
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛІКАРСЬКА СПРАВА

ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

Щомісячний науково-практичний журнал
Заснований у грудні 1918 р.

Нагороджений Почесною грамотою

Президії Верховної Ради Української РСР

12 (1132)

ГРУДЕНЬ

Київ, ІНЦ «Лікарська справа», 2014

Засновник **МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **В. В. ЗАГОРОДНІЙ**

*К. М. Амосова, М. В. Банчук, Т. Д. Бахтеева, О. М. Біловол, 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. Горovenko, І. М. Ємець, І. С. Зозуля, С. П. Катоніна, В. М. Коваленко, Ю. І. Кундієв (заст. головного редактора), П. В. Куц, В. В. Лазоришинець (голова редакційної колегії), В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, В. П. Лисенко, В. Ф. Москаленко, О. С. Мусій, Т. Д. Никула, В. А. Олійник, Є. Г. Педаченко, Л. А. Піріг, 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. Феценко, Н. В. Харченко, М. К. Хобзей, І. С. Чекман, С. О. Шалімов, В. П. Ширококов, 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), П. В. Волошин (Харків), Н. О. Горчакова (Київ), Є. І. Гусев (Москва), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Джуліо Тарр (Франція), Ю. В. Думанський (Донецьк), В. І. Козьякін (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), М. П. Павловський (Львів), В. П. Польовий (Чернівці), Я. Ф. Радиш (Київ), М. С. Скрипніков (Полтава), І. М. Сорока (Київ), А. Ф. Фролов (Київ), І. Д. Шкробанець (Чернівці)

Рекомендовано до видання редакційною колегією журналу

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»

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

Свідцтво 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, Mudlap, Publap, Index Medicus, входить до переліку наукометричних видань

Опубліковані в номері статті прорецензовані

Редактор *Т. О. Міїна*

Коректор *Г. О. Авдеєнко*

Здано до набору 25.11.2014. Підписано до друку 15.12.2014. Формат 70×108/16.

Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Ум.-друк. арк. 11,2.

Ум. фарбовідб. 12,08. Обл.-вид. арк. 12,02. Тираж 800 прим. Зам. 3014.

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

Свідцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців

ДК № 1149 від 12.12.2002 р.

В. В. ЦАРИК

**ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТЕРНОГО РИНОСИНУСИТУ,
АСОЦІЙОВАНОГО З ДЕФІЦИТОМ ІМУНОГЛОБУЛІНУ Е**

Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики
(зав. – проф. А. І. Курченко) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця,
<tsarykv@me.com>

Найбільш важливим клінічним проявом ізольованого дефіциту імуноглобуліну Е (IgE), за даними досліджень, є синопульмональні захворювання з хронічним та рецидивним перебігом. Лікуванню дефіциту IgE присвячено декілька публікацій, в яких показано ефект внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) в дозі 300–400 мг/кг, але результати таких досліджень мають рівень доказовості D. Нами обстежено 82 хворих (49 жінок, 34 чоловіків) віком від 18 до 61 року на рефрактерний риносинусит з дефіцитом IgE, діагноз якого підтверджено дворазовим обстеженням з інтервалом 1 міс за відсутності очевидних причин вторинної імуносупресії. З тотальним дефіцитом IgE було 33 хворих (група I) та з парціальним – 49 (група II). У 22 (26,8 %) хворих дефіцит IgE поєднувався із зниженням сироваткової концентрації імуноглобулінів інших класів та субкласів. Контрольну групу становили 33 хворих на рефрактерний риносинусит, які відмовились від імуноглобулінотерапії. Внутрішньом'язово імуноглобулін призначали в дозі 0,3–0,4 мл/кг маси тіла протягом 3 днів 2–3 курсами з інтервалом в 2–3 тиж. За відсутності клінічного ефекту протягом 2–3 міс застосовували довенний донорський імуноглобулін у дозі 200–400 мг/кг на 1 міс 1–3 курсами у разі згоди пацієнта. Клінічний ефект від застосування замісної імуноглобулінотерапії спостерігали у 49 (87 %) хворих, який полягав у зменшенні кількості, тяжкості і тривалості перебігу загострень риносинуситу. Однак 25 (45 %) хворих отримували довенний імуноглобулін, зважаючи на нетривалий ефект дом'язової імуноглобулінотерапії. Після довенної імуноглобулінотерапії відмічено достовірно вищу сироваткову концентрацію загального IgE у хворих з тотальним та парціальним дефіцитом порівняно з результатами внутрішньом'язової імуноглобулінотерапії. У процесі лікування значно збільшилась не тільки сироваткова концентрація IgE – від $(3,05 \pm 1,21)$ МО/мл до $(12,5 \pm 1,86)$ МО/мл при тотальному дефіциті ($P < 0,01$) і від $(7,23 \pm 1,37)$ МО/мл до $(15,66 \pm 1,66)$ МО/мл при парціальному, а й достовірно підвищилась сироваткова концентрація загального IgG та субкласів IgG₁, IgG₂. Таким чином, отримано клініко-імунологічний ефект від внутрішньом'язової та довенної імуноглобулінотерапії у хворих на рефрактерний риносинусит з дефіцитом IgE. Даний клінічний та імунологічний ефект ми розцінили як вплив невисоких доз імуноглобуліну на Fc-рецептори В-лімфоцитів за участі регуляторного механізму продукування антитіл, відкритий J. Vaury та співавт.

Ключові слова: рефрактерний риносинусит, імуноглобулінотерапія, дефіцит імуноглобуліну Е.

Вступ. Дані літератури про дефіцит імуноглобуліну (Ig) Е та його клінічні прояви з'явилися ще у 60-х роках ХХ ст. Вперше J. J. Schoettler та співавт. [14] у 1989 р. виділили тотальний (< 5 МО/мл) та парціальний (5–10 МО/мл) дефіцит IgE. Ці дослідники обґрунтували нижню межу норми сироваткової концентрації IgE на рівні 30 МО/мл, оскільки при цьому не спостерігаються клінічні симптоми імунодефіциту. У більшості хворих на рефрактерний риносинусит (РРС) не отримано стійкого клінічного ефекту від стандартної терапії, що подовжує тривалість загострень та призводить до формування ускладнень з боку верхніх дихальних шляхів (ВДШ) [3, 6]. Стандартне лікування РРС включає антибіотикотерапію в період загострень, топічні глюкокортикостероїди та хірургічне втручання [8]. Серед причин формування рефрактерних форм захворювань ВДШ, за даними С. J. Осамро із співавт. [10], значну питому вагу мають такі чинники,

як порушення гуморального імунітету, зруйнована мукоциліарна система та довготривале застосування лікарських засобів. Клініцисти при вивченні проблеми РРС у імуноскомпроментованих пацієнтів мають складне завдання, оскільки тяжкість симптомів хронічного риносинуситу не завжди повністю визначається імуною дисфункцією, однак імунодефіцит зумовлює тяжчий перебіг і резистентність до стандартної терапії [13].

Найбільш значним клінічним проявом ізольованого дефіциту IgE, за даними дослідників, є синопультмональні захворювання з хронічним та рецидивним перебігом (хронічний та рецидивний рефрактерний риносинусит, середній отит) [9].

Лікуванню дефіциту IgE присвячено дві публікації, в яких показано ефективність внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) в дозі 300–400 мг/кг, але ці дослідження поодинокі з включенням невеликої кількості хворих та мають рівень доказовості D (думки окремих експертів). García Pavón Osorio S. та співавт. [7], M. V. Pate та співавт. [11] незалежно один від одного повідомили про успішне використання імуноглобулінотерапії з метою редукції респіраторних інфекцій у пацієнтів з цим порушенням. Вони використовували препарати імуноглобулінів для довенного і підшкірного введення в дозі 400 мг/кг у 28 осіб з дефіцитом IgE.

Деякі автори виявили, що введення імуноглобулінів значно знижує частоту виникнення гострої пневмонії і отиту в осіб із загальним варіабельним імунодефіцитом. У 49 % хворих відмічали принаймні 1 раз на рік пневмонію, у 35,7 % – клінічне покращання після початку замісної терапії ВВІГ, однак у 13,3 % продовжувались рецидиви. У багатьох випадках терапія ВВІГ покращує перебіг синуситу [12].

Неефективне застосування профілактичної антибіотикотерапії понад 6 міс зумовлює необхідність використання інших методів лікування, зокрема замісної імуноглобулінотерапії при виявленні дефектів гуморальної ланки імунітету. Введення імуноглобулінів можна використовувати у хворих на підтвердженій імунодефіцит у разі поєднання із захворюваннями легень або при неефективному медикаментозному та хірургічному лікуванні протягом багатьох місяців [3, 5].

