неконтрольованою інфекцією, яка супроводжувалася глибокими абсцесами, залученням кісток і суглобів, масивним некрозом або гангреною, виконували термінове хірургічне втручання у вигляді дренування абсцесу або флегмони, а також радикальну хірургічну обробку всіх нежиттєздатних і некротичних тканин.

Також цим хворим призначали антибактеріальну терапію антибіотиками широкого спектра дії. Хірургічну обробку рани у таких хворих проводили в першу чергу і лише після цього виконували реваскуляризацію. У ситуаціях, не загрозливих інфекцією, реваскуляризацію кінцівки проводили одночасно або перед хірургічною обробкою.

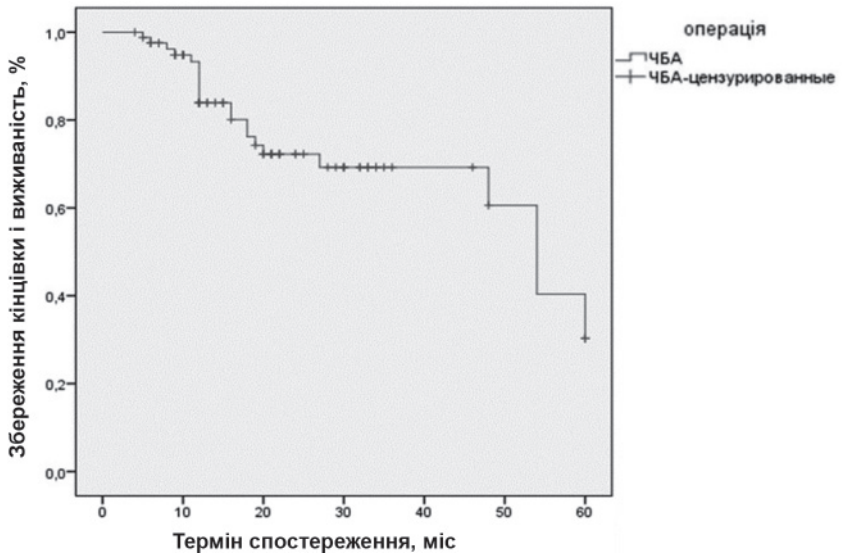
Після реваскуляризації для загоєння виразково-некротичних дефектів ступні застосовували місцеве лікування виразково-некротичних дефектів, виконували малі ампутації або некректомії з подальшим консервативним лікуванням раневих дефектів, ранню реконструктивну і пластичну хірургію з метою формування кукси для збереження опорної функції стопи. Всім хворим призначали подвійну антитромбоцитарну терапію (клопідогрель 75 мг + аспірин 100 мг), проводили контроль гіперглікемії. Враховуючи те, що атеросклероз, як правило, уражає декілька артеріальних басейнів, під час госпіталізації всі хворі були консультовані кардіологом і невропатологом з метою оцінки і лікування можливої кардіальної і церебральної патології.

Хворих після виписки спостерігали амбулаторно, проводячи щорічне опитування за телефоном або під час консультативного огляду. Фіксували рецидиви КІНК, нове втручання в ураженій кінцівці, ампутацію і загальну смертність. Для розрахунку імовірності збереження кінцівки і виживаності хворих у віддаленому періоді використовували метод Каплана – Мейєра. Для оцінки віддалених результатів застосовували композитний показник виживання без ампутації (ВБА).

Результати та їх обговорення. У 76 % хворих виконана ЧБА, у 24 % – ЧБА+стентування. Технічно успішним було 91 % втручань. Враховуючи, що у більшості хворих були багатоповерхові ураження, під час одного втручання виконували ЧБА або ЧБА із стентуванням кількох уражених артеріальних сегментів. У 95 % хворих, у яких досягнуто відновлення магістрального кровообігу по оклюзованих сегментах, спостерігали клінічне покращання у вигляді зникнення больового синдрому, початку загоєння виразково-некротичних уражень або ран після некректомії і малої ампутації із збереженням опорної функції кінцівки. Основними причинами технічної невдачі втручання (9%) була неможливість вийти в дійсний просвіт артерії при спробі субінтимальної ангіопластики або пройти провідником через довгі кальциновані оклюзії гомілкових артерій. Кількість ускладнень, які потребували додаткового ендоваскулярного або хірургічного втручання, становила 10,5 %. Кількість великих ампутацій на рівні стегна або гомілки під час госпіталізації становила 5,2 %, летальність – 0,8 %. Повторні ЕВ виконано у 9,6 % хворих у зв'язку з рецидивами ішемії, викликаної реоклюзією в раніше прооперованому артеріальному сегменті. Віддалені результати у вигляді композитного показника ВБА, який об'єднував показники збереження кінцівки і виживаності хворих, через 1, 3 і 5 років спостереження становили відповідно 86; 70 і 43 % (рисунок).

Лікування СДС є складною мультидисциплінарною проблемою, яку можна вирішити тільки при співробітництві ендокринолога, педіатра, ендоваскулярного або судинного хірурга. Комплекс лікувальних заходів повинен включати реваскуляризацію кінцівки, усунення інфекції, інтенсивне місцеве лікування виразки або рани, корекцію гіперглікемії, лікування супутніх захворювань і біомеханічне розвантаження ступні. Насамперед це пов'язано із складним патогенезом даного захворювання, що включає поєднання багатьох факторів: діабетичної мікро- і макроангіопатії, неспроможності колатерального кровообігу в нижніх кінцівках, діабетичної нейропатії, високого ризику виникнення гнійно-некротичних ускладнень, дисфункції внутрішніх органів у хворих на ЦД.

Серед загальних хірургів поширена думка про те, що поєднання ЦД з виразками на ступні на фоні ішемії є показанням до великої ампутації нижніх кінцівок. Такий підхід до проблеми, який ґрунтується на загальнохірургічних принципах, призводить до незадовільних результатів лікування СДС. Донедавна вважали, що реконструктивна судинна операція на дистальних артеріальних сегментах нижніх кінцівок при ЦД більшості хворим не показана, оскільки основним джерелом ішемії є ураження мікроциркуляторного русла. Насправді причиною ішемії нижньої кінцівки при ЦД є не стільки мікроангіопатія, скільки макроангіопатія.



Виживаність без ампутації у віддаленому періоді після черезшкірного ендоваскулярного втручання у хворих із синдромом діабетичної ступні

Останнім часом у зв'язку із стрімким розвитком ендоваскулярної хірургії підхід до лікування нейроішемічної форми СДС значно змінився і головним завданням при цьому є реваскуляризація. Поява нового покоління низькопрофільних довгих балонних катетерів і стентів дозволила успішно відновлювати кровообіг в дистальних артеріальних сегментах, що раніше у більшості випадків було технічно неможливо. Опубліковано ряд досліджень, які свідчать про те, що відновлення магістрального кровотоку до ступні дозволяє у значної більшості хворих усунути КІНК і досягнути загоєння виразок на ступні [6, 7]. Ендоваскулярне лікування в багатьох клініках світу нині стає методом первинного лікування СДС у поєднаннні з КІНК, замінюючи відкриту хірургічну операцію шунтування. Незважаючи на значно меншу прохідність інфраінгвінальних артерій після ендоваскулярного лікування порівняно з прохідністю шунтів у віддаленому періоді після реконструктивної операції, показники збереження кінцівки після обох методів реваскуляризації достовірно не різняться [11].

Висновки. ЕВ є ефективним методом лікування КІНК у хворих із СДС і при комплексному мультидисциплінарному підході дозволяє досягнути високих показників збереження кінцівки у віддаленому періоді після операції. У хворих на ЦД, ускладненому нейроішемічною формою СДС, ЕВ можна застосовувати як метод вибору реваскуляризації нижніх кінцівок при облітеруючих ураженнях інфраінгвінальних і особливо гомілкових артерій.

Список літератури

1. *Гавриленко А. В., Егоров А. А., Молокопой С. Н., Мамухов А. С.* Методы хирургического лечения больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей с поражением дистального русла // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – № 3. – С. 119–125.
2. *Дибиров М. Д., Брискин Б. С., Хамитов Ф. Ф.* и др. Роль реконструктивных сосудистых операций у больных диабетической ангиопатией // Хирургия. – 2009. – № 2. – С. 59–64.
3. *Ларін О. С., Паньків В. І., Селіваненко М. І., Грачова О. О.* Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією // Міжнар. ендокринол. журн. – 2011. – № 3. – С. 10–18.
4. *Apelqvist J., Bakker K., Houtum W. H., Schaper N. C.* Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2008 – Vol. 24. – P. 181–187.
5. *Diehm N., Shang A., Silvestro A.* et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2006. – N 1. – P. 59–63.

6. *Faglia E., Dalla Paola L., Clerici G.* et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003 // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2005. – N 6. – P. 620–627.
7. *Game F. L., Hinchliffe R. J., Apelqvist J.* et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2012. – Vol. 28 (Suppl. 1). – P. 119–141.
8. *Moxey P. W., Gogalniceanu P., Hinchliffe R. J.* et al. Lower extremity amputations – a review of global variability in incidence // Diabet Med. – 2011. – N 10. – P. 1144–1153.
9. *Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A.* et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33. – P. S1–S70.
10. *Prompers L., Schaper N., Apelqvist J.* et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 747–755.
11. *Romiti M., Albers M., Brochado-Neto F. Cardoso* et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia // J. Vasc. Surg. – 2008. – Vol. 47. – P. 975–981.
12. *Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z.* Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // Diabetes. Res. Clin. Pract. – 2010. – N 1. – P. 4–14.

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

А. И. Питык, В. А. Прасол, В. В. Бойко, А. Б. Бабынкин (Харьков)

Главной причиной ампутации нижних конечностей является синдром диабетической стопы (СДС). Проведён анализ результатов 266 чрескожных эндоваскулярных вмешательств (ЭВ) у 245 больных с ишемической и нейроишемической формами СДС, выполненных с целью реваскуляризации нижних конечностей в течение 2008–2012 гг. У 76 % больных применяли чрескожную баллонную ангиопластику (ЧБА), у 24 % – ЧБА + стентирование. Технически успешным был 91 % ЭВ. У 95 % больных, у которых достигнуто восстановление магистрального кровотока по окклюзированным артериальным сегментам, наблюдалось клиническое улучшение в виде исчезновения болевого синдрома и начала заживления язвенно-некротических поражений стопы. Основными причинами технической неудачи (9 %) была невозможность пройти через длинные кальцинированные окклюзии инфраингвинальных артерий. Количество осложнений составило 10,5 %, больших ампутаций – 5,2 %, летальность – 0,8 %. Отдалённые результаты в виде композитного показателя выживаемости без ампутации, который объединял показатели сохранности конечности и выживаемости больных через 1, 3 и 5 лет наблюдения, составил соответственно 86; 70 и 43 %. ЭВ является эффективным методом лечения больных с нейроишемической формой СДС и при комплексном подходе позволяет достичь высоких показателей сохранности конечности в отдалённом периоде.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, окклюзия артерии, чрескожное эндоваскулярное вмешательство, реваскуляризация.

MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT

O. I. Pityk, V. A. Prasol, V. V. Boyko, A. B. Babynkin (Kharkiv, Ukraine)

Institute of general and urgent surgery of the NAMS of Ukraine

Diabetic foot (DF) is considered now the main cause of amputations of lower limbs. The analysis of the results of 266 percutaneous endovascular interventions (EV) performed during 2008–2012 in 245 patients with ischemic and neuroishemic DF was carried out. 76 % of the patients underwent percutaneous balloon angioplasty (PBA), 24 % – PBA + stenting. 91 % of EV were technically successful. In 95 % of the patients who achieved recovery of the main flow in the occluded arterial segment, clinical improvement was observed in the form of disappearance of the pain and start of the healing of ulcer-necrotic lesions of the foot. The main causes of technical failure (9 %) were impossibility to pass through long calcified occlusions of infrainguinal arteries. The complication rate was 10.5 %, major amputation – 5.2 %, mortality – 0.8 %. Long-term results were shown by the combined rate of amputation-free survival after 1, 3 and 5 years follow-up which made up respectively, 86 %, 70 % and 43 %. EV is an effective treatment for patients with DF and an integrated multidisciplinary approach to achieve high limb salvage rates in the long-term period.

Key words: diabetic foot, artery occlusion, percutaneous endovascular intervention, revascularization.

УДК 616.24–002.5–06:616.98:578.828ВІЛ]–036–036.88 Надійшла 22.01.2013

О. С. ШАЛЬМІН, О. М. РАЗНАТОВСЬКА, Р. М. ЯСІНСЬКИЙ, М. В. БЕНДУС, Т. І. НЕТКАЛ, В. С. ЛОГІЙКО, Н. М. НЕКРАСОВА

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ПРИЧИНИ СМЕРТІ ХВОРИХ НА ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Запорізький медичний університет <raznatovskaya.zp@rambler.ru>

Встановлено, що більшість хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз вели асоціальний спосіб життя. Серед померлих переважали особи з вперше діагностованим та хіміорезистентним туберкульозом. Частіше туберкульоз розвивався на фоні ВІЛ-інфекції. У померлих переважав легеневий процес, за формами – дисемінована та інфільтративна. Смерть наставала частіше від прогресування дисемінованого легеневого процесу. У більшості померлих не виявлено реакції на специфічне протитуберкульозне та антиретровірусне лікування.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз.

Нині в Україні відмічається одночасний розвиток епідемій двох хвороб – туберкульозу і ВІЛ/СНІДу [9, 11]. Туберкульоз – найбільш поширене опортуністичне захворювання, яке є головною причиною захворюваності та смертності серед хворих на СНІД [1, 12]. За даними ВООЗ, починаючи з 2000 р. туберкульоз став причиною смерті 1 млн ВІЛ-інфікованих щороку, а рівень захворюваності на ко-інфекцію є чутливим показником поширення ВІЛ у загальній популяції населення [4, 13, 15].

Туберкульоз як інфекційна хвороба поширюється разом з ВІЛ, що різко пригнічує імунітет [8]. Таке поєднання особливо актуальне для України, в якій відмічаються як взаємне перехресне інфікування, так і дуже високі темпи поширення обох інфекцій. За даними літератури, ВІЛ-інфекція підвищує ризик розвитку туберкульозу і, навпаки, туберкульоз несприятливо впливає на перебіг ВІЛ-інфекції [3, 10].

Однією з причин пізньої діагностики туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД є атиповий перебіг та певні клінічні особливості специфічного процесу [6, 14, 16]. Встановлено, що туберкульоз на фоні ВІЛ-інфекції у 50–70 % осіб має позалегеневу локалізацію і частіше приєднується до СНІДу при рівні CD_4+ клітин < 200 [2]. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції в 60–70 % випадків діагностують дисемінований туберкульоз і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ) [5].

При активному туберкульозі у ВІЛ-інфікованих зазвичай спостерігається загострення імунодефіциту, зумовленого ВІЛ-інфекцією, що спричинює розвиток інших опортуністичних інфекцій, в першу чергу пневмоцистної пневмонії, кандидозного езофагіту і криптококового менінгіту. Кожна з цих інфекцій може мати летальний наслідок [7], у цих випадках туберкульоз є непрямою причиною смерті.

Туберкульоз є безпосередньою причиною смерті до 30 % хворих з ВІЛ-інфекцією, а при СНІДі – у 90 % [5]. Це зумовлює необхідність раннього виявлення і лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих, особливо у хворих з рівнем CD_4+Т-лімфоцитів, що вказує на тяжкий імунодефіцит [8].

Таким чином, вивчення особливостей клінічного перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу та причин смерті даних хворих є актуальним питанням сучасної фтизіатрії.

Мета дослідження – визначення особливостей клінічного перебігу та аналіз причин смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз.

Матеріали і методи. Проаналізовано 43 амбулаторні карти померлих від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу, які знаходились на диспансерному обліку і лікуванні у туберкульозних диспансерах Запоріжжя за період 2010–2012 рр.

© О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, Р. М. Ясінський, М. В. Бендус, Т. І. Неткал, В. С. Логійко, Н. М. Некрасова, 2013

Результати та їх обговорення. Чоловіків було 30 (69,7 %), жінок – 13 (30,3 %). Середній вік становив (40,3 ± 1,0) року. Працюючих було лише 2 (4,6 %). В місцях позбавлення волі (МПВ) знаходилось 16 (37,2 %) хворих, без визначеного місця проживання (ВМП) – 6 (13,9 %), хворих на наркоманію – 13 (30,2 %) та алкоголізм – 13 (30,2 %). Асоціальний спосіб життя вели 23 (53,5 %) хворих. Із супутніх захворювань у 6 (13,9 %) виявлено хронічний вірусний гепатит (ХВГ) С. Тестування на ВІЛ-інфекцію проведено у всіх хворих. Контакт із хворими на туберкульоз встановлено у 13 (30,2 %) хворих. Хіміопрофілактику туберкульозу отримувало 3 (6,9 %), профілактику опортуністичних інфекцій ВІЛ – 13 (30,2 %).

На момент смерті серед хворих з ко-інфекцією вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) спостерігали у 22 (51,2 %), рецидив туберкульозу (РТБ) – у 7 (16,3 %), хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – у 14 (32,5 %). Розподіл хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз за типами специфічного процесу зображено на рис. 1.

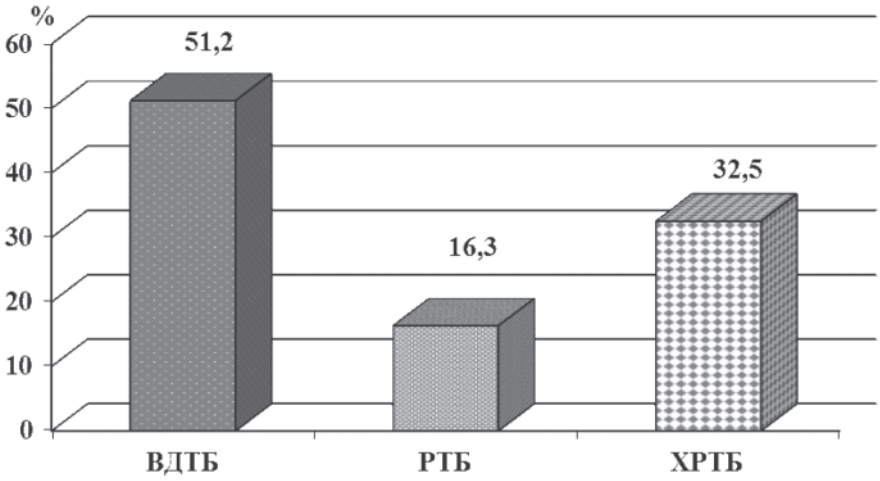


Рис. 1. Розподіл хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз за типом специфічного процесу

Таким чином, серед померлих від ко-інфекції достовірно ($P < 0,05$) більше було хворих з ВДТБ (51,2 %) та ХРТБ (32,5 %).

При ко-інфекції туберкульоз передував розвитку ВІЛ-інфекції (рис. 2) у 13 (30,2 %) хворих, ВІЛ-інфекція – у 22 (51,2 %), одночасне виявлення ко-інфекції спостерігали у 8 (18,6 %).

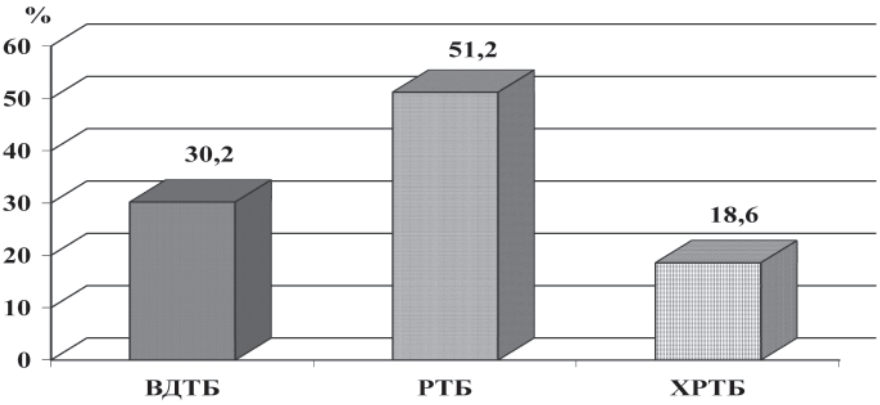


Рис. 2. Передування захворювання при розвитку ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу

Отже, у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз достовірно ($P < 0,05$) частіше (1,6 раза) туберкульоз розвивався на фоні ВІЛ-інфекції. У середньому тривалість туберкульозу становила (8,3 ± 1,0) року, ВІЛ-інфекції – (7,0 ± 0,7) року.

Туберкульоз (рис. 3) мав легеневу локалізацію у 35 (81,4 %) хворих, позалегеневу – у 8 (18,6 %), тобто серед померлих від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу, переважав легеневий туберкульоз.

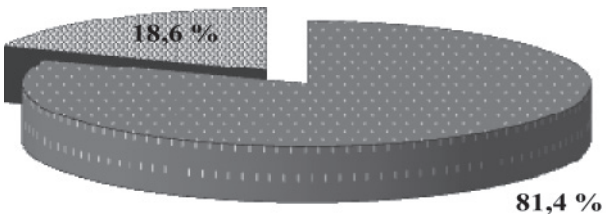


Рис. 3. Розподіл хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз за характером туберкульозного процесу:
– легеневий; – позалегеневий

При розподілі хворих за клінічними формами встановлено, що вогнищевий туберкульоз мав місце у 1 (2,3 %), інфільтративний – у 8 (18,7 %), дисемінований – у 21 (48,9 %), фіброзно-кавернозний (ФКТ) – у 4 (9,4 %), циротичний туберкульоз – у 1 (2,3 %), туберкульозний менінгоенцефаліт – у 3 (6,9 %), міліарний туберкульоз – у 1 (2,3 %), туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 3 (6,9 %) та туберкульоз позачеревних лімфатичних вузлів – у 1 (2,3 %). Таким чином, серед хворих на ко-інфекцію достовірно ($P < 0,05$) частіше виявляли дисеміновану (48,9 %) та інфільтративну (18,7 %) форми. Деструкції у легенях діагностовано у 23 (53,5 %) хворих, бактеріовиділення – у 30 (69,7 %).

Серед хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз від прогресування туберкульозу (рис. 4) померло 34 (79,1 %), з них від легеневого процесу – 27 (79,4 %), від позалегеневого – 7 (20,6 %). Від прогресування ВІЛ-інфекції померло 9 (20,9 %). Таким чином, достовірно ($P < 0,05$) частіше (у 3,7 раза), смерть хворих на ко-інфекцію наставала від прогресування туберкульозу, при цьому достовірно ($P < 0,05$) частіше (у 3,8 раза) – від легеневого специфічного процесу.

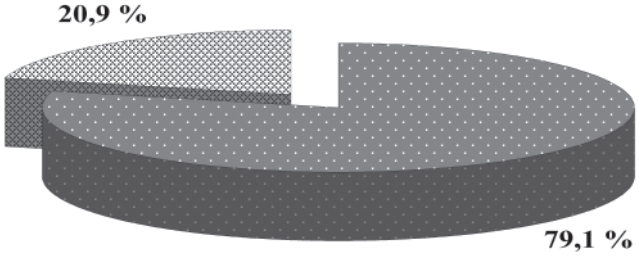


Рис. 4. Причини смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз:
– прогресування туберкульозу; – прогресування ВІЛ

При цьому від прогресування дисемінованого туберкульозу помер 21 (48,8 %), від інфільтративного – 3 (6,9 %), від ФКТ – 2 (4,7 %), від циротичного – 1 (2,3 %), від міліарного – 3 (6,9 %), від туберкульозного менінгоенцефаліту – 3 (6,9 %) та від множинних туберкульом правої півкулі головного мозку з деструкціями – 1 (2,3 %). Таким чином, достовірно частіше ($P < 0,05$) смерть хворих на ко-інфекцію наставала від прогресування дисемінованого туберкульозу (48,8 %) на фоні ВІЛ-інфекції.

Розбіжностей між клінічним та патологоанатомічним діагнозами не встановлено.

Слід зазначити, що антиретровірусну терапію (АРТ) отримували лише 10 (23,3 %) осіб, резистентність до АРТ виявлено у 34 (79,1 %) хворих, до протитуберкульозного лікування – у 26 (60,5 %). Пізню діагностику ВІЛ-інфекції відмічено у 3 (6,9 %), туберкульозу – у 5 (11,6 %).

Висновки. 1. Більшість хворих вели асоціальний спосіб життя, у них діагностовано алкоголізм або наркоманію. 2. Серед померлих часто виявляли вперше діагностований та хіміорезистентний туберкульоз. 3. Частіше туберкульоз розвивався на фоні ВІЛ-інфекції. 4. У померлих превалював легеневий процес, за формами – дисемінована та інфільтративна. 5. Смерть наставала частіше від прогресування дисемінованого легеневого процесу. 6. У більшості померлих не відмічено прихильності до специфічного протитуберкульозного та антиретровірусного лікування і вони не отримували профілактичного курсу лікування.

Список літератури

1. *Волкова К. И., Кокосов А. Н., Браженко Н. А.* Туберкулёз в период эпидемии ВИЧ/СПИДа и наркомании // Пробл. туберкулёза. – 2001. – № 2. – С. 61–65.
2. *Дяченко М. Ю.* Туберкульоз і СНІД // Укр. мед. альманах. – 2003. – № 1. – С. 174–176.
3. *Запорожан В. М., Аряєв М. Л.* ВІЛ-інфекція і СНІД. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
4. *Ільїнська І. Ф., Мельник В. М., Назарова О. Г.* Епідеміологічний аналіз ВІЛ-інфекції в Україні та шляхи його удосконалення // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 344–358.
5. *Мельник В. М., Новожилова І. О., Приходько А. М., Сметаніна О. Р.* Динаміка захворюваності та смертності від туберкульозу до і під час епідемії: тенденції та регіональні особливості // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 53–55.
6. *Скляр Л.Ф., Иванис В. А., Попов А. Ф.* ВИЧ-инфекция: Учеб.-метод. пособие. – Владивосток: Типография РПК МГУ им. адм. Г. И. Невельского, 2010. – 84 с.
7. *Скляр Л. Ф., Сотниченко С. А., Маркелова Е. В.* Современные аспекты ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулёзом: Учеб. пособие. – Владивосток: Типография РПК МГУ им. адм. Г. И. Невельского, 2009. – 88 с.
8. *Сотниченко С. А.* Показатели иммунитета у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулёзом на разных стадиях заболевания // Дальневост. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 62–65.
9. *Фещенко Ю. І.* Туберкульоз і СНІД – актуальна проблема сьогодення // Мед. перспективи. – 2000. – № 1. – С. 3–6.
10. *Фещенко Ю. І., Мельник В. Ф., Турченко Л. В.* Туберкульоз, ВІЛ-інфекція та СНІД: Навч. посібник. – К.: Здоров'я, 2004. – 200 с.
11. *Черенько С. О., Александріна Т. А.* Епідеміологічний нагляд за ситуацією щодо захворюваності на туберкульоз та ВІЛ/СНІД в Україні // Укр. мед. часопис. – 2004. – Вип. 41, № 3. – С. 69–72.
12. *Щелканова А. И., Кравченко А. В.* Особенности течения туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Терапевт. арх. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
13. *AIDS* epidemic update // UNAIDS/WHO. – 2003. – N 12. – P. 3–28.
14. *Apers L., Wijarajah C., Mutsvangwa J.* Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area high HIV prevalence // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, N 8. – P. 945–951.
15. *Bartlett John G., Gallant Joel E., Paul A. Pham* Medical management of HIV infection, Johns Hopkins University School of Medicine. – Baltimore: Knowledge Source Solutions, 2012. – 616 p.
16. *Galetti D.* Tuberculosis as cofactor for the pathogenesis human immunodeficiency virus infection // TB and HIV. – 1997. – N 13. – P. 44–46.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРИЧИНЫ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИД-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

А. С. Шальмин, Е. Н. Разнатовская, Р. Н. Ясинский, М. В. Бендус, Т. И. Неткал, В. С. Логийко, Н. М. Некрасова (Запорожье)

Установлено, что большинство больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулёзом вели асоциальный образ жизни. Среди умерших превалировал впервые диагностированный и химиорезистентный туберкулёз. Чаще туберкулёз развивался на фоне ВИЧ-инфекции. У умерших

преобладал лёгочной процесс, по формам – диссеминированная и инфильтративная. Смерть наступала чаще от прогрессирования диссеминированного лёгочного процесса. У большинства больных не наблюдалось приверженности к специфическому противотуберкулёзному и антиретровирусному лечению.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулёз.

CLINICAL COURSE AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH HIV/AIDS-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

A. S. Shalmin, E. N. Raznatovskaya, R. N. Yasinskiy, M. V. Bendus, T. I. Netkal, V. S. Logiyko, N. M. Nekrasova (Zaporozhye, Ukraine)

Zaporizhzhya medical university

It was determined that most of the patients with HIV/AIDS-associated tuberculosis were antisocial way of life. There were more causes of newly diagnosed tuberculosis and drug resistance tuberculosis among the dead cases of HIV/AIDS-associated tuberculosis. Tuberculosis more often had started after HIV-infection. In patients who died of co-infection disseminated and infiltrative forms of pulmonary tuberculosis were determined more often. Death came more often from progression of disseminated pulmonary tuberculosis. Most patients had no commitment to a specific anti-TB and antiretroviral treatment.

Key words: HIV/AIDS-associated tuberculosis.

КОРПОРАТИВНА МЕДИЦИНА

УДК 615.22+616-08+616.127–005.8 Надійшла 28.12.2012

І. П. ВАКАЛЮК, Н. Б. ТИМОЧКО

ОСОБЛИВОСТІ МЕДИКАМЕТОЗНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КОРВАЗАНУ® У ВІДНОВНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, З УРАХУВАННЯМ ЧИННИКІВ РИЗИКУ

Кафедра внутрішньої медицини 3 та медсестринства (зав. – проф. І. П. Вакалюк) Івано-Франківського національного медичного університету <dr.nt@mail.ru>

Найважливішу роль смертності від серцево-судинних захворювань відіграють фактори ризику виникнення серцево-судинних подій. З метою визначення ефективності відновного лікування було обстежено 240 хворих, які перенесли інфаркт міокарда із супутніми чинниками ризику. Встановлено, що включення до стандартної терапії бета-адреноблокатора карведилолу в індивідуально підібраній дозі та залежно від чинника ризику виникнення серцево-судинних подій сприяє підвищенню функціональних резервів міокарда та збільшенню толерантності до фізичних навантажень.

Ключові слова: інфаркт міокарда, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ожиріння, тредміл-тест, карведилол.