Мета дослідження – науково обґрунтувати та розробити нові підходи до лікування хворих на рефрактерний риносинусит з порушеннями гуморального імунітету, включаючи дефіцит IgE, та оцінити клінічну і лабораторну ефективність лікування з урахуванням динаміки показників гуморального імунітету.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходились хворі на рефрактерний риносинусит з дефіцитом IgE, діагноз якого підтверджено дворазовим обстеженням з інтервалом в 1 міс з виключенням очевидних причин вторинної імуносупресії. До дослідної групи ввійшло 82 особи (49 жінок, 34 чоловіків) віком від 18 до 61 року з рефрактерним риносинуситом у поєднанні з дефіцитом IgE, тотальним – 33 (I група) та парціальним – 49 хворих (II група). У 22 (26,8 %) хворих дефіцит IgE поєднувався із зниженням сироваткової концентрації імуноглобулінів інших класів та субкласів, однак у решти хворих дефіцит IgE був ізольованим. Групу контролю становили 33 хворих на рефрактерний риносинусит, які відмовились від імуноглобулінотерапії і отримували лише базисну антибіотикотерапію, призначену ЛОР-спеціалістом. Хворі отримували нормальний донорський імуноглобулін для внутрішньом'язового введення, виготовлений Київським міським центром переливання крові. Кожну серію імуноглобуліну тестували на відсутність найбільш поширених вірусів у двох незалежних ПЛР-лабораторіях.

Внутрішньом'язовий імуноглобулін призначали в дозі 0,3–0,4 мл/кг маси тіла у вигляді 2–3-денних курсів шляхом внутрішньом'язового введення [1, 2].

У разі відсутності клінічного ефекту вказаного лікування протягом 2–3 міс застосовували довенний донорський імуноглобулін в дозі 200–400 мг/кг на 1 міс за згодою хворих, 1–3 курси.

З метою оцінки ефективності замісної імуноглобулінотерапії проводили клінічне та імунологічне обстеження з визначенням показників гемо- і лейкограми, сироваткової концентрації загального IgE, IgG, IgA, IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4,

секреторного IgA в слині, кількісного вмісту субпопуляцій лімфоцитів, сироваткової концентрації γ -інтерферону та показників фагоцитозу (латекс-тест на склі, мієлопероксидаза фагоцитів). В дослідження не включали хворих на РРС з поліпозом носа, алергічним ринітом.

Сироваткову концентрацію імуноглобулінів (G, A, M) визначали методом простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Сироваткова концентрація IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, γ -інтерферону, вміст sIgA в слині вивчали імуноферментним методом, використовуючи твердофазний метод імуноаналізу, що ґрунтується на принципі «сендвіча». Аналіз та підрахунок проводили на імуноферментному аналізаторі Stat Fax® 303 Plus. Використовували реактиви фірм «Вектор»-БЕСТ та «Хема» (РФ). Субпопуляції лімфоцитів визначали із застосуванням моноклональних антитіл з подвійною і потрійною флуоресцентними мітками до CD-маркерів (CD3+), (CD3+4+), (CD3+8+), (CD3+19+), (CD3-16+56+), (CD3+16+56+) та підрахунком їх кількості на проточному цитофлуориметрі Erics XL (з використанням реактивів відповідно до методики виробника «Beckman coulter», США).

Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричного *t*-критерію Стьюдента, підрахунок даних – з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення. Дом'язову імуноглобулінотерапію отримали 56 (68,3 %) з 82 хворих досліджуваної групи. Клінічну ефективність замісної імуноглобулінотерапії спостерігали вже на 2–3-й день після введення, однак вона зберігалася у різних хворих від 1 до 3 тиж залежно від ступеня зниження концентрації антитіл, тяжкості та тривалості перебігу хвороби.

Клінічну ефективність замісної імуноглобулінотерапії спостерігали у 49 (87 %) хворих, яка полягала у зменшенні кількості, тяжкості та тривалості перебігу загострень риносинуситу. Однак, зважаючи на нетривалу ефективність від дом'язової імуноглобулінотерапії у деяких хворих, 25 (45 %) було призначено довший імуноглобулін. Стан гуморального імунітету хворих різних груп до лікування наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Концентрація імуноглобулінів різних класів та субкласів у хворих на рефрактерний риносинусит до початку імуноглобулінотерапії, МО/мл ($M \pm m$)

Показник, г/л	IgE	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	sIg A
Тотальний дефіцит ($n = 33$)	3,05 \pm 1,21	10,52 \pm 4,59	1,63 \pm 0,87	1,15 \pm 0,40	4,93 \pm 1,62**	3,35 \pm 0,56	0,607 \pm 0,260	0,43 \pm 0,09	262,1 \pm 44,2
Парціальний дефіцит ($n = 49$)	7,23 \pm 1,37**	10,99 \pm 3,32	1,41 \pm 0,68	1,39 \pm 0,51	5,09 \pm 1,46**	3,93 \pm 0,49	0,80 \pm 0,21	0,440 \pm 0,104	231,6 \pm 40,9
Контрольна група ($n = 33$)	5,93 \pm 2,53	10,63 \pm 3,24	1,64 \pm 0,72	1,23 \pm 0,47	5,57 \pm 1,42**	3,66 \pm 0,68	0,76 \pm 0,22	0,45 \pm 0,11	199,6 \pm 35,4

*Достовірна різниця між показниками ($P < 0,01$). **Достовірна різниця між показниками ($P < 0,05$)

Як видно з табл. 1, до початку лікування концентрація IgE, sIgA та IgG1 була низькою з переважанням дефіциту IgE. Очевидно, тривалість запального процесу, тривале застосування лікарських засобів у хворих призводили до порушення продукування епітелієм слизової оболонки секреторного IgA.

Стан гуморального імунітету у хворих різних груп після лікування внутрішньом'язовими імуноглобулінами наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, показник сироваткової концентрації загального IgE був достовірно вищий у хворих з тотальним та парціальним дефіцитом після внутрішньом'язової імуноглобулінотерапії.

Таблиця 2. Концентрація імуноглобулінів різних класів та субкласів у хворих на рефрактерний риносинусит після внутрішньом'язової імуноглобулінотерапії, МО/мл ($M \pm m$)

Показник, г/л	IgE	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	sIg A
Тотальний	8,46 ±	11,56 ±	1,66 ±	1,15 ±	5,41 ±	3,67 ±	0,67 ±	0,47 ±	275,0 ±
дефіцит	1,15*	2,88	0,56	0,42	1,22	0,38	0,26	0,12	47,2
Парціальний	9,94 ±	11,83 ±	1,29 ±	1,32 ±	5,59 ±	4,32 ±	0,89 ±	0,48 ±	246,0 ±
дефіцит	1,75*	3,12	0,63	0,51	1,18	0,44	0,29	0,14	49,3

*Достовірна різниця між показниками ($P < 0,01$)

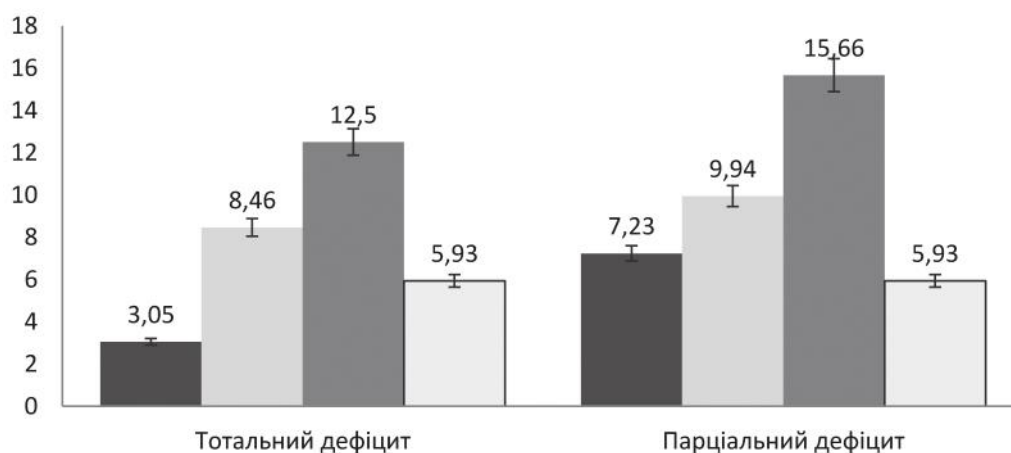
Стан гуморального імунітету у хворих різних груп після лікування довенним імуноглобуліном наведено в табл. 3.

Таблиця 3. Показники гуморального імунітету у хворих на рефрактерний риносинусит після довенної імуноглобулінотерапії, МО/мл ($M \pm m$)

Показник, г/л	IgE	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	sIgA
Тотальний	12,50 ±	15,50 ±	1,57 ±	1,24 ±	7,24 ±	4,93 ±	0,82 ±	0,63 ±	288,0 ±
дефіцит	1,86*	3,25*	0,62	0,38	1,05*	0,53**	0,22	0,19	56,1
Парціальний	15,66 ±	15,70 ±	1,45 ±	1,35 ±	7,28 ±	5,62 ±	1,14 ±	0,64 ±	251,0 ±
дефіцит	1,76*	3,46*	0,58	0,44	1,15*	0,46*	0,26	0,16	54,9

*Достовірна різниця між показниками ($P < 0,01$). **Достовірна різниця між показниками ($P < 0,05$)

Як видно з даних табл. 3, достовірно збільшилась не тільки сироваткова концентрація IgE, а й загального IgG та субкласів IgG1, IgG2.