Серцево-судинні захворювання – основна причина смертності осіб середнього і похилого віку в багатьох країнах. Щорічно, за даними ВООЗ, помирають понад 17,5 млн людей. В Україні в 2010 р. кількість дорослих з хворобами системи кровообігу становила близько 25,9 млн. Водночас в Україні за останні 30 років поширення серцево-судинних захворювань серед населення збільшилось у 3,5 раза,

© І. П. Вакалюк, Н. Б. Тимочко, 2014

а рівень смертності від них – на 46 %. У зв'язку з цим серцево-судинні захворювання з їх значним впливом на важливі для людини функції стабільно посідають перше місце в структурі причин смертності та первинної інвалідності дорослого населення України [3]. Однією з найактуальніших соціально-медичних проблем вважають ішемічну хворобу серця (ІХС). Її особливістю є не тільки високі показники захворюваності, але й високий процент інвалідності та смертності осіб працездатного віку. Ключовими проблемами ведення хворих на ІХС є своєчасна і точна діагностика, оцінка ступеня ризику та прогнозу захворювання, призначення адекватного алгоритму лікування. Найважливіше значення у смертності від ІХС, зокрема від інфаркту міокарда (ІМ), мають такі фактори, як систолічний артеріальний тиск (АТ) (50 %), надлишкова маса тіла, підвищення рівня холестерину і ліпопротеїдів низької щільності (21 і 32 % відповідно), порушення вуглеводневого обміну та серцева недостатність. Доведено, що чим триваліша дія будь-якого фактора на організм людини, тим вищий ризик виникнення серцево-судинних подій [2, 4]. Однією з важливих перешкод у зниженні серцево-судинного ризику є час – відстрочення діагностики і лікування спричинює зниження можливостей для реалізації всього потенціалу. Слід зосереджувати увагу спеціалістів на важливості стратифікації ступеня ризику гострого коронарного синдрому та визначення найбільш адекватної схеми лікування хворих, які належать до різних груп ризику. Таким чином, для реального зниження кардіоваскулярного ризику необхідно оцінити вплив різних факторів на вибір лікарем тактики обстеження та лікування хворих з високим серцево-судинним ризиком [1]. Найбільш інформативними діагностичними методами є навантажувальні проби (тредміл-тест та шестихвилинний тест ходьби), що достовірно точно характеризують прогноз ризику хворих після перенесеного ІМ. Нині однією із застосовуваних у лікуванні практично всіх серцево-судинних захворювань з груп препаратів є β-адреноблокатори [5].

Мета дослідження – підвищення ефективності відновного лікування хворих, які перенесли гострий коронарний синдром, на основі клініко-патогенетичної оцінки та медикаментозної корекції забезпечення фізичних навантажень у відновному періоді після ІМ.

Матеріали і методи. В процесі дослідження обстежено 240 хворих віком від 40 до 75 років, які перенесли *Q* та Non-*Q* ІМ, із супутньою серцевою недостатністю, ожирінням, гіпертонічною хворобою та сукупністю факторів ризику. Кожну з груп розподілено на чотири підгрупи по 60 осіб, з яких 30 становили контрольну та 30 дослідну підгрупи. Хворі отримували стандартне лікування: статини, аспірин, антикоагулянти, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), контрольна підгрупа – β-адреноблокатор метопролол, дослідна – карведилол, який призначали по 3,125 мг/доба; методом титрування дозу коректували до 25–50–100 мг/доба залежно від факторів ризику серцево-судинних подій. В подальшому потреби в призначенні додаткових лікарських засобів не виникало. Період спостереження тривав 12 міс. Хворих обстежували на початку лікування, через 1; 3; 6 та 12 міс.

Виконували дозовані фізичні навантаження на апараті тредміл Full Vision Ins. (TMX 425, USA), у хворих всіх груп оцінювали такі показники: тривалість фізичного навантаження, об'єм спожитого кисню за час фізичного навантаження (VO_2), за формулою

$$VO_2 = 2{,}68 \cdot V + 0{,}483 \cdot V \cdot G + 3{,}5,$$

де V – швидкість руху тредмілу; G – кут нахилу бігової доріжки, а також максимальну потребу в кисні (МПК) за формулою

$$\text{МПК} = 14{,}8 - (1{,}379 \cdot T) + (0{,}451 \cdot T^2) - (0{,}012 \cdot T^3),$$

де T – повна тривалість фізичного навантаження, метаболічні одиниці (МЕТ) за формулою МЕТ = $VO_2/3{,}5$ та депресію сегмента ST у відведеннях V_4, V_5. Критеріями досягнення порогового навантаження була поява ангінального болю та/або

горизонтальна чи косовисхідна депресія сегмента $ST > 1$ мм тривалістю не менше 0,08 с. Критеріями виключення були абсолютні або відносні протипоказання до проведення навантажувальних тестів, складні порушення ритму серця, хронічні обструктивні захворювання легень, облітеруючий атеросклероз та варикозне розширення вен нижніх кінцівок, онкологічні захворювання. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за програмою «Microsoft Excel Access». Розраховували середні значення показників, їх відсоткові частки та критерії Стьюдента. Зіставляли величини даних осіб дослідної та контрольної підгруп, а також значення всередині кожної групи на різних етапах дослідження. Статистично достовірними вважали різницю значень при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів показав, що за середніми величинами показники МЕТ у хворих всіх груп до лікування практично не різнились і були значно знижені порівняно із здоровими (табл. 1).

Таблиця 1. **Показники тредміл-тесту у хворих після перенесеного інфаркту міокарда з урахуванням чинників ризику** ($M \pm m$)

Показник	Здорові (n = 30)	Чинники ризику			
		СН (n = 75)	АГ (n = 75)	ожиріння (n = 75)	всі чинники ризику (n = 75)
VO_2	77,69 ± 0,14*	14,76 ± 0,42*	13,53 ± 0,58*	24,40 ± 0,75*	10,62 ± 0,37*
МЕТ	22,19 ± 0,11*	4,44 ± 0,14*	3,72 ± 0,15*	7,03 ± 0,18*	3,02 ± 0,12*
МПК	71,93 ± 0,21*	21,60 ± 0,61*	17,37 ± 0,71*	35,31 ± 0,75*	17,62 ± 0,58*
Депресія $ST\ V_4$	0,00 ± 0,01*	1,26 ± 0,03*	0,73 ± 0,04*	1,10 ± 0,02*	1,33 ± 0,03*
$ST\ V_5$	0,00 ± 0,01*	1,16 ± 0,02*	0,58 ± 0,03*	1,06 ± 0,03*	1,25 ± 0,04*

* $P < 0,05$. ** $P > 0,05$

Після лікування рівень МЕТ достовірно підвищився у хворих всіх груп ($P_1 < 0,05$), більш виражена тенденція спостерігалась у хворих, яким призначали карведилол (7,15 ± 0,46) порівняно з метопрололом (4,86 ± 0,43), особливо на 3-му місяці лікування, коли практично у всіх хворих методом титрування препарату досягнуто максимального терапевтичного ефекту. Так, у групі хворих, які перенесли ІМ у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ), при включенні до стандартної терапії карведилолу спостерігалось достовірне збільшення VO_2 (41,95 ± 0,78) мл/(хв · кг) порівняно із стандартною групою (28,75 ± 0,92) мл/(хв · кг). У більшості хворих даної групи до лікування виявлено ІІІ ФК ІХС, проте через 12 міс лікування у більшості досягнуто І ФК ІХС; рівень МЕТ – 3,77 ± 0,34 та 22,40 ± 0,42 відповідно. Застосування β-адреноблокатора карведилолу в комплексі медикаментозної терапії відновного періоду після ІМ дозволяє контролювати рівень АТ та частоту серцевих скорочень (ЧСС), гальмується розвиток тахіаритмії, відмічено антиішемічний ефект. Крім того, карведилолу властивий м'який α-блокуючий ефект та антиоксидантний вплив, що, в свою чергу, сприяє позитивному впливу на стан мікроциркуляції периферичного кровотоку і метаболічних процесів. Опосередковано карведилол коригує через вплив на синтез реніну активність ренін-ангіотензинової системи. Середня добова доза карведилолу, за нашими результатами, становить 20,2 мг. Що стосується хворих із серцевою недостатністю (СН), які перенесли ІМ, то рекомендована їм терапевтична доза становила 37,5–50 мг/доба, яку було досягнуто практично у всіх хворих на 3-му місяці лікування. Ефективність даної терапії підтверджено під час тредміл-тесту достовірним збільшенням VO_2, МЕТ та зменшенням депресії сегмента $ST\ V_4$, V_5 порівняно з вихідними значеннями (табл. 2). Застосування карведилолу, який блокує небажані при СН ефекти гіперактивації симпатоадреналової системи, та його одночасна периферична вазодилатація й антиоксидантний вплив забезпечують сприятливий перебіг відновного періоду після ІМ і збільшення толерантності до фізичних навантажень, зменшуючи при цьому ризик прогресування СН. Карведилол запобігає розвитку життєво небезпечних аритмій, володіє антиангі-

нальним ефектом, нормалізує серцевий ритм, контролює рівень АТ, функцію ендотелію. Аналізуючи результати тредміл-тесту серед хворих з ожирінням, які перенесли ІМ, ми спостерігали суттєве збільшення навантаження в осіб, яким до стандартної терапії включали β-адреноблокатор карведилол, що відповідало кількості сходинок: до лікування – 3,86 ± 0,24, на 3-му місяці – 5,73 ± 0,17, на 12-му місяці – 8,00 ± 0,22 порівняно з хворими, яким призначали метопролол: до лікування – 3,93 ± 0,13, на 3-му місяці – 4,42 ± 0,21, на 12-му місяці – 5,90 ± 0,13. Терапевтичного ефекту досягнуто у хворих, у яких доза карведилолу становила 75–100 мг/доба, за рахунок антиатерогенної дії, знижувався ризик виникнення повторних небажаних подій та збільшувалась толерантність до фізичних навантажень. Особливу увагу слід звернути на хворих із поєднанням вищезазначених факторів ризику, які перенесли ІМ. Спостерігаючи за негативним впливом кожного з них на перебіг відновного лікування хворих після перенесеного ІМ, аналізували вплив поєднання факторів ризику на відновний період та толерантність до фізичних навантажень на фоні лікування карведилолом і метопрололом. Відмічено чітку тенденцію до підвищення толерантності до фізичних навантажень за рахунок збільшення показників МЕТ від 3,24 ± 0,22 до лікування до 7,15 ± 0,46 на 3-му і до 16,89 ± 0,64 на 12-му місяці лікування, що відповідає ІІ та І ФК ІХС, на відміну від хворих, які одержували стандартну терапію. Середньодобова доза карведилолу у хворих з високим серцево-судинним ризиком, які перенесли ІМ у поєднанні з усіма факторами ризику, становила 50 мг/доба. Її вважають терапевтично ефективною за рахунок зменшення серцевого викиду, потреби міокарда в кисні, пригнічення збудливості та провідності, що забезпечує гіпотензивну, антиішемічну, антиаритмічну та антиатерогенну дію на відновний період після перенесеного ІМ.

Таблиця 2. **Динаміка показників тредміл-тесту у хворих після перенесеного інфаркту міокарда та загальної групи в процесі відновного лікування карведилолом** ($M \pm m$)

Показник	Термін, міс				
	до лікування	1-й	3-й	6-й	12-й
	Стандартна терапія хворих із СН (n = 30)				
VO_2, мм/(кг · хв)	14,58 ± 0,96*	17,33 ± 0,92*	19,97 ± 1,20*	22,65 ± 1,04*	28,12 ± 1,10*
МЕТ	4,16 ± 0,26*	4,90 ± 0,34*	5,70 ± 0,56*	6,40 ± 0,23*	8,03 ± 0,34*
Депресія ST V_4, мм	1,400 ± 0,058*	1,30 ± 0,04*	1,10 ± 0,03*	1,00 ± 0,04*	0,80 ± 0,02*
	Стандартна терапія + карведилол хворих із СН (n = 30)				
VO_2, мм/(кг · хв)	15,72 ± 0,84*	19,78 ± 0,92*	28,02 ± 1,10*	36,3 ± 0,9*	46,47 ± 1,09*
МЕТ	4,49 ± 0,62*	5,65 ± 0,51*	8,00 ± 0,23*	10,37 ± 0,34*	13,27 ± 0,42*
Депресія ST V_4, мм	1,30 ± 0,06*	1,00 ± 0,04*	0,50 ± 0,05*	0,30 ± 0,02*	0,20 ± 0,02*
	Стандартна терапія хворих з АГ (n = 30)				
VO_2, мм/(кг · хв)	13,93 ± 0,75*	20,05 ± 1,10*	28,75 ± 0,92*	29,83 ± 1,10*	42,69 ± 1,09*
МЕТ	3,98 ± 0,29*	5,73 ± 0,31*	8,21 ± 0,56*	8,52 ± 0,21*	12,19 ± 0,62*
Депресія ST V_4, мм	1,16 ± 0,09*	1,00 ± 0,08*	0,80 ± 0,08*	0,73 ± 0,06*	0,52 ± 0,05*
	Стандартна терапія + карведилол хворих з АГ (n = 30)				
VO_2, мм/(кг · хв)	13,22 ± 0,84*	20,78 ± 0,92*	41,95 ± 0,78*	62,52 ± 0,96*	78,43 ± 1,01*
МЕТ	3,77 ± 0,34*	5,93 ± 0,55*	11,98 ± 0,23*	17,86 ± 0,35*	22,40 ± 0,42*
Депресія ST V_4, мм	1,21 ± 0,09*	1,09 ± 0,09*	0,60 ± 0,08*	0,22 ± 0,06*	0,01 ± 0,06*
	Стандартна терапія хворих з ожирінням (n = 30)				
VO_2, мм/(кг · хв)	24,26 ± 0,88*	26,20 ± 0,94*	28,84 ± 1,10*	35,22 ± 1,05*	45,77 ± 1,14*
МЕТ	6,93 ± 0,42*	7,48 ± 0,54*	8,24 ± 0,56*	10,06 ± 0,38*	13,07 ± 0,66*
Депресія ST V_4, мм	1,20 ± 0,06*	1,10 ± 0,04*	1,00 ± 0,05*	0,90 ± 0,04*	0,60 ± 0,02*
	Стандартна терапія + карведилол хворих з ожирінням (n = 30)				
VO_2, мм/(кг · хв)	24,94 ± 0,92*	28,84 ± 0,98*	43,68 ± 0,84*	60,11 ± 0,96*	71,37 ± 1,11*
МЕТ	7,12 ± 0,58*	8,24 ± 0,61*	12,48 ± 0,24*	17,17 ± 0,35*	20,39 ± 0,46*
Депресія ST V_4, мм	1,10 ± 0,08*	1,00 ± 0,06*	0,60 ± 0,03*	0,20 ± 0,02*	0,10 ± 0,02*

Закінчення табл. 2

Показник	Термін, міс				
	до лікування	1-й	3-й	6-й	12-й
	Стандартна терапія хворих з поєднанням факторів ризику (n = 30)				
VO_2, мм/(кг · хв)	0,41 ± 0,58*	14,47 ± 0,75*	17,02 ± 1,12*	26,26 ± 1,31*	33,18 ± 1,22*
МЕТ	2,97 ± 0,24*	4,11 ± 0,33*	4,86 ± 0,43*	7,48 ± 0,52*	9,48 ± 0,61*
Депресія ST V_4, мм	1,84 ± 0,08*	1,75 ± 0,08*	1,53 ± 0,07*	1,32 ± 0,08*	1,15 ± 0,06*
	Стандартна терапія + карведилол хворих з поєднанням факторів ризику (n = 30)				
VO_2, мм/(кг · хв)	11,34 ± 1,03*	16,85 ± 1,35*	25,05 ± 1,85*	40,53 ± 2,55*	59,14 ± 3,01*
МЕТ	3,24 ± 0,22*	4,81 ± 0,39*	7,15 ± 0,46*	11,58 ± 0,51*	16,89 ± 0,64*
Депресія ST V_4, мм	2,15 ± 0,08*	1,52 ± 0,07*	1,26 ± 0,06*	0,75 ± 0,05*	0,22 ± 0,07*

* Достовірність різниці показників порівняно з величинами до лікування.

Висновки. 1. Включення до стандартної терапії β-адреноблокатора карведилолу в індивідуально підібраній дозі та залежно від чинника ризику виникнення серцево-судинних подій сприяє підвищенню функціональних резервів міокарда. 2. Застосування карведилолу достовірно підвищує толерантність до фізичного навантаження за рахунок вираженої тенденції до збільшення VO_2 та достовірного приросту величин МПК і МЕТ порівняно із стандартною терапією.

Список літератури

1. *Брайн Вильямс.* Стратегии снижения глобального кардиоваскулярного риска // Здоров'я України. – 2010. – Вип. 231, № 2. – С. 5–6.
2. *Іпатов А. В., Дроздова І. В., Лисунець О. М.* та ін. Хвороби системи кровообігу як основна причина інвалідизації // Укр. терапевт. журн. – 2011. – № 4. – С. 121–125.
3. *Коваленко В. М., Корнацький В. М.* Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: Аналітично-статистичний посібник. – К., 2011. – С. 42–74.
4. *Мамедов Ш. М.* Аналіз показників смертності від ішемічної хвороби серця серед населення Дніпропетровської області // Вісн. пробл. біології і медицини. – 2002. – № 1. – С. 102–103.
5. *Радченко О.* Бета-адреноблокатори: стандарти та перспективи. – К.: Синопсис, 2011. – С. 127.

ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОРВАЗАНА® В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, С УЧЁТОМ ФАКТОРОВ РИСКА

И. П. Вакалюк, Н. Б. Тимочко (Ивано-Франковск)

Наиболее важную роль в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний играют факторы риска возникновения сердечно-сосудистых событий. С целью определения эффективности восстановительного лечения было обследовано 240 больных, перенесших инфаркт миокарда с сопутствующими факторами риска. В результате исследования установлено, что включение в стандартную терапию β-адреноблокатора карведилола в индивидуально подобранной дозе и в зависимости от фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний способствует повышению функциональных резервов миокарда и увеличению толерантности к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ожирение, тредмил-тест, карведилол.

CHARACTERISTICS OF MEDICAL USE OF KORVAZAN® FOR RESTORATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION, COUNTING THE RISK FACTORS

I. P. Vakaliuk, N. B. Tymochko (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Ivano-Frankivsk National Medical University

The largest contribution to mortality from cardiovascular diseases belongs risk factors for cardiovascular events. In order to determine the effectiveness of rehabilitation patients undergoing

examined 240 patients with myocardial infarction with concomitant risk factors. The study found that the inclusion in the standard therapy of beta-blocker carvedilol in individually selected dose and depending on the risk factor of cardiovascular events helps increase myocardial functional reserves and increasing tolerance to physical exertion.

Key words: myocardial infarction, heart failure, hypertension, obesity, tredmil test, carvedilol.

УДК 616.44–08:614.876 Поступила 06.08.2013

А. В. КАМИНСКИЙ[1], И. А. КИСЕЛЁВА[2], Е. В. ТЁПЛАЯ[1]

КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНІХ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1] ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»;
[2]Киевский городской клинический эндокринологический центр <endocriner@gmail.com>

В статье систематизированы данные о влиянии различных микроэлементов на метаболизм йода и функционирование щитовидной железы (ЩЖ). Рассмотрены перспективные возможности фитотерапии в лечении и профилактике заболеваний ЩЖ. Проведён систематический анализ результатов трёх независимых открытых клинических исследований с использованием фитопрепарата Альба® (экстракт корня лапчатки белой), выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины. Приведены терапевтические возможности применения Альба® при различной патологии ЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипертиреоз, гипотиреоз, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, лапчатка белая, фитопрепарат Альба®.

Патология щитовидной железы (ЩЖ) в настоящее время занимает одно из главных мест в структуре заболеваемости, в работе эндокринологов и врачей других специальностей в связи с распространённостью и высокой обращаемостью больных за медицинской помощью [4, 5, 9, 12, 20, 24, 30].

На диспансерном учёте в Украине по состоянию на январь 2010 г. находилось 1,8 млн больных с заболеваниями ЩЖ, что составляет 47,3 % всей эндокринной патологии [7, 9]. Вместе с тем проведение целенаправленных ультразвуковых и аутопсийных исследований с применением современных стандартов диагностики позволяет выявить патологию ЩЖ у 44–76 % населения [7, 9, 24]. При этом распространённость патологии ЩЖ среди лиц старших возрастных групп (70–80 лет) достигает 95–100 % [7, 9].

Структура заболеваемости представлена различными нозологическими формами: чаще всего (66,2 % случаев) развивается диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) I–III степени; узловые формы зоба диагностируют у 12,7 % больных; аутоиммунный тиреоидит – у 8,4 %; гипотиреоз – у 7,9 %; диффузный токсический зоб (ДТЗ) – у 2,9 %; рак – у 1,7 % больных [7, 9]. Несмотря на значительные достижения диагностических и лечебных методов, включая хирургические, гормональные, иммуномодулирующие и химиотерапевтические средства, данная проблема остаётся актуальной [4, 5, 9, 24].

Развитие дисфункции ЩЖ – мультифакториальный процесс, связанный как с генетическими, так и со средовыми фенотипическими факторами, играющими роль триггеров и способствующими активации определённых генов [4, 22–27, 29, 30, 32]. Заболевания ЩЖ чаще выявляют у женщин, при этом соотношение лиц женского и мужского пола составляет 15:1, что связано с влиянием генетических и гормональных факторов [19, 26, 31]. В настоящее время расшифрован ряд генетически детерминированных механизмов, провоцирующих патологию ЩЖ:

© А. В. Каминский, И. А. Киселёва, Е. В. Тёплая, 2013

генетически обусловленная аутоиммунная патология, связанная с инактивацией Х-хромосомы, микросомальные антитела, высокий титр циркулирующих антитиреоидных антител, дефицит Т-супрессоров, врождённые дефекты ферментативных систем и белков-переносчиков [4, 22, 23, 25, 26]. Наряду с этим выявлен ряд специфических зобогенных факторов, среди которых наиболее значимы низкий уровень потребления йода, курение, дефицит белка в питании [4, 25–27, 29, 30].

Полученные результаты генетических и популяционных исследований позволяют утверждать, что как эндемический, так и спорадический зоб развивается на фоне наследственной предрасположенности под воздействием факторов внешней среды и чётко коррелирует с уровнем потребления йода – ключевого компонента синтеза тиреоидных гормонов [4, 25, 26, 29, 30, 32]. В серии классических генетических близнецовых исследований предрасположенность к развитию зоба у женщин в эндемичных по йоду регионах составила 39–79 % [25, 26, 29].

Особенности проявлений йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) зависят от возраста и коррелируют со степенью йодной недостаточности (табл. 1) [29]. При этом формирование зоба является универсальной компенсаторной реакцией ткани ЩЖ на интратиреоидный дефицит йода [4, 5, 11, 29].

Таблица 1. **Преимущественный спектр йоддефицитных заболеваний при различном йодном обеспечении** [29]

Йодный дефицит	Медиана йодурии, мкг/л	Спектр ЙДЗ
Тяжёлый	< 25	Пороки развития нервной системы, репродуктивные расстройства, высокая детская смертность, зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз
Умеренный	25–60	Гиперплазия ЩЖ в средней и старшей возрастной группе
Лёгкий	60–120	Гиперплазия ЩЖ в старшей возрастной группе
Оптимальное йодное обеспечение	120–220	–

К сожалению, население Украины находится в условиях патологического влияния йодной недостаточности из-за существующего природного дефицита этого микроэлемента в почве, грунтовых водах и продуктах питания [4, 5, 11, 32]. По данным ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международного комитета по борьбе с йоддефицитными заболеваниями (МКБ ЙДЗ) в период 1994–2013 гг., в Украине, России, Беларуси, как и на большей части территории Европы, существует умеренный дефицит йода [4, 11, 32]. По картографическим данным ВОЗ (2005 г.) [32], тяжёлый дефицит йода наблюдается в западных регионах Украины, однако лёгкий и умеренный выявляют на всей остальной её части, в том числе в крупнейших областных центрах и городах – Киеве, Харькове, Днепропетровске, Донецке и др., а также в АР Крым, приморских населённых пунктах.

Исследования последних лет показали, что йоддефицитная патология ЩЖ в значительной степени усугубляется дефицитом других эссенциальных микроэлементов, в первую очередь селена, железа, цинка как основных молекулярных синергистов йода, необходимых для реализации биологических эффектов на пути метаболизма тиреоидных гормонов [2, 4, 5, 11, 16, 28, 33].

Микроэлементная пара «йод и селен» имеет важнейшее значение для функционирования ЩЖ. Йод необходим как строительный материал, из которого образуются два основных гормона ЩЖ – трийодотиронин (Т3) и тетрайодотиронин (Т4), тогда как селеноцистеин входит в состав фермента йодтиронин-5'-дейодиназы, обеспечивающего периферическую активацию тиреоидных гормонов. Таким образом, даже в условиях адекватной йодной обеспеченности при дефиците селена дисбаланс тиреоидных гормонов может сохраняться [2, 5, 16, 33]. Вместе с тем Se-зависимые пероксидазы обеспечивают антиоксидантную защиту ЩЗ [2, 16, 33]. Селен моделирует иммунитет, является антиоксидантом и обладает защитным влиянием на цитоплазматические мембраны, не допуская их

повреждения, и противодействует нарушению хромосомного материала [2, 16, 31, 33].

Роль дефицита йода и селена в формировании тиреоидной патологии различна. Нехватка йода провоцирует пролиферативные и гиперпластические процессы в ткани ЩЖ – ДНЗ, узловой зоб (УЗ), токсическую аденому, рак и др. [29]. Дефицит селена сопровождается риском активации тиреоидных аутоиммунных процессов, таких как хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАТ) и ДТЗ [31].

Интенсивность метаболизма йода также зависит от обеспеченности организма цинком и железом [2, 11, 16, 28, 33]. Сочетание дефицита этих микронутриентов существенно нарушает функционирование ЩЖ. В частности, дефицит железа снижает синтез тиреоидных гормонов путём уменьшения активности гемзависимой тиреопероксидазы [2, 11, 28]. Также дефицит Fe негативно влияет на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось гормональной регуляции. При дефиците железа наблюдается снижение общего уровня Т3 на 43 %, а общего уровня Т4 – на 67 % [2].

Дефицит цинка влияет на функцию ЩЖ и, наоборот, её гормоны – на метаболизм цинка [2, 16]. Так как цинк входит в состав более 2 тыс. различных белков, молекулярные механизмы его воздействия на ЩЖ весьма разнообразны. Следует отметить, что цинк входит в состав рецептора к Т3, в структуре которого обнаружены так называемые цинковые пальцы – специализированные фрагменты белка, хелатирующие цинк [2]. Цинксодержащий фермент супероксиддисмутаза обеспечивает антиоксидантную защиту ЩЖ, а снижение активности этого фермента увеличивает риск гиперплазии ЩЗ [2, 16].

Таким образом, дефицит селена, цинка и железа будет усугублять течение йоддефицитных процессов. Восполнение указанных микроэлементов является важным аспектом профилактики и лечения заболеваний ЩЖ. Изучение тонких взаимосвязей между метаболизмом йода, функцией ЩЗ и определёнными микронутриентами на основании данных молекулярной биологии, физиологии, биохимии, фармакологии и доказательной медицины необходимо с практической точки зрения для разработки более эффективного комплексного подхода к ведению больных с патологией ЩЖ.

В связи с этим перспективным методом профилактики и лечения заболеваний ЩЖ является фитотерапия с использованием растений, способных накапливать в значительных количествах те или иные эссенциальные микроэлементы [1, 3, 6–8, 10, 13–15, 17, 18, 21]. Одним из таких растений является лапчатка белая (от лат. *Potentilla alba,* известная также под другими названиями: пятипал, перстач белый, пятилистник), обладающая заметной эффективностью в нормализации структуры и функции ЩЖ [1, 3, 6–8, 10, 13–15, 17, 21].

Первые опубликованные сообщения о результатах применения лапчатки белой в литературе появились в 1975 г., использовали настой лапчатки белой у больных с различной степенью гиперфункции ЩЖ [19]. На этом этапе применение имело эмпирический подход и основывалось исключительно на данных народной медицины. В дальнейшем интерес исследователей и клиницистов к лапчатке белой повышался, на протяжении нескольких лет (1977–2004) был проведён ряд исследований с применением лапчатки белой у больных с различными нозологическими формами патологии ЩЖ (гипер-, гипофункция, аутоиммунные процессы), а растение было подвергнуто подробному спектральному биохимическому анализу [1, 3, 6, 10, 14, 15, 17]. Следует отметить, что лапчатка белая содержит элементарный йод и анион йодистой кислоты [1, 6, 10, 14, 15, 17]. Кроме того, в результате исследований, проведённых в НИИ неорганической химии СО РАН (Новосибирск), установлено, что она является природным концентратом Mn, Zn, Cu, Se, Co, Fe, Si, Al [17]. Биологически активными составляющими экстракта лапчатки белой являются такие компоненты, как флавоноиды (регулирующие проницаемость и эластичность стенок кровеносных сосудов, предотвращающие атеросклеротические изменения, нейтрализующие свободные радикалы), фенолкарбоновые кислоты (обладают антимутагенными и мочегонными свойствами)

и сапонины (гликозиды, оказывающие кардиотоническое, нейротропное, гипохолестеринемическое, кортикотропное, адаптогенное и седативное действие) [1, 15, 17, 21]. Результаты исследований клинической эффективности, проведённых в 1997–2004 гг., позволили получить дополнительные обнадеживающие данные о широте терапевтического воздействия при различной патологии ЩЖ и безопасности при длительном применении [3, 6, 17]. В фитотерапии используют только подземную часть (корень растения), поскольку надземные части не обладают тиреотропными свойствами [1, 3, 17].

В последнее время на основе лапчатки белой стали выпускать различные пищевые добавки. Среди них выделяется стандартизованный фитопрепарат на основе её корня – Альба®, хорошо себя зарекомендовавший [7, 8, 13, 21]. Уникальность препарата заключается в том, что каждая капсула содержит стандартизированный экстракт корня лапчатки белой в дозе 300 мг – максимальное количество среди имеющихся аналогов. В отличие от различных пищевых добавок, этот препарат не содержит примеси других трав и компонентов, которые могут быть антагонистами или аллергенами. Само сырьё выращивается вне Украины, в зонах, в которых нет дефицита йода и селена, а затем подвергается промышленной переработке и стандартизируется во Франции (NATUREX), сертифицируется по Европейскому стандарту и только после этого его поставляют для изготовления препарата.

Такой подход обеспечивает стабильность и гарантию содержания активных ингредиентов (микроэлементы, органические вещества) независимо от партии и времени года, выделяя этот растительный препарат среди внешне похожих, что подтверждают Европейский сертификат и спектральные биохимические анализы используемого сырья (табл. 2) [10]. В частности, одна капсула препарата Альба® содержит 76 мкг йода, две капсулы полностью обеспечивают среднюю суточную потребность взрослого организма в йоде (150 мкг/сут). Важно то, что Альба® в физиологических дозах содержит и другие микроэлементы – молекулярные синергисты йода (в первую очередь селен, цинк, железо) [10].

Таблица 2. **Содержание микроэлементов в экстракте корня лапчатки белой, входящих в состав Альба®** (по данным Независимого центра лабораторных исследований) [10]

Микроэлемент	Фактическое значение, мг/кг сырья	Требования к методу исследования
Селен (Se VI)	0,5	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Цинк (Zn II)	8,2	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Хром (Cr VI)	0,44	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Железо (Fe II+III)	17	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Кобальт (Co II)	0,52	ГОСТ 30178-96, ДФУ 2.2.23
Йод общ. (I^-, IO_3^-, йодорганические соединения)	254	ГОСТ 28458-90

Из биологически активных веществ, входящих в состав Альба®, наиболее значительную роль в регуляции функции ЩЖ играет биофлавоноид – кверцетин, обладающий выраженной антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью [1, 3, 6, 15, 17]. Главным механизмом протекторного действия кверцетина в отношении ЩЖ является эффект стабилизации мембран тиреоцитов [13, 21]. Благодаря реализации данного биологического механизма регулируется проницаемость клеток ЩЖ, обеспечивается их защита от повреждающего воздействия аутоантител и свободных радикалов, восстанавливаются рецепторная и гормонвыделительная функции. Основными структурными элементами кверцетина являются два ароматических кольца, выступающих в роли активных донаторов электронов и атома водорода (рис. 1) [21].

Известно, что тиреоидная патология развивается постепенно – от незначительных изменений при ДНЗ до выраженных клинических форм (гипертиреоз,

токсическая аденома и рак). При этом ДНЗ, УЗ и токсичная аденома являются разными стадиями одного и того же йоддефицитного процесса [4, 5, 11, 16]. Благодаря сбалансированному содержанию йода и других эссенциальных микроэлементов, которые являются его молекулярными синергистами, а также патогенетически обоснованному мембраностабилизирующему влиянию биологически активных веществ, одну капсулу Альба® в сутки можно успешно использовать для индивидуальной профилактики в йоддефицитном регионе на протяжении длительного времени, две капсулы – в лечении гиперпластических, гипертрофических и аутоиммунных форм патологии ЩЖ.

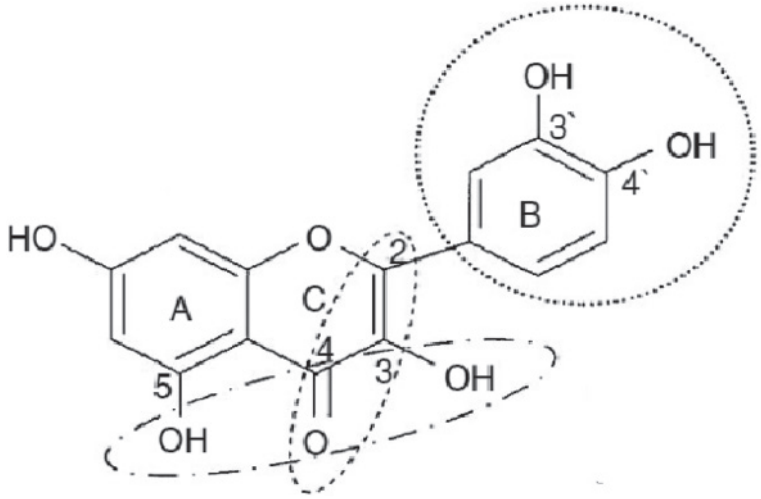


Рис. 1. Молекулярная структура кверцетина. Выделены участки молекулы, отвечающие за антирадикальную и мембраностабилизирующую активность [21]:

... – 0-дигидроксильная структура (катехольная группа); - - - – 2,3-двойная связь, сопряжённая с карбонильной группой; · – · – гидроксильная группа в положении С3 и С5

В данной статье мы приводим систематический анализ результатов трёх независимых открытых клинических исследований с использованием растительного препарата Альба®, проведённых в соответствии с требованиями доказательной медицины [3, 8, 13].

Цель исследования – оценка широты терапевтических возможностей фитопрепарата Альба® и динамики течения различных классов патологии ЩЖ на фоне его применения в сравнении с результатами других независимых исследований.

Материалы и методы. В систематический анализ включены три независимых открытых рандомизированных клинических исследования с использованием фитопрепарата Альба®, результаты которых опубликованы в 2012 г. в специализированных периодических изданиях [7, 8, 13].

Наше исследование [8] проводили на базе Национального научного центра радиационной медицины НАМН Украины на протяжении 6 мес. Под наблюдением находилось 55 больных с патологией ЩЖ, которых разделили на четыре группы в зависимости от нозологической формы: I (n = 17, средний возраст – 39 лет) – больные гипертиреозом; II (n = 10, средний возраст 38 лет) – больные с ДНЗ; III группа (n = 15, средний возраст 41 год) – больные с узловым или многоузловым зобом; IV (n = 8, средний возраст 48 лет) – лица с диагнозом хронического аутоиммунного тиреоидита в стадии эутиреоза. Больные II, III и IV групп получали растительный препарат Альба® по 300 мг 2 раза в сутки в качестве монотерапии, больные с гипертиреозом I группы – препарат Альба® в комбинации с тиреостатическими средствами. Исходно через 3 и 6 мес (в конце лечения) оценивали уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ. У больных гипертиреозом дополнительно определяли уровень антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ).

Полученные результаты сравнили с данными двух других независимых исследований: ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко НАМН Украины» (n = 77; больные с диффузным и смешанным доброкачественным зобом в стадии гипо-, гипер- или эутиреоза; руководитель исследования – д-р мед. наук А. Н. Кваченюк) [7] и Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Минздрава Украины (n = 46, больные с диффузным токсическим зобом – ДТЗ; руководитель исследования – проф. В. И. Панькив) [13].

Результаты и их обсуждение. В результате применения растительного препарата Альба® у всех больных с различной патологией ЩЖ (в том числе при ДНЗ) наблюдалось уменьшение объёмов ЩЖ уже через 3 мес лечения, чего не наблюдалось в течение этого времени при применении других традиционно использующихся препаратов (рис. 2).

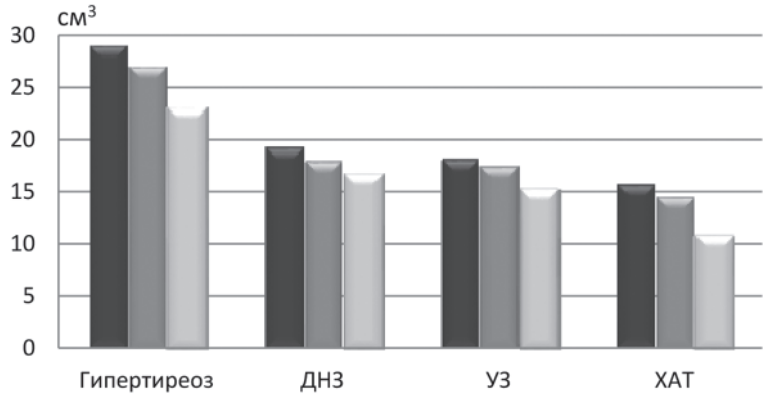


Рис. 2. Динамика изменения объёма щитовидной железы (см^3) на фоне лечения препаратом Альба® 600 мг у больных с различными нозологическими формами патологии органа [8]: ■ – до лечения; ■ – через 3 мес; ■ – через 6 мес

В процессе комбинированного лечения больных с ДТЗ (I группа), несмотря на применение тиреостатических средств, за счёт использования 600 мг Альба® отмечено уменьшение объёма ЩЖ у 82,4 %, у 17,6 % – её увеличение. При этом объём ЩЖ через 3 мес лечения уменьшился на 7 %, через 6 мес – на 20,5 %. До начала лечения декомпенсация наблюдалась у 58,8 % лиц данной группы, а через 6 мес – у 11,8 %. Также отмечалась нормализация концентрации ТТГ в крови. Важным показателем эффективности проведённого лечения у больных I группы было снижение уровня тиреостимулирующих антител (АТ-рТТГ) – основного патогенетического маркёра ДТЗ, что является подтверждением снижения аутоиммунной агрессии. Аналогичные данные динамики АТ-рТТГ у больных ДТЗ получены по результатам других независимых исследований (рис. 3) [8, 13].

По данным независимых исследований, важным показателем является то, что через 2 мес лечения у больных с ДТЗ II, III и IV группы значительно снижалась потребность в тиреостических препаратах (24,3 мг в основной группе против 32,1 мг – в контрольной) [13], хотя в начале лечения среднесуточная доза тиреостатических средств у больных основной и контрольной групп не различалась. Частота достижения компенсации у больных ДТЗ по результатам лечения в группе лиц, принимающих Альба®, была достоверно выше, чем у лиц, принимавших тиреостатические препараты (75 и 48,6 % соответственно) [7, 8, 13].

У больных с диффузным зобом в стадии гипотиреоза, по данным независимых исследований, сочетание Альба® с традиционной терапией левотироксином позволяет достичь достоверного уменьшения суммарного объёма ЩЖ при сопоставимой компенсации гипотиреоза [7].

По данным всех независимых исследований [7, 8, 13], препарат Альба® способствовал уменьшению объёма ЩЖ (рис. 4), нормализации уровня ТТГ.

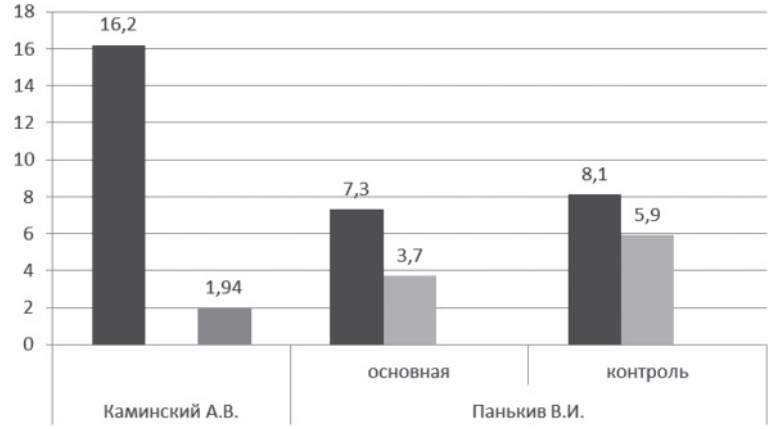


Рис. 3. Сравнительная оценка динамики АТ-рТТГ у больных с диффузным токсическим зобом на фоне лечения препаратом Альба® по результатам двух независимых исследований [7, 8, 13]:
– до лечения; – через 3 мес; – через 6 мес

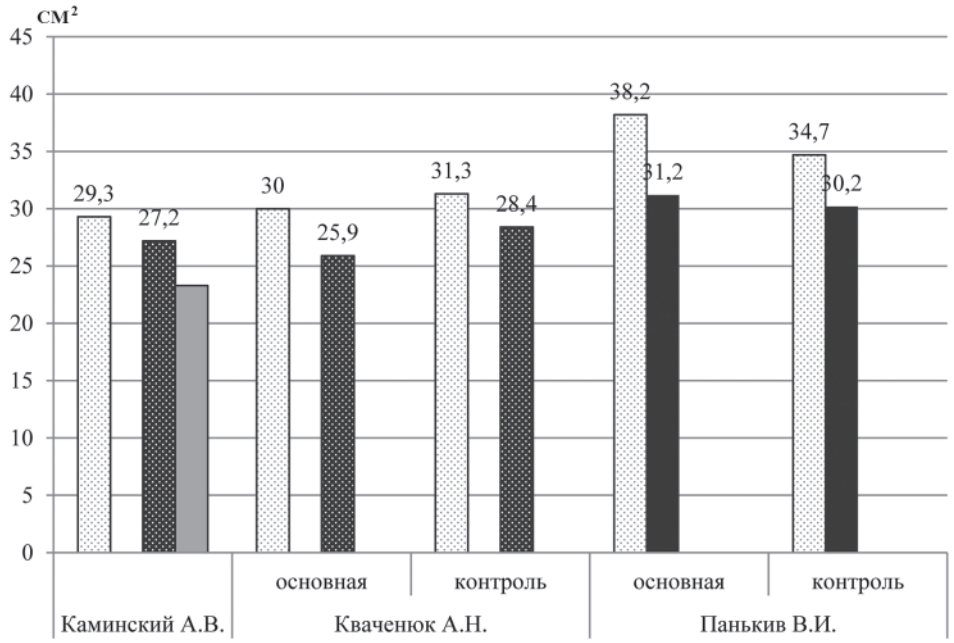


Рис. 4. Сравнительная оценка динамики изменения объёма щитовидной железы (УЗИ) на фоне лечения препаратом Альба® по результатам трёх независимых исследований [7, 8, 13]:
– до лечения; – через 2 мес; – через 3 мес; – через 6 мес

У больных узловым или многоузловым зобом (III группа), принимавших растительный препарат Альба®, наблюдалась стабилизация размеров узловых образований (аденома). Аналогичные данные получены другими исследователями [7].

У больных IV группы (ХАТ в стадии эутиреоза) в течение 3–6 мес отмечено не только уменьшение объёма ЩЖ, но и снижение (нормализация) уровня ТТГ до целевых значений. Таким образом, применение препарата Альба® при аутоиммунных процессах показало не только его безопасность, но и тенденцию к восстановлению функционального состояния ЩЖ.

По данным трёх независимых исследований, у лиц всех групп, принимавших Альба®, отмечалось улучшение субъективного состояния и положительное влияние на течение заболевания ЩЖ. Отмечена высокая безопасность терапии при продолжительном приёме, не зарегистрировано случаев непереносимости, побочных эффектов или отказа от терапии [7, 8, 13].

Оптимальной схемой лечения больных с патологией ЩЖ является длительный приём Альба® в дозе 600 мг/сут натощак за 15 мин до употребления пищи, без перерыва не менее 3–6 мес. Контроль за эффективностью лечения следует проводить при помощи стандартных клинических и лабораторных тестов каждые 3–6 мес, при лечении ДТЗ – ежемесячно.

Выводы. 1. По результатам независимых исследований, можно рекомендовать препарат Альба® (стандартизованный монопрепарат экстракта корня лапчатки белой 300 мг) как перспективный метод лечения заболеваний ЩЖ с широкими терапевтическими возможностями. 2. Благодаря сбалансированному содержанию йода и других микроэлементов, необходимых для функционирования ЩЖ, а также патогенетически обоснованному мембраностабилизирующему влиянию биологически активных веществ, фитопрепарат Альба® может быть использован как для профилактики заболеваний ЩЖ (ДНЗ, ДТЗ, УЗ), так и для лечения больных с гипер- и гипотиреозом различной этиологии, узловым, многоузловым и диффузным нетоксическим зобом, хроническим аутоиммунным тиреоидитом. 3. Курсовое применение (от 3 мес и более) растительного препарата Альба® позволяет достичь у подавляющего большинства больных с тиреоидной патологией (ДНЗ, гипертиреоз, ХАТ) уменьшения объёма ЩЖ, нормализовать её функциональное состояние. 4. Комбинация тиреостатических средств и Альба® даёт возможность приблизительно на 20 % быстрее достичь целевого уровня ТТГ, что способствует уменьшению суточной дозы тиреостатических средств и суммарной продолжительности лечения тиреоидной патологии.

Список литературы

1. *Гриценко О. М., Смик Г. К.* Фітохімічне дослідження перстачу білого // Фармац. журн. – 1977. – № 1. – С. 88.
2. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Кошелева Н. Г.* Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йоддефицитных заболеваний у беременных // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 51–58.
3. *Захария А. В.* Исследования лапчатки белой, как перспективного средства для лечения заболеваний щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Львов, 1997. – 18 с.
4. *Зелинская Н.Б., Маменко М.Е.* Йододефицитные заболевания в Украине: современное состояние проблемы и возможные пути её решения // Здоров'я України. – 2007. – № 1. – С. 37–41.
5. *Камінський О. В., Афанасьєв Д. Є., Коваленко О. М.* Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля: Мед. посібник. – К.: День печати, 2012. – 164 с.
6. *Каюкова В. А.* Эксперимент с лапчаткой белой оправдал надежды // Народный доктор. – 2004. – № 16. – С. 21–28.
7. *Кваченюк А. Н., Кваченюк Е. Л.* Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2012. – № 3–4. – С. 108–115.
8. *Киселёва И. А., Тёплая Е. В., Каминский А. В.* Применение растительного препарата Альба® в лечении больных с патологией щитовидной железы // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2012. – № 8. – С. 116–119.
9. *Ларин А. С., Черенько С. М.* Дифференцированный рак щитовидной железы в Украине: опыт клиники в лечении 2000 больных и современные мировые тенденции // Вестн. хирургии. – 2008. – Т. 167, № 3. – С. 54–58.
10. *Лоскутов С. В., Кравцов О. М.* Протокол випробувань зразків продукції екстракт перстачу білого від 28 липня 2011 р. – Хмельницький: Незалежний центр лаб. досліджень «Еталон», 2011. – С. 1.
11. *Маменко М. Є., Єрохіна О. І., Головченко Н. М.* Профілактика та лікування ендемічного зоба в регіонах із високою поширеністю поєднаного дефіциту йоду та заліза // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 5. – С. 101–104.

12. *Медичні* наслідки Чорнобильскої катастрофи: 1986–2011: Монографія / За ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – К.: Укрмедкнига, 2011. – 1092 с.
13. *Паньків В. І.* Використання фітотерапії в комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб // Міжнар. ендокринол. журн. – 2012. – Вип. 42, № 2. – С. 114–117.
14. *Приходько Е. І.* Лікування хворих тиреотоксикозом рослиною перстач білий // Врачеб. дело. – 1976. – № 6. – С. 72–74.
15. *Рупасова Ж. А., Игнатенко В. А., Василевская Т. И.* и др. Сравнительная оценка накопления фенольных соединений в надземных и подземных органах лапчатки в условиях Беларуси // Бюл. Главного ботанического сада. – 2002. – Вып. 183. – С. 25-31.
16. *Рустембекова С. А., Аметов А. С., Тлиашинова А. М.* Элементарный дисбаланс при патологии щитовидной железы // РМЖ. Эндокринология. 2008. – Т. 16, № 16. – С. 356–360.
17. *Семёнова Е. Ф., Преснякова Е. В.* Химический состав лапчатки белой и применение её с лечебной целью // Химия и компьют. моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2001. – № 5. – С. 17–18.
18. *Смык Г. К., Кривенко В. В.* Лапчатка белая – эффективное средство для лечения заболеваний щитовидной железы // Фармац. журн. – 1975. – № 2. – С. 58–62.
19. *Фадеев В. В.* Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых // Пробл. эндокринологии. – 2004. – Т. 2. – С. 47–53.
20. *Чернобров А. Д.* Динаміка захворюваності населення України на тиреоїдину патологію у 2000–2009 роках // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 350–351.
21. *Шимановский Н. Л., Роговский В. С.* Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза // Med. Nature. – 2013. – Vol. 2, N 14. – P. 66–69.
22. *Brix T. H., Knudsen G. P., Kristiansen M.* et al. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 5949–5953.
23. *Brix T. H., Kyvik K. O., Hegedus L.* Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3071–3075.
24. *Gharib H., Papini E., Paschke R.* et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for Diagnosis and Managment of Thyroid Nudules // Endocr Pract. – 2010. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 1–43.
25. *Greig W. R., Boyle J. A., Duncan A.* et al. Genetic and non-genetic factors in simple goitre formation: evidence from a twin study // Q. J. Med. – 1967. – Vol. 36. – P. 175–188.
26. *Hansen P.S., Brix T.H., Hegedüs L.* The thyroid and twins // Thyroid international 4 – 2007. – P. 1–16.
27. *Hegedus L., Karstrup S., Veiergang D.* et al. High frequency of goitre in cigarette smokers // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1985. – Vol. 22. – P. 287–292.
28. *Hess S. Y., Zimmermann M. B., Amold M.* et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats // J. of Nutrition. – 2002. – Vol. 132. – P. 1951–1952.
29. *Laurberg P., Bulow P. I., Knudsen N.* et al. Environmental iodine intake aff ects the type of nonmalignant thyroid disease // Thyroid. – 2001. – Vol. 11. – P. 457–469.
30. *Vander J. B., Gaston E. A., Dawber T. R.* The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy // Ann. Intern. Med. – 1968. – Vol. 69. – P. 537–540.
31. *Weetman A. P., McGregor A. M.* Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding // Endocr. Rev. – 1994. – Vol. 15, N 6. – P. 788–830.
32. *WHO.* Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. WHO. – Geneva, 2007. – P. 1–98.
33. *Zimmermann V. B., Köhrle J.* The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 867–878.

КЛІНІЧНІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРСТАЧУ БІЛОГО У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

О. В. Камінський, І. О. Кісельова, О. В. Тепла (Київ)

У статті систематизовано дані про вплив різних мікроелементів на метаболізм йоду та функціонування щитоподібної залози (ЩЗ). Розглянуто перспективні можливості фітотерапії в лікуванні та профілактиці захворювань ЩЗ. Проведено систематичний аналіз результатів

трьох незалежних відкритих клінічних досліджень з використанням фітопрепарату Альба® (екстракт кореня перстачу білого), проведених відповідно до вимог доказової медицини. Наведені терапевтичні можливості застосування Альба® при різній патології ЩЖ.

Ключові слова: щитоподібна залоза, гіпертиреоз, гіпотиреоз, дифузний токсичний зоб, автоімунний тиреоїдит, перстач білий, фітопрепарат Альба®.

CLINICAL APPLICATION OF WHITE CINQUEFOIL FOR PREVENTION AND TREATMENT OF THYROID GLAND PATHOLOGIES

A. V. Kaminski[1], I. A. Kiseleva[2], E. V. Teplaia[1] (Kiev, Ukraine)

[1]GU«National Scientific Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine»;
[2]Kyiv City Clinical Endocrinology Center

Available data on the effect of various trace elements on iodine metabolism and function of thyroid gland (TG) were systematized in this article. Subsequently, promising possibilities of herbal therapy in treatment and prevention of TG diseases were considered. Systemic analysis of the results of 3 independent open-label clinical studies performed in accordance with requirements of evidence-based medicine that involved herbal medicinal product Alba® (root extract of white cinquefoil) was carried out. Therapeutic options of Alba® use in various TG pathologies were presented.

Key words: thyroid gland, hyperthyroidism, hypothyroidism, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, white cinquefoil, herbal medicinal product, Alba®.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 579.852:579.222 Поступила 27.12.2012

Г. В. ДИДЕНКО[1], Л. А. САФРОНОВА[2], Е. Г. ШПАК[1], Л. В. АВДЕЕВА[2], Г. П. ПОТЕБНЯ[1] (Киев)

КОРРЕГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ БАЦИЛЛЯРНОГО ПРОБИОТИКА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИСБАКТЕРИОЗЕ

[1]Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого, [2]Институт микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного НАН Украины <safronova_larisa@ukr.net>

Установлено, что на фоне дисбактериоза кишечника в организме экспериментальных животных развиваются реакции воспалительного типа (ранние и поздние), приводящие к накоплению в сыворотке крови гуморальных факторов иммунитета, за счёт которых блокируются реакции, опосредованные лимфоцитами или макрофагами при сохранении их способности к проявлению цитотоксической активности. Введение животным пробиотика эндоспорина способствует восстановлению количественных и качественных показателей микробиоценоза кишечника и нормализации состояния иммунной системы.

Ключевые слова: пробиотик эндоспорин, дисбактериоз кишечника, иммунная система, лимфоциты, макрофаги.

Нормальная микрофлора человека и животных – эволюционно сложившаяся система, состоящая из популяций микроорганизмов разных биотопов определённого состава, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологиче-

© Г. В. Диденко, Л. А. Сафронова, Е. Г. Шпак, Л. В. Авдеева, Г. П. Потебня, 2013

ское равновесие организма хозяина. Микробиоценоз пищеварительного канала является наиболее сложным по составу и функционально значимым из всех биотопов. Кишечник – важный иммунологический орган, в слизистой оболочке которого локализовано около 80 % всех иммунокомпетентных клеток организма (Т-, В-клетки, лимфоциты и плазматические клетки) [1].

Под влиянием негативных факторов (загрязнение окружающей среды, нерациональное питание, применение химиотерапевтических препаратов, лучевая терапия, воспалительные процессы и др.) нарушается состав нормальной микрофлоры макроорганизма, функционирование всех составных частей экосистемы, а также механизмов их взаимодействия. Это приводит к развитию дисбиоза, инфекционных заболеваний, нарушению обмена веществ, пищеварения и работы иммунной системы [4, 5, 15].

Наиболее физиологичными (распространёнными) средствами коррекции дисбиотических нарушений являются пробиотики – препараты из живих микробных культур – представителей нормальной микрофлоры человека и животных. Препараты характеризуются широким потенциалом, который связан с высокой биологической активностью пробиотических микроорганизмов, включая синтез антимикробных субстанций, аминокислот, витаминов группы В, викасола (вит. К), ферментов, короткоцепочечных жирных кислот, сигнальных молекул и др. [11].

Способность пробиотиков оказывать иммунорегулирующее действие расширяет возможности их применения в лечении различных заболеваний.

В последние годы как эффективные средства биотерапии рекомендуют пробиотики на основе аэробных спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, которые являются транзиторными представителями микробиоценоза кишечника и характеризуются широким спектром биологической активности [9, 13, 14]. Однако многие аспекты их положительного влияния на организм, в том числе на клеточный и гуморальный иммунитет, изучены недостаточно и нуждаются в дальнейшем исследовании.

Одним из эффективных бациллярных препаратов, разработанных в Институте микробиологии и вирусологии НАН Украины, является эндоспорин. Пробиотик предназначен для профилактики и лечения дисбактериоза, кишечных инфекций, гнойных ран и послеродового эндометрита у сельскохозяйственных животных [7, 8].

Цель иследования – изучить коррегирующее действие пробиотика эндоспорина на иммунную систему животных при экспериментальном дисбактериозе.

Материалы и методы. Дисбактериоз кишечника у мышей линии Balb/c вызывали путём введения per os ампиокса на протяжении пяти дней из расчёта 0,004 г/животное. На 3-и сутки после последнего введения антибиотика начинали курс биотерапии, который продолжали на протяжении десяти суток. Препарат эндоспорин вводили per os 1 раз в сутки. Сформированы следующие группы: I – интактный контроль; II – животные, получавшие эндоспорин в дозе 10^8 КОЕ/животное на 1 введение (пробиотик); III – нелеченные животные с индуцированным дисбактериозом (дисбактериоз).

В каждой группе было по 10 животных 2–2,5-месячного возраста массой тела 18–20 г.

Микробиологическое исследование содержимого толстой кишки у мышей проводили до и через 5 дней после лечения пробиотиком и сразу после окончания курса (через 3 дня после завершения лечения).

Для проведения бактериологического исследования микрофлоры готовили серийные разведения содержимого толстой кишки в изотоническом растворе натрия хлорида и высевали на разные дифференциально-диагностические среды: Эндо и Плоскирева – для выделения энтеробактерий; на среду лактобакагар – для лактобактерий; бифидумбакагар – для бифидобактерий; среду № 10 – для стафилококков (НПО «Питательные среды»); на 5 % кровяной агар — для определения общего количества гемолитических микроорганизмов; на среду Сабуро с поли-

миксином — для дрожжеподобных грибов рода *Candida*; на среду Громыко — для аэробных спорообразующих бактерий.

Во время идентификации изолированных микроорганизмов наряду с общепринятыми методами использовали стандартизованные системы API 20 E, API STAPH (bio Merieux S. A. – France) для идентификации энтеробактерий и стафилококков.

Иммунологические показатели определяли на 3-и и 21-е сутки после окончания курса биотерапии. Функциональную активность иммунных клеток оценивали с использованием МТТ-теста, как описано [10, 12] в модификации [3]. Клетками-мишенями (КМ) служили асцитные клетки саркомы 37, которые используют как модель опухолевого роста. Клетками-эффекторами (КЭ) – выделенные лимфоциты селезёнки (Лф) и перитонеальные макрофаги (Мф). В тестах определяли способность клеток иммунной системы к уничтожению чужеродных клеток.

Определяли следующие показатели: цитотоксическую активность лифоцитов (ЦА Лф), макрофагов (ЦА Мф), кооперативную цитотоксическую активность макрофагов и лимфоцитов (ЦА Мф + Лф). Также изучали изменение активности вышеперечисленных иммунных клеток при добавлении аутологической сыворотки крови – антителозависимые реакции лимфоцитов, макрофагов (АЗЦ Лф, АЗЦ Мф), антителозависимую кооперативную цитотоксическую активность макрофагов и лимфоцитов (АЗЦ Лф + Мф). Введение аутологической сыворотки крови к тесту (КМ/КЭ) показывает наличие гуморальных факторов, которые блокируют или активируют активность клеток-эффекторов.

Для сравнения показателей опытных и контрольной групп вводили индекс модуляции (ИМ):

$$ИМ = [(K - O)/K] \cdot 100\ \%,$$

где K – показатели в контроле; O – показатели в опыте.

Статистический анализ проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики [6]. Достоверность разницы между контрольными и экспериментальными измерениями оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверной считали разницу между сравниваемыми показателями при $P < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что после приёма ампиокса (к началу лечения) у животных обнаружены существенные изменения в микробиоценозе толстой кишки (табл. 1). Характерной чертой патологических нарушений в составе микробного спектра было значительное увеличение общего количества микроорганизмов за счёт аэробных групп; появление в большом количестве представителей условно-патогенных бактерий – энтеробактерий, стафилококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. В первую очередь значительно увеличивалось (80–85 %) количество штаммов эшерихий со сниженной ферментативной активностью. В норме содержание таких штаммов не должно превышать 10 % всей микрофлоры. Отмечено некоторое снижение количества бифидобактерий, однако эти колебания были в пределах нормы; количество лактобактерий уменьшилось в 102 раза, протеев и дрожжеподобных грибов рода *Candida* увеличилось в 103, а стафилококков – в 102 раза. В исследуемых пробах были также зарегистрированы гемолитические формы кишечной палочки и стафилококка. После окончания курса лечения у подопытных животных II группы наблюдали нормализацию количественного состава лактобактерий и повышение содержания бифидобактерий в составе микробиоценоза кишечника. Применение эндоспорина приводило к элиминации стафилококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida,* а также к снижению до физиологической нормы популяционного уровня кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью и бактерий рода *Proteus*. Гемолитические штаммы кишечной палочки и стафилококка не были обнаружены в содержимом кишечника после лечения животных эндоспорином.

Таблица 1. **Исследование эффективности эндоспорина при лечении экспериментального дисбактериоза у лабораторных животных**

Группа микроорганизмов	Период наблюдения, сут	Группа		
		I	II	III
Бифидобактерии	0	$10^8 – 10^{10}$	$10^8 – 10^9$	$10^8 – 10^9$
	5		$10^8 – 10^9$	$10^8 – 10^9$
	10		10^9	$10^9 – 10^{10}$
Лактобактерии	0	$(7,6 \pm 2,0) \cdot 10^8$	$(8,4 \pm 0,6) \cdot 10^6$	$(7,5 \pm 0,6) \cdot 10^6$
	5		$(3,8 \pm 0,8) \cdot 10^7$	$(2,7 \pm 1,2) \cdot 10^7$
	10		$(7,3 \pm 0,5) \cdot 10^7$	$(3,3 \pm 0,5) \cdot 10^8$
Эшерихии с нормальной ферментативной активностью	0	$(6 \pm 1) \cdot 10^7$	$(4,2 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(5,4 \pm 0,5) \cdot 10^5$
	5		$(5,7 \pm 0.8) \cdot 10^5$	$(6,5 \pm 0,7) \cdot 10^6$
	10		$(2,1 \pm 0.2) \cdot 10^6$	$(5,4 \pm 0,3) \cdot 10^7$
Эшерихии со сниженной ферментативной активностью	0	До 10 % общего количества	80 %	85 %
	5		65 %	40 %
	10		40 %	< 10 %
Гемолитические эшерихии	0	0	$(3,1 \pm 0,3) \cdot 10^4$	$(2,6 \pm 0,4) \cdot 10^4$
	5		$(5,2 \pm 0,6) \cdot 10^3$	$(4,1 \pm 0.3) \cdot 10^3$
	10		$(1,2 \pm 0,2) \cdot 10^3$	0
Стафилококки (общее количество)	0	$(2,5 \pm 0,5) \cdot 10^3$	$(2,5 \pm 0,5) \cdot 10^5$	$(7,5 \pm 1,5) \cdot 10^5$
	5		$(8,5 \pm 0,7) \cdot 10^4$	$(3,3 \pm 0,7) \cdot 10^3$
	10		$(3,5 \pm 0,3) \cdot 10^4$	0
Стафилококк гемолитический	0	0	$(1,5 \pm 0,5) \cdot 10^4$	0
	5		$(7,5 \pm 0,5) \cdot 10^3$	
	10		0	
Бактерии рода *Proteus*	0	$< 10^4$	$(6,7 \pm 0,9) \cdot 10^7$	$(4,8 \pm 0,7) \cdot 10^7$
	5		$(2,4 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(2,4 \pm 0,6) \cdot 10^5$
	10		$(4,6 \pm 0,5) \cdot 10^5$	$(3,7 \pm 0,5) \cdot 10^3$
Дрожжеподобные грибы рода *Candida*	0	$< 10^4$	$(3,7 \pm 0,8) \cdot 10^7$	$(1,6 \pm 0,3) \cdot 10^7$
	5		$(6,4 \pm 0,6) \cdot 10^6$	$(1,2 \pm 0,4) \cdot 10^5$
	10		$(1,6 \pm 0,4) \cdot 10^6$	0

Таким образом, введение пробиотика эндоспорина животным с экспериментальным дисбактериозом способствует восстановлению количественных и качественных показателей микробиоценоза кишечника. В группе нелеченных животных через 10 дней после окончания введения антибиотика сохранялись дисбиотические нарушения в составе как облигатной, так и факультативной микрофлоры.