**Рис. 1.** Сироваткова концентрація загального IgE (МО/мл) до та після імуноглобулінотерапії:

■ – до лікування; □ – внутрішньом'язове введення імуноглобулінів; ■ – внутрішньовенне введення імуноглобулінів; □ – група порівняння

Отже, після застосування як внутрішньом'язового, так і довенного імуноглобуліну отримано не тільки клінічний ефект – зменшення проявів синдрому хронічної втоми, скорочення гострих епізодів захворювання, швидше настання ремісії, зменшення проявів інтоксикації, – але й позитивну лабораторну динаміку (рис. 1). Однак тривалість ремісії була різною – від 1 до 2 тиж, у зв'язку з чим при повторних ін'єкціях збільшували дозу препарату та частоту його введення. У деяких хворих після припинення систематичного введення імуноглобулінів клінічні прояви риносинуситу відновились. Група хворих (25 осіб) отримувала

довенний імуноглобулін із застосуванням доз і схем введення, зазначених вище. Переведення цих хворих на довенний імуноглобулін здійснювали у випадках слабкопозитивної динаміки після введення внутрішньом'язового імуноглобуліну, а також при збереженні субфебрильної температури тіла, відсутності стійкого періоду ремісії хвороби. Як правило, при застосуванні довенного імуноглобуліну спостерігали більш виражений клінічний та імунологічний ефект.

Нижче показано зміни інших показників гуморального імунітету після застосування внутрішньом'язового і довенного імуноглобуліну (рис. 2, 3).

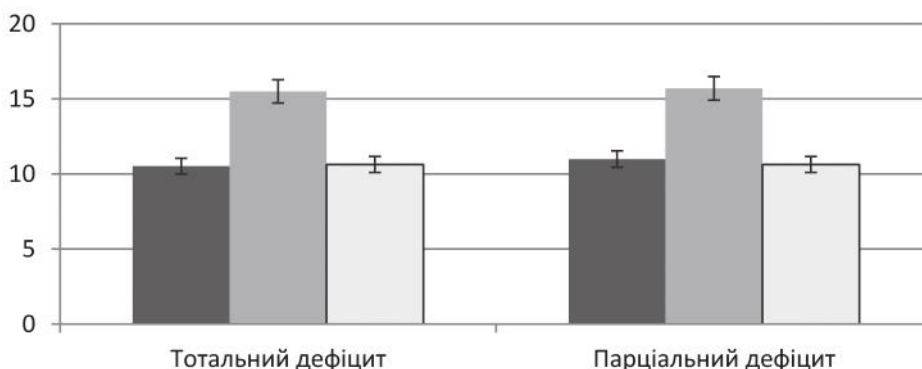


Рис. 2. Динаміка сироваткової концентрації загального IgG (г/л) після довенної імуноглобулінотерапії ($P < 0,01$):

■ – до лікування; ■ – внутрішньовенне введення імуноглобулінів; □ – група порівняння

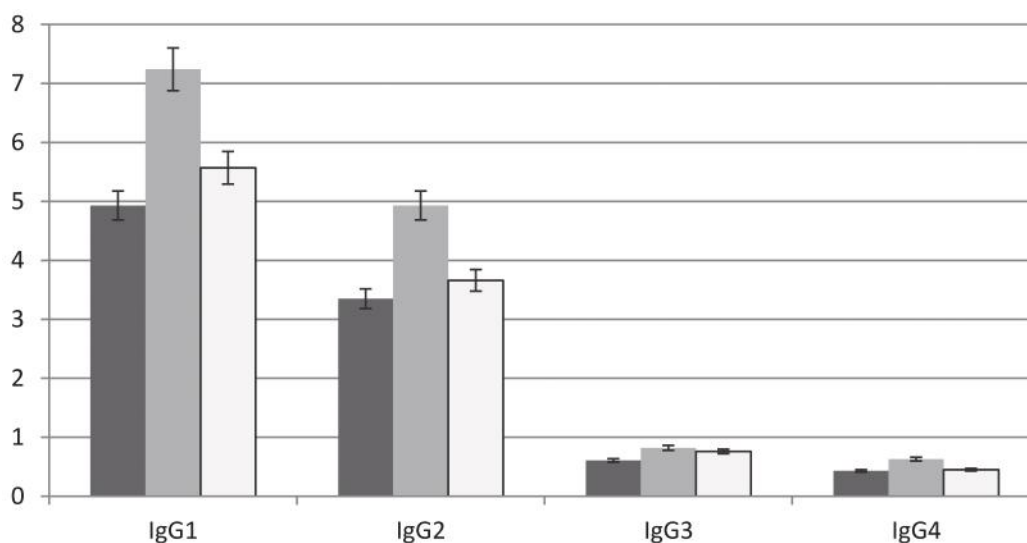


Рис. 3. Динаміка сироваткової концентрації IgG1 (г/л) після імуноглобулінотерапії ($P < 0,01$):

■ – до лікування; ■ – внутрішньовенне введення імуноглобулінів; □ – група порівняння

Як видно з рис. 2, 3, сироваткова концентрація загального IgG та субкласів після внутрішньом'язової імуноглобулінотерапії підвищилася незначно, однак при довенному застосуванні імуноглобуліну відмічали більш виражену імунологічну динаміку.

Після проведеної імуноглобулінотерапії у хворих на рефрактерний риносинусит концентрація секреторного IgA в слині достовірно не змінилася.

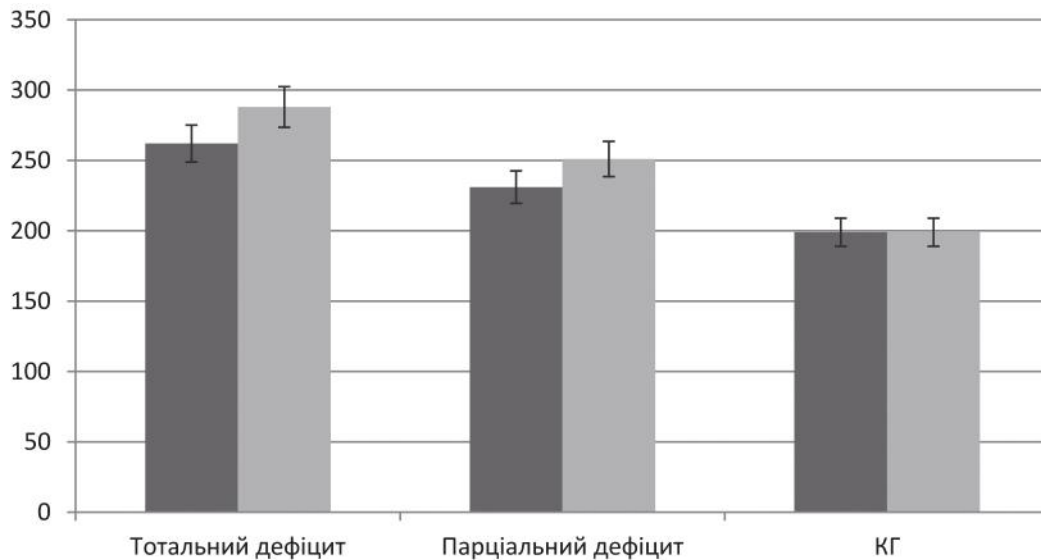


Рис. 4. Концентрація секреторного імуноглобуліну А (МО/мл) в слині до (■) і після (□) лікування у дослідних групах порівняно з контролем ($P > 0,05$)

Висновки. Таким чином, отримано виражений позитивний клініко-імунологічний ефект проведеної внутрішньом'язової та довенної імуноглобулінотерапії у хворих на рефрактерний риносинусит з дефіцитом IgE. Цей ефект ми розцінювали як результат відомого впливу невисоких доз імуноглобуліну на Fc-рецептори В-лімфоцитів за участі регуляторного механізму продукування антитіл, відкритого в 2011 р. J. Ваугу та співав. [4].

Список літератури

1. Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия: Монография. – Изд. 2-е, доп. и перераб. – К.: Феникс, 2013. – 352 с.
2. Мальцев Д. В., Казмирчук В. Е. Иммунодефицитные болезни человека: Монография. – К.: Феникс, 2012. – 600 с.
3. Alqudah M., Graham S. M., Ballas Z. K. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2010. – Vol. 24. – P. 409–412.
4. Bayry J., Fournier E. M., Maddur M. S. et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: a mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies // *J. Autoimmun.* – 2011. – Vol. 36, N 1. – P. 9–15.
5. Buckley R. H. Immunoglobulin G subclass deficiency: Fact or fancy? // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2002. – Vol. 2. – P. 356–360.
6. Chandra R. K., Lin D., Tan B. et al. Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases // *Am. J. Otolaryngol.* – 2011. – Vol. 32. – P. 388–391.
7. García Pavón Osorio S., López Tiro J. J., Gómez Vera J. IgE deficiency: a forgotten disease? // *Rev. Alerg. Mex.* – 2009. – Vol. 56, N 6. – P. 192–197.
8. Khalid A. N., Mace J. C., Smith T. L. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2010. – Vol. 24. – P. 230–233.
9. Magen E., Schlesinger M., David M. et al. Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity // *Allergy Asthma Proc.* – 2014. – Vol. 35, N 2. – P. 27–33.
10. Ocampo C. J., Anju T. P. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of illness // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 34–38.
11. Pate M. B., Smith J. K., Chi D. S., Krishnaswamy G. Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective // *Clin. Mol. Allergy.* – 2010. – Vol. 8. – P. 3–8.
12. Quinti I., Soresina A., Spadaro G. et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency // *J. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 308–316.