При оценке цитотоксической активности лимфоцитов (рис. 1) на 15-е сутки после окончания введения антибиотика (3-и сутки после окончания биотерапии) было установлено, что у всех животных, у которых индуцирован дисбактериоз, наблюдалась тенденция к активации их цитотоксичного эффекта. В III группе стимуляция цитотоксической активности лимфоцитов была достоверно более высокой ($P < 0,05$) и составляла $(67,09 \pm 3,21)$ % против $(50,50 \pm 4,18)$ % в I группе. У животных III группы активность лимфоцитов была на уровне контроля и составляла $(54,81 \pm 1,35)$ %.

На 21-е сутки после введения пробиотика цитотоксическая активность лимфоцитов в экспериментальных группах была на уровне интактного контроля (ЦА Лф = 53,60 % ± 2,84 %) и составляла $(54,29 \pm 1,49)$ % у нелеченных животных и $(55,29 \pm 2,59)$ % – у животных, получавших эндоспорин.

При исследовании цитотоксической активности макрофагов (рис. 2) было установлено, что во всех группах наблюдения активность макрофагов достоверно не отличалась от показателей интактного контроля – $(61,99 \pm 1,04)$ % и колебалась в пределах от $(56,06 \pm 2,72)$ % («дисбактериоз») до $(62,92 \pm 2,56)$ % («пробиотик»).

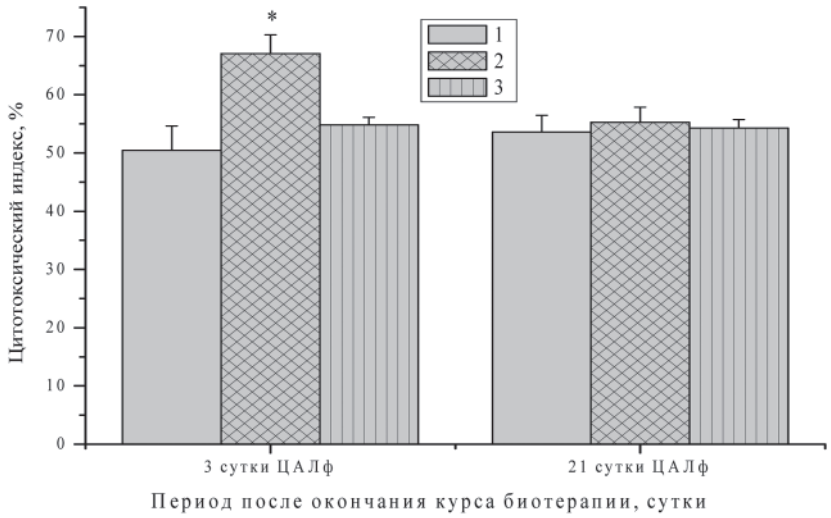


Рис. 1. Цитотоксическая активность лимфоцитов мышей (на 15-е и 33-и сутки после окончания индукции дисбактериоза):
I группа – интактный контроль; II группа – получали пробиотик; III группа – дисбактериоз

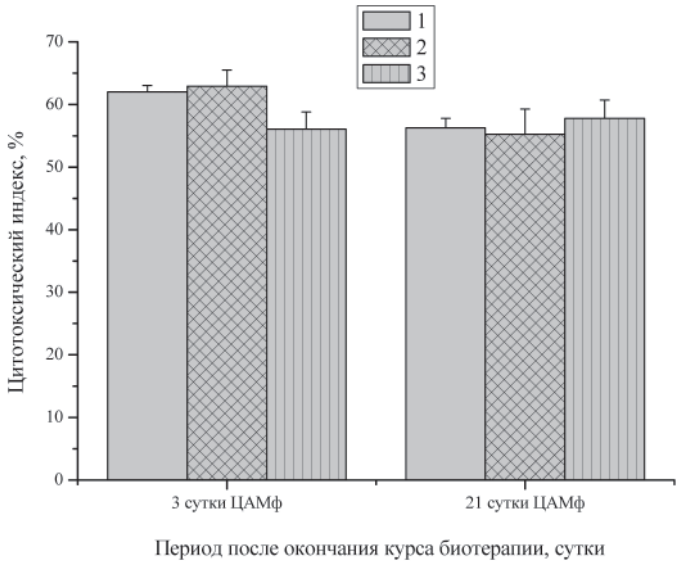


Рис. 2. Цитотоксическая активность макрофагов мышей (на 15-е и 33-и сутки после окончания индукции дисбактериоза):
I группа – интактный контроль; II группа – получали пробиотик; III группа – дисбактериоз

При изучении цитотоксической активности макрофагов животных на 21-е сутки также не наблюдали достоверной разницы в активности макрофагов животных всех групп. Цитотоксическая активность составляла (55,23 ± 4,01) % (II группа) и (57,77 ± 2,92) % (III группа) против (56,26 ± 1,52) % в I группе.

Результаты исследования кооперативной цитотоксичности эффекторных клеток через 3 сут после окончания введения эндоспорина (рис. 3) показали, что только у животных II группы кооперативная цитотоксичность лимфоцитов и макрофагов была достоверно выше ($P < 0,05$), чем показатели I группы – (63,34 ± 2,90) %, и составляла (75,44 ± 2,28) %. Во II группе показатели активности были на уровне интактного контроля (ЦИ = 61,35 % ± 2,87 %). На 21-сутки в эксперименталь-

ных группах цитотоксическая активность эффекторов была достоверно выше ($P < 0,05$), чем показатели I группы (ЦИ = 66,08 % ± 1,99 %), и составляла (78,46 ± 2,43) % в III группе и (75,29 ± 1,05) % – во II группе. Скорее всего происходит взаимостимулирующее действие (срабатывают механизмы контактного взаимодействия) и как результат – выработка цитокинов, усиливающих этот эффект.

При исследовании изменения цитотоксической активности иммунных клеток под влиянием аутологической сыворотки крови (антителозависимые реакции АЗЦ Лф, АЗЦ Мф, АЗЦ Лф + Мф) (см. табл. 1) было показано, что на 3-и сутки после окончания введения пробиотика введение аутологической сыворотки к эффекторным клеткам у мышей экспериментальных групп приводило к незначительному снижению цитотоксической активности лимфоцитов, стимулировало активность макрофагов и не оказывало заметного влияния на кооперативную цитотоксичность лимфоцитов и макрофагов.

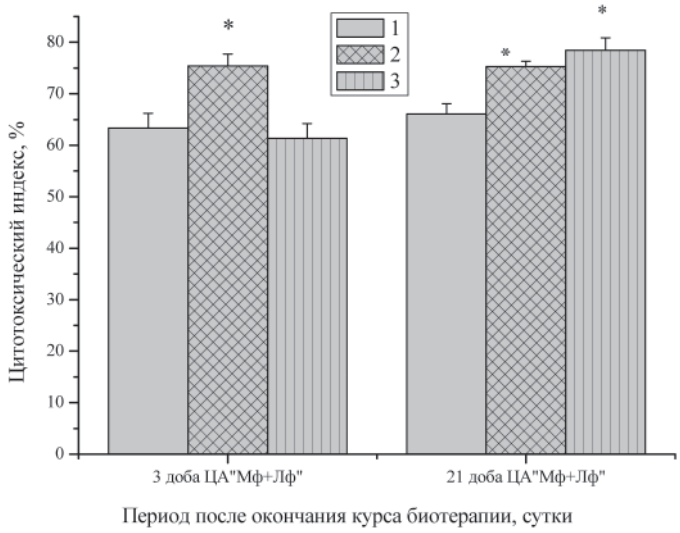


Рис. 3. Кооперативная цитотоксическая активность макрофагов и лимфоцитов у мышей с дисбактериозом (на 15-е и 33-и сутки после окончания индукции дисбактериоза):
I группа – интактный контроль; II группа – получали пробиотик; III группа – дисбактериоз

Таблица 2. **Влияние аутологической сыворотки на проявление цитотоксичности иммунными клетками** (МТТ-тест)**, индекс модуляции** (ИМ)**, %**

Тест, сут	Группа		
	I	II	III
ЦА Лф			
3-и	22,33	20,3	15,1
21-е	20,43	–3,76	–59,67
ЦА Мф			
3-и	2,62	9,1	11,08
21-е	1,61	–2,77	–77,94
ЦА Мф + Лф			
3-и	13,21	13,78	10,09
21-е	12,77	–3,89	–33,8

На 21-е сутки после окончания введения эндоспорина в III группе введение аутологической сыворотки приводило к значительному уменьшению цитотоксичности эффекторных клеток во всех тестах (табл. 2). Это указывает на накопление гуморальных факторов, которые блокируют цитотоксичность иммунных клеток

и как результат приводят к выраженной иммуносупрессии. Введение пробиотика экспериментальным животным вызывало значительное уменьшение блокирующего действия аутологической сыворотки.

При исследовании уровня среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (рис. 4) в сыворотке крови подопытных животных достоверной разницы в их содержании не наблюдали. Хотя в III группе отмечали тенденцию к увеличению уровня ЦИК на 3-и сутки – (0,11 ± 0,02) опт. ед. против (0,090 ± 0,001) опт. ед. в I группе, что может свидетельствовать о незначительном воспалительном процессе.

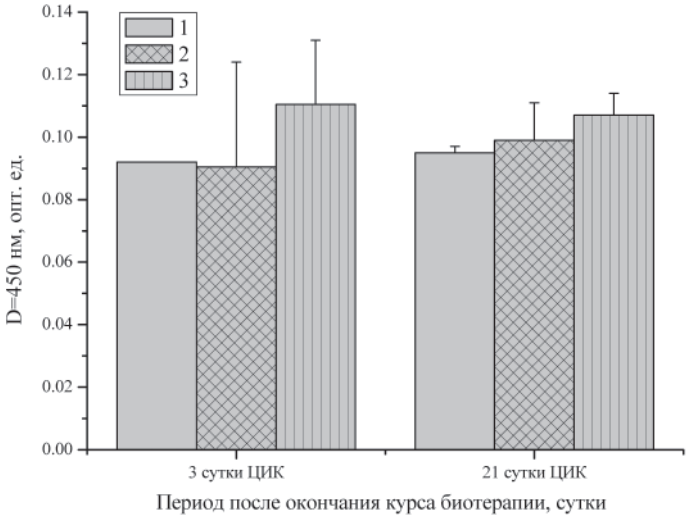


Рис. 4. Уровень среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов у мышей (на 15-е и 33-и сутки после окончания индукции дисбактериоза):
I группа – интактный контроль; II группа – получали пробиотик; III группа – дисбактериоз

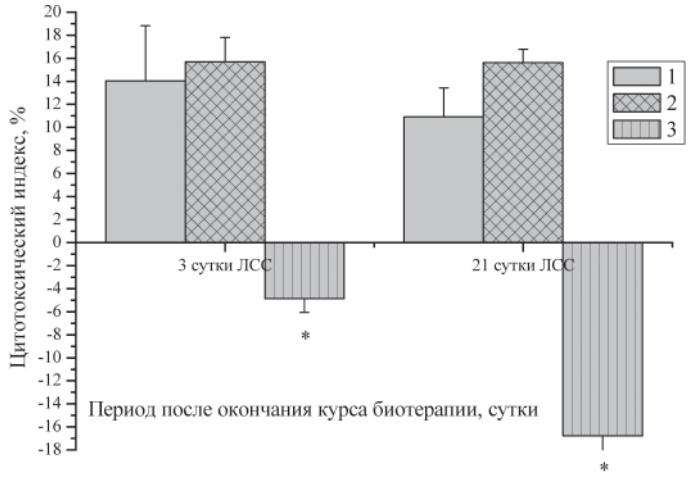


Рис. 5. Лизирующая способность сыворотки мышей с дисбактериозом (на 15-е и 33-и сутки после окончания индукции дисбактериоза):
I группа – интактный контроль; II группа – получали пробиотик; III группа – дисбактериоз

На 3-и сутки после курса биотерапии при исследовании лизирующей способности сыворотки (рис. 5) было установлено, что в III группе сыворотка крови стимулировала пролиферацию опухолевых клеток – (7,32 ± 1,34) % против (14,03 ± 4,80) % в I группе, что в комплексе с показателями ЦИК ещё раз подтверждает воспалительный процесс и как результат – синтез гуморальных факторов, сопро-

вождающих воспалительный процесс и одновременно стимулирующих пролиферацию клеток-мишеней. У животных, получавших пробиотик, лизирующая способность сыворотки составляла (15,68 ± 2,13) % и была на уровне интактного контроля. Данный факт указывает на то, что введение пробиотика предотвращало развитие воспалительного процесса, возникающего на фоне дисбактериоза.

Показатели лизирующей способности сыворотки на 21-е сутки во II группе животных были на уровне интактного контроля – (10,92 ± 2,50) % и составляли (15,62 ± 1,15) %. Это подтверждает, что введение пробиотика препятствует развитию воспалительного процесса, возникшего у животных III группы. У последних с дисбактериозом сыворотка достоверно ($P < 0,05$) стимулировала пролиферацию клеток-мишеней. При этом показатель лизиса составлял (16,78 ± 3,15) %, что свидетельствует о хроническом воспалительном процессе.

Выводы. Полученные данные указывают на то, что на фоне дисбактериоза развиваются реакции воспалительного типа (ранние и поздние), приводящие к накоплению в сыворотке крови гуморальных факторов иммунитета, за счёт которых блокируются реакции, опосредованные лимфоцитами или макрофагами при сохранении их способности к проявлению цитотоксической активности. Полученные данные коррелируют с результатами, полученными другими авторами, которые показали, что при воспалительных заболеваниях кишечника нарушаются внутрипросветные и тканевые протективные механизмы. Это приводит к повреждению кишечного барьера с параллельным повышением проницаемости слизистой оболочки. Данный эффект связывают с усилением выработки противовоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α, интерферона-γ, интерлейкина-1 – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), отсутствующих в условиях естественной толерантности и усугубляющих прямое цитотоксическое влияние, а также со снижением синтеза антивоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11), что, в конечном итоге, приводит к агрессивному иммунному ответу [2].

Введение пробиотика эндоспорина способствует восстановлению количественных и качественных показателей микробиоценоза и нормализации состояния иммунной системы.

Список литературы

1. *Александрова В. А.* Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта. – Метод. пособие. – СПб: МАПО, 2006. – 44 с.
2. *Бондаренко В. М., Лиходед В. Г., Воробьёв А. А.* Иммунорегуляция численности грамотрицательной микрофлоры кишечника // Журн. микробиологии. – 2004. – № 4. – С. 90–93.
3. *Дворщенко О. С., Діденко Г. В., Чередарчук О. І.* та ін. Моделювання ксеногенних клітинних систем на твердих фазах з використанням пухлиноасоційованих та ембріональних антигенів та їх застосування в протипухлинній терапії // Доп. НАН України. – 2007. – № 12. – С. 155–161.
4. *Коршунов В. М., Поташник Л. В., Ефимов Б. А., Володин Н. Н.* Микрофлора кишечника у детей Монголии, России и Швейцарии // Журн. микробиологии. – 2001. – № 2. – С. 61–64.
5. *Коршунов В. М., Поташник Л. В., Ефимов Б. А.* и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц разных возрастных групп // Журн. микробиологии. – 2001. – № 2. – С. 57–62.
6. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. – М.: Высшая шк., 1980. – 293 с.
7. *Патент* 14569 Украина, A61K35/74,C12 N1/20. Биопрепарат эндоспорин для лечения и профилактики эндометритов животных / В. В. Смирнов, В. А. Кудрявцев, А. И. Осадчая, Г. Н. Калиновский, Л. А. Сафронова. – Опубл. 11.10.99; Бюл. № 6.
8. *Патент* 76669 Украина, A61K35/74, A61P 31/00. Біопрепарат для лікування та профілактики кишкових та гнійних інфекцій у тварин / Л. А. Сафронова, А. І. Осадча, В. О. Кудрявцев. – Опубл. 01.08.2006; Бюл. № 8.
9. *Duc L. H., Hong H. A., Barbosa T. M.* et al. Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use // Appl. Eviron. Microbiol. – 2004. – 70, N 4. – P. 2161–2171.
10. *Green D. H., Wakeley P. R., Page A.* et al. Characterization of two *Bacillus* probiotics // Appl. and Environ. Microbiol. – 1999. – Vol. 65. – P. 4288–4291.
11. *Guarner F., Khan A. G., Garisch J.* et al. Probiotics and prebotics // World Gastroenterol. Organisation Practice Guideline. – 2008. – P. 104–111.

12. *Ohno M., Abe T.* Rapid colorimetric assay for the quantification of leukemia inhibitory factor (LIF) and interleukin-6 (IL-6) // J. Immunol. Methods. – 1991. – № 145. – P. 199–203.
13. *Sorokulova I.* Preclinical Testing in the Development of Probiotics: Regulatory Perspective with *Bacillus* Strains as an Example // Clin. Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 46 (Suppl. 2). – P. 92–95.
14. *Stanojkovic T. P., Zizak Z., Srdic T.* et al. The antitumor immune response in HER-2 positive, metastatic breast cancer patients // J. Transl. Med. – 2005. – N 3. – P. 13–18.
15. *Tariq M., Anjum M. S., Hussain I., Perveen R.* Effect of probiotic and growth promoters on chemical composition of broiler carcass // Int. J. Agr. Biol. – 2005. – Vol. 7, N 7. – P. 1036–1037.

КОРЕГУЮЧА ДІЯ БАЦИЛЯРНОГО ПРОБІОТИКА НА ІМУННУ СИСТЕМУ ТВАРИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДИСБАКТЕРІОЗІ

Г. В. Діденко, Л. А. Сафронова, Е. Г. Шпак, Л. В. Авдєєва, Г. П. Потебня (Київ)

Показано, що на фоні дисбактеріозу кишечника в організмі експериментальних тварин розвиваються реакції запального типу (ранні та пізні), що призводять до накопичення в сироватці крові гуморальних факторів імунітету, за рахунок яких блокуються реакції, опосередковані лімфоцитами або макрофагами при збереженні їх здатності до прояву цитотоксичної активності. Введення тваринам пробіотика ендоспорину сприяє відновленню кількісних і якісних показників мікробіоценозу кишечника та нормалізації стану імунної системи.

Ключові слова: пробіотик ендоспорин, дисбактеріоз кишечника, імунна система, лімфоцити, макрофаги.

CORRECTIVE ACTION OF BACILLARY PROBIOTIC ON IMMUNE SYSTEM OF ANIMALS IN EXPERIMENTAL DYSBACTERIOSIS

G. V. Didenko[1], L. A. Safronova[2], E. G. Shpak, L. V. Avdeeva[2], G. P. Potebnya[1] (Kiev, Ukraine)

[1]R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine; [2]D. K. Zabolotny Institute of Microbyology and Virology National Academy of Sciences of Ukraine

Is established that at intestinal dysbacteriosis in the organism of experimental animals develop reactions of inflammatory type (early and late), leading to an accumulation in the blood serum of humoral immunity factors, blocking reactions mediated by lymphocytes or macrophages, while maintaining their cytotoxic activity. Introduction of animals of the probiotic endosporin promotes restoration of quantitative and qualitative indicators of intestinal microbiocenosis and the normalization of the immune system.

Key words: probiotic endosporin, intestinal dysbacteriosis, immune system, lymphocytes, macrophages.

ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

УДК 614.2–057.17:35.077.6 Надійшла 06.03.2013

Т. А. ВЕЖНОВЕЦЬ (Київ)

ВПЛИВ ДОСВІДУ КЕРІВНОЇ РОБОТИ НА СТИЛЬ УХВАЛЕННЯ УПРАВЛІНСЬКОГО РІШЕННЯ КЕРІВНИКОМ ЗАКЛАДУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Кафедра менеджменту охорони здоров'я
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця <vegta@mail.ru>

Мета дослідження полягала у вивченні впливу віку та стажу керівної роботи керівника закладу охорони здоров'я на стиль ухвалення управлінського рішення. Проведено психо-

© Т. А. Вежновець, 2013

логічне дослідження 144 керівників. Встановлено, що вік керівника закладу охорони здоров'я достовірно не впливає на стиль ухвалення управлінського рішення на відміну від досвіду роботи. Встановлено, що чим досвідченіший керівник, тим частіше він ухвалює рішення за авторитарним, реалізаторським, маргінальним стилем, а із зменшенням досвіду управлінської роботи є імовірність використання потурального та ситуаційного стилю. При цьому авторитарний стиль характерний для молодшого за віком керівника, а реалізаторський та маргінальний – для старшого за віком.

Ключові слова: керівник, стаж, стиль ухвалення управлінського рішення.

Успішність впровадження в Україні реформ медичної галузі залежить як від управлінської компетенції керівника закладу охорони здоров'я як сучасного менеджера, так і його здатності ефективно ухвалювати управлінські рішення [2, 6].

Ефективність управлінської діяльності менеджера зумовлена індивідуально-типологічним стилем ухвалення рішень [5]. Як правило, менеджер інтуїтивно вибирає стиль, що підкреслює сильні властивості його індивідуальності й виключає «слабкі сторони» [1]. Успішний менеджер – це керівник, здатний ухвалювати адекватне рішення на підставі як об'єктивних (мета, можливості підлеглих, особливості виробничої ситуації), так і суб'єктивних (стать, вік, індивідуально-психологічні особливості, компетенція) чинників.

За даними Департаменту кадрової політики, освіти, науки та запобігання корупції МОЗ України, станом на 01.01.2012 р. в Україні 60 % керівників-чоловіків закладів охорони здоров'я становлять особи у віці 45–59 років та 52 % керівників-жінок – 40–54 роки. Серед керівників-чоловіків у закладах охорони здоров'я працюють чверть осіб пенсійного віку, а серед керівників-жінок – третина [3]. Тобто більшість керівників закладів охорони здоров'я – це особи передпенсійного та пенсійного віку із значним досвідом роботи.

В умовах реформування системи охорони здоров'я актуальним є питання впливу таких суб'єктивних чинників, як вік та стаж, на успішність ухвалення рішення керівником закладу охорони здоров'я.

Практично відсутні теоретичні та практичні дослідження з вивчення впливу вікових особливостей та досвіду роботи на керівних посадах на стиль ухвалення управлінського рішення менеджером, зокрема керівником закладу охорони здоров'я.

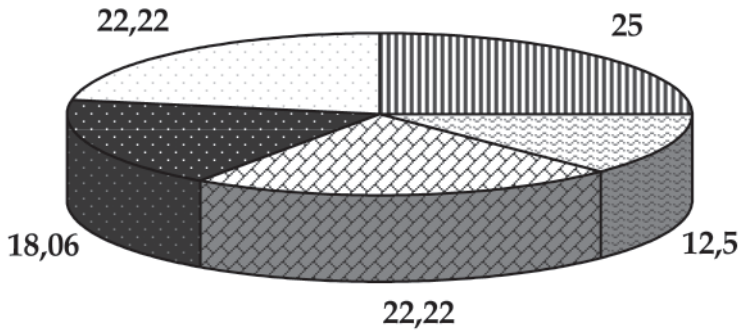
Мета дослідження – вивчення впливу віку та стажу керівної роботи керівника закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) на стиль ухвалення управлінських рішень.

Матеріали і методи. Проведено психологічне дослідження 144 керівників ЗОЗ (головні лікарі та їх заступники) за методикою Е. В. Маркової «Оцінка ухвалення управлінського рішення», за якою можна визначити п'ять стилів ухвалення рішення: авторитарний, реалізаторський (автономний), маргінальний, потуральний та ситуаційний. Зазначені стилі враховують формування стилю ухвалення рішень на основі інтеграції двох аспектів: інтеріндивідуального (владність-лібералізм) та індивідуального вибору (уникнення – вирішення проблемних ситуацій) [4, 7]. Керівників розподілено за стилем ухвалення рішення на п'ять груп, в кожній з яких оцінювали стаж управлінської роботи та вік.

Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики та за критерієм Стьюдента з використанням Microsoft Exell.

Результати та їх обговорення. У 144 керівників ЗОЗ визначено стиль ухвалення управлінського рішення. До групи керівників з реалізаторським стилем ввійшло 36 осіб, авторитарним – 18, маргінальним – 32, потуральниим – 26 та ситуаційним стилем – 32 особи (рисунок).

У структурі стилю ухвалення рішень керівниками ЗОЗ превалює реалізаторський стиль (25,0 % ± 1,1 %), що передбачає високу вимогливість до себе з ліберальним аспектом побудови стосунків в колективі. Рішення в складних проблемних ситуаціях керівник розробляє та реалізує, як правило, самостійно, без залучення підлеглих, всю відповідальність бере на себе, прагне досягти успіху.



Структура стилю ухвалення управлінського рішення керівником закладу охорони здоров'я: – реалізаторський; – авторитарний; – маргінальний; – потуральний; – ситуаційний

Необхідно зауважити, що в групах з різним стилем ухвалення управлінських рішень середній вік керівника ЗОЗ становив від (50,1 ± 2,1) року до (53,0 ± 2,5) року. Між групами з різним стилем достовірних вікових відмінностей за критерієм Стьюдента не виявлено ($P > 0,05$) (таблиця). Ці дані свідчать про те, що вік керівника не впливає на стиль ухвалення управлінського рішення.

Стаж та вік керівників закладу охорони здоров'я з різним стилем ухвалення управлінського рішення ($M \pm m$)

Стиль ухвалення рішення	Кількість керівників		Вік, роки	Стаж, роки
	абс. од.	%		
Реалізаторський	36	25	52,8 ± 2,1	11,9 ± 1,5
Авторитарний	18	12,5	50,1 ± 2,9	13,9 ± 1,7
Потуральний	26	18,06	51,1 ± 3,5	8,7 ± 1,5
Маргінальний	32	22,22	52,9 ± 2,6	12,1 ± 1,8
Ситуаційний	32	22,22	52,7 ± 2,5	8,9 ± 1,7

Разом з тим спостерігається певна тенденція: у групі з авторитарним стилем ухвалення рішення був найнижчий вік – (50,1 ± 2,9) року, а у групі з маргінальним – найстарший (52,9 ± 2,5) року.

Середній стаж управлінської діяльності у керівників ЗОЗ з різним стилем коливався від (8,7 ± 1,5) року у групі з потуральним стилем до (13,9 ± 1,7) року у групі з авторитарним.

Слід відмітити достовірну відмінність за критерієм Стьюдента між стажем у групах з авторитарним – потуральним стилем ($P < 0,05$) та авторитарним – ситуаційним стилем ($P < 0,05$). У групі з авторитарним стилем ухвалення рішення стаж управлінської роботи (13,9 року ± 1,7 року) достовірно більший, ніж у групах з потуральним (8,7 року ± 1,5 року) та ситуаційним (8,9 року ± 1,7 року). Це свідчить, про те, що для досвідчених керівників характерне застосування авторитарного стилю ухвалення управлінських рішень, а для менш досвідчених – потурального та ситуаційного.

Для керівника з потуральним стилем характерна ліберальність, невимогливість у стосунках з підлеглими та самоусунення від вирішення складних проблемних питань. Керівник із ситуаційним стилем взагалі не має чіткого та сталого стилю поведінки. Недостатній досвід управлінської діяльності зазначеного керівника зумовлює використання ним потурального та ситуаційного стиля при ухваленні управлінського рішення.

Керівники з авторитарним стилем – це вимогливі до себе та до підлеглих особи. Вони самостійно вирішують проблемні питання та спрямовані на досягнення успіху.

Отримані результати вказують, що досвідчений керівник використовує авторитарний стиль, який ґрунтується на владності, впевненості в своїх можливостях та рішучості, відповідальності за ухвалення рішення. Керівник із стажем роботи на керівних посадах має лідерські якості та прагне досягти успіху у діяльності.

Відсутність достовірних відмінностей між стажем роботи в групах керівників, які застосовують авторитарний, реалізаторський та маргінальний стиль, свідчить, що керівник з досвідом управлінської діяльності частіше використовує саме зазначені стилі.

Ухвалення управлінського рішення за авторитарним та маргінальним стилем об'єднує керівників, стосунки яких з підлеглими ґрунтуються на підставі домінантності, рішучості, лідерства (інтеріндивідуальний вибір). Разом з тим ухвалення рішення за авторитарним та реалізоторським стилем об'єднує керівників, орієнтованих на вирішення складних проблемних питань (індивідуальний вибір). Тобто протягом професійної діяльності у керівника формується власний індивідуальний оптимальний стиль ухвалення рішень залежно від спрямованості на інтеріндивідуальний чи індивідуальний вибір.

Динаміка зміни стилю ухвалення управлінського рішення здійснюється від потурального (8,7 року ± 1,5 року) та ситуаційного (8,9 року ± 1,7 року) через реалізаторський (11,9 року ± 1,5 року) до маргінального (12,1 року ± 1,8 року) і авторитарного (13,9 року ± 1,7 року) стилю. Це свідчить, що керівник постійно прагне до власного пошуку оптимального індивідуального стилю ухвалення управлінських рішень. При цьому на початку діяльності він використовує стиль, що ґрунтується на ліберальних стосунках з підлеглими, а з набуттям досвіду – на домінантних, лідерських. Тобто основним чинником у формуванні стилю ухвалення управлінського рішення є ставлення керівника до підлеглих.

Отримані дані свідчать, що чим досвідченіший керівник, тим частіше він ухвалює рішення за реалізаторським, маргінальним та авторитарним стилем. Керівник з незначним досвідом управлінської роботи імовірніше буде використовувати потуральний та ситуаційний стиль. При цьому авторитарний стиль характерний для осіб молодшого віку, а реалізаторський та маргінальний – старшого віку.

Визначення певних стилів ухвалення управлінських рішень у керівників ЗОЗ з різним стажем роботи на керівних посадах дозволяє залежно від їх досвіду прогнозувати поведінку в проблемних ситуаціях та в колективі з підлеглими.

Висновки. 1. У структурі стилю ухвалення управлінських рішень керівником ЗОЗ превалює реалізаторський (автономний) стиль, який ґрунтується на підставі самостійного вирішення проблемних ситуацій та ліберального ставлення до підлеглих. 2. Вік керівника закладу охорони здоров'я не впливає на стиль ухвалення управлінського рішення. Однак встановлено таку тенденцію: молодший за віком керівник (50,1 року ± 2,9 року) частіше використовує авторитарний стиль ухвалення рішення, старший за віком (52,9 року ± 2,5 року) – маргінальний. 3. Досвід роботи на керівних посадах впливає на стиль ухвалення управлінських рішень. Встановлено, що чим досвідченіший керівник, тим він частіше ухвалює рішення за реалізаторським, маргінальним, авторитарним стилем, а з меншим досвідом зростає імовірність використання потурального та ситуаційного стилю. 4. Протягом професійної діяльності основним чинником формування стилю ухвалення управлінського рішення є ставлення керівника до підлеглих.

Список літератури

1. *Гнеденко М. В., Живаева В. В., Гнеденко Н. П.* Некоторые аспекты стиля управления современной компанией // Успехи соврем. естествознания. – 2004. – № 3. – 107 с.
2. *Доклад* о состоянии здравоохранения в мире 2000 г. Системы здравоохранения: улучшение деятельности. – ВОЗ, 2000. – 232 с.
3. *Кадрові* ресурси охорони здоров'я: Статист. зб. (за даними автоматизованої бази даних станом на 01.01.2012 р.). – К., 2012. – 367 с.

4. *Маркова Е. В.* Индивидуально-типологические закономерности связей стилей управленческих решений и их диагностика: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Ярославль, 2006. – 18 с.
5. *Морозов А. Н.* Формирование эффективного стиля управленческой деятельности руководителя: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – М., 1998. – 18 с.
6. *Москаленко В. Ф.* Здоровье и здравоохранение: ключевые императивы. – К.: Авіценна, 2011. – 256 с.
7. *Фетискин Н. П., Козлов В. В., Мануйлов Г. М.* Оценка стилей принятия управленческих решений // Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. – М., 2002. – С. 278–281.

ВЛИЯНИЕ ОПЫТА РУКОВОДЯЩЕЙ РАБОТЫ НА СТИЛЬ ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ РУКОВОДИТЕЛЕМ УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Т. А. Вежновец (Киев)

Цель исследования – изучение влияния возраста и стажа руководящей работы руководителя учреждения здравоохранения на стиль принятия управленческого решения. Проведено психологическое исследование 144 руководителей. Установлено, что возраст руководителя не влияет на стиль принятия управленческого решения, тогда как опыт работы на руководящей должности влияет. Установлено, что опытный руководитель чаще принимает решение за авторитарным, реализаторским (автономным), маргинальным стилем, а для принятия решения для начинающих руководителей характерен попустительский и ситуационный стиль. При этом авторитарный стиль характерен для более молодого по возрасту руководителя, а реализаторский и маргинальный – для старшего по возрасту.

Ключевые слова: руководитель, стаж, стиль принятия управленческого решения.

THE INFLUENCE OF LEADERSPIP EXPERIENCE ON THE STYLE OF RESOLVING MANAGEMENT DECISIONS BY EXECUTIVES OF HEALTHCARE INSTITUTIONS

T. Vezhnovets (Kyiv, Ukraine)

Departament of Health management National O. Bohomolets medical University

The aim of our study was to examine the influence of age and management experience of executives in healthcare institutions at the style of decision-making. The psychological study of 144 executives was conducted. We found out that the age of executives in healthcare institutions does not affect the style of managerial decision making, while experience in leadership position does. Also it was established that the more experienced leader is, the more often he will make decision in authoritative, autonomous, marginal style and the less management experience is, the more likely is the usage of indulgent and situational style. Moreover, the authoritarian style is typical for younger executives, marginal and autonomous is typical for elder executives.

Key words: executives, experience, styles of decision-making.

УДК 61:002.6+001.92 Надійшла 02.05.2013

А. Є. ГОРБАНЬ, Л. І. ЗАКРУТЬКО, С. В. УВАРЕНКО, Л. В. ПРИСЯЖНЮК (Київ)

НАУКОВІ МЕДИЧНІ ФОРУМИ – ВАЖЛИВА СКЛАДОВА НАУКОВО-ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України <minf@ukr.net>

Здійснено ретроспективний аналіз наукових медичних форумів (з'їзди, конгреси, симпозіуми та науково-практичні конференції) у сфері охорони здоров'я України, проведених у 2008–2012 рр., запланованих вищими медичними навчальними закладами та заклада-

© А. Є. Горбань, Л. І. Закрутько, С. В. Уваренко, Л. В. Присяжнюк, 2013

ми післядипломної медичної освіти, науково-дослідними установами МОЗ України, НАМН, медичними асоціаціями і науково-медичними товариствами. Здійснена кількісна та якісна оцінка ефективності їх проведення; викладено пропозиції з удосконалення планування та проведення наукових медичних форумів.

Ключові слова: інформаційна підтримка основних медичних напрямів в Україні, засоби наукової комунікації, інновації, наукові медичні форуми (з'їзди, конгреси, симпозіуми, науково-практичні конференції).

Актуальність. У рамках розвитку державної інноваційної політики пріоритетним визначено реформування системи управління інноваціями, особливо основного її елементу – інформаційного забезпечення. Своєчасність оптимізації інформаційного забезпечення медичної науки – актуальна проблема для України [1].

Система інноваційної політики у сфері охорони здоров'я, в якій використовують сучасні медичні технології для удосконалення якості медичного забезпечення населення, функціонує на основі комунікаційних засобів. Цих засобів достатньо і вони мають різні функціональні особливості та певне значення у здійсненні інновацій [9].

Наукова комунікація – важлива складова розвитку науки, її рушійна сила. Розрізняють два види наукової комунікації: неформальну – завдяки прямому контакту між спеціалістом, який передає інформацію, та тим, хто її отримує, і формальну – через різні види наукової літератури й інші види інформаційних джерел. Отже, серед засобів (каналів) наукової комунікації особливо важливе місце посідає неформальний засіб наукової комунікації (міжособистісне спілкування) – наукові форуми (з'їзди, конгреси, симпозіуми, конференції, семінари тощо) [11].

Основною метою проведення наукових медичних форумів є ознайомлення з найсучаснішими інноваційними досягненнями та розробками вітчизняної й світової медицини, розширення та вдосконалення теоретичних і практичних навичок, отримання знань щодо нових методів та методик профілактики, діагностики, лікування, медико-соціальної реабілітації, нових форм організації управління охороною здоров'я, а також впровадження результатів найновіших наукових досліджень у медичну практику, що є основою для поліпшення надання медичної допомоги населенню та підвищення її якості [2, 8, 10].

Мета дослідження – моніторування проведених наукових медичних форумів (з'їзди, конгреси, симпозіуми та науково-практичні конференції) у сфері охорони здоров'я України ретроспективою 5 років (2008–2012).

Матеріали і методи. Експертами Українського центру наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України (далі – Центр) проаналізовано один із засобів наукової комунікації – наукові медичні форуми (щорічні Реєстри з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій; звітні матеріали наукових медичних форумів).

Застосовано такі методи: кваліметричний, системний, статистичний, структурно-логічний та графічний аналіз.

Результати та їх обговорення. Нині наукові медичні форуми є ефективним засобом наукової комунікації з підвищення рівня науково-інформаційної обізнаності медичних спеціалістів. На виконання наказу МОЗ та АМН України від 07.07.2006 р. № 450/42 (із змінами, внесеними наказом МОЗ та НАМН України від 22.11.2010 р. №1018/108) «Про затвердження Інструкції про порядок підготовки та проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій установами МОЗ та АМН України» (далі – Інструкція) Центр опрацьовує заявки, що надходять від організацій, відповідальних за проведення наукових медичних заходів, та формує щорічний Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій (далі – Реєстр), що є основним засобом регламентування й координації проведення вищезазначених форумів у сфері охорони здоров'я України.

Для покращання та удосконалення планування проведення наукових медичних форумів проводиться робота з експертизи пропозицій з метою уникнення дублювання тематики й дотримання існуючих вимог до проведення цих заходів і подається проект Реєстру для узгодження в МОЗ України та НАМН.

За період 2008–2012 рр. було проведено 1249 наукових медичних форумів: 54 з'їзди, 83 конгреси, 103 симпозіуми та 1009 науково-практичних конференцій (НПК) за участі понад 356 тис. вітчизняних фахівців і спеціалістів країн близького й далекого зарубіжжя [3–7] (табл. 1).

Таблиця 1. **Кількісна характеристика наукових медичних форумів, проведених в Україні у 2008–2012 рр., за видами заходів**

Вид заходу	Проведено наукових медичних форумів					Всього
	2008	2009	2010	2011	2012	
З'їзд	13	4	17	12	8	54
Конгрес	25	16	12	8	22	83
Симпозіум	29	18	19	18	19	103
Науково-практична конференція	225	172	193	214	205	1009
Всього	292	210	241	252	254	1249

Протягом останніх років збільшилась кількість наукових медичних форумів з міжнародною участю – наукових симпозіумів та НПК. Загальна кількість форумів у 2008 р. становила 292, з них з міжнародною участю – 184, у 2009 р. – 210 та 145, у 2010 р. – 241 і 163, у 2011 р. – 252 та 181, у 2012 р. – 254 й 210 відповідно. Участь у роботі цих форумів брали, крім науковців та практичних лікарів з України, фахівці з країн СНД і далекого зарубіжжя – Росії, Бєларусі, Молдови, Казахстану, Грузії, Азербайджану, Литви, Німеччини, Франції, Польщі, Великої Британії, США, Угорщини, Болгарії, Швеції, Іспанії, Італії, Канади, Чехії, Словаччини та багатьох інших країн, що сприяло ознайомленню цільової аудиторії з результатами як вітчизняних медичних наукових розробок, так і закордонних, обміну досвідом та свідчить про підвищення рівня зацікавленості міжнародної професійної громадськості до вирішення спільних проблем.

Аналізуючи проведення наукових медичних форумів, слід відмітити, що установи-організатори можна розподілити між закладами різного підпорядкування таким чином: 118 (9,4 %) серед загальної кількості належать до науково-дослідних установ МОЗ України та 590 (46,8 %) – до вищих медичних (фармацевтичного) навчальних закладів і закладів післядипломної медичної освіти МОЗ України (ВМНЗ), 370 (29,3 %) проведено науковими установами НАМН. Ряд форумів заплановано медичними громадськими організаціями (асоціації, науково-медичні товариства тощо) – 183 (14,5 %) (табл. 2).

Таблиця 2. **Кількісна характеристика наукових медичних форумів, проведених у 2008–2012 рр., за відомчим підпорядкуванням**

Організатор проведення заходів	Проведено наукових медичних форумів					Всього*
	2008	2009	2010	2011	2012	
Вищі медичні (фармацевтичний) навчальні заклади та заклади післядипломної освіти МОЗ України	139	122	110	117	102	590
Науково-дослідні установи МОЗ України	27	13	23	22	33	118
Установи НАМН	87	57	76	77	73	370
Інші організації	39	18	37	38	51	183

*Загальна кількість форумів (табл. 1) та загальна кількість форумів при розподілі за відомчим підпорядкуванням (табл. 2, 3) різниться, оскільки у проведенні частини заходів брали участь дві головні установи-організатори.

Традиційно, як і в попередні роки, найбільшу кількість наукових медичних форумів проводили ВМНЗ, серед яких лідерами є Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (99), Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (49), Донецький національний медичний університет ім. М. Горького (46), Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (37), ДВНЗ «Національний фармацевтичний університет», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (по 34) та наукові установи, підпорядковані НАМН: ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України» (49), ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (30), ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (по 25), ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (24). За категорією «науково-дослідні установи МОЗ України» найбільша кількість наукових форумів проведена Національним інститутом раку (34 заходи). Значна частина проведених форумів запланована разом з установами МОЗ України та НАМН, а також з медичними громадськими й іншими медичними організаціями, що свідчить про співпрацю установ різного підпорядкування. Найбільш активну позицію серед них займають: ДП «Комітет з питань народної і нетрадиційної медицини» (11), Асоціація анестезіологів України (10), Українська асоціація боротьби з інсультом, Всеукраїнська асоціація головних лікарів (по 9), ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС (8), Асоціація акушерів-гінекологів України, Українське товариство клінічної лабораторної діагностики (по 6), Національна наукова медична бібліотека України (5) (табл. 3).

Таблиця 3. **Кількісна характеристика проведених у 2008–2012 рр. наукових медичних форумів за відомчим підпорядкуванням та організаторами проведення**

№ п/п	Установа-організатор	Проведено наукових медичних форумів					Всього
		2008	2009	2010	2011	2012	
		Вищі медичні (фармацевтичний) навчальні заклади та заклади післядипломної медичної освіти МОЗ України					
1.	ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»	4	2	2	4	8	20
2.	Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова	10	7	7	8	5	37
3.	ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»	1	4	3	4	3	15
4.	Донецький національний медичний університет ім. М. Горького	12	11	7	8	8	46
5.	Запорізький державний медичний університет	3	5	6	3	3	20
6.	ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»	3	4	4	3	5	19
7.	ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського»	10	4	5	7	4	30
8.	ДЗ «Луганський державний медичний університет»	7	4	4	6	3	24
9.	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького	9	9	6	5	1	30
10.	Одеський національний медичний університет	7	6	4	9	7	33
11.	ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» МОЗ України	8	9	7	7	3	34
12.	Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця	10	13	12	8	6	49
13.	ДВНЗ «Національний фармацевтичний університет»	10	6	5	9	4	34

Продовження табл. 3

№ п/п	Установа-організатор	Проведено наукових медичних форумів					Всього
		2008	2009	2010	2011	2012	
		Вищі медичні (фармацевтичний) навчальні заклади та заклади післядипломної медичної освіти МОЗ України					
14.	ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»	8	6	4	6	7	31
15.	Харківський національний медичний університет	9	8	4	7	5	33
16.	ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»	1	2	3	4	3	13
17.	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика	20	18	24	15	22	99
18.	Харківська медична академія післядипломної освіти	7	4	3	4	5	23
	Всього	139	122	110	117	102	590
		Науково-дослідні установи МОЗ України					
1.	ДУ «Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни»	1	–	1	1	1	4
2.	ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії»	–	–	1	1	2	4
3.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень»	2	1	4	1	2	10
4.	ДУ «Український науково-дослідний інститут дитячої курортології та фізіотерапії»	1	–	–	1	1	3
5.	ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності»	1	–	–	1	–	2
6.	ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології»	–	2	2	2	4	10
7.	ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л. І. Медведя»	1	1	–	1	–	3
8.	ДП «Науково-дослідний інститут медико-екологічних проблем Донбасу та вугільної промисловості (Донецьк)»	–	1	1	1	1	4
9.	ДП «Державний експертний центр»	1	1	1	–	1	4
10.	ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування»	1	1	1	1	1	5
11.	ДП «Інститут паліативної та хоспісної медицини»	–	–	–	–	1	1
12.	ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту»	3	–	2	1	2	8
13.	ДП «Український науково-дослідний інститут промислової медицини»	–	–	1	–	–	1
14.	ДЗ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр»	–	–	–	–	2	2
15.	Національний інститут раку	11	3	6	7	7	34
16.	Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології	1	–	1	1	2	5
17.	Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф	1	–	–	–	1	2
18.	Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин	2	1	2	2	2	9
19.	Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи	1	1	–	1	3	6

Продовження табл. 3

№ п/п	Установа-організатор	Проведено наукових медичних форумів					Всього
		2008	2009	2010	2011	2012	
		Вищі медичні (фармацевтичний) навчальні заклади та заклади післядипломної медичної освіти МОЗ України					
20.	Український державний науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів	–	1	–	–	–	1
	Всього	27	13	23	22	33	118
		Установи НАМН					
1.	ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»	1	–	1	2	1	5
2.	ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»	2	–	–	1	–	3
3.	ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»	–	–	1	–	1	2
4.	ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»	6	5	5	5	4	25
5.	ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєєва НАМН України»	2	2	2	1	2	9
6.	ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»	1	–	1	1	1	4
7.	ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»	4	3	3	4	4	18
8.	ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»	2	1	1	1	1	6
9.	ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України»	1	1	–	2	1	5
10.	ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України	14	7	13	10	5	49
11.	ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»	1	–	–	–	–	1
12.	ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України»	1	1	1	2	3	8
13.	ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України»	–	–	–	1	1	2
14.	ДУ «Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В. К. Гусака НАМН України»	1	1	1	1	1	5
15.	ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»	6	5	6	4	4	25
16.	ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України»	1	1	1	1	1	5
17.	ДУ «Інститут нефрології НАМН України»	1	1	1	1	3	7
18.	ДУ «Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка НАМН України»	2	4	2	2	3	13
19.	ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»	3	2	2	2	2	11
20.	ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»	3	2	2	2	2	11
21.	ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»	2	1	1	2	2	8
22.	ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М. І. Ситенка НАМН України»	2	1	1	3	1	8
23.	ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»	4	3	4	3	1	15
24.	ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»	4	2	4	4	4	18

Продовження табл. 3

№ п/п	Установа-організатор	Проведено наукових медичних форумів					Всього
		2008	2009	2010	2011	2012	
		Вищі медичні (фармацевтичний) навчальні заклади та заклади післядипломної медичної освіти МОЗ України					
25.	ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України»	1	1	1	–	1	4
26.	ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»	1	–	1	–	–	2
27.	ДУ «Інститут стоматології НАМН України»	2	1	2	2	2	9
28.	ДУ«Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»	6	2	7	4	5	24
29.	ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»	2	1	2	2	1	8
30.	ДУ «Інститут урології НАМН України»	1	1	1	2	2	7
31.	ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»	1	–	–	1	–	2
32.	ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»	4	6	7	7	6	30
33.	ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України»	4	2	2	3	6	17
34.	ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України»	1	–	–	1	1	3
35.	ДУ «Науково-практичний центр ендоваскулярної нейрорентгенохірургії НАМН України»	–	–	–	–	1	1
	Всього	87	57	76	77	73	370
		Інші організації					
1.	ДП «Комітет з питань народної і нетрадиційної медицини»	3	1	3	2	2	11
2.	Асоціація анестезіологів України	3	3	2	1	1	10
3.	ВГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»	1	2	2	2	2	9
4.	ВГО «Всеукраїнська асоціація головних лікарів»	–	3	3	1	2	9
5.	ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС	1	1	–	4	2	8
6.	ВГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»	2	1	1	1	1	6
7.	ВГО «Українське товариство клінічної лабораторної діагностики»	2	–	1	2	1	6
8.	Головний військовий медичний клінічній центр «Головний військовий клінічний госпіталь»	–	1	3	2	–	6
9.	Національна наукова медична бібліотека України	1	1	1	1	1	5
10.	ВГО «Українське товариство терапевтів»	1	–	1	1	1	4
11.	Асоціація лікарів-ендоскопістів України	1	–	1	1	1	4
12.	ГО «Асоціація стоматологів України»	1	–	1	–	2	4
13.	Всеукраїнська асоціація фізіотерапевтів та курортологів	1	–	3	–	–	4
14.	ВГО «Українська асоціація лікарів-дерматологів і косметологів»	2	–	1	1	–	4
15.	ВГО «Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації»	2	–	1	–	1	4
16.	ДВНЗ «Ужгородський національний університет МОНмолодьспорт»	–	1	–	2	1	4
17.	КВНЗ «Житомирський інститут медсестринства»	–	–	2	1	1	4
18.	Українська асоціація псоріазу	–	–	–	1	3	4
19.	Асоціація нефрологів України	2	1	–	–	–	3

Продовження табл. 3

№ п/п	Установа-організатор	Проведено наукових медичних форумів					Всього
		2008	2009	2010	2011	2012	
		Вищі медичні (фармацевтичний) навчальні заклади та заклади післядипломної медичної освіти МОЗ України					
20.	ГО «Асоціація ортодонтів України»	–	–	1	1	1	3
21.	Українська військово-медична академія МО України	2	–	1	–	–	3
22.	Українська асоціація спортивної травматології, хірургії коліна та артроскопії	1	1	–	–	1	3
23.	ВГО «Асоціація алергологів України»	1	1	–	1	–	3
24.	Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС	–	–	–	1	2	3
25.	Асоціація лікарів-інтерністів України	2	–	–	–	–	2
26.	Асоціація патологів України	1	–	1	–	–	2
27.	Асоціація офтальмологів України, які займаються хірургічною практикою	1	–	1	–	–	2
28.	ВГО «Асоціація дитячих офтальмологів України»	–	1	–	–	1	2
29.	ГО «Всеукраїнське лікарське товариство»	–	–	1	–	1	2
30.	Управління охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації	–	–	1	1	–	2
31.	Асоціація інфекціоністів України	–	–	–	1	1	2
32.	ВГО «Асоціація неонатологів України»	–	–	–	–	2	2
33.	Всеукраїнська асоціація пластичної, реконструктивної та естетичної хірургії	1	–	–	–	–	1
34.	Українська санітарно-епідеміологічна спілка	1	–	–	–	–	1
35.	ГО «Асоціація фахівців із спортивної медицини та лікувальної фізкультури України»	1	–	–	–	–	1
36.	ГО «Кримська республіканська асоціація валеологів»	1	–	–	–	–	1
37.	Світова федерація Українських лікарських товариств	1	–	–	–	–	1
38.	Український науково-дослідний інститут протезування та відновлення працездатності	1	–	–	–	–	1
39.	Українська асоціація андрології та сексуальної медицини	1	–	–	–	–	1
40.	Наукове товариство хірургів Києва і Київської області	1	–	–	–	–	1
41.	Національний науковий центр «Інститут бджільництва ім. П. І. Прокоповича УААН»	–	–	1	–	–	1
42.	Департамент кадрової політики, освіти і науки МОЗ України	–	–	1	–	–	1
43.	ВГО «Українське товариство естетичної медицини»	–	–	1	–	–	1
44.	ВГО «Українська медична асоціація»	–	–	1	–	–	1
45.	Комітет з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам	–	–	1	–	–	1
46.	Українська асоціація черепно-лицевих хірургів	–	–	–	1	–	1
47.	Українське товариство естетичної медицини	–	–	–	1	–	1
48.	Науково-практичне товариство неврологів, психіатрів та наркологів України	–	–	–	1	–	1
49.	Асоціація колопроктологів України	–	–	–	1	–	1
50.	ВГО «Фундація медичного права та біоетики»	–	–	–	1	–	1
51.	Асоціація клінічних нейрофізіологів	–	–	–	1	–	1
52.	Українське товариство нейронаук	–	–	–	1	–	1
53.	Національна академія наук України	–	–	–	1	–	1

Закінчення табл. 3

№ п/п	Установа-організатор	Проведено наукових медичних форумів					Всього
		2008	2009	2010	2011	2012	
		Вищі медичні (фармацевтичний) навчальні заклади та заклади післядипломної медичної освіти МОЗ України					
54.	Управління охорони здоров'я Хмельницької обласної державної адміністрації	–	–	–	1	–	1
55.	Інститут електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України	–	–	–	1	–	1
56.	ВГО «Українська асоціація остеопорозу»	–	–	–	–	1	1
57.	ГО «Українська асоціація по вивченню болю»	–	–	–	–	1	1
58.	ВГО «Асоціація озонотерапевтів та виробників медичного обладнання для озонотерапії»	–	–	–	–	1	1
59.	Асоціація ревматологів України	–	–	–	–	1	1
60.	ВГО «Асоціація з інтервенційної кардіології»	–	–	–	–	1	1
61.	ВГО «Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності»	–	–	–	–	1	1
62.	ВГО «Асоціація аритмологів України»	–	–	–	–	1	1
63.	Всеукраїнська асоціація дитячих хірургів	–	–	–	–	1	1
64.	Українська асоціація рефлексотерапії та медичної акупунктури	–	–	–	–	1	1
65.	Асоціація кардіоневрологів	–	–	–	–	1	1
66.	Українська протиепілептична ліга	–	–	–	–	1	1
67.	ВГО «Всеукраїнська рада реанімації (ресусцитації) та екстреної медичної допомоги»	–	–	–	–	1	1
68.	ВГО «Українська асоціація сімейної медицини»	–	–	–	–	1	1
69.	ВГО «Українська ліга сприяння розвитку паліативної та хоспісної допомоги»	–	–	–	–	1	1
70.	ВГО «Асоціація хірургів України»	–	–	–	–	1	1
71.	Асоціація педіатрів України	–	–	–	–	1	1
72.	Всеукраїнська рада захисту прав та безпеки пацієнтів	–	–	–	–	1	1
73.	Українська асоціація перинатальної медицини	–	–	–	–	1	1
74.	ВГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України»	–	–	–	–	1	1
75.	Українське наукове медичне товариство мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного	–	–	–	–	1	1
	Всього	39	18	37	38	51	183

Ряд наукових установ сфери охорони здоров'я протягом 2008–2012 рр. не було представлено у Реєстрі: ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова МОЗ України», Координаційний центр з трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Харківський центр серцево-судинної хірургії МОЗ України, ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Аналіз семантичних характеристик проведених наукових медичних форумів показав, що найбільша їх кількість була присвячена таким медичним напрямам, як «Кардіологія та ревматологія» – 65, «Терапія», «Педіатрія» – по 56, «Ендокринологія», «Хірургія» – по 53, «Психіатрія» – 47, «Акушерство та гінекологія» – 44, «Стоматологія» – 42, «Онкологія» – 41, «Неврологія», «Ортопедія та травматологія», «Фармація» – по 37, «Пульмонологія та фтизіатрія» – 36, «Соціальна медицина» – 35, «Освіта та робота середнього медичного персоналу» – 33, «Гастроентерологія» – 31, «Діагностика: лабораторна, функціональна, променева та

ін.» – 28, «Курортологія і фізіотерапія» – 27, «Офтальмологія та тканинна терапія», «Клінічна імунологія та алергологія» – по 24, а також проведено 118 заходів, що охоплюють суміжні медичні проблеми (табл. 4).

Таблиця 4. **Ранжування за напрямами наукових медичних форумів, проведених у 2008–2012 рр.**

№ п/п	Напрям	Проведено наукових медичних форумів					Всього
		2008	2009	2010	2011	2012	
1.	Кардіологія та ревматологія	15	8	16	15	11	65
2.	Педіатрія	19	10	9	6	12	56
3.	Терапія	18	9	6	14	9	56
4.	Ендокринологія	10	7	10	14	12	53
5.	Хірургія	11	9	7	15	11	53
6.	Психіатрія, наркологія	12	6	15	8	6	47
7.	Акушерство та гінекологія	10	12	8	6	8	44
8.	Стоматологія	9	5	10	9	9	42
9.	Онкологія	7	6	8	8	12	41
10.	Неврологія	7	5	6	11	8	37
11.	Ортопедія та травматологія	9	10	5	7	6	37
12.	Фармація	7	5	7	11	7	37
13.	Пульмонологія та фтизіатрія	6	6	9	8	7	36
14.	Соціальна медицина	6	10	9	4	6	35
15.	Освіта та робота середнього медичного персоналу	7	8	5	4	9	33
16.	Гастроентерологія	6	3	5	11	6	31
17.	Діагностика: лабораторна, функціональна, променева та ін.	7	3	5	6	7	28
18.	Курортологія і фізіотерапія	6	3	4	5	9	27
19.	Клінічна імунологія та алергологія	4	5	6	5	4	24
20.	Офтальмологія та тканинна терапія	7	7	3	3	4	24
21.	Дерматологія та венерологія	3	4	5	4	5	21
22.	Геронтологія та геріатрія	3	6	4	4	3	20
23.	Гігієна праці та профзахворювань	7	3	3	4	3	20
24.	Інфекційні та паразитарні хвороби	4	3	3	6	3	19
25.	Медицина невідкладних станів та медицина катастроф	3	2	5	4	4	18
26.	Нетрадиційні методи діагностики, лікування та реабілітації	3	2	6	3	4	18
27.	Хірургічне лікування серця та судин	2	2	4	2	5	15
28.	Епідеміологія та специфічна профілактика інфекційних захворювань	3	–	6	1	4	14
29.	Нефрологія	4	2	2	1	5	14
30.	Отоларингологія	2	3	2	2	3	12
31.	Урологія	4	3	2	1	2	12
32.	Анестезіологія та реаніматологія	2	3	1	3	2	11
33.	Гематологія та трансфузіологія	4	1	1	3	2	11
34.	Гігієна навколишнього середовища	2	2	3	1	3	11
35.	Медична генетика	2	–	3	1	4	10
36.	Медична інформатика та інформаційні технології	3	1	2	2	2	10
37.	Охорона здоров'я дітей шкільного віку та підлітків	1	4	1	2	2	10

Закінчення табл. 3

№ п/п	Напрям	Проведено наукових медичних форумів					Всього
		2008	2009	2010	2011	2012	
38.	Морфологія людини	2	2	3	2	–	9
39.	Медична радіологія	1	2	3	–	1	7
40.	Нейрохірургія	1	1	1	1	3	7
41.	Клінічна фармакологія та клінічна фармація	3	1	1	1	–	6
42.	Лікувальна фізкультура і спортивна медицина	3	–	2	–	1	6
43.	Нормальна та патологічна фізіологія	2	1	–	1	2	6
44.	Гігієна харчування	1	1	1	1	1	5
45.	Фармакологія	3	–	–	2	–	5
46.	Ендоскопія	1	–	1	1	1	4
47.	Патологічна анатомія	1	–	–	1	2	4
48.	Токсикологія	2	1	–	1	–	4
49.	Санологія	2	–	1	–	1	4
50.	Біологічна та медична хімія	–	2	–	1	–	3
51.	Вірусологія та мікробіологія	–	–	–	1	1	2
52.	Медичні проблеми аварії на ЧАЕС	–	–	–	1	1	2
53.	Судова медицина	–	2	–	–	–	2
54.	Трансплантологія	1	–	–	1	–	2
55.	Лазерні технології в медицині	1	–	–	–	–	1
56.	Гігієна і токсикологія агрохімікатів та полімерів	–	–	–	–	–	–
57.	Радіаційна гігієна	–	–	–	–	–	–
58.	Суміжні питання*	33	19	22	23	21	118
	Всього	292	210	241	252	254	1249

* Тематика форумів присвячена різним медичним напрямам.

На жаль, за останні п'ять років незначна кількість присвячена не менш важливим для сфери охорони здоров'я таким медичним напрямам, як «Вірусологія та мікробіологія», «Медичні проблеми аварії на ЧАЕС», «Судова медицина», «Трансплантологія» – по 2 заходи, «Лазерні технології в медицині» – 1 захід (див. табл. 4).

Проблема оцінки ефективності проведення наукових медичних форумів не проста для вирішення, адже найбільш об'єктивна вона за кінцевим результатом, а не за процедурою його досягнення та витраченими зусиллями (наприклад, не досить об'єктивні в оцінці ефективності такі критерії, як кількість учасників, країн учасниць, доповідей, навіть дискусії, якщо вони не відображені у рішенні чи постанові), тобто кінцевою метою наукових розробок є впровадження (матеріалізація) їх в практику охорони здоров'я. Нарешті, найважливішим елементом, що визначає ефективність форуму, є резолюція (рішення), яка повинна мати суттєве прикладне значення та містити найкращі пропозиції для впровадження в практику охорони здоров'я, визначатись конкретністю і практичною їх цінністю.

Проведений аналіз матеріалів наукових медичних форумів показав, що значна частина організаторів ігнорує вимогу, викладену в Інструкції про порядок підготовки та проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, бо не надсилає до Центру звітних матеріалів: програм, узагальнених даних про проведення заходу, виданих друкованих матеріалів (тез) та прийнятого рішення (резолюції) заходу. Загальна кількість наукових медичних форумів у 2008 р. становила 292, з них звітних матеріалів отримано 176, у 2009 р. – 210 та 150, у 2010 р. – 241 і 165, у 2011 р. – 252 й 210, у 2012 р. – 254 та 163 відповідно. Тобто щорічно майже 31 % звітних матеріалів організатори не надсилають, що,

в свою чергу, не дає можливості повно та об'єктивно оцінити ефективність проведення наукових медичних заходів.