13. Ryan M. W., Brooks E. G. Rhinosinusitis and comorbidities // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2010. – Vol. 10. – P. 188–193.
14. Schoettler J. J., Schleissner L. A., Heiner D. C. Familial IgE deficiency associated with sinopulmonary disease // *Chest.* – 1989. – Vol. 96, N 3. – P. 516–521.

ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОГО РИНОСИНУСИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ДЕФИЦИТОМ ИММУНОГЛОБУЛИНА E

В. В. Царик (Киев)

Наиболее важным клиническим проявлением изолированного дефицита иммуноглобулина (Ig) класса E, по данным исследований, являются синопульмональные заболевания с хроническим и рецидивирующим течением. Лечение дефицита IgE посвящено несколько публикаций, в которых показана эффективность внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в дозе 300–400 мг/кг, но результаты таких исследований имеют уровень доказательности D. Нами обследовано 82 больных (49 женщин, 34 мужчины) в возрасте от 18 до 61 года с дефицитом IgE, диагноз которого подтвержден на основании двукратного обследования с интервалом 1 мес при отсутствии очевидных причин вторичной иммуносупрессии. Тотальный иммунодефицит был у 33 (I группа) и парциальный – у 49 (II группа). У 22 (26,8 %) больных дефицит IgE сочетался со снижением сывороточной концентрации иммуноглобулинов других классов и субклассов. Контрольную группу составили 33 больных рефрактерным риносинуситом, которые отказались от иммуноглобулинотерапии. Внутримышечно иммуноглобулин назначали в дозе 0,3–0,4 мл/кг массы тела в течение 3 дней, 2–3 курса с интервалом 2–3 нед. При отсутствии клинического эффекта указанного лечения в течение 2–3 мес применяли внутривенно донорский иммуноглобулин в дозе 200–400 мг/кг 1 мес, 1–3 курса при согласии пациента. Клинический эффект заместительной иммуноглобулинотерапии наблюдали у 49 (87 %) больных, который заключался в уменьшении количества, тяжести и длительности течения обострений риносинусита. Однако, несмотря на непродолжительный эффект внутримышечной иммуноглобулинотерапии у некоторых больных, 25 (45 %) получали внутривенный иммуноглобулин. После внутривенного иммуноглобулинотерапии отмечена достоверно более высокая сывороточная концентрация общего IgE у больных тотальным и парциальным дефицитом по сравнению с результатами внутримышечной иммуноглобулинотерапии. В процессе лечения значительно увеличилась не только концентрация в сыворотке крови IgE – с $(3,05 \pm 1,21)$ МЕ/мл до $(12,5 \pm 1,86)$ МЕ/мл при тотальном дефиците ($P < 0,01$); с $(7,23 \pm 1,37)$ МЕ/мл до $(15,66 \pm 1,66)$ МЕ/мл при парциальном дефиците, но и достоверно увеличилась сывороточная концентрация общего IgG и субклассов IgG1, IgG2. Таким образом, получен клинико-иммунологический эффект внутримышечной и внутривенной иммуноглобулинотерапии у больных рефрактерным риносинуситом с дефицитом IgE. Этот эффект мы расценивали как влияние невысоких доз иммуноглобулина на Fc-рецепторы В-лимфоцитов при участии регуляторного механизма продукции антител, описанного J. Ваугу и соавт.

Ключевые слова: рефрактерный риносинусит, иммуноглобулинотерапия, дефицит IgE.

TREATMENT OF REFRACTORY RHINOSINUSITIS IN PATIENTS WITH IGE-DEFICIENCY

V. V. Tsaryk (Kyiv, Ukraine)

Bogomolets National Medical University,
Department of Clinical Immunology and Allergology

The most significant clinical manifestation of isolated IgE-deficiency is chronic and recurrent sinopulmonary diseases. A few papers about treatment of IgE-deficiency, which shows the effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) at a dose of 300–400 mg/kg was found. The results of such studies has level of evidence D. In our study we included IgE-deficient patients with refractory rhinosinusitis, which confirmed the diagnosis on the basis of at least two-fold examination with an interval of 1 month in the absence of obvious causes of secondary immunosuppression. In the study group included 82 patients (49 female, 34 male) aged 18 to 61, with the refractory rhinosinusitis combined with deficient IgE, total – 33 (group 1) and partial – 49 patients (group 2). In 22 patients (26.8 %) immunoglobulin E deficiency combined with decreased serum concentrations of IgG subclasses and other classes. The control group are 33 patients with refractory rhinosinusitis who refused IVIg. Immunoglobulin intramuscularly administered at a dose of 0,3–0,4 ml/kg body weight for 3 days in a row 2–3 courses at intervals of 2–3 weeks. In the absence of clinical effect of said treatment

for 2–3 months, we used IVIG at a dose of 200–400 mg/kg 1 month 1–3 courses with the consent of the patient. The clinical observed in 49 patients (87 %), which was to reduce the number, severity and duration of exacerbations course rhinosinusitis. After IVIG were marked with significantly higher serum concentrations of total IgE in patients with total and partial deficiency compared with the results of intramuscular immunoglobulin. During treatment significantly increased serum concentration not only IgE (from 3,05 IU/ml \pm 1,21 IU/ml to 12,5 IU/ml \pm 1,86 IU/ml in total deficit; $P < 0,01$; 7,23 IU/ml \pm 1,37 IU/ml to 15 66 IU/ml \pm 1,66 IU/ml at partial deficiency), but significantly increased serum concentrations of total IgG and subclasses IgG1, IgG2. So we found clinical and immunological effect of the intramuscularly and ivig in patients with refractory rhinosinusitis deficient IgE. This clinical and immunological effects we regarded as the influence of small doses of immunoglobulin to Fc-receptors on B lymphocytes mediated by regulatory mechanism of antibody production (Bayry J. et al.).

Key words: refractory rhinosinusitis, intravenous immunoglobulin (IVIG), IgE-deficiency.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616–037+575.24.25:616.155.392.2.8

Надійшла 09.04.2014

Н. В. ГОРЯІНОВА (Київ)

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ МУТАЦІЙ ПРИ ГОСТРІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ (огляд літератури та власні дослідження)

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» <goryainovan@gmail.com>

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) – злоякісне захворювання системи крові, яке відрізняється значною варіабельністю патогенезу, клініки та результатів лікування. Останніми роками у хворих на ГМЛ виявлено спектр онкогенних мутацій, що є переважно точковими мутаціями і дуплікаціями невеликих генних фрагментів. Нині ці мутації вважають важливим фактором прогнозу перебігу захворювання та використовують для визначення стратегії терапії. Врахування у клінічній практиці виявлених молекулярно-генетичних змін, таких як NPM1, СЕВРА, с-KIT, AML1/RUNX1, WT1, FLT3 тощо, крім традиційних факторів ризику, можна використовувати для ризик-адаптованого лікування, що не тільки покращує прогноз ГМЛ, але й значно знижує токсичність хіміотерапії.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, генетичні мутації, прогностичні фактори, ризикадаптоване лікування.

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) – злоякісне захворювання системи крові, яке відрізняється значною варіабельністю патогенезу, клініки та результатів лікування. Хоча при більшості варіантів ГМЛ виявляють зміни в каріотипі, які можуть бути як повторюваними, так і випадковими, однак приблизно у 30 % хворих жодних цитогенетичних аномалій виявити не вдається. Таку ГМЛ умовно вважають лейкемію з «нормальним каріотипом». Але останніми роками у хворих на ГМЛ виявлено спектр онкогенних мутацій, які є переважно точковими мутаціями і дуплікаціями невеликих генних фрагментів. Нині ці мутації вважають важливим фактором прогнозу перебігу захворювання та використовують для визначення стратегії лікування [15].

Досягнення у сфері молекулярних досліджень значно покращили наше розуміння виникнення ГМЛ. Виявлені молекулярно-генетичні зміни, такі як NPM1,

СЕВРА, c-KIT, AML1/RUNX1, WT1, FLT3, DNMT3A тощо, крім традиційних факторів ризику, можна використовувати для ризик-адаптованого лікування, що не тільки покращує прогноз ГМЛ, але й значно знижує токсичність хіміотерапії [5, 27]. Крім того, контроль стабільності генних мутацій в процесі лікування можна застосовувати як моніторингування мінімальної резидуальної хвороби (MDR).

Останнім часом виявлено нові мутації генів, до яких належать ізоцитрати дегідрогенази 1 та 2 (IDH1, IDH2), ten-eleven translocation 2 (TET2), additional sex comb-like 1 (ASXL1), DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) [39]. Прогностичне та патогенетичне значення цих мутацій при ГМЛ поки остаточно не з'ясоване, але відомо, що вони беруть участь в епігенетичних модифікаціях. На відміну від генетичних відхилень, які призводять до змін у послідовності розташування ДНК, епігенетичні модифікації викликають порушення регуляції експресії генів та їх аберації без змін первинної структури ДНК, впливаючи таким чином на активність генів. Епігенетичні модифікації включають метилювання, ацетилювання, фосфорилювання гістонів тощо, а також мікроРНК-порушення і є зворотними [7]. Дослідження мутацій генів, що виявляють у хворих на ГМЛ і які зв'язані з епігенетичними модифікаціями (IDH1, IDH2, TET2, ASXL1, DNMT3A), також значно покращують розуміння механізмів виникнення та розвитку лейкемії.