Слід зазначити, що при аналізі звітних матеріалів форумів виявлено найслабше місце у проведенні наукових медичних форумів – підсумковий документ (резолюція), який є основним показником якості проведення заходу. Основний недолік в тому, що переважна більшість прийнятих резолюцій (до 65 %) має декларативний характер, перевантажена загальними формулюваннями, не містить конкретних пропозицій щодо впровадження, інколи дублюються рішення попередніх років або надаються нереальні пропозиції для виконання, відсутні терміни та відповідальні за виконання, а також не проводиться аналіз виконання рішень попереднього заходу. Також деякі форуми взагалі проводяться організаторами без прийняття резолюції, фактично перетворюючи науковий форум у нараду чи консультацію, не беручи до уваги, що головною метою наукового форуму є формування важливих пропозицій для впровадження у практику охорони здоров'я.

Аналіз отриманих звітних матеріалів медичних форумів показав, що їх науковий та організаційно-методичний рівень постійно зростає. Питання, які висвітлювали учасники форумів, відображали актуальні проблеми та пріоритетні напрями розвитку медичної науки і практики охорони здоров'я. Зокрема, розглядали актуальні питання про шляхи реформування медичної сфери, обґрунтування стратегії подальшого розвитку, реалізації інноваційних розробок у медицині, удосконалення медичної освіти тощо. Прийняті рішення містили пропозиції з розробки нових і удосконалення існуючих стандартів, настанов, клінічних протоколів лікування (діагностика, профілактика) та підготовки методичних рекомендацій, інформаційних листів, інструкцій, посібників тощо. Щорічно видавалися матеріали наукових медичних форумів (понад 250), які дають можливість ознайомитися та довести до широкого кола спеціалістів інноваційні розробки і результати досліджень з різних напрямів медицини.

Висновки. Підсумовуючи наведені дані, слід зазначити, що наукові медичні форуми є дієвим засобом наукової комунікації, а це сприяє матеріалізації досягнень медичної науки та впровадженню передового досвіду в практику охорони здоров'я. Результати проведеного аналізу свідчать про необхідність підвищення вимог до планування та проведення наукових медичних форумів. Зокрема, слід звернути увагу на такі основні моменти:

- при плануванні тематики наукових медичних форумів організаторам необхідно орієнтуватися насамперед на пріоритетні та перспективні напрями досліджень, найбільш важливі для розвитку науки і практики у сфері охорони здоров'я;
- з кожним роком спостерігається тенденція до збільшення кількості форумів, при цьому з'являється проблема координації їх планування за спорідненою тематикою, тобто виникає необхідність ширшої співпраці наукових установ з метою проведення спільних заходів, що сприятиме усуненню дублювання тематик і підвищенню якості їх наповнення;
- необґрунтоване завищення організаторами рангу запланованого заходу, зокрема нечисленні конференції з вузькою тематикою іменують конгресами, а їх резолюції не містять жодних рекомендацій щодо практичного впровадження; тобто існує потреба у створенні системи моніторування якості проведення наукових медичних форумів;
- проведення наукових медичних форумів на недостатньому науковому рівні (прийняття резолюцій, які не містять дієвих, практично орієнтованих рішень; не визначені виконавці – установи/особи та терміни виконання або резолюції взагалі відсутні) викликає необхідність попередження організаторів у доцільності проведення таких форумів у майбутньому;
- існує необхідність своєчасної публікації матеріалів та прийнятих резолюцій наукових форумів у медичних наукових виданнях та розміщення в мережі Інтернет на спеціалізованих медичних сайтах, що сприятиме поширенню інформації для ефективного забезпечення професійної діяльності фахівців.

Підвищення вимог до планування та ефективності проведення наукових медичних форумів є обов'язковою передумовою успішної реалізації інноваційної політики у сфері охорони здоров'я, спрямованої на покращання показників здоров'я населення.

Список літератури

1. *Овсяннікова Л., Артамонова Н.* Концептуальна модель розвитку системи інформаційного забезпечення медичної науки в Україні // Вісн. кн. палати. – 2010. – № 6. – С. 24–29.
2. *Притуляк А. І.* Сучасні засоби інноваційних процесів у медицині. Досвід застосування та проблеми на перспективу // Наукові інформаційні проблеми забезпечення інноваційних процесів у галузі: Матеріали наук.-практ. конф. (Київ, 10 трав. 2002 р.). – К., 2002. – С. 90–93.
3. *Реєстр* з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2008 році. – К., 2007. – 96 с.
4. *Реєстр* з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2009 році. – К., 2008. – 75 с.
5. *Реєстр* з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2010 році. – К., 2009. – 85 с.
6. *Реєстр* з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2011 році. – К., 2010. – 88 с.
7. *Реєстр* з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2012 році. – К., 2011. – 95 с.
8. *Уваренко А. Р., Ледощук Б. О., Митник З. М.* Доказова медицина у спектрі наукової медичної інформації, галузевої інноваційної політики та якості медичного забезпечення. – К.: Здоров'я, 2009. – 176 с.
9. *Уваренко А. Р.* Методичні рекомендації по використанню принципів доказової медицини у реалізації інноваційних технологій в охороні здоров'я. – К.: Полімед, 2006. – 47 с.
10. *Філіпова Л., Артамонова Н.* Інформаційне забезпечення наукових досліджень: тенденції розвитку (на прикладі медичної науки) // Вісн. кн. палати. – 2009. – № 11. – С. 24–31.
11. *Ярошенко Т.* Еволюція журналу як засобу наукової комунікації: від друкованих видань до оригінальних електронних журналів // Там само. – 2005. – № 10. – С. 29–34.

НАУЧНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ФОРУМЫ – ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

А. Е. Горбань, Л. И. Закрутько, С. В. Уваренко, Л. В. Присяжнюк (Киев)

Осуществлён ретроспективный анализ научных медицинских форумов (съезды, конгрессы, симпозиумы и научно-практические конференции) в сфере здравоохранения Украины, проведённых в 2008–2012 гг., запланированных высшими медицинскими учебными заведениями, заведениями последипломного медицинского образования, научно-исследовательскими учреждениями Минздрава Украины, НАМН, медицинскими ассоциациями и научно-медицинскими обществами. Выполнена количественная и качественная оценка эффективности их проведения; изложены предложения об усовершенствовании планирования и проведения научных медицинских форумов.

Ключевые слова: информационное обеспечение основных медицинских направлений в Украине, средства научной коммуникации, инновации, научные медицинские форумы (съезды, конгрессы, симпозиумы, научно-практические конференции).

SCIENTIFIC MEDICAL FORUM AS IMPORTANT SOURCE OF SCIENTIFIC – INFORMATION PROVISION FOR INNOVATION PROCESSES IN THE HEALTHCARE SECTOR OF UKRAINE

A. E. Gorban, L. I. Zakrutko, S. V. Uvarenko, L. V. Prysiazhnyuk (Kiev, Ukraine)

Ukrainian centre of scientific medical information and patent-licence provision of Ministry of Healthcare of Ukraine

The article made a retrospective analysis of the scientific medical forums (congresses, symposia and scientific conferences) in the healthcare sector of Ukraine in 2008–2012, planned by higher

medical schools and post-graduate medical education schools, scientific institutions of Ministry of Healthcare of Ukraine, National Academy of Medical Science of Ukraine, medical associations and scientific and medical societies. Quantitative and qualitative assessment was carried out of the effectiveness of their implementation, provided suggestions for improving the planning and conducting of medical research forums.

Key words: information support of basic health areas in Ukraine, the means of scientific communication, innovation, academic medical forums (congresses, symposia and scientific conferences).

УДК 616.12–008.331.1:378.046.4 Поступила 19.04.2013

М. В. БЕЗУГЛАЯ (Киев)

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И АРХИВИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ: ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ РЕШЕНИЙ

Государственное научное учреждение
«Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами <marianas.hut@gmail.com>

В статье обоснована необходимость оптимизации процессов стандартизации и архивирования результатов клинических осмотров на этапах (в том числе амбулаторно-поликлиническом) оказания медицинской помощи. Проанализирован имеющийся опыт, предложен собственный вариант решения проблемы.

Ключевые слова: стандартизация, архивирование, клинический осмотр, медицинская помощь, программное обеспечение.

Введение. Создание эффективной системы страховой медицины в Украине – вопрос времени, ибо другой альтернативы этим процессам нет. Понятия «страховая медицина», «медицинский аудит» неразрывны с теорией и практикой доказательной медицины и нуждаются в удобном для дальнейшего использования формировании больших, сложно структурированных информационных массивов, которые необходимо изменить и дополнить. Такой опыт был получен отечественными специалистами при решении вопросов медицинского обеспечения ликвидации последствий чернобыльской катастрофы, когда выбор средств для ведения баз данных определяли следующими основными моментами:

– степенью связанности признаков, структурой отношений между ними;
– возможностью ввода и хранения больших объёмов информации;
– требованиями организации интерфейса для работы «неподготовленных» пользователей;
– необходимостью манипулирования данными (разнообразные сопоставления, получение избирательной информации, организация запросов и др.);
– требованиями к обеспечению надёжности и сохранности информации при ошибках и сбоях [8, 9].

Одним из результатов прогресса в сфере обработки информации является создание алгоритмов, которые по изменениям нескольких параметров физических объектов или процессов классифицируют их по группам. Такую обработку информации давно используют при распознавании печатных и рукописных текстов и, что особенно важно, в медицине – при диагностике заболевания. Построение алгоритмов базируется на положении: каждый класс характеризуется набором параметров. Правило классификации разрабатывают по мере приближения к эталону [8, 9].

© М. В. Безуглая, 2013

В связи с введением в Украине Унифицированных клинических протоколов медицинской помощи и разработкой на их основе локальных протоколов медицинской помощи [1–6, 10] врачи испытывают потребность в удобных способах стандартизации и архивирования результатов клинических осмотров, при которых была бы минимизирована вероятность артефактов. Учитывая современные реалии, полагаем, что такие системы необходимо формировать по максимально упрощённой схеме с использованием широко распространённого программного обеспечения и при минимальном использовании дополнительных материальных средств. Созданные массивы информации должны быть максимально независимыми от специфического программного обеспечения с предусмотренным простым и безопасным экспортом данных.

Цель исследования – оптимизация процессов стандартизации и архивирования результатов клинических осмотров путём создания электронных файлов интерактивных шаблонов и компьютеризированной обработки данных с формированием их баз, удобных для использования.

Материалы и методы. Использована вся текущая документация (ноябрь 2012 г. – апрель 2013 г.) первичного звена оказания медицинской помощи базисных подразделений Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами (ГНУ «НПЦ ПКМ» ГУД) в соответствии с нормативно-правовой базой по отрасли, а также программное обеспечение: офисные пакеты Microsoft Office, Libre Office, медико-статистическая программа ЕСКУЛ'ап.

Результаты и их обсуждение. Практически все использованные ранее в медицинской практике, в том числе и в амбулаторно-поликлинических учреждениях Государственного управления делами, компьютерные программы предполагали введение данных осмотра больного путём печатания «вручную» либо создание простых индивидуальных текстовых файлов (шаблоны без интерактивной составляющей) с дальнейшим копированием информации с них в поле пациента. Подробным базовым алгоритмам свойственен ряд недостатков:

- введение текста «вручную» без использования шаблона увеличивает продолжительность потраченного врачом времени;
- простой текстовый формат внутреннего шаблона без клинически стандартизированной интерактивной составляющей не позволяет быстро индивидуализировать информацию;
- существует вероятность попадания недостоверной информации в общую систему данных;
- преобладает субъективный фактор (каждый врач может создавать собственные текстовые варианты), что не способствует стандартизации данных;
- существует вероятность накопления ошибок (профессиональных, грамматических, стилистических).

Руководствуясь потребностями практики здравоохранения и исходя из реальных возможностей внедрения оптимизирующих инноваций, указанные проблемы решали в ГНУ «НПЦ ПКМ» ГУД путём создания на компьютере и передачи по локальной сети на центральный сервер стандартизированных электронных файлов клинической информации, с которого составляется электронный шаблон клинического описания здорового.

Электронный шаблон – система оценочных клинических параметров, разработанных с использованием современных отечественных и зарубежных источников в виде интерактивного клинического осмотра с помощью широко распространённого программного обеспечения (офисные пакеты Microsoft Office или Libre Office).

Используя электронный шаблон, модифицируем различные параметры соответственно конкретному заболеванию, выбирая из раскрывающихся списков с заданными возможными вариантами; используем дополнительные поля для введения жалоб, установления диагноза, записей лечения, а также уже сформирован-

ных электронных дополнений для оформления документации. Создается индивидуальная электронная версия клинического осмотра пациента для дальнейшей передачи и использования в работе [4].

Таким образом, вместо набора вручную или же вставки нератифицированного фрагмента текста (например, от предыдущего пациента, что приводит к чрезмерной шаблонности выводов и уменьшению их клинического значения), врачи имеют возможность быстро и с минимальной вероятностью как контекстных, так и грамматических ошибок сформулировать результат осмотра в цифровом виде, который соответствует локальным контекстным требованиям и не предусматривает высокоспецифического программного обеспечения.

После редактирования простота конструкции предполагает множество вариантов использования: от сохранения в виде нового документа, дополнения базы данных бесплатного программного обеспечения до интеграции в специализированные медико-статистические программы учреждения. Информация является самостоятельной, сформированной соответственно клиническим эталонам, стандартизированной записью осмотра пациента. Возможности её разнообразной обработки и передачи зависят от обеспечения медицинского подразделения [3, 4, 6].

Выводы. Разработанные в Государственном научном учреждении «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами методические подходы оптимизируют процессы стандартизации и архивирования результатов клинических осмотров:

- без потерь в качестве сокращается время формирования врачом клинического осмотра пациента;
- быстро и с минимальными материальными затратами обеспечивается соответствие стандартам качества клинического обследования пациента;
- эффективно используется базисная информация по нозологическим группам;
- обеспечивается формирование гибкой и клинически адекватной базы данных, доступной для учреждения любого уровня;
- оптимизируется использование локальных протоколов медицинской помощи благодаря их интеграции в интерактивные осмотры (кроме интегрированных стандартов осмотра и назначения дополнительных лабораторно-инструментальных исследований, в ГНУ «НПЦ ПКМ» ГУД разрабатывают включение стандартизированных подходов к назначению лечения, согласно нормативным документам Минздрава Украины и локальным протоколам медицинской помощи);
- облегчается экспертная оценка клинических результатов;
- возможно создание баз данных, удобных для использования, в частности с научной целью;
- оптимизируется передача и обработка электронных данных.

Вышесказанное позволяет рекомендовать применение таких методических подходов на этапах оказания медицинской помощи, в том числе амбулаторно-поликлиническом.

Список литературы

1. *Безугла М. В.* Передумови запровадження цифрової медичної документації в амбулаторно-поліклінічну практику // Укр. наук.-мед. молод. журн. (Спец. вип., присв. Всесвітньому дню здоров'я). – К., 2013. – С. 165–167.
2. *Безугла М. В.* Перспектива використання сучасних інформаційних технологій для підвищення прихильності хворих до лікування // Інноваційні технології профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці: Матеріали Всеукр. конф. з міжнар. участю (Київ, 29–30 лист. 2012 р.). – К., 2012. – С. 122–123.
3. *Безугла М. В.* Практичні аспекти застосування сучасних Інтернет-технологій для підвищення поінформованості пацієнтів // Сімейна медицина. – 2012. – № 4. – С. 36–39.

4. *Безугла М. В., Борисенко О. А.* Методичні засади створення електронних інформаційних баз у лікувальних закладах // Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: Матеріали 75-го міжнар. мед. конгрес. молодих учених. – К., 2013. – С. 33–36.
5. *Галаган Н. И., Терещенко В. П., Нечваленко Е. И., Румянцева М. Е.* Адаптивный программный комплекс для автоматизации медико-биологических исследований, связанных с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС. Теоретические и прикладные проблемы моделирования предметных областей в системах баз данных и знаний // Материалы II междунар. науч.-практ. семинара. – К., 1993. – С. 200–204.
6. *Дячук Д. Д., Чумаченко М. М., Мороз Г. З., Гідзинська І. М.* Методичні підходи до впровадження локальних протоколів в амбулаторно-поліклінічну практику // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2009. – № 3. – С. 66–71.
7. *Методология* программного обеспечения патоморфологических исследований // Чернобыльская катастрофа: патологическая анатомия и патоморфоз некоторых заболеваний / Под ред. В.П. Терещенко, Л.В. Дегтяревой. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – К.: МИЦ «Мединформ», 2006. – С. 42–45.
8. *Мороз Г. З., Кравченко А. М., Гідзинська І. М.* та ін. Практичні аспекти розробки та запровадження стандартизованих підходів щодо оцінки якості медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію // Підвищення якості медичної допомоги: наукові засади та практичні результати: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (Київ, 22 жовт. 2010 р.). – К., 2010.– С. 112–114.
9. *Про затвердження* Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша): наказ МОЗ України № 102/18 від 19.02.2009. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090219_102_.html.
10. *Про затвердження* Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина друга): наказ МОЗ України № 798/75 від 03.11.2009. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20091103_798_.html.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА АРХІВУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ОГЛЯДІВ: ПОШУК ОПТИМАЛЬНИХ РІШЕНЬ

М. В. Безугла (Київ)

У статті обґрунтована необхідність оптимізації процесів стандартизації та архівування результатів клінічних оглядів на етапах (в тому числі амбулаторно-поліклінічному) надання медичної допомоги. Проаналізовано досвід, запропоновано власний варіант вирішення проблеми.

Ключові слова: стандартизація, архівування, клінічний огляд, медична допомога, програмне забезпечення.

STANDARDIZATION AND ARCHIVING OF CLINICAL REVIEWS: SEARCH FOR OPTIMAL SOLUTIONS

M. V. Bezugla (Kyiv, Ukraine)

State Scientific Institution «Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» State Affairs Department

The article refers to the necessity of the optimization processes for standardization and archiving of clinical examinations at the different stages of care, including also outpatient care. The compromise solution to the problem has been offered in the article.

Key words: standardization, archiving, clinical examinations, medical care, software.

УДК 616.716+617.52]–006.04–07 (477.53) Надійшла 27.06.2013

Н. А. СОКОЛОВА, Д. С. АВЕТІКОВ,
В. М. ГАВРИЛЬЄВ, В. Д. АХМЕРОВ (Полтава)

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА СТАН ДІАГНОСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ (за матеріалами Полтавської області)

Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії
з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї
(зав. – проф. Д. С. Аветіков) ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»
<beekeeper69@yandex.ua>

Наведено дані про захворюваність на злоякісні новоутворення щелепно-лицевої ділянки в Полтавському регіоні за 20 років спостереження, показник якої зменшувався від 4 до 2,5 % до 2011 р., але збільшувався до 3,3 % в структурі загальної онкологічної захворюваності в 2012 р.; про зміну структури захворюваності та рангових місць злоякісних новоутворень щелепно-лицевої ділянки і встановлення причин пізньої діагностики. Пропонується продовжувати вивчення моніторування злоякісних новоутворень щелепно-лицевої ділянки населення та рівня диспансеризації й мотивації з надання спеціалізованої допомоги населенню з обов'язковим аналізом даних; вважати показники своєчасної діагностики раку одним з основних критеріїв оцінки діяльності стоматологічної служби; зобов'язати лікарів-стоматологів проходити курси підвищення кваліфікації з онкології 1 раз на 5 років.

Ключові слова: злоякісні новоутворення, захворюваність, моніторування, щелепно-лицева локалізація.

Згідно з офіційними статистичними даними, в більшості країн світу відмічається збільшення кількості злоякісних новоутворень та смертності від них [2].

Аналіз стану протиракової боротьби в Україні показав, що злоякісні новоутворення є важливою медико-біологічною та соціально-економічною проблемою країни. Захворюваність і смертність від раку продовжують збільшуватись, ризик захворіти буде підвищуватись у зв'язку із збільшенням забруднення навколишнього середовища та радіаційного фактора [6].

Організація якісної онкологічної допомоги і профілактика злоякісних новоутворень залишаються актуальними в Україні, бо ця група захворювань протягом останніх років стійко посідає друге місце в структурі смертності населення, насамперед працездатного віку, поступаючись тільки патології серцево-судинної системи [5].

Для успішної боротьби із злоякісними новоутвореннями необхідні достовірні дані про епідеміологію раку, рівень онкологічної захворюваності та смертності від злоякісних пухлин для різних статево-вікових, етнічних, професійних й інших груп населення [4].

Захворюваність і смертність від злоякісних новоутворень – основні показники протиракової боротьби [1–6]. Досвід показує, що близько 85 % злоякісних новоутворень легкодоступні для обстеження шляхом огляду, пальпації та інших простих технічних прийомів і лише 15 % не можна розпізнати своєчасно через прихований перебіг хвороби [1, 4].

Щелепно-лицева ділянка належить до візуальних форм злоякісних пухлин, добре доступна для огляду як лікарем, так і самим пацієнтом. Але симптоми пухлин бувають настільки слабовиражені, що перехід хронічного запалення або деструктивного процесу в злоякісний ріст часто залишається непоміченим ні хворим, ні лікарем-спеціалістом.

Основними факторами, що зумовлюють успіх в лікуванні та сприятливому прогнозі при новоутвореннях щелепно-лицевої ділянки, є рання діагностика, ефек-

© Н. А. Соколова, Д. С. Аветіков, В. М. Гаврильєв, В. Д. Ахмеров, 2013

тивна профілактична, диспансерна робота, повне клініко-інструментальне обстеження хворого на етапах звернення за медичною допомогою.

За даними літератури, при I стадії раку стійкої ремісії можна досягнути у 90 % хворих, при II ефективність знижується до 70 %, при III – до 40 %. В останньому випадку цього можна досягти лише шляхом проведення операцій, які призводять до значної фізичної та соціальної інвалідності хворого.

Нині існує достатня кількість методів, які дозволяють розпізнати передрак, або будь-яку пухлину навіть за локалізацій, мало доступних для огляду звичайними методами: можливість застосування волокнистої оптики, рентгенологічних досліджень, ультразвукових методів тощо. Але основними методами діагностики пухлин є гістологічний (біопсія) та цитологічний.

Мета дослідження – підвищення якості діагностики та лікування злоякісних пухлин щелепно-лицевої ділянки на підставі аналізу їх захворюваності.

Матеріали і методи. Порівняльне вивчення захворюваності на злоякісні новоутворення щелепно-лицевої локалізації проводили за матеріалами Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру за 2012 р.

Нами проведено аналіз захворюваності на злоякісні новоутворення п'яти окремих локалізацій (губи, язик, слинні залози, слизова оболонка – СО порожнини рота, щелепи) відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10 (МКХ-10) перегляду 1998 р.

Основними джерелами інформації про хворих з онкологічними хворобами були первинні медичні документи про захворюваність на злоякісні новоутворення.

Дані про кількість, стать та вік жителів Полтавської області нами взяті з публікації в збірнику «Показники діяльності медичних закладів області» за 2012 р. Для отримання необхідних даних про хворих з онкологічними захворюваннями оброблено 5056 повідомлень про первинних таких пацієнтів, з яких відібрано 157 – із злоякісними пухлинами щелепно-лицевої ділянки.

У подальшому всіх хворих розподілено на групи за такими критеріями: локалізацією процесу, стадією захворювання; демографічними показниками: місцем проживання, віком, статтю.

Для вивчення захворюваності на злоякісні новоутворення щелепно-лицевої ділянки розраховано інтенсивні коефіцієнти, що відображають співвідношення захворюваності до всього населення.

Захворюваність на злоякісні новоутворення щелепно-лицевої локалізації жителів Полтавської області вивчали на основі аналізу отриманих нами інтенсивних показників на 100 000 чоловічого та жіночого населення.

Результати та їх обговорення. За даними Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру за 2012 р. на обліку знаходилось 5056 хворих з вперше виявленими злоякісними новоутвореннями, захворюваність становила 374,1 $^{0}/_{0000}$ (по Україні цей показник становить 357,6 $^{0}/_{0000}$). Хворих з онкологічною патологією щелепно-лицевої ділянки було 157, тобто захворюваність становила 10,7 $^{0}/_{0000}$ (у 2011 р. – 8,4 $^{0}/_{0000}$).

Таким чином, захворюваність на злоякісні новоутворення щелепно-лицевої ділянки становила 3,3 % в структурі загальної онкологічної захворюваності (у 2011 р. – 2,5 $^{0}/_{0000}$).

Аналіз даних свідчить про те, що при порівнянні абсолютних показників найбільша кількість хворих зареєстрована в Полтаві (39 хворих) та в Кременчуці (20 хворих), але при порівнянні інтенсивних показників найбільша онкостоматологічна захворюваність зареєстрована у Хорольському районі – 19,3$^{0}/_{0000}$, у Шишацькому – 18,9$^{0}/_{0000}$, у Глобинському – 17,1$^{0}/_{0000}$, у Лохвицькому – 15,5$^{0}/_{0000}$ та у Велико-Багачанському – 15, 3$^{0}/_{0000}$.

Із 157 хворих чоловіків було 120, жінок – 37, отже, чоловіки хворіли в 3,2 раза частіше, ніж жінки. Рак губи у чоловіків зустрічався в 3,4 раза частіше, ніж у жінок; рак язика – в 9 разів, рак СО порожнини рота – в 4 раза, слинних залоз –

в 3,6 раза, верхньої щелепи – в 1,6 раза, рак нижньої щелепи у жінок був в 5 разів частіше, ніж у чоловіків.

За локалізацією найвищу захворюваність спостерігали на рак СО порожнини рота, включаючи злоякісні новоутворення СО щоки, альвеолярного відростка, твердого та м'якого піднебіння і дна порожнини рота – всього 55 (35 %) випадків, а якщо враховувати злоякісні пухлини язика – 20 (12,7 %), то кількість хворих на злоякісні пухлини СО та органів порожнини рота становитиме 75 (47,7 %). На другому місці – рак губи – 40 (25,5 %), на третьому – рак великих слинних залоз – 23 (14,6 %), на четвертому – рак язика – 22 (12,7 %). Злоякісні новоутворення щелеп посідають п'яте місце – 19 (12,1 %) випадків, при цьому злоякісних пухлин верхньої щелепи вдвічі більше (13 випадків), ніж нижньої (6 випадків).

Ще наприкінці 90-х років нами зроблено прогноз щодо онкологічної захворюваності щелепно-лицевої ділянки на основі аналізу результатів спостережень протягом 12 років на прикладі Полтавського регіону. Згідно з ним, до 2007 р. очікувалось у чоловіків і жінок збільшення рівня захворюваності на злоякісні новоутворення язика та СО порожнини рота, слинних залоз, верхньої щелепи. Одночасно як у чоловіків, так і у жінок прогнозували зниження захворюваності на рак губи [4].

На той період питома вага онкостоматологічної захворюваності в області становила 4 % [3], у 2011 р. – 2,5 %, нині – 3,3 %. Зроблений нами прогноз підтвердився: захворюваність до 2011 р. зменшувалась, але у 2012 р. вона збільшилась на 1,1 %. Крім того, якщо раніше перше місці посідав рак губи, то нині – друге місце і захворюваність зменшилась майже втричі; рак СО порожнини рота з другого посів перше місце, збільшилась захворюваність і на рак слинних залоз.

На ранніх I–II стадіях виявлено 77 (49 %) осіб, в 2011 р. цей показник був 58,6 %. Кількість запущених випадків становила 64 (40,8 %), але у 10,2 % хворих не встановлено стадію захворювання. Найбільшу кількість запущених випадків спостерігали при злоякісних новоутвореннях нижньої щелепи – 16,7 та 83,3 % без встановлення стадії процесу; верхньої щелепи – 76,9 і 23,1 % – без стадії; язика – 60 %; СО порожнини рота – 54,5 %; слинних залоз – 30,4 та 21,7 % – без стадії.

По районах області найбільшу кількість запущених випадків зареєстровано у Шишацькому – 100 %, у Ново-Санжарському – 100 %, в Оржицькому – 100 %, у Котелевському – 100 %, у Пирятинському – 90 %, у Кременчуцькому, Глобинському та Гребінківському – по 75 %, у Полтавському – 72 %, у Миргородському та Лохвицькому – по 60 %, у Семенівському, Кобиляцькому районах та в Комсомольську – по 50 %, в Кременчуці – 55 %, у Полтаві – 36 %.

Фатальність онкологічної хвороби головним чином зумовлена пізнім виявленням. Разом з тим показники пізньої діагностики онкостоматологічних захворювань не мають тенденції до зниження, питома вага запущених випадків становить, як і раніше, 35–80 % при різних локалізаціях пухлин.

Аналіз причин низького рівня діагностики раку показує його залежність в основному від низького рівня онкологічної грамотності лікарів-стоматологів.

Як з'ясувалось, більшість лікарів не можуть відрізнити біопсію від цитологічного дослідження, не знають методів забору матеріалу як для цитологічного дослідження, так і гістологічного, правил взяття біопсії, бо не проводять цих досліджень. За даними обласних патологоанатомічної та цитологічної лабораторій, матеріалу для дослідження від стоматологів майже не надходить.

Така ситуація і щодо рентгенологічних досліджень: лікарі-рентгенологи не подають описань та висновків до рентгенівських знімків хворих із стоматологічними захворюваннями, перекладаючи свої обов'язки на лікарів-стоматологів, результатом чого неодноразово були діагностичні помилки. Важливим є питання диспансерного спостереження.

Відомо, що в клінічній групі Іа хворий може перебувати не більше 10 днів до встановлення та верифікації діагнозу, після чого його необхідно перевести до іншої клінічної групи. Клінічна група Іб – хворі з верифікованим діагнозом передракового захворювання (доброякісні пухлини також можна вважати передраком, тому що вони в будь-який час можуть трансформуватися в злоякісні пухлини); цю групу хворих ведуть тільки стоматологи. Можна консультувати хворих з облігатним передраком у онкологів з факультативним, але диспансерне спостереження здійснюють стоматологи.

Невід'ємною частиною диспансеризації є медичні профілактичні огляди населення, але їх, на жаль, стоматологи майже не проводять.

Висновки. 1. Прогноз онкологічної захворюваності щелепно-лицевої ділянки, проведений Н. А. Соколовою наприкінці 90-х років, повністю підтвердився:

– захворюваність на злоякісні новоутворення щелепно-лицевої ділянки за 20 років спостережень зменшувалась від 4 до 2,5 % до 2011 р., але збільшилась до 3,3 % в структурі загальної онкологічної захворюваності в 2012 р.;
– змінилась структура та рангові місця онкостоматологічної захворюваності: перше місце посідає рак СО порожнини рота, включаючи новоутворення СО щоки, альвеолярного відростка, твердого та м'якого піднебіння та дна порожнини рота; друге місці – рак губи, третє – рак великих слинних залоз, четверте – рак язика; злоякісні новоутворення щелеп – п'яте місце, при цьому злоякісних пухлин верхньої щелепи вдвічі більше, ніж нижньої.

2. При аналізі причин запущеної стадії раку встановлено, що в основному це такі організаційно-методичні порушення:

– неповне клінічне обстеження хворих;
– клініко-діагностичні помилки: недооцінка клінічних даних, рентгенологічні помилки, низька грамотність лікарів щодо верифікації діагнозу та додаткових методів обстеження;
– неадекватне тривале лікування хворих з неправильним діагнозом;
– відсутність або недостатність у лікарів онкологічної настороженості;
– недостатність профілактичної роботи та неякісні профілактичні огляди населення або їх відсутність, а також нема послідовності в плануванні профілактичної роботи;
– низький рівень диспансеризації хворих з передпухлинною патологією;
– відсутність мотивації населення щодо звернення до стоматолога за рахунок недостатньої санітарно-просвітницької роботи та рівня доступності кваліфікованої стоматологічної допомоги;
– необхідно продовжувати вивчення моніторування злоякісних новоутворень щелепно-лицевої ділянки та рівень мотивації щодо надання спеціалізованої допомоги населенню з обов'язковим аналізом даних;
– вважати показники своєчасної діагностики раку одним з основних критеріїв оцінки діяльності стоматологічної служби;
– зобов'язати лікарів-стоматологів проходити курси підвищення кваліфікації з онкології 1 раз на 5 років. Для вирішення цієї проблеми необхідно надати їм можливість підвищувати кваліфікацію на діючих курсах з онкології (до програми включити достатню кількість питань з онкостоматології як для стоматологів, так і для лікарів загального профілю) або створити спеціальні курси для лікарів-стоматологів на базі Національного інституту раку.

Список літератури

1. *Веялкин И. В., Ваккер А. В., Новикова Н. М.* Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями губы, полости рта и слюнных желез в республике Беларусь (1990–2007 гг.) // Онкол. журн. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 67–72.
2. *Распространённость* рака в мире // Фармакология. Медицина. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.f-med.ru/Cancer/Rasprost_cancer.php.

3. *Соколова Н. А.* Прогнозування захворюваності злоякісними новоутвореннями щелепно-лицевої локалізації населення Полтавської області до 2007 року // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 155–158.
4. *Соколова Н. А.* Якість діагностики, ретроспективний і перспективний аналіз захворюваності злоякісними новоутвореннями щелепно-лицевої ділянки (за матеріалами Полтавської області):Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Полтава, 2001. – 36 с.
5. *Статистика* рака в Украине. Материал «Статистика рака в Украине» подготовлен на основании материалов и данных: ВОЗ, Национального института рака, Бюл. Нац. канцер-реестра № 10 – «Рак в Україні». – 2008–2009. УНИАН. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://obozrevatel.com, http://health.com.ua, http://www.lissod.com.ua.
6. *Шалимов С. А., Федоренко З. П., Гулак Л. О.* Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями // Онкологія. – 2001. – Т. 3, № 2–3. – С. 9–95.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ
(по материалам Полтавской области)

Н. А. Соколова, Д. С. Аветиков, В. Н. Гаврильев, В. Д. Ахмеров (Полтава)

В статье приведены данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой локализации в Полтавском регионе за 20 лет наблюдений, которая уменьшалась с 4 до 2,5 % до 2011 г., но увеличилась до 3,3 % в структуре общей онкологической заболеваемости в 2012 г.; об изменении структуры заболеваемости и ранговых мест злокачественных новообразований челюстно-лицевой локализации и об установлении причин поздней диагностики. Предлагается продолжить изучение мониторинга злокачественных новообразований челюстно-лицевой локализации и уровня диспансеризации и мотивации оказания специализированной помощи населению с обязательным анализом данных; считать показатели своевременной диагностики рака одним из основных критериев оценки деятельности стоматологической службы; обязать врачей-стоматологов проходить курсы повышения квалификации по онкологии 1 раз в 5 лет.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, мониторинг, челюстно-лицевая локализация.

ANALYSIS OF MORBIDITY AND STATE OF DIAGNOSTICS OF MALIGNANT NEW FORMATIONS OF MAXILLOFACIAL LOCALIZATION
(on materials region of Poltava)

N. A. Sokolova, D. S. Avetikov, V. N. Gavrilev, V. D. Ahmerov (Poltava, Ukraine)

Higher state educational establishment of Ukraine
is the «Ukrainian medical stomatological academy»

In the article information is resulted about morbidity by malignant new formations of maxillofacial localization in region of Poltava for 20 years of supervisions, which diminished from 4 to 2,5 % to 2011 year, but increased to 3,3 % in the structure of general oncologic morbidity in 2012; about the change of structure and grade places of oncostomatology's morbidity; about establishment of reasons of late diagnostics. It is suggested to continue the study of monitoring of malignant new formations of maxillofacial localization of population and level of motivation of providing of the specialized help a population with the obligatory analysis of information; to count the indexes of timely diagnostics of shrine one of basic criteria of estimation of activity of stomatological service; to oblige doctors – necessarily to pass stomatologies courses of the in-plant training on oncology 1 time in 5 years.

Key words: malignant neoplasms, cancer incidence, monitoring, maxillofacial localization.

ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ

Кардіологія, ревматологія

Вайда Л. С., Лозинська Н. В. (Львів). Зв'язок структурно-функціонального стану лівих відділів серця, рівня циркулюючого NT-pro-BNP та ендотелійзалежної вазодилататорної відповіді з показниками добового моніторування артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією, *3*, 16.

Вакалюк І. П., Тимочко Н. Б. (Івано-Франківськ). Особливості медикаметозного застосування Корвазану® у відновному лікуванні хворих, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням чинників ризику, *8*, 94.

Вацеба М. О. (Івано-Франківськ). Ендотеліальна дисфункція як маркер синдрому раннього судинного старіння на фоні артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, подагри та ожиріння, *6*, 10.

Витрук С. К. (США). К вопросу об этиологии и патогенезе атеросклероза, *1*, 30.

Волкова Н. І., Лазоришинець В. В. (Київ). Мікроальбумінурія як маркер ендотеліальної дисфункції у хворих з коригованою коарктацією аорти у віддаленому післяопераційному періоді, *4*, 25.

Долинна О. В. (Київ). Нейрогуморальний вплив дофамінергічної системи на розвиток аліментарно-конституційного ожиріння, *6*, 3.

Долинна О. В. (Киів). Порушення балансу вегетативної нервової системи у хворих на ішемічну хворобу серця і з депресивними розладами, *5*, 27.

Завальська Т. В. (Київ). Вплив клопідогрелю і аспігрелю на ектопічну активність міокарда у хворих з нестабільною стенокардією, *3*, 54.

Завальська Т. В. (Київ). Вплив клопідогрелю і аспігрелю на жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран тромбоцитів у хворих з вперше виниклою стенокардією, *7*, 21.

Завальська Т. В. (Київ). Жирнокислотний спектр тромбоцитів у хворих з вперше виниклою і прогресуючою стенокардією, *6*, 16 .

Загородний М. І., Небесна Т. Ю., Казакова О. О., Горчакова Н. О., Свінціцький А. С., Чекман І. С. (Київ). Квантово-фармакологічні аспекти дослідження серцево-судинних лікарських засобів, *1*, 22.

Залесский В. Н., Нудченко А. О. (Киев). Ишемическая болезнь сердца: от традиционных хирургических и консервативных подходов к клеточной кардиомиопластике и лазерной реваскуляризации, *2*, 3.

Казимирко В. К., Кутовий В. В., Іваницька Л. М., Дубкова А. Г., Сілантьєва Т. С. (Київ). Рівень деяких показників метаболізму заліза та маркерів запалення у хворих з хронічною серцевою недостатністю при різних варіантах дисфункції лівого шлуночка, *6*, 19.

Кирильчук М. Є. (Київ). Вроджена вада серця у вагітних – фактор ризику розвитку дистресу плода, *5*, 31.

Книшов Г. В. (Київ). V конгрес серцево-судинних хірургів України і Польщі «Актуальні питання серцево-судинної хірургії», присвячений сторіччю від дня народження академіка М. М. Амосова, *3*, 131.

Кутовой В. В., Казимирко В. К., Иваницкая Л. Н., Силантьева Т. С., Дубкова А. Г. (Киев). Влияние различных вариантов комбинированной фармакотерапии больных с хронической сердечной недостаточностью на показатели гемограммы, *7*, 62.

Лизогуб В. Г., Артемчук О. О., Долинна О. В., Алтуніна Н. В., Шараєва М. Л., Конюк Т. Н. (Київ). Порушення жирнокислотного спектра тригліцеридів плазми крові та їх медикаментозна корекція статинами у хворих з нестабільною стенокардією, *3*, 11.

Лизогуб В. Г., Завальська Т. В. (Київ). Вплив клопідогрелю і аспігрелю на міокардіальну ішемію у хворих з нестабільною стенокардією, *2*, 67.

Лизогуб В. Г., Завальська Т. В., Савченко О. В., Тиравська Ю. В. (Київ). Значення метаболізму амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом у розвитку серцево-судинних захворювань та факторів їх ризику, *5*, 22.

Лизогуб В. Г., Завальська Т. В., Стахурська Л. А., Пліскевич Д. А. (Київ). Механізми розвитку та прогностичне значення безбольової ішемії міокарда, *4*, 13.

Лизогуб В. Г., Завальська Т. В., Стахурська Л. А., Пліскевич Д. А., Банас Т. С. (Київ). Постпранділальна гіпотензія, *1*, 42.

Лисенко Г. І., Кіча Н. В., Данилюк С. В., Луценко О. Г. (Київ). Моніторування серцево-судинного ризику у хворих з дисфункцією жовчного міхура як елемент скринінгу в роботі сімейного лікаря, *6*, 115.

Лоскутова Т. А., Турчин В. Н. (Днепропетровск). Прогноз гипертензивных нарушений у беременных, *7*, 25.

Михайленко О. Ю. (Київ). Нетрадиційні фактори ризику розвитку атеросклерозу при синдромі гіпотиреозу, *6*, 22.

Мурашко Н. К., Шкляєва О. П. (Київ). Клініко-неврологічні особливості розвитку ішемічного інсульту у хворих з фібриляцією передсердь, *1*, 77.

Никула Т. Д., Бичков О. А., Бичкова Н. Г. (Київ). Динаміка показників імунного та цитокінового статусу у хворих з есенціальною гіпертензією, поєднаною з остеоартрозом, *3*, 90.

Передрук Т. В. (Івано-Франківськ). Вплив факторів серцево-судинного ризику на виникнення та перебіг безбольової форми ішемічної хвороби серця у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, *3*, 25.

Попов С. В., Бокова С. И. (Суми). Распространённость малых аномалий развития сердца у детей, рождённых поздненедоношенными, *1*, 67.

Приступюк О. М. (Київ). Біомаркери та фактори ризику серцево-судинних уражень у хворих на цукровий діабет типу 2, *1*, 73.

Сімонов П. В. (Київ). Вплив колоїдного розчину наночастинок міді на діяльність серця та показники системної гемодинаміки у кролів, *5*, 110.
Сміян О. І., Мозгова Ю. А., Бинда Т. П., Січненко П. І., Романюк О. К., Слива В. В. (Суми). Стан імунної системи у дітей з тонзилогенними ураженнями серцево-судинної системи, *2*, 89.
Сова С. Г., Лебедева Е. О. (Київ). Звивистість коронарних артерій у робітників вібро-шумових професій та її роль в ішемічному пошкодженні міокарда, *5*, 121.
Спасская А. (Киев). Особенности диастолической функции левого желудочка сердца у больных с реактивным артритом, *3*, 56.
Спасьонова Л. Г., Дмитрук С. М., Медведєва І. М., Дмитрук С. А. (Суми). Особливості розвитку проатерогенних порушень у жінок з різним репродуктивним статусом, *1*, 59.
Степанова Є. І., Березовський В. Я., Колпаков І. Е., Кондрашова В. Г., Литвинець О. М. (Київ). Ендотелійзалежна реакція судин та вегетативний гомеостаз у дітей, які проживають на радіоактивно забруднених територіях, *2*, 32.
Тарасенко К. В., Мамонтова Т. В. (Полтава). Патогенетичні механізми проатерогенних змін у вагітних із супутнім ожирінням, *8*, 38.
Шевчук С. В., Сегеда Ю. С., Кувікова І. П. (Вінниця). Дисліпідемія у хворих з антифосфоліпідним синдромом, зв'язок з дисфункцією ендотелію та атеросклеротичними змінами в каротидних артеріях, *2*, 38.
Юзвишина О. В. (Вінниця). Зміни функціонального стану судинного ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу і кальциноз клапанів серця під впливом гіполіпідемічної терапії, *7*, 31.
Юзвишина О. В. (Вінниця). Предиктори резистентності до стандартної медикаментозної терапії хворих на гіпертонічну хворобу і кальциноз клапанів серця, *4*, 18.

Гастроентерологія

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р. (Львів). Особливості функціонування вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки, *5*, 38.
Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Ферко М. Р., Довгань Ю. П., Толопко С. Я. (Львів). Нові можливості ультразвукової допплерофлоуметричної діагностики портальної гіпертензії, ускладненої варикозно розширеними венами стравоходу, та прогнозування кровотечі, *8*, 74.
Абу Шамсия Р. Н. (Киев). Лапароскопия в лечении осложнённых форм острого холецистита, *1*, 93.
Диденко Г. В., Сафронова Л. А., Шпак Е. Г., Авдеева Л. В., Потебня Г. П. (Киев). Коррегирующее действие бациллярного пробиотика на иммунную систему животных при экспериментальном дисбактериозе, *8*, 120.
Кобиляк Н. М., Динник О. Б., Михальчишин Г. П., Боднар П. М. (Київ). Жорсткість печінки у тварин з глютаматіндукованим ожирінням, *3*, 85.
Колосович І. В., Безродний Б. Г., Чемоданов П. В., Сисак О. М. (Київ). Хірургічна тактика при «складній» перфоративній дуоденальній виразці, *6*, 60.
Лембрик И. С. (Ивано-Франковск). Эффективность лечения нарушений функций поджелудочной железы у детей (по результатам катамнеза) , *4*, 61.
Линевский Ю. В., Линевская К. Ю., Воронин К. А. (Донецк). Использование Гепатомакса® Форте в лечении хронического алкогольного гепатита, *7*, 96.
Мартынович Т. Л., Магомедов С. (Киев). Биохимические показатели метаболизма соединительной ткани у больных хроническим гепатитом В и С, *6*, 53.
Огородник П. В., Дейниченко А. Г., Христюк Д. І., Коломійцев В. І. (Київ). Діагностичний алгоритм ускладненої жовчнокам'яної хвороби, *6*, 27.
Польовий В. П., Вознюк С. М., Сидорчук Р. І., Паляниця А. С. (Чернівці). Математичний аналіз ускладненого перебігу гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, *2*, 63.
Попадинець І. Р. (Київ). Порівняння ефективності омепразолу та пантопразолу в лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на бронхіальну астму, *6*, 47.
Свінціцький А. С., Соловйова Г. А., Курик О. Г., Долгая Н. Є. (Київ). Мікроциркуляторні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний *H. pylori*-асоційований ерозивний гастрит при неалкогольному стеатогепатиті в процесі лікування, *2*, 48.
Свінціцький А. С., Соловйова Г. А., Маляров С. О., Нагієва С. А. (Київ). Психологічний статус хворих з різними клінічними варіантами синдрому подразненої кишки, *6*, 43
Сірчак Є. С. (Ужгород). Порівняльна оцінка ефективності різних схем корекції тиску в портальній системі у хворих на цироз печінки, *3*, 32.
Ткаченко О. В., Харченко Н. В., Корженевський Ю. Л., Лопух І. Я. (Київ). Дослідження рівня тривожності у хворих з хронічними захворюваннями печінки, *5*, 46.
Філіппова О. Ю. (Дніпропетровськ). Процеси перекисного окислення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, *7*, 36.
Ходан В. В. (Івано-Франківськ). Кореляційний аналіз функціонального стану та артеріального кровотоку печінки у дітей, хворих на хронічний холецистохолангіт, *4*, 28.

Пульмонологія

Демидик С. Н., Романцов М. Г., Смагина А. Н., Вольф С. Б. (Гродно, Республика Беларусь, Санкт-Петербург, Россия). Влияние терапии с использованием индуктора интерферона на параметры качества жизни больных туберкулёзом органов дыхания, *2*, 93.

Загута Ю. Б. (Київ). Функціональний стан симпатико-адреналової системи хворих на туберкульоз, асоційований з ВІЛ-інфекцією, *8*, 63.
Лемко О. І., Болоховська В. А. (Ужгород, Київ). Комплексне відновне лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з використанням галоаерозольтерапії та бластомунілу (віддалені результати), *1*, 104.
Литвинець Л. Я. (Івано-Франківськ). Особливості дисбалансу мікро- і макроелементів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від її контрольованості, *4*, 33.
Литвинець Л. Я. (Івано-Франківськ). Функціональна значимість генів детоксикації ксенобіотиків у дітей, хворих на бронхіальну астму, *5*, 65.
Михайлова А. О. (Запоріжжя). Вплив кабінетів консультування на ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, *5*, 60.
Петренко В. І., Радиш Г. В. (Київ). Лікування хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень: клінічна ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів наприкінці інтенсивної фази терапії, *8*, 55.
Танага В. А., Кобец Т. В. (Симферополь). Динамика функции внешнего дыхания и состояния сердечно-сосудистой системы у детей, больных бронхиальной астмой, на этапе длительного санаторно-курортного лечения, *3*, 58.
Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Опімах С. Г. (Київ). Аналіз газового складу видихуваного повітря та його застосування для діагностики порушень газообміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, *8*, 43.
Шальмін О. С., Разнатовська О. М., Ясінський Р. М., Бендус М. В., Неткал Т. І., Логійко В. С., Некрасова Н. М. (Запоріжжя). Особливості клінічного перебігу та причини смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз, *8*, 90.

Гематология

Іскра Н. І., Шатрова К. М., Гур'єв С. О., Кузьмін В. Ю., Рощін Г. Г., Плескач О. Я. (Київ). Оцінка функціональної активності фагоцитарної системи у хворих з контрактурою Дюпюїтрена та фіброзом печінки, *4*, 7.
Казімірко Н. К., Гаврилін В. О., Шейко В. І., Ал-Хашімі Садад Халаф Тамір, Ал-Хашімі Кавакіб Джабер Саад (Луганськ, Україна; Багдад, Іран). Активність деяких ферментів в еритроцитах периферичної крові спортсменів, *1*, 122.
Степанова Е. И., Литвинец О. М. (Киев). Ультраструктура лимфоцитов периферической крови у детей при хроническом поступлении в организм радиоактивного цезия, *5*, 3.
Степанова Е. И., Вдовенко В. Ю., Литвинец О. М. (Киев). Особенности структуры цитомембраны эритроцитов и лимфоцитов периферической крови у детей, проживающих на радиоактивно загрязнённой территории, в отдалённый период чернобыльской катастрофы, *4*, 3.

Урологія, нефрологія

Гайсенюк Ф. З., Дриянская В. Е., Дранник Г. Н., Руденко М. Ю., Лавренчук О. В., Степанова Н. М., Сташевская Н. В., Бусыгина Ю. С. (Киев). Провоспалительные цитокины у больных пиелонефритом, *6*, 32.
Головко С. В. (Київ). Фотоселективна вапоризація передміхурової залози із застосуванням лазера «greenlight» потужністю 120 Вт порівняно з монополярною трансуретральною резекцією, *6*, 72.
Данилов Ю. В., Мотков К. В., Шевченко Т. І. (Донецьк). Проблеми морфологічної верифікації впливу чорнобильського чинника на стан передміхурової залози шахтарів Донбасу – ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, *8*, 31.
Данилов Ю. В., Мотков К. В., Шевченко Т. І. (Донецьк). Проблеми морфологічної верифікації впливу чорнобильського чинника на яєчка шахтарів Донбасу – ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, *7*, 9.
Демихова Н. В., Власенко Е. М., Руденко Т. Н., Смиянова О. И., Кириченко Н. Н., Приходько О. А. (Суми, Харьков). Структурно-функциональные изменения клеточных мембран при хроническом ренокардиальном синдроме, *4*, 38.
Ліснянська І. С., Яцишин Р. І. (Івано-Франківськ). Прозапальні цитокіни та С-реактивний білок: діагностичні перспективи визначення у сечі хворих на хронічний пієлонефрит, *4*, 66.
Никула Т. Д., Бондур В. В., Мойсеєнко В. О., Алєксєєва Н. Г. (Київ). Протизапальна активність глюкокортикоїдних засобів та їх використання в нефрології, *5*, 94.
Никула Т. Д., Фурлета В. В. (Київ). Особливості лікування хворих на виразкову хворобу, поєднану з хронічним пієлонефритом, *4*, 71.
Романюк А. М., Москаленко Ю. В., Сауляк С. В., Бончев С. Д., Москаленко Р. А. (Суми). Судинно-паренхіматозні співвідношення сім'яників при корекції впливу сполук важких металів, *4*, 122.
Ціпоренко С. Ю. (Київ). Вплив імунокорекції на динаміку рівнів CD4+CD25+, CD4+HLA-DR4+ та CD4+CD95+ лімфоцитів у спермі чоловіків з малосимптомними формами хронічного запалення урогенітального тракту, ускладненого безпліддям, *6*, 79.
Ціпоренко С. Ю., Лоскутова І. В. (Луганськ). Вплив фітотерапії на про- та антиоксидантний статус сперматозоїдів і сім'яної плазми та на імунологічні показники сперми чоловіків з хронічною формою запалення в сечостатевому апараті, ускладненого непліддям, *5*, 102.

Неврологія, психіатрія

Балицький О. П. (Київ). Застосування транскраніальної магнітної стимуляції для визначення функціонального стану рухових центрів у хворих на ішемічний інсульт, *5*, 75.
Бачинська Н. Ю., Рожелюк І. Ф., Полєтаєва К. М., Холін В. О. (Київ). Застосування мемантину гідрохлориду у хворих похилого віку на початкових стадіях судинної деменції і хвороби Альцгеймера, *7*, 80.
Варешнюк Е. В., Гасюк Г. И. (Харьков). Риски развития и особенности симптоматической эпилепсии у детей, рождённых недоношенными, *7*, 67.
Віничук С. М., Трепет Г. С., Прокопів М. М., Турчина Н. С. (Київ). Особливості атаксичних порушень у хворих з гострим ізольованим інфарктом мозочка, *7*, 43.
Знаменська Т. К., Кирилова Л. Г., Швейкіна В. Б. (Київ). Методи діагностики, диференціальної діагностики та критерії прогнозу гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у недоношених новонароджених в гострому періоді, *2*, 74.
Иващенко С. Н. (Киев). Исследование динамики изменения показателей эмоционального состояния в ходе учебного процесса у иностранных и отечественных студентов спортивных специальностей, *1*, 117.
Иващенко С. Н. (Киев). Гигиенические требования к уровню интенсивности интеллектуальных нагрузок в процессе изучения иностранных языков, *7*, 117.
Коваленко О. Є., Литвин О. В. (Київ). Особливості тривожно-депресивних розладів у хворих з гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією та супутнім гіпотиреозом, *3*, 63.
Ковтюк Н. І. (Чернівці). Сон як фізіологічна складова показника якості життя у дітей, *5*, 50.
Козар-Гуріна О. М. (Львів). Взаємозв'язок показників церебрального кровотоку і рефлекторних проявів при цервікогенній вертебробазилярній недостатності мозкового кровообігу, *4*, 76.
Копчак О. О. (Київ). Визначення клінічних особливостей когнітивних порушень та депресивних розладів у хворих з метаболічним синдромом на фоні дисциркуляторної енцефалопатії, *3*, 39.
Михалойко О. Я., Герасимчук Р. Д. (Івано-Франківськ). Зміни в хребцевих артеріях у хворих на задньоциркулярний ішемічний інсульт за результатами дуплексного сканування, *1*, 82.
Оводюк Н. М. (Київ). Клінічні особливості екстрапірамідних порушень, пов'язаних з феноменом діашизу, у хворих після ішемічного інсульту, *2*, 69.
Пітик М. І., Ліскевич І. І. (Івано-Франківськ). Динаміка показників ендотеліальної функції та маркери гіпоксії при невропатії лицевого нерва у дітей в процесі лікування, *7*, 53
Побережная Н. В. (Донецк). Особенности групповой психопрофилактики и психокоррекции пивной зависимости у подростков, *1*, 98.
Риткіс І. С. (Київ). Особливості системного підходу до психогігієни, психопрофілактики, психотерапії та корекції тютюнокуріння і тютюнової залежності в осіб молодого віку, *5*,80.
Рыткис И. С. (Киев). Эффективность прогнозирования вероятности отказа от табакокурения (на примере студенческой молодёжи) , *3*, 67.
Самосюк Н. І. (Київ). Саногенетичні процеси і медична реабілітація хворих після інсульту: основні поняття і дефініції, *2*, 130.

Інфекційні хвороби

Дасюк Т. Є. (Львів). Захворюваність населення Львівської області на хламідійну інфекцію в 1992–2012 рр., *6*, 111.
Крамарев С. А. (Киев). Лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, *2*, 99.
Криворутченко Ю. Л., Андроновская И. Б. (Симферополь). Перспективы применения мирамистина для индивидуальной профилактики половой передачи ВИЧ-инфекции, *2*, 117.
Лысенко И. М., Романцов М. Г. (Витебск, Республика Беларусь; Санкт-Петербург, Россия). Синдром «Часто болеющий ребёнок» , *1*, 48.
Фролов В. М., Пересадин Н. А., Терёшин В. А., Круглова О. В. (Луганск). Оценка клинико-патогенетической эффективности комбинации реамберина и циклоферона у больных острым тонзиллитом тяжёлого течения, 2, 124.

Імунологія

Бабанин В. А. (Симферополь). Механизмы иммуносупрессии системного воспаления при действии узкополосной ультрафиолет В-терапии (311 нм) у больных псориазом, *3*, 97.
Дасюк Т. Є. (Львів). Комплексна індивідуалізована терапія хворих на сечостатевий хламідіоз з урахуванням порушень прооксидантно-антиоксидантної та імунної систем, *4*, 109.
Лоскутова І. В., Макаревич В. А. (Луганськ). Стан локального імунітету у хворих на герпетичний стоматит, *4*, 119.
Чоп'як В. В., Потьомкіна Г. О. (Львів). Порівняльна характеристика ефективності лікування хворих на часто рецидивуючі гострі респіраторні інфекції на фоні імунодефіцитних порушень з використанням препарату лікопід, *2*, 106.
Шкурупій Д. А., Куценко Н. Л., Мамонтова Т. В. (Полтава). Імунні ланки патогенезу синдрому поліорганної недостатності у новонароджених, *3*, 93.

Ендокринологія

Айзятулова Э. М. , Чайка А. В., Носенко Е. Н., Смольянинова Е. И., Волина В. В., Айзятулова Д. Р. (Донецк, Харьков). Экспериментальное моделироваие синдрома гиперстимуляции яичников у лабораторных животных, *6*, 96.

Безсмертний Ю. О. (Вінниця). Поширення ендотеліальної дисфункції в осіб з хибним суглобом довгих кісток при гіпергомоцистеїнемії та асоційованих метаболічних порушеннях, *3*, 48.

Безсмертний Ю. О. (Вінниця). Метаболічний стан та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих з хибним суглобом довгих кісток, *4*, 44.

*Вишневська О. А., Большова О. В. (*Київ). Вплив замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту на стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-наднирникової систем у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю, *4*, 81.

Єфімов А. С., Михальчук Л. М. (Київ). Частота дефіциту вітаміну D у хворих на цукровий діабет типу 2 з ожирінням, *6*, 37.

Ждан В. М., Кітура О. Є., Кітура Є. М., Бабаніна М. Ю., Ткаченко М. В. (Полтава). Аспекти терапії постменопаузального остеопорозу в загальнолікарській практиці, *2*, 85.

Каминский А. В., Киселёва И. А., Тёплая Е. В. (Киев). Клинические возможности применения лапчатки белой в профилактике и лечении больных с патологией щитовидной железы, *8*, 99.

Кваченюк А. М., Рейзін Д. В. (Київ). Клініко-епідеміологічні аспекти медулярної карциноми щитоподібної залози в Україні при гіпергомоцистеїнемії, *4*, 44.

Комісаренко Ю. І. (Київ). Показники мінерального обміну та метаболічних маркерів у хворих з поєднаною ендокринною патологією на фоні дефіциту вітаміну D_3, *4*, 51.

Михальчишин Г. П., Боднар П. М., Янковський Д. С., Берегова Т. В., Кобиляк Н. М. (Київ, с. Велика Вільшанка). Вплив пробіотикотерапії на рівень прозапальних цитокінів у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жировою хворобою печінки, *2*, 56.

Пітик О. І., Прасол В. О., Бойко В. В., Бабинкін А. Б. (Харків). Комплексний междисциплінарний підхід до лікування хворих із синдромом діабетичної ступні, *8*, 85.

Савченко Л. Г., Кайдашева Е. І., Куценко Л. О., Куценко Н. Л., Гординська І. Л., Мамонтова Т. В., Маркіна Т. М., Кайдашев І. П. (Полтава). Клінічна характеристика ефективності комбінації метформіну та раміприлу в комплексній терапії хворих з метаболічним синдромом, *1*, 109.

Тронько Н. Д., Зак К. П. (Киев). Ожирение и сахарный диабет, *8*, 3.

Онкологія

Коровин С. И., Кукушкина М. Н., Паливец А. Ю., Фильчаков Ф. В., Шумилина Е. С., Остафийчук В. В. (Киев). Рекомбинантный α_2-интерферон в профилактике прогрессирования меланомы кожи , *8*, 21.

Москв'як-Лесняк Д. Є., Рудень В. В. (Львів). Про епідеміолоічний характер порушень перебігу менструального циклу та перименопаузи у жінок як чинник ризику виникнення раку грудної залози (С.50) (за даними соціологічного дослідження) , *8*, 66.

Новосад О., Крячок І., Каднікова Т. (Київ). Первинна лімфома кісток, *2*, 24.

Сивак Л. А., Ляльків С. А., Кліманов М. Ю., Губарева Г. О., Аскольський А. В., Касап Н. В., Майданевич Н. М. (Київ). Гепатотоксичність цитостатичних препаратів у хворих на онкологічні захворювання, *2*, 14.

Совенко В. М., Храновская Н. Н., Ганул А. В., Ганул В. Л., Гриневич Ю. А., Орёл В. Э., Скачкова О. В., Свергун Н. Н., Бороров Л. В., Борисюк Б. О., Кобзев О. И., Шевченко А. И., Семиволос А. В., Кондрацкий Ю. Н. (Киев). О влиянии дендритноклеточной аутовакцины на результаты лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого, *6*, 68.

Соколова Н. А., Аветіков Д. С., Гаврильєв В. М., Ахмеров В. Д. (Полтава). Аналіз захворюваності та стан діагностики злоякісних новоутворень щелепно-лицевої ділянки (за матеріалами Полтавської області), *8*, 137.

Організація охорони здоров'я, історія медицини

Безуглая М. В. (Киев). Стандартизация и архивирование результатов клинических осмотров: поиск оптимальных решений, *8*, 133.

Вежновець Т. А. (Київ). Вплив досвіду керівної роботи на стиль ухвалення управлінського рішення керівником закладу охорони здоров'я, *8*, 116.

Горбань А. Є. **(**Київ). Концептуальні засади створення галузевої бази даних про технології та майнові права інтелектуальної власності, що належать науковим установам, організаціям, вищим медичним навчальним закладам та підприємствам сфери охорони здоров'я України, *6*, 105.

Горбань А. Є., Закрутько Л. І., Уваренко С. В., Присяжнюк Л. В. (Київ). Наукові медичні форуми – важлива складова науково-інформаційного забезпечення інноваційних процесів у сфері охорони здоров'я України, *8*, 120.

Зозуля В. В. (Київ). Прогнозування вартості медикаментозної допомоги хворим літнього віку на стаціонарному етапі лікування, *3*, 106.

Мельникова И. Ю., Романцов М. Г., Шульдяков А. А. (Санкт-Петербург, Саратов). Профессиональное медицинское образование в России, *6*, 125.