Згідно з існуючими моделями розвитку ГМЛ, для виникнення ГМЛ необхідна взаємодія не менше двох класів генних мутацій [24]. Перша група мутацій (клас I), таких як RAS, FLT3, KIT, HAS, RPTN11 і JAK2, включає гени, мутації в яких викликають активізацію певних шляхів сигнальної трансдукції, що призводить до підвищеної проліферації та/або виживання клітин-попередників. Друга група мутацій (клас II), таких як t(15;17)/PML-RARA, inv(16)/CBFB MYH11, t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1, MLL/PTD, СЕВРА, AML1/RUNX1, включає фактори транскрипції або кофактори активізації транскрипції і модулювання хроматину, які блокують процеси кровотворного диференціювання.

Клас мутацій I, що призводять до виживання та проліферації клітин

FLT3 мутації. FMS-подібна тирозинкіназа 3 (FLT3) розташована на хромосомі 13q12, що кодує рецептор тирозинкінази [32]. Найбільш поширеними мутаціями у гені FLT3 є внутрішні тандемні дуплікації (ITD), відкриті вперше М. Накао та співавт. у 1996 р. [40], і точкові мутації в тирозинкіназному домені (TKD), які призводять до активізації рецептора й асоціюються з високим ризиком рецидиву і низькою загальною виживаністю. Мутації FLT3/ITD відбуваються як дублювання нуклеотидних послідовностей різної довжини в екзонах 14 і 15 та зустрічаються у понад 30 % дорослих, хворих на ГМЛ, тоді як FLT3/TKD – лише у 10–15 %. Серед дітей FLT3/ITD і FLT3/TKD типи мутацій спостерігають приблизно з однаковою частотою – у 5–10 %. FLT3-мутантний білок конститутивно активізує каскад FLT3-сигналів, що викликає проліферацію клітин та блокування апоптозу. Якщо наявність FLT3/ITD пов'язана з несприятливим прогнозом, то FLT3/TKD мутації не впливають на частоту ремісій, але, на думку деяких дослідників, знижують загальну та безрецидивну виживаність [2].

Відсутність FLT3-ITD, особливо при NPM1-мутації, розцінюють як сприятливий фактор [27]. Близько однієї третини хворих на ГМЛ можуть втратити FLT3-ITD-мутацію в процесі лікування або при рецидиві захворювання, тому що вона значно менш стабільна, ніж мутація NPM1, і не може бути маркером для моніторингування захворювання [46].

FLT3/TKD-мутації у поєднанні з NPM1 зустрічаються приблизно у 4–10 % хворих на ГМЛ. У таких випадках ГМЛ має певні особливості (наприклад, значний лейкоцитоз), часто нормальний каріотип і, крім мутації NPM1, може мати мутації СЕВРА і NRAS, прогностичну значущість яких ще не доведено [63].

RAS мутації. RAS білки – велика родина низькомолекулярних гуанінонуклеотидзв'язуючих білків, які активізують рецептори цитокінів у відповідь на ліганд-стимуляцію проліферації і таким чином контролюють апоптоз клітин-попередників. У патогенезі захворювання людини на рак найважливішу роль

відіграє активізація мутацій трьох членів родини RAS – HRAS, KRAS і NRAS [16]. NRAS і KRAS мутації виявляють відповідно у 12–30 і 9–14 % хворих на ГМЛ. У великому дослідженні, що включало 2502 хворих на ГМЛ, вищезазначені мутації найчастіше зустрічались у хворих з $inv(16)/t(16;16)$ та $inv(3)/t(3;3)$, але дуже рідко – у хворих з $t(15;17)$ та складними змінами каріотипу [2]. Прогностичне значення RAS мутацій остаточно не встановлено. У деяких дослідженнях доведено, що RAS мутації передбачають несприятливий прогноз при ГМЛ [33], деякі не виявляють жодного впливу на клінічний перебіг і результати лікування, разом з тим інші встановили взаємозв'язок між RAS мутаціями та сприятливим прогнозом [2, 51]. Однак відмічено, що високі дози цитарабіну можуть зменшити частоту рецидивів у RAS-мутованих хворих на ГМЛ [41].

Мутації KIT. Ген *c-KIT* (CD117), як і ген *FLT3*, кодує рецепторну тирозинкіназу, яка разом з лігандом-фактором стовбурових клітин (*stem cell factor, SCT*), відіграє ключову роль у виживанні, проліферації та диференціюванні кровотворних клітин-попередників, а значить у механізмі розвитку лейкемії [10]. Висока експресія *c-KIT* є частою знахідкою при ГМЛ, а у випадках з геномними порушеннями у *CBF* генах зустрічається приблизно в 30 % випадків. Активізація мутацій *c-KIT* ідентифікують у 20–45 % хворих на ГМЛ з $inv(16)$ і у 12,8–46,8 % на ГМЛ з $t(8;21)$, але нерідко виявляють і при інших варіантах захворювання [8]. У дітей мутації в гені *KIT* спостерігають у близько 5 %. Мутації в гені *c-KIT*, як правило, асоціюються з високим ризиком рецидиву та зниженням загальної виживаності, особливо це стосується *KIT-D816* мутації при $t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1$ -позитивних ГМЛ [55]. Взагалі рецептор *c-KIT* є потенційною терапевтичною мішенню при ГМЛ. Він експресується на понад 10 % бластів у 64 % хворих на ГМЛ *de novo* та в 95 % рецидивів ГМЛ [1]. Крім того, відомо, що навіть зрілі клітини у 63–85 % хворих на ГМЛ виявляються *KIT*-позитивними [11].

Найчастіше експресію *c-KIT* спостерігають в клітинах хворих на ГМЛ, які належать до M0, M1 і M2 варіантів. Для M5 і M7 експресія *c-KIT* менш характерна. Доведено, що серед пацієнтів, в пухлинних клітинах яких відмічається експресія *c-KIT*, спостерігається вищий рівень смертності [54].

Нами у дослідженнях, проведених у відділенні захворювань системи крові та в лабораторії онкогематології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», виявлено експресію *c-KIT* на бластних клітинах периферичної крові у 83,3 % первинних хворих на ГМЛ ($n = 39$). Серед них M2 варіант захворювання за ФАБ-класифікацією спостерігався у 62 % хворих, M4 – у 27 % та M5 – у 8 %. Перебіг захворювання у них відрізнявся гіперлейкоцитозом ($P < 0,05$) і первинною резистентністю до стандартної хіміотерапії ($P < 0,01$). У жодного хворого з експресією *c-KIT* не досягнуто дворічної виживаності навіть при застосуванні агресивних схем хіміотерапії, у 84 % хворих констатовано смерть протягом першого року від моменту встановлення діагнозу. Єдиним ефективним методом лікування ГМЛ з експресією *c-KIT* та *FLT3* нині вважають аллогенну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) [5, 31].

JAK2 мутації. JAK2 належить до родини з чотирьох JAK (*Janus kinase*, отримали назву завдяки наявності в одній молекулі двох кіназних доменів): *Janus kinases 1, 2, 3* та *tyrosine kinase 2*. JAK2 є нерепторною тирозинкіназою, яка фосфорилує STAT-фактори, асоційовані з рецепторами цитокінів. Ці рецептори неактивні, поки не агрегують під дією цитокінів. Активізовані JAK фосфорилують тирозини у цитоплазматичній частині рецепторів [34]. До цих фосфотирозинів приєднуються молекули білків STAT (*signal transducers and activators of transcription*), які димеризуються та проникають у ядро, в якому й індукують транскрипцію генів. JAK2 мутації V617F індукують активізацію шляхів передачі сигналу JAK2-STAT5, що значно змінює проліферацію і самооновлення гемопоетичних клітин-попередників [37]. Хоча JAK2 V617F мутації є загальною генетичною подією для всіх мієлопроліферативних захворювань [6], іноді вони зустрічаються і при ГМЛ *de novo* ($< 1-2\%$), що означає дуже несприятливий прогноз [36].

PTPN 11 мутації. SHP-2 (цитозольний SH2-домен, що утримує протеїн-тирозин-фосфатази та бере участь у передачі сигналу від цитокінів) кодується геном PTPN11, який є нерецепторною тирозинфосфатазою та розташований на хромосомі 12q24 [56]. PTPN11 мутація при ГМЛ зустрічається лише в 4–5 % випадків [28, 38, 57]. Н. А. Ноу та співавт. виявили таку мутацію у 272 первинних хворих на ГМЛ з М4/М5 варіантами за ФАБ-класифікацією, нормальним каріотипом та NPM1 мутацією [28]. М. L. Loh і М. Tartaglia встановили, що мутація PTPN11 не мала прогностичного значення для дітей, хворих на ГМЛ [38, 57], але її наявність у дорослих хворих, особливо без NPM1 мутації, є несприятливим прогностичним чинником [28].

Клас мутацій II, що порушують диференціювання гемопоетичних клітин

СЕВРА мутації. СЕВРА мутації (С/ЕВРА, родина ССААТ/enhancer binding protein) пригнічують транскрипцію за рахунок зв'язування комплексу СBF (core binding factor), що призводить до блокування утворення білків у рибосомах [22], і відіграють ключову роль у порушенні диференціювання гранулоцитів [13]. СЕВРА мутації спостерігають у 7–18 % хворих на ГМЛ [45]. Вони беруть участь в утворенні комплексу з трьох транскрипційних факторів (СЕВРА, AML1(RUNX1) і СBFВ), в результаті чого активізується промотор гена макрофагально-гранулоцитарного колонієутворювального фактора (MG-CSF) [13]. При цьому всі мутації генів, що кодують білки даного комплексу, навіть за відсутності встановлених цитогенетичних аномалій призводять до формування лейкемічного фенотипу, тобто до порушення диференціювання та безконтрольної проліферації. Однак, відповідно до ВОЗ-класифікації 2008 р., виявлення мутацій у гені СЕВРА (біалельні, подвійні), дозволяє віднести хворих на ГМЛ до прогностично сприятливої групи навіть в умовах проведення стандартної поліхіміотерапії [4, 17, 45]. Деякі дослідники вважають, що сприятливий вплив СЕВРА мутації можливий тільки за відсутності FLT3 або інших цитогенетичних аномалій [49].

Ген СЕВРА розташований у локусі 19q13. Мутації у гені підрозділяються на N- та С-термінальні – залежно від кінця домену, в якому виникла мутація [49]. Найчастіше СЕВРА мутації спостерігаються у хворих з М2 варіантом ГМЛ за ФАБ-класифікацією та асоціюються з CD7, CD15, CD34 і HLA-DR фенотипами лейкемічних клітин [44]. У процесі еволюції ГМЛ мутація СЕВРА досить стабільна і тому може бути потенційним маркером моніторингування мінімальної резидуальної хвороби. Той факт, що СЕВРА мутації не виявляють у жодного хворого на ГМЛ у стані ремісії, а при рецидиві вони знову спостерігаються, дає підстави не вважати їх головними у прогресуванні ГМЛ [59].

MLL-PTD мутації. MLL (myeloid/lymphoid = mixed lineage leukemia, 11q23) – ген, що кодує ДНК-зв'язуючий білок, який регулює генну експресію при гемопоезі. MLL є ключовим білком модулювання хроматину, який входить до комплексу транскрипції багатьох генів. Тип аберації в гені MLL, при якому відбувається копіювання невеликої кодуючої частини в межах екзонів 5–11/12, отримав назву «часткова тандемна дуплікація» (partial tandem duplication – PTD) [12, 61]. MLL/PTD аберацію виявляють приблизно у 5–12 % хворих на ГМЛ з нормальним каріотипом і у близько 54 % хворих на ГМЛ з трисомією 11 [48] і пов'язують з несприятливим прогнозом [53]. Механізм, через який MLL-PTD спричинює формування лейкемічного фенотипу, не з'ясовано, але не виключено, що в ньому беруть участь поки невідомі епігенетичні мутації [61]. У хворих з MLL-PTD найчастіше спостерігають М2-варіант ГМЛ за ФАБ-класифікацією (рідше М4/М5), нетривалу ремісію, незадовільну загальну виживаність. Однак доведено, що проведення у таких хворих більш інтенсивної консолідуючої терапії або ТГСК в період першої повної ремісії нівелює несприятливий прогноз мутації MLL-PTD [62].

AML1/RUNX1 мутації. Ген AML1/RUNX1 включає 10 екзонів (екзони 1–6, 7A, 7B, 7C та 8) [30], належить до родини еволюційно консервативних транскрипційних факторів, що має у своєму складі ДНК-зв'язуючий домен runt та є одним з найбільш нерегульованих генів при лейкемії [21, 42]. RUNX1 бере участь у

різноманітних хромосомних перебудовах, таких як $t(3;21)$, $t(5;21)$, $t(17;21)$ та $t(12;21)$ тощо, і тому відомий в лейкоцитології як найчастіша мішень хромосомних пошкоджень, що втягує до цих транслокацій понад 30 генів-партнерів. Частота виявлення *RUNX1* мутації при ГМЛ варіює від 2,9 до 46 % залежно від регіону проживання населення і використовуваних методів. Крім того, *RUNX1* мутації тісно корелюють з віком хворого, підтипами ГМЛ M0/M1 за ФАБ-класифікацією та конкретними цитогенетичними аномаліями, переважно трисоміями +8, +13, +21. У жодного хворого з $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(15;17)$ або з 11q23 транслокацією не було виявлено *RUNX1* мутацій [55]. У понад половини хворих з *RUNX1* спостерігали одночасно інші генні мутації, найчастіше (83,9 %) – мутації класу I (*FLT3*, *NRAS*), в результаті чого гіперактивізуються рецептори тирозинкіназних (RTK)-*RAS* сигнальних шляхів [43]. Це збігається з моделлю виникнення та розвитку лейкемії [24]. Крім того, *RUNX1* мутації виключають мутації *CEBPA* та *NPM1*, але тісно пов'язані з *MLL-PTD* і є незалежним фактором ризику розвитку рецидиву при ГМЛ *de novo* [55].

Інші мутації

NPM1 мутації – мутації в гені нуклеофосміну, розташованого на хромосомі 5q35, який кодує ядерний фосфопротейн з численними функціями. *NPM1* мутація у хворих на ГМЛ була вперше виявлена доктором В. Falini, який в деяких лейкемічних клітинах спостерігав цитоплазматичну локалізацію аберантного білка *NPM1*, що зазвичай розташований в ядрах клітин, які не діляться [19]. Мутації *NPM1* є найбільш поширеними генетичними абераціями при ГМЛ у дорослих, завжди пов'язані з нормальним каріотипом і *FLT3-ITD*, зустрічаються приблизно у 30 % хворих на ГМЛ та у близько 60 % хворих на ГМЛ з нормальним каріотипом, найчастіше серед осіб похилого віку [17, 19, 20, 60]. *NPM1* мутації, як правило, передбачають сприятливий прогноз, особливо у разі відсутності *FLT3-ITD* [19]. У дітей *NPM1*-мутації зустрічаються набагато рідше (близько у 10 % усіх хворих на ГМЛ та приблизно у 25 % хворих на ГМЛ і нормальним каріотипом) і їх також пов'язують з неагресивним перебігом захворювання [58]. Виявлення *NPM1* і *FLT3-ITD* мутацій у хворих на ГМЛ дозволяє розподілити хворих на три прогностичні групи: *NPM1+ / FLT3-ITD-* – сприятливий прогноз; *NPM1+ / FLT3-ITD+* або *NPM1-FLT3-ITD-* – проміжний прогноз; *NPM1- / FLT3-ITD+* – несприятливий прогноз [27]. Дослідження *NPM1* в динаміці показало, що мутація зникає при повній клініко-гематологічній ремісії, але у разі розвитку рецидиву з'являється знову [14]. Ця особливість *NPM1* дозволяє вважати її ідеальним маркером для моніторингу мінімальної резидуальної хвороби, тобто мутант *NPM1* відображає статус захворювання, передбачає можливий рецидив та відіграє прогностичну роль перебігу ГМЛ [35].

WT1 мутації. Ген *WT1* (Wilm's tumor suppressor gene) є класичним прикладом гена-супресора в розвитку нейробластоми у дітей (пухлина Вільмса) [26]. Він кодує фактор транскрипції, фізіологічний для гемопоетичних стовбурових клітин і бере участь у регуляції клітинної проліферації й диференціюванні [3, 18]. *WT1* надлишково експресується як при ГМЛ, так і при інших злоякісних захворюваннях, тобто його розглядають як онкоген [9]. Але існує й парадоксальність функціонування *WT1* у клітинах гемопоетичного ряду, яка полягає в тому, що він може діяти і як онкоген, і як протионкоген. У деяких модельних системах продукт гена репресує транскрипцію, інгібує проліферацію клітин і бере участь в апоптозі.

Мутації у *WT1* гені відбуваються в 7–13 % випадків ГМЛ в екзонах 7 і 9 [47]. Роль мутанта *WT1* у розвитку лейкемії остаточно не з'ясована. *WT1* мутації спостерігаються з однаковою частотою і при ГМЛ з нормальним каріотипом, і при ГМЛ з цитогенетичними аномаліями. Найтісніше *WT1* мутації пов'язані з $t(7, 11)(p15; 15)$, *FLT3-ITD* [50]. *WT1* мутації не рекомендують використовувати як прогностичний чинник при ГМЛ [47, 50], хоча деякі дослідники мають іншу думку [52].

Як було зазначено, молекулярно-генетичні маркери можна використовувати для ризик-адаптованого та персоналізованого лікування [31], що значно знижує імовірність розвитку рецидиву ГМЛ і зменшує кількість небажаних побічних

ефектів. Ураховуючи гетерогенність ГМЛ, особливо у проміжній цитогенетичній групі ризику, на фоні поглиблення розуміння молекулярно-генетичних чинників у виникненні та розвитку лейкемії, проводиться переоцінка значущості ТГСК у різних прогностичних групах. Так, доведено, що ТГСК у першій або другій ремісії є найоптимальнішим методом лікування при виявленні мутацій FLT3, c-KIT, RUNX1 [5, 23]. Разом з тим за наявності у хворих на ГМЛ мутації NPM1 без FLT3/ITD або C/EBPa проводити ТГСК недоцільно, тому що у таких хворих відмічено дуже добру відповідь на хіміотерапію [25].

Нині особливе значення має розвиток таргетної терапії, яка дозволяє проводити корекцію існуючих порушень на генетичному та біохімічному рівнях. Найбільш яскравими та відомими прикладами лікарських засобів, багато років використовуваних у гематологічній практиці як таргетна терапія, є трансретіноева кислота (АТРА) й іматиніба мезилат (Глівек). Ці препарати стали революційними в лікуванні гострої промієлоцитарної лейкемії (ГПЛ) та хронічної мієлоїдній лейкемії (ХМЛ). Тому зрозуміло, що знання про молекулярно-біологічні аномалії необхідні не тільки для прогнозування перебігу ГМЛ, а й для розробки нових лікарських засобів, що діють на конкретні мутаційні мішені, і, як очікують, значно змінять клінічний перебіг та результативність лікування ГМЛ.

Список літератури

1. *Advani A. S.* C-kit as a target in the treatment of acute myelogenous leukemia // *Curr. Hematol. Rep.* – 2005. – Vol. 4, N 1. – P. 51–58.
2. *Bacher U., Haferlach C., Kern W.* et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters an analysis of 3082 patients // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, N 5. – P. 2527–2537.
3. *Baird P. N., Simmons P. J.* Expression of the Wilms' tumor gene (WT1) in normal hemopoiesis // *Exp. Hematol.* – 1997. – Vol. 25. – P. 312–320.
4. *Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S., Erpelinck C., Meijer J.* et al. Biallelic mutations in the CEBPA gene and low CEBPA expression levels as prognostic markers in intermediate-risk AML // *Hematol. J.* – 2003. – N 4. – P. 31–40.
5. *Basara N.* Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23. – P. 635–640.
6. *Baxter E. J., Scott L. M., Campbell P. J.* et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1054–1061.
7. *Baylin S. B., Ohm J. E.* Epigenetic gene silencing in cancer – a mechanism for early oncogenic pathway addiction? // *Nat. Rev. Cancer.* – 2006. – N 6. – P. 107–116.
8. *Beghini A., Peterlongo P., Ripamonti C. B.* et al. C-kit mutations in core binding factor leukemias // *Blood.* – 2000. – Vol. 95. – P. 726–727.
9. *Bergmann L., Miething C., Maurer U.* et al. High levels of Wilms' tumor gene (wt1) mRNA in acute myeloid leukemias are associated with a worse long-term outcome // *Blood.* – 1997. – Vol. 90. – P. 1217–1225.
10. *Blume-Jensen P., Hunter T.* Oncogenic kinase signalling // *Nature.* – 2001. – Vol. 411. – P. 355–365.
11. *Boissel N., Care R. S., Valk P. J. M.* et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) // *Leukemia.* – 2006. – Vol. 20. – P. 965–970.
12. *Caligiuri M. A., Schichman S. A., Strout M. P.* et al. Molecular rearrangement of the ALL-1 gene in acute myeloid leukemia without cytogenetic evidence of 11q23 chromosomal translocations // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 370–373.
13. *Cammenga J., Mulloy J. C., Berguido F. J.* et al. Induction of C/EBPalpha activity alters gene expression and differentiation of human CD34+ cells // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 2206–2214.
14. *Carbuccia N., Trouplin V., Raynaud S.* et al. Mutual exclusion of ASXL1 and NPM1 mutations in a series of acute myeloid leukemias // *Leukemia.* – 2010. – Vol. 24. – P. 469–473.
15. *Döhner H., Estey E. H., Amadori S.* et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 453–474.

16. *Downward J.* Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – N 3. – P. 11–22.
17. *Dufour A., Schneider F., Metzeler K.* et al. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 570–577.
18. *Ellisen L. W., Carlesso N., Cheng T.* et al. The Wilms tumor suppressor WT1 directs stage-specific quiescence and differentiation of human hematopoietic progenitor cells // *Embo. J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1897–1909.
19. *Falini B., Mecucci C., Tiacci E.* et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 254–266.
20. *Falini B., Mecucci C., Saglio G.* et al. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – P. 1109–1120.
21. *Friedman A. D.* Cell cycle and developmental control of hematopoiesis by Runx1 // *J. Cell. Physiol.* – 2009. – Vol. 219. – P. 520–524.
22. *Friedman A. D., McKnight S. L.* Identification of two polypeptide segments of CCAAT/enhancer-binding protein required for transcriptional activation of the serum albumin gene // *Genes Dev.* – 1990. – N 4. – P. 1416–1426.
23. *Gale R. E., Hills R., Kottaridis P. D.* et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 3658–3665.
24. *Gilliland D. G.* Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy // *Semin. Hematol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 6–11.
25. *Green C. L., Evans C. M., Hills R. K.* et al. The prognostic significance of IDH1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia is dependent on FLT3/ITD status // *Blood.* – 2010. – Vol. 116. – P. 2779–2782.
26. *Haber D. A., Buckler A. J., Glaser T.* et al. An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms' tumor // *Cell.* – 1990. – N 61. – P. 1257–1269.
27. *How J., Sykes J., Minden V. D.* et al. The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutations in patients with relapsed acute myeloid leukemia and intermediate-risk cytogenetics // *Blood.* – 2013. – Vol. 98. – P. 2013–2019.
28. *Hou H. A., Kuo Y. Y., Liu C. Y.* et al. Characterization of acute myeloid leukemia with PTPN11 mutation: the mutation is closely associated with NPM1 mutation but inversely related to FLT3/ITD // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1075–1078.
29. *Hou H. A., Kuo Y. Y., Liu C. Y.* et al. Reply to 'Heterogeneity within AML with CEBPA mutations; only CEBPA double mutations, but not single CEBPA mutations are associated with favorable prognosis' // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 101. – P. 738–740.
30. *Ito Y.* RUNX genes in development and cancer: regulation of viral gene expression and the discovery of RUNX family genes // *Adv. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 99. – P. 33–76.
31. *Kindler T., Breitenbuecher F., Marx A.* et al. Efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – P. 3644–3654.
32. *Kiyoi H., Towatari M., Yokota S.* et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product // *Leukemia.* – 1998. – Vol. 12. – P. 1333–1337.
33. *Kiyoi H., Naoe T., Nakano Y.* et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia // *Blood.* – 1999. – Vol. 93. – P. 3074–3080.
34. *Kralovics R., Passamonti F., Buser A. S.* et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1779–1790.
35. *Krönke J., Bullinger L., Schön C.* et al. Monitoring of Minimal Residual Disease in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Study From the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2709–2716.
36. *Lee J. W., Kim Y. G., Soung Y. H.* et al. The JAK2 V617F mutation in de novo acute myelogenous leukemias // *Oncogene.* – 2006. – Vol. 25. – P. 1434–1436.
37. *Liu R. Y., Fan C., Garcia R.* et al. Constitutive activation of the JAK2/STAT5 signal transduction pathway correlates with growth factor independence of megakaryocytic leukemic cell lines // *Blood.* – 1999. – Vol. 93. – P. 2369–2379.
38. *Loh M. L., Vattikuti S., Schubert S.* et al. PTPN11 mutations in pediatric patients with acute myeloid leukemia: results from the Children's Cancer Group // *Leukemia.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1831–1834.
39. *Mardis E. R., Ding L., Fulton B.* et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1058–1066.

40. Nakao M., Yokota S., Iwai T. et al. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia // *Leukemia*. – 1996. – N 10. – P. 1911–1918.
41. Neubauer A., Maharry K., Thiede G. et al. Patients with acute myeloid leukemia and RAS mutations benefit most from postremission high-dose cytarabine: a Cancer and Leukemia Group B study // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4603–4609.
42. Niebuhr B., Fischer M., Tager M. et al. Gatekeeper function of the RUNX1 transcription factor in acute leukemia // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2008. – Vol. 40. – P. 211–218.
43. Niimi H., Harada H., Harada Y. et al. Hyperactivation of the RAS signaling pathway in myelodysplastic syndrome with AML1/RUNX1 point mutations // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20. – P. 635–644.
44. Pabst T., Mueller B., Harakawa N. et al. AML1-ETO downregulates the granulocytic differentiation factor C/EBPalpha in t(8;21) myeloid leukemia // *Nat. Med.* – 2001. – N 7. – P. 444–451.
45. Pabst T., Eyholzer M., Fos J. et al. Heterogeneity within AML with CEBPA mutations; only CEBPA double mutations, but not single CEBPA mutations are associated with favourable prognosis // *Br. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 100. – P. 1343–1346.
46. Palmisano M., Grafone T., Ottaviani E. et al. NPM1 mutations are more stable than FLT3 mutations during the course of disease in patients with acute myeloid leukemia // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92. – P. 1268–1269.
47. Paschka P., Marcucci G., Ruppert A. et al. Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4595–4602.
48. Rege-Cambrin G., Giugliano E., Michaux L. et al. Trisomy 11 in myeloid malignancies is associated with internal tandem duplication of both MLL and FLT3 genes // *Haematologica*. – 2005. – Vol. 90. – P. 262–264.
49. Renneville A., Boissel N., Naguib D. et al. The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – P. 5090–5093.
50. Renneville A., Boissel N., Nibourel O. et al. Wilms tumor 1 gene mutations are associated with a higher risk of recurrence in young adults with acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – P. 3719–3727.
51. Ritter M., Kim T. D., Lisske P. et al. Prognostic significance of N-RAS and K-RAS mutations in 232 patients with acute myeloid leukemia // *Haematologica*. – 2004. – Vol. 89. – P. 1397–1399.
52. Santamaria C. M., Chillón M. C., Fernández C. et al. Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – P. 148–152.
53. Schnittger S., Kinkel U., Schoch C. et al. Screening for MLL tandem duplication in 387 unselected patients with AML identify a prognostically unfavorable subset of AML // *Leukemia*. – 2000. – Vol. 14. – P. 796–804.
54. Schnittger S., Kohl T. M., Haferlach T. et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 1791–1799.
55. Schnittger S., Dicker F., Kern W. et al. RUNX1 mutations are frequent in de novo AML with non-complex karyotype and confer an unfavorable prognosis // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – P. 2348–2357.
56. Tartaglia M., Niemeyer C. M., Fragale A. et al. SHP-2 and myeloid malignancies // *Curr. Opin. Hematol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 44–50.
57. Tartaglia M., Niemeyer C. M., Fragale A. et al. Somatic PTPN11 mutations in childhood acute myeloid leukaemia // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129. – P. 333–339.
58. Thiede C., Coch S., Creutzig E. et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML) // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 4011–4020.
59. Tiesmeier J., Czwalińska A., Müller-Tidow C. et al. Evidence for allelic evolution of C/EBPalpha mutations in acute myeloid leukaemia // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 123. – P. 413–419.
60. Verhaak R. G., Goudswaard C. S., van Putten W. et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P. 3747–3754.
61. Whitman S. P., Liu S., Vukosavljevic T. et al. The MLL partial tandem duplication: evidence for recessive gain-of-function in acute myeloid leukemia identifies a novel patient subgroup for molecular-targeted therapy // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P. 345–352.
62. Whitman S. P., Ruppert A. S., Marcucci G. et al. Long-term disease-free survivors with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and MLL partial tandem duplication: a Cancer and Leukemia Group B study // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – P. 5164–5167.

63. Whitman S. P., Ruppert A. S., Radmacher M. D. et al. FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 1552–1559.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ПРИ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Н. В. Горяинова (Киев)

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественное заболевание системы крови, которое отличается значительной вариабельностью патогенеза, клинических проявлений и результативностью лечения. В последние годы у больных ОМЛ выявлен спектр онкогенных мутаций, являющихся преимущественно точечными мутациями и дупликациями малых генных фрагментов. В настоящее время эти мутации стали важным фактором прогноза течения заболевания и их используют для определения стратегии терапии. Выявленные молекулярно-генетические изменения, такие как NPM1, СЕВРА, с-KIT, AML1/RUNX1, WT1, FLT3 и др., кроме традиционных факторов прогноза, можно использовать в клинической практике для риск-адаптированного лечения, что не только улучшает прогноз ОМЛ, но и значительно снижает токсичность химиотерапии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, генетические мутации, прогностические факторы, риск-адаптированное лечение.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF GENETIC MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

N. V. Goryainova (Kiev, Ukraine)

SI «Institute of Hematology and Blood Transfusion NAMS of Ukraine»

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematologic malignancy with great variability in the pathogenesis, clinical features and treatment outcomes. Advances in molecular research have greatly improved our understanding of the leukemogenesis in AML. In addition to the conventional risk factors molecular genetic alterations, such as mutations of NPM1, СЕВРА, с-KIT, AML1/RUNX1, WT1, FLT3 and others, are also important prognostic factors in AML patients. Risk-adapted treatment may not only improve the prognosis, but also reduce the toxicity from the chemotherapy in patients with AML.

Key words: acute myeloid leukemia, genetic mutations, prognostic factors, risk-adapted treatment.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 612.015.1–324:15

Надійшла 09.07.2014

А. І. ГОЖЕНКО¹, С. Г. КОТЮЖИНСЬКА², Л. А. КОВАЛЕВСЬКА² (Одеса)

ПРЕДИКТОРИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ: НОВІ ДОСЯГНЕННЯ

¹Український НДІ медицини транспорту; ²Одеський національний медичний університет
<7173891@gmail.com>

У статті розглянуто відомі предиктори атеросклерозу ендотеліального походження, які є діагностичним критерієм виявлення ранніх стадій атеросклеротичного процесу, дозволяють запобігти розвитку цієї патології та служать для моніторингу ефек-

тивності проведеної терапії. Авторами проаналізовано можливість використання гепарину як маркера раннього розвитку атеросклеротичного процесу в організмі, враховуючи те, що пригнічення активності ліпопротеїнази, зумовлене гіпогепаринемією, яка виникає в результаті виснаження лаброцитів (тучних клітин) внаслідок дисфункції ендотелію, призводить до порушень ліпідотранспортної системи у вигляді стійкої гіперліпідемії з явищами дисліпідемії.

Ключові слова: предиктори атеросклерозу, ендотеліальна дисфункція, гепарин, лаброцити (тучні клітини).

Багато «хвороб цивілізації», таких як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 2 (ЦД 2), псоріаз, подагра тощо, а також такі стани, як гіперліпідемія, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіперкортизолемія, гіперурикемія, мікроальбумінурія, дисліпідемія, розвиваються на основі атеросклерозу [26].

Протягом останніх 100 років запропоновано понад 20 теорій розвитку атеросклерозу [1, 4, 13, 23]. Дотепер жодна з них не є загально визнаною і повністю виправданою на практиці. Протягом останніх 20–30 років захворюваність на атеросклероз збільшується у всьому світі [4], а також зростає смертність від його ускладнень, яка становить близько 75–85 % у структурі загальної смертності [1]. Проблема клінічного вирішення даного патологічного процесу є соціально значуща, і це завдання не тільки медичної науки, а й інших дисциплін.

Відповідно до сучасних даних, в патогенезі атеросклерозу бере участь кілька груп факторів: дисліпідемія, дисфункція ендотелію, окислювальний стрес, порушення коагуляційної системи, процеси запалення, мікроальбумінурія, протеїнурія, порушення вуглеводного обміну [1, 12, 13]. Незважаючи на досягнуті успіхи, залишається невирішеним питання ранньої діагностики атеросклеротичних порушень, що сприяло б виявленню ранніх стадій хвороби і запобіганню її переходу із стадії субклінічної в субкритичну.

На думку ряду дослідників, чинником, що ініціює формування атеросклеротичної бляшки, є пошкодження ендотелію [2, 9, 11]. Під пошкодженням ендотелію розуміють його дисфункцію, яка проявляється у підвищенні проникності й адгезивності, а також збільшенні секреції прокоагулянтних і судинозвужувальних факторів.

Ендотелій судин при фізіологічних умовах продукує фактори, безперервно пов'язані з гомеостазом, фібринолізом, порушенням судинного тонуусу і проникністю судин, синтезом факторів росту тощо. Однією з речовин, яка синтезується і накопичується в клітинах ендотелію, є фактор Віллебранда (ф. VIII). У разі пошкодження клітин ендотелію звільнення ф. VIII збільшується, що дає підставу використовувати його як індикатор порушення ендотеліальної і ендокардіальної дисфункції [15].

Прояви дисфункції ендотелію пов'язують із недовіком продукування або ступенем біодоступності оксиду азоту (NO) в стінці артерій [21, 23]. При атеросклерозі порушується баланс між гуморальними чинниками, що роблять потенційною захисну дію (NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації, простагландин I), і факторами, що ушкоджують стінку судини (ендотелін-1, тромбоксан A₂, супероксид-аніон). Основну захисну роль в інтактному ендотелії відіграє NO, який забезпечує вазодилатацію, гальмування експресії молекул адгезії, а також агрегації тромбоцитів, антипроліферативну, антиапоптотичну і антитромботичну дію [1, 9]. Слід зазначити, що в інтактному ендотелії основним фізіологічним стимулом до вивільнення NO є тиск потоку крові на стінку судини – так зване напруження зрушення (shear stress).

При гіпоксичних станах, що виникають у разі ендотеліальної дисфункції, відбувається активізація ангиогенезу за рахунок активізації фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) [26, 36]. ФРЕС – специфічний гепаринзв'язуючий білок, який, взаємодіючи з двома близькими за будовою мембранними тирозинкіназними рецепторами (рецептори ФРЕС-1 і ФРЕС-2), активізує їх і запускає сигнальний каскад процесів, що стимулюють ріст та проліферацію клітин ендотелію [4]. ФРЕС

ініціює каскад біохімічних подій, в результаті чого відбувається порушення цілісності оболонки судин, що спричинює міграцію ендотеліальних клітин назовні. Інгібування або зниження активності ФРЕС індукує апоптоз ендотеліальних клітин, що робить певний внесок у розвиток і прогресування атеросклерозу.

Нині з'явилися дані, що свідчать про роль імунного запалення в атерогенезі [1]. В експериментальних дослідженнях виявлено множинні регуляторні