Павловский Л. Н. (Киев). Организация лечения раненых с огнестрельными ранениями и повреждением лица и челюстей на этапах медицинской эвакуации в боевых операциях на Дальнем Востоке (1938–1939) и войны с Финляндией (1939–1940), *3*, 123.
Пионтковски В., Новаковска Л., Пастернак В. (Люблин, Польша; Донецк, Украина). Польская система здравоохранения (проба социологической диагностики), *7*, 106.
Пиріг Л. А. (Київ). Вагомий внесок в історію медицини України, *6*, 130.
Радиш Я. Ф., Цема Є. В., Мегедь В. П. (Київ). Лікарська помилка з позицій взаємовідносин хворий–юрист–лікар, *3*, 110.
Сорока І. М. (Київ). Життя і наукова діяльність видатного українського акушера-гінеколога Григорія Федоровича Писемського (до 150-річчя від дня народження), *1*, 130.

Ортопедична стоматологія, ортодонтія, ортопедія, травматологія

Безсмертний Ю. О. (Вінниця). Поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази С677Т в осіб з консолідованими переломами та хибними суглобами довгих кісток: зв'язок з рівнем гомоцистеїну і медіаторами запалення, *5*, 54.
Гайдук Р. В., Огоновський Р. З., Мокрик О. Я., Вишемірська Л. Д. (Львів). Морфологічні особливості репаративного остеогенезу експериментальних дирчастих дефектів нижньої щелепи при застосуванні остеопластичного матеріалу «Гіалуост», *5*, 115.
Гайко Г. В., Магомедов А. М., Калашников Ал. В., Кузуб Т. А., Полищук Л. В. (Киев). Биохимические показатели сыворотки крови у больных идиопатическим и диспластическим коксартрозом в зависимости от формы прогрессирования, *7*, 70.
Головаха М. Л., Шишка І. В., Забєлін І. Н., Баніт О. В., Бабич Ю. А., Твердовський А. О. (Запоріжжя). Результати застосування малоінвазивної методики лікування вивихів акроміального кінця ключиці, *4*, 127.
Маланчук В. А., Павловский Л. Л. (Киев). Диагностика и лечение острого одонтогенного остеомиелита нижней челюсти с учётом функционального состояния нижнего альвеолярного нерва, *3*, 73.
Маланчук В. А., Перерва В. В., Логановская Е. В., Гуч А. А. (Киев). Ранняя дифференциальная диагностика сиалоза околоушных слюнных желёз сонографическим методом, *5*, 98.
Маланчук В. О., Астапенко О. О., Галатенко Н. А., Рожнова Р. А. (Київ). Дослідження біодеградації епоксиполіуретанового композиційного матеріалу, використовуваного в реконструктивно-відновній хірургії щелепно-лицевої ділянки, *6*, 83.
Маланчук В. О., Астапенко О. О., Чепурний Ю. В. (Київ). Нові підходи до комплексного лікування верхньої мікрогнатії, поєднаної із звуженням зубних рядів, *4*, 105.
Морозов С. А., Решетникова О. С., Деньга О. В. (Луганск, Одесса). Антенатальные факторы формирования кариесвосприимчивости у детей, *6*, 88.
Неспрядько В. П., Шевчук В. О., Омельяненко М. Д. (Київ). Дослідження змін геометричних параметрів силіконових відбитків під впливом двох методів дезінфекції, *4*, 98.

Акушерство, гінекологія, педіатрія

Асадов Д. А., Ан А. В. (Ташкент, Узбекистан). Эффективность современных технологий в акушерской практике, *1*, 100.
Беляев С. Г., Федота А. М., Гонтарь Ю. В., Яковенко Е. А. (Харьков, Киев). Особенности развития плода у женщины с uterus duplex (клинический случай), *7*, 15.
Большова О. В., Пахомова В. Г., Спринчук Н. А. (Київ). Вміст цинку в організмі дітей та підлітків з соматотропною недостатністю, *5*, 70.
Донськой Б. В., Чернишов В. П., Судома І. О., Гончарова Я. О., Осипчук Д. В. (Київ). Прогностичне значення акцентованої експресії CD158a рецептора на NK-лімфоцитах у пацієнток з репродуктивними втратами, *1*, 86.
Кузьмінов Б. П., Скалецька Н. М. (Львів). Мікроелементний профіль дитячого організму як індикатор техногенно забрудненого навколишнього середовища, *5*, 9.
Пишак В. П., Ризничук М. А. (Черновцы). Пренатальные факторы риска развития врождённых пороков у новорождённых равнинных районов Черновицкой области, *5*, 17.
Польовий П. В. (Одеса). Стан кислотно-лужного гомеостазу ротової рідини в період гестації, *7*, 77.
Тарабрин О. А., Салех Е. Н. (Одесса). Состояние эндотелиальной системы при физиологическом течении беременности и возникновении гестоза, *4*, 87.

Різне

Александрук О. Д. (Івано-Франківськ). Сучасний клінічний профіль дорослих, хворих на атопічний дерматит, *5*, 84.
Андрусишина І. М. Ісаак Михайлович Трахтенберг – вчитель та талановитий вчений, *7*, 121.
Гутченко К. С., Мегедь В. П. (Київ). Особливості захворюваності, госпіталізації, працевтрат серед військовослужбовців, які брали участь у міжнародних операціях з підтримання миру і безпеки, *6*, 120.

Дутчак Г. М. (Івано-Франківськ). Характеристика показників окисної модифікації білків та антиоксидантного захисту у дітей з атопічним дерматитом, *5*, 89.
Залесский В. Н., Мовчан Б. А. (Киев). Нанобиофотоника: фотонассоциированные нанобиотехнологии для лазерной и персонализированной медицины, *1*, 3.
Іванько О. М. (Київ). Сучасні підходи до очищення стічних вод, *3*, 102.
Куценко С. А., Трутаєв І. В. (Харків). Дослідження специфічної активності настойки венотон, *7*, 101.
Рузин Г. П., Ткаченко О. В., Мирошниченко М. С., Плитень О. Н. (Харьков). Патоморфологические особенности хронического токсического остеомиелита у наркоманов, принимающих амфетамин кустарного производства, *4*, 93.
Сергиенко Н. М., Чиж И. Г., Владимиров Д. В. (Киев). Аберрометрическое исследование модели искусственного хрусталика с изменяемой преломляющей поверхностью, *7*, 57.
Чекман І. С. (Київ). Капіляри живих систем: природні наномеханізми функціонування, *3*, 3.
Чекман І. С. (Київ). Хвильові властивості наночастинок: погляд на проблему, *7*, 3.
Яковлєва І. Ю. (Київ). Механізми актопротекторної дії похідних янтарної кислоти, *3*, 78.

ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК

Абрагамович М. О., *5*, 38, *8*, 74.
Абрагамович О. О., *5*, 38, *8*, 74.
Абу Шамсия Р. Н., *1*, 93.
Аветіков Д. С., *8*, 137.
Айзятулова Д. Р., *6*, 96.
Айзятулова Э. М., *6*, 96.
Авдеева Л. В., *8*, 108.
Александрук О. Д., *5*, 84.
Алєксєєва Н. Г., *5*, 94.
Алтуніна Н. В., *3*, 11.
Ал-Хашімі Кавакіб Джабер Саад, *1*, 122.
Ал-Хашімі Садад Халаф Тамір, *1*, 122.
Ан А. В., *1*, 100.
Андрусишина І. М., *7*, 121.
Андроновская И. Б., *2*, 117.
Артемчук О. О., *3*, 11.
Асадов Д. А., *1*, 100.
Аскольський А. В., *2*, 14.
Астапенко О. О., *4*, 105, *6*, 83.
Ахмеров В. Д., *8*, 137.

Бабанин В. А., *3*, 97.
Бабаніна М. Ю., *2*, 85.
Бабинкін А. Б., *8*, 85.
Бабич Ю. А., *4*, 127.
Балицький О. П., *5*, 75.
Банас Т. С., *1*, 42.
Баніт О. В., *4*, 127.
Бачинська Н. Ю., *7*, 80.
Безродний Б. Г., *6*, 60.
Безсмертний Ю. О., *3*, 48, *4*, 44, *5*, 54.
Безуглая М. В., *8*, 133.
Беляев С. Г., *7*, 15.
Бендус М. В., *8*, 90.
Берегова Т. В., *2*, 56.
Березовський В. Я., *2*, 32.
Бинда Т. П., *2*, 89.
Бичков О. А., *3*, 90.
Бичкова Н. Г., *3*, 90.
Боднар П. М., *2*, 56, *3*, 85.
Бойко В. В., *8*, 85.
Бокова С. И., *1*, 67.
Болоховська В. А., *1*, 104.
Большова О. В., *4*, 81, *5*, 70.
Бондур В. В., *5*, 94.
Бончев С. Д., *4*, 122.
Борисюк Б. О., *6*, 68.
Бороров Л. В., *6*, 68.
Бусыгина Ю. С., *6*, 32.

Вайда Л. С., *3*, 16.
Вакалюк І. П., *8*, 94.
Варешнюк Е. В., *7*, 67.
Вацеба М. О., *6*, 10.
Вдовенко В. Ю., *4*, 3.
Вежновець Т. А., *8*, 116.
Витрук С. К., *1*, 30.
Вишемірська Л. Д., *5*, 115.
Вишневська О. А., *4*, 81.
Віничук С. М., *7*, 43.
Владимиров Д. В., *7*, 57.
Власенко Е. М., *4*, 38.
Вознюк С. М., *2*, 63.
Волина В. В., *6*, 96.
Волкова Н. І., *4*, 25.
Вольф С. Б., *2*, 93.
Воронин К. А., *7*, 96.

Гаврилін В. О., *1*, 122.
Гаврильєв В. М., *8*, 137.
Гайдук Р. В., *5*, 115.
Гайко Г. В., *7*, 70.
Гайсенюк Ф. З., *6*, 32.
Галатенко Н. А., *6*, 83.
Ганул А. В., *6*, 68.
Ганул В. Л., *6*, 68.
Гасюк Г. И., *7*, 67.
Герасимчук Р. Д., *1*, 82.
Головаха М. Л., *4*, 127.
Головко С. В., *6*, 72.
Гонтарь Ю. В., *7*, 15.
Гончарова Я. О., *1*, 86.
Горбань А. Є., *6*, 105; *8*, 120.
Гординська І. Л., *1*, 109.

Горчакова Н. О., *1*, 22.
Гриневич Ю. А., *6*, 68.
Губарева Г. О., *2*, 14.
Гур'єв С. О., *4*, 7.
Гутченко К. С., *6*, 120.
Гуч А. А., *5*, 98.

Данилов Ю. В., *7*, 9; *8*, 31.
Данилюк С. В., *6*, 115.
Дасюк Т. Є., *4*, 109; *6*, 111.
Дейниченко А. Г., *6*, 27.
Демидик С. Н., *2*, 93.
Демихова Н. В., *4*, 38.
Деньга О. В., *6*, 88.
Диденко Г. В., *8*, 108.
Динник О. Б., *3*, 85.
Дмитрук С. А., *1*, 59.
Дмитрук С. М., *1*, 59.
Довгань Ю. П., *8*, 74.
Долгая Н. Є., *2*, 48.
Долинна О. В., *3*, 11; *5*, 27; *6*, 3.
Донськой Б. В., *1*, 86.
Дранник Г. Н., *6*, 32.
Дриянская В. Е., *6*, 32.
Дубкова А. Г., *6*, 19.
Дубкова А. Г., *7*, 62.
Дутчак Г. М., *5*, 89.

Єфімов А. С., *6*, 37.

Ждан В. М., *2*, 85.

Забєлін І. Н., *4*, 127.
Завальська Т. В., *1*, 42; *2*, 67; *3*, 54; *4*, 13; *5*, 22; *6*, 16; *7*, 21.
Загородний М. І., *1*, 22.
Загута Ю. Б., *8*, 63.
Зак К., *8*, 3.
Закрутько Л. І., *8*, 120.
Залесский В. Н., *1*, 3; *2*, 3.
Знаменська Т. К., *2*, 74.
Зозуля В. В., *3*, 106.

Иваницкая Л. Н., *7*, 62.
Иващенко С. Н., *1*, 117; *7*, 117.
Іваницька Л. М., *6*, 19.
Іванько О. М., *3*, 102.
Іскра Н. І., *4*, 7.

Каднікова Т., *2*, 24.
Казакова О. О., *1*, 22.
Казимирко В. К., *6*, 19; *7*, 62.
Казімірко Н. К., *1*, 122.
Кайдашев І. П., *1*, 109.
Кайдашева Е. І., *1*, 109.
Калашников Ал. В., *7*, 70.
Каминский А. В., *8*, 99.
Касап Н. В., *2*, 14.
Кваченюк А. М., *4*, 55.
Кирилова Л. Г., *2*, 74.
Кирильчук М. Є., *5*, 31.
Кириченко Н. Н., *4*, 38.
Киселёва И. А., *8*, 99.
Кітура Є. М., *2*, 85.
Кітура О. Є., *2*, 85.
Кіча Н. В., *6*, 115.
Кліманов М. Ю., *2*, 14.
Книшов Г. В., *3*, 131.
Кобец Т. В., *3*, 58.
Кобзев О. И., *6*, 68.
Кобиляк Н. М., *2*, 56; *3*, 85.
Коваленко О. Є., *3*, 63.
Ковтюк Н. І., *5*, 50.
Козар-Гуріна О. М., *4*, 76.
Коломійцев В. І., *6*, 27.
Колосович І. В., *6*, 60.
Колпаков І. Е., *2*, 32.
Комарова О. Б., *8*, 79.
Комісаренко Ю. І., *4*, 51.
Кондрацкий Ю. Н., *6*, 68.
Кондрашова В. Г., *2*, 32.
Конюк Т. Н., *3*, 11.
Копчак О. О. , *3*, 39.
Корженевський Ю. Л., *5*, 46.
Корови С. И., *8*, 21.
Крамарев С. А., *2*, 99.
Криворутченко Ю. Л., *2*, 117.
Круглова О. В., 2, 124.
Крячок І., *2*, 24.
Кувікова І. П., *2*, 38.
Кузуб Т. А., *7*, 70.
Кузьмін В. Ю., *4*, 7.
Кузьмінов Б. П., *5*, 9.
Кукушкина М. Н., *8*, 21.
Курик О. Г., *2*, 48.
Кутовий В. В., *6*, 19; *7*, 62.
Куценко Л. О., *1*, 109.
Куценко Н. Л., *1*, 109; *3*, 93.
Куценко С. А., *7*, 101.

Лавренчук О. В., *6*, 32.
Лазоришинець В. В., *4*, 25.
Лебедєва Е. О., *5*, 121.
Лембрик И. С., *4*, 61.
Лемко О. І., *1*, 104.
Лизогуб В. Г., *1*, 42; *2*, 67; *3*, 11; *4*, 13; *5*, 22.
Линевская К. Ю., *7*, 96.
Линевский Ю. В., *7*, 96.
Лисенко Г. І., *6*, 115.
Литвин О. В., *3*, 63.
Литвинец О. М., *4*, 3; *5*, 3.
Литвинець Л. Я., *4*, 33; *5*, 65.
Литвинець О. М., *2*, 32.
Лібстер К. С., *8*, 79.
Ліскевич І. І., *7*, 53.
Ліснянська І. С., *4*, 66.
Логановская Е. В., *5*, 98
Логійко В. С., *8*, 90.
Лозинська Н. В., *3*, 16.
Лопух І. Я., *5*, 46.
Лоскутова І. В., *4*, 119; *5*, 102.
Лоскутова Т. А., *7*, 25.
Луценко О. Г., *6*, 115.
Лысенко И. М., *1*, 48.
Лялькін С. А., *2*, 14.

Магомедов А. М., *6*, 53; *7*, 70.
Майданевич Н. М., *2*, 14.
Макаревич В. А., *4*, 119.
Маланчук В. А., *3*, 73; *4*, 105; *5*, 98; *6*, 83.
Маляров С. О., *6*, 43.
Мамонтова Т. В., *1*, 109; *3*, 93; *8*, 38.
Маркіна Т. М., *1*, 109.
Мартынович Т. Л., *6*, 53.
Мегедь В. П., *3*, 110; *6*, 120.
Медвєдєва І. М., *1*, 59.

Мельникова И. Ю., *6*, 125.
Мирошниченко М. С., *4*, 93.
Михайленко О. Ю., *6*, 22.
Михайлова А. О., *5*, 60.
Михалойко О. Я., *1*, 82.
Михальчишин Г. П., *2*, 56; *3*, 85.
Михальчук Л. М., *6*, 37.
Мовчан Б. А., *1*, 3.
Мозгова Ю. А., *2*, 89.
Мойсеєнко В. О., *5*, 94.
Мокрик О. Я., *5*, 115.
Морозов С. А., *6*, 88.
Москаленко Р. А., *4*, 122.
Москаленко Ю. В., *4*, 122.
Москв'як-Лесняк Д. Є., *8*, 66.
Мотков К. В., *7*, 9; *8*, 31.
Мурашко Н. К., *1*, 77.

Нагієва С. А., *6*, 43.
Небесна Т. Ю., *1*, 22.
Некрасова Н. М., *8*, 90.
Неспрядько В. П., *4*, 98.
Неткал Т. І. , *8*, 90.
Никула Т. Д., *3*, 90; *4*, 71; *5*, 94.
Новаковска Л., *7*, 106.
Новосад О., *2*, 24.
Носенко Е. Н., *6*, 96.
Нудченко А. О., *2*, 3.

Оводюк Н. М., *2*, 69.
Огоновський Р. З., *5*, 115.
Огородник П. В., *6*, 27.
Омельяненко М. Д., *4*, 98.
Опімах С. Г., *8*, 43.
Орёл В. Э., *6*, 68.
Осипчук Д. В., *1*, 86.
Остафийчук В. В., *8*, 21.

Павловский Л. Л., *3*, 73.
Павловский Л. Н., *3*, 123.
Паливец А. Ю., *8*, 21.
Паляниця А. С., *2*, 63.
Панкрат'єв О. О., *8*, 79.
Пастернак В., *7*, 106.
Пахомова В. Г., *5*, 70.
Передрук Т. В., *3*, 25.
Перерва В. В., *5*, 98.
Пересадин Н. А., 2, 124.
Петренко В. І., *8*, 55.
Пионтковски В., *7*, 106.
Пиріг Л. А., *6*, 130.
Пишак В. П., *5*, 17.
Пітик М. І., *7*, 53.
Пітик О. І., *8*, 85.
Плескач О. Я., *4*, 7.
Плитень О. Н., *4*, 93.
Пліскевич Д. А., *1*, 42; *4*, 13.
Побережная Н. В., *1*, 98.
Полєтаєва К. М., *7*, 80.
Полищук Л. В., *7*, 70.
Польовий В. П., *2*, 63.
Польовий П. В., *7*, 77.
Попадинець І. Р., *6*, 47.
Попов С. В., *1*, 67.
Потебня Г. П., *8*, 108.
Потьомкіна Г. О., *2*, 106.
Прасол В. О., *8*, 85.
Приступюк О. М., *1*, 73.
Присяжнюк Л. В., *8*, 120.
Приходько О. А., *4*, 38.
Прокопів М. М., *7*, 43.

Радиш Г. В., *8*, 55.
Радиш Я. Ф., *3*, 110.
Разнатовська О. М., *8*, 90.
Ребров Б. О., *8*, 79.
Рейзін Д. В., *4*, 55.
Решетникова О. С., *6*, 88.
Ризничук М. А., *5*, 17.
Риткіс І. С., *5*, 80.
Рожелюк І. Ф., *7*, 80.
Рожнова Р. А., *6*, 83.
Романцов М. Г., *1*, 48; *2*, 93; *6*, 125.
Романюк А. М., *4*, 122.
Романюк О. К., *2*, 89.
Рощін Г. Г., *4*, 7.
Руденко М. Ю., *6*, 32.
Руденко Т. Н., *4*, 38.
Рудень В. В., *8*, 66.
Рузин Г. П., *4*, 93.
Рыткис И. С., *3*, 67.

Савченко Л. Г., *1*, 109.
Савченко О. В., *5*, 22.
Салех Е. Н., *4*, 87.
Самосюк Н. І., *2*, 130.
Сауляк С. В., *4*, 122.
Сафронова Л. А., *8*, 108.
Свергун Н. Н., *6*, 68.
Свінціцький А. С., *1*, 22; *2*, 48; *6*, 43.
Сегеда Ю. С., *2*, 38.
Семиволос А. В., *6*, 68.
Сергиенко Н. М., *7*, 57.
Сивак Л. А., *2*, 14.
Сидорчук Р. І., *2*, 63.
Силантьева Т. С., *7*, 62.
Сисак О. М., *6*, 60.
Сілантьєва Т. С., *6*, 19.
Сімонов П. В., *5*, 110.
Сірчак Є. С., *3*, 32.
Січненко П. І., *2*, 89.
Скалецька Н. М., *5*, 9.
Скачкова О. В., *6*, 68.
Слива В. В., *2*, 89.
Смагина А. Н., *2*, 93.
Смиянова О. И., *4*, 38.
Сміян О. І., *2*, 89.
Смольянинова Е. И., *6*, 96.
Сова С. Г., *5*, 121.
Совенко В. М., *6*, 68.
Соколова Н. А., *8*, 137.
Соловйова Г. А., *2*, 48; *6*, 43.
Сорока І. М., *1*, 130.
Спасская А., *3*, 56.
Спасьонова Л. Г., *1*, 59.
Спринчук Н. А., *5*, 70.
Стахурська Л. А., *1*, 42; *4*, 13.
Сташевская Н. В., *6*, 32.
Степанова Е. И., *2*, 32; *4*, 3; *5*, 3.
Степанова Н. М., *6*, 32.
Судома І. О., *1*, 86.

Танага В. А., *3*, 58.
Тарабрин О. А., *4*, 87.
Тарасенко К. В., *8*, 38.

Твердовський А. О., *4*, 127.
Тёплая Е. В. , *8*, 99.
Терёшин В. А., 2, 124.
Тимочко Н. Б., *8*, 94.
Тиравська Ю. В., *5*, 22.
Ткаченко М. В., *2*, 85.
Ткаченко О. В., *4*, 93; *5*, 46.
Толопко С. Я., *5*, 38; *8*, 74.
Трепет Г. С., *7*, 43.
Тронько Н. Д., *8*, 3.
Трутаєв І. В., *7*, 101.
Турчин В. Н., *7*, 25.
Турчина Н. С., *7*, 43.

Уваренко С. В., *8*, 120.

Федота А. М., *7*, 15.
Ферко М. Р., *5*, 38; *8*, 74.
Фещенко Ю. І., *8*, 43.
Фильчаков Ф. В., *8*, 21.
Філіппова О. Ю., *7*, 36.
Фролов В. М., 2, 124.
Фурлета В. В., *4*, 71.

Харченко Н. В., *5*, 46.
Ходан В. В., *4*, 28.
Холін В. О., *7*, 80.
Храновская Н. Н., *6*, 68.
Христюк Д. І., *6*, 27.

Цема Є. В., *3*, 110.
Ціпоренко С. Ю., *5*, 102; *6*, 79.
Чайка А. В., *6*, 96.
Чекман І. С., *1*, 22; *3*, 3; *7*, 3.
Чемоданов П. В., *6*, 60.
Чепурний Ю. В., *4*, 105.
Чернишов В. П., *1*, 86.
Чиж И. Г., *7*, 57.
Чоп'як В. В., *2*, 106.

Шальмін О. С., *8*, 90.
Шараєва М. Л., *3*, 11.
Шатрова К. М., *4*, 7.
Швейкіна В. Б., *2*, 74.
Шевченко А. И., *6*, 68.
Шевченко Т. І., *7*, 9; *8*, 31.
Шевчук В. О., *4*, 98.
Шевчук С. В., *2*, 38.
Шейко В. І., *1*, 122.
Шишка І. В., *4*, 127.
Шкляєва О. П., *1*, 77.
Шкурупій Д. А., *3*, 93.
Шпак Е. Г., *8*, 108.
Шульдяков А. А., *6*, 125.
Шумилина Е. С., *8*, 21.

Юзвишина О. В., *4*, 18; *7*, 31.

Яковенко Е. А. *7*, 15.
Яковлєва І. Ю., *3*, 78.
Янковський Д. С., *2*, 56.
Ясінський Р. М., *8*, 90.
Яцишин Р. І., *4*, 66.
Яшина Л. О., *8*, 43.

ЗМІСТ

Проблемна стаття

Тронько Н. Д., Зак К. П. (Киев). Ожирение и сахарный диабет 3

Лекція

Коровин С. И., Кукушкина М. Н., Паливец А. Ю., Фильчаков Ф. В., Шумилина Е. С., Остафийчук В. В. (Киев). Рекомбинантный α_2-интерферон в профилактике прогрессирования меланомы кожи 21

Екологічні проблеми та здоров'я нації

Данилов Ю. В., Мотков К. В., Шевченко Т. І. (Донецьк). Проблеми морфологічної верифікації впливу чорнобильського чинника на стан передміхурової залози шахтарів Донбасу – ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС 31

Огляд літератури

Тарасенко К. В., Мамонтова Т. В. (Полтава). Патогенетичні механізми проатерогенних змін у вагітних з супутнім ожирінням 38

Оригінальні дослідження

Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Опімах С. Г. (Київ). Аналіз газового складу видихуваного повітря та його застосування для діагностики порушень газообміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 43

Петренко В. І., Радиш Г. В. (Київ). Лікування хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень: клінічна ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів наприкінці інтенсивної фази терапії 55

Загута Ю. Б. (Київ). Функціональний стан симпатико-адреналової системи хворих на туберкульоз, асоційований з ВІЛ-інфекцією 63

Москв'як-Лесняк Д. Є., Рудень В. В. (Львів). Про епідеміолоічний характер порушень перебігу менструального циклу та перименопаузи у жінок як чинник ризику виникнення раку грудної залози (С.50) (за даними соціологічного дослідження) 66

На допомогу практичному лікареві

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Ферко М. Р., Довгань Ю. П., Толопко С. Я. (Львів). Нові можливості ультразвукової допплерофлоуметричної діагностики портальної гіпертензії, ускладненої варикозно розширеними венами стравоходу, та прогнозування кровотечі 74

CONTENTS

Leading article

Tronko N. D., Zak K. P. (Kiev). Obesity and diabetes mellitus

Korovin S. I., Kukushkina M. N., Palivets A. Y., Filchakov F. V., Shumilina E. S., Ostafiichuk V. V. (Kyiv). Recombinant α_2 interferon in preventing the progression of melanoma

Ecological problems and health of nation

Danilov Yu. V., Motkov K. V., Shevchenko T. I. (Donetsk). Morphological verification problems of Chernobyl factor influence on the prostate of coalminers of Donbas-liquidators Chernobyl accident

Surveys of literature

Tarasenko K. V., Mamontova T. V. (Poltava). Pathogenic mechanisms of proatherogenic changes in pregnant women with concomitant obesity

Original intestigations

Feshchenko Y. I., Iashyna L. O., Opimakh S. G. (Kiev). Exhaled air analysis and its application for diagnosis of the gas exchange abnormalities in copd patients

Petrenko V. I., Radysh G. V. (Kyiv). Treatment of drug resistant destructive pulmonary tuberculosis: gemifloxacin and other fluoroquinolones clinical efficiency and tolerance on the end of initial phase of treatment

Zaguta U. B. (Kiev). Functional being of sympathoadrenal system in patients with the tuberculosis/HIV

Moskvyak-Lesnyak D. J., Ruden V. V. (Lviv). Epidemiological character of disturbances of menstrual cycle and perimenopause among women as risk factors of breast cancer development (C.50) (according to data of sociological research)

Guide lines for thepractitioner

Abrahamovych O. O., Dovgan Y. P., Ferko M. R., Abrahamovych M. O., Tolopko S. Ja. (Lviv). New opportunities doppleroflоumetrychnoyi ultrasound diagnosis portal hypertension, complications of varicose veins of the esophagus and bleeding prediction

Комарова О. Б., Ребров Б. О., Лібстер К. С., Панкрат'єв О. О. (Луганськ). Можливості артроскопії в діагностиці та лікуванні ревматоїдного артриту 79

Пітик О. І., Прасол В. О., Бойко В. В., Бабинкін А. Б. (Харків). Комплексний міждисциплінарний підхід до лікування хворих із синдромом діабетичної ступні .. 85

Шальмін О. С., Разнатовська О. М., Ясінський Р. М., Бендус М. В., Неткал Т. І., Логійко В. С., Некрасова Н. М. (Запоріжжя). Особливості клінічного перебігу та причини смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз 90

Корпоративна медицина

Вакалюк І. П., Тимочко Н. Б. (Івано-Франківськ). Особливості медикаметозного застосування Корвазану® у відновному лікуванні хворих, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням чинників ризику 94

Каминский А. В., Киселёва И. А., Тёплая Е. В. (Киев). Клинические возможности применения лапчатки белой в профилактике и лечении больных с патологией щитовидной железы 99

Експериментальні дослідження

Диденко Г. В., Сафронова Л. А., Шпак Е. Г., Авдеева Л. В., Потебня Г. П. (Киев). Корегирующее действие бациллярного пробиотика на иммунную систему животных при экспериментальном дисбактериозе .. 108

Організація охорони здоров'я

Вежновець Т. А. (Київ). Вплив досвіду керівної роботи на стиль ухвалення управлінського рішення керівником закладу охорони здоров'я 116

Горбань А. Є., Закрутько Л. І., Уваренко С. В., Присяжнюк Л. В. (Київ). Наукові медичні форуми – важлива складова науково-інформаційного забезпечення інноваційних процесів у сфері охорони здоров'я України 120

Безуглая М. В. (Киев). Стандартизация и архивирование результатов клинических осмотров: поиск оптимальных решений ... 133

Соколова Н. А., Аветіков Д. С., Гаврильєв В. М., Ахмеров В. Д. (Полтава). Аналіз захворюваності та стан діагностики злоякісних новоутворень щелепно-лицевої ділянки (за матеріалами Полтавської області) 137

Покажчик статей 142

Іменний покажчик 148

Komarova O. B., Rebrov B. A., Libster K. S., Pankrat'ev A. A. (Lugansk). Possibilities of arthroscopy in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis

Pityk O. I., Prasol V. A., Boyko V. V., Babynkin A. B. (Kharkiv). *Multidisciplinary approach* in treatment of patients with diabetic foot

Shalmin A. S., Raznatovskaya E. N., Yasinskiy R. N., Bendus M. V., Netkal T. I., Logiyko V. S., Nekrasova N. M. (Zaporozhye). Clinical course and causes of death in patients with HIV/AIDS-associated tuberculosis

Corporate medicine

Vakaliuk I. P., Tymochko N. B. (Ivano-Frankivsk). Characteristics of medical use of Korvazan® for restorative treatment of patients with myocardial infarction, counting the risk factors

Kaminski A. V., Kiseleva I. A., Teplaia E. V. (Kiev). Clinical application of white cinquefoil for prevention and treatment of thyroid gland pathologies

Experimental researches

Didenko G. V., Safronova L. A., Shpak E. G., Avdeeva L. V., Potebnya G. P. (Kiev). Corrective action of bacillary probiotic on immune system of animals in experimental dysbacteriosis

Public health service organization

Vezhnovets T. A. (Kyiv). The influence of leaderspip experience on the style of resolving management decisions by executives of healthcare institutions

Gorban E. A., Zakrutko L. I., Uvarenko S. V., Prysiazhnyuk L. V. (Kiev). Scientific medical forum as important source of scientific – information provision for innovation processes in the healthcare sector of ukraine

Bezugla M. V. (Kyiv). Standardization and archiving of clinical reviews: search for optimal solutions

Sokolova N. A., Avetikov D. S., Gavrilev V. N., Ahmerov V. D. (Poltava). Analysis of morbidity and state of diagnostics of malignant new formations of maxillofacial localization (on materials region of Poltava)

Index of paper published in the journal

Name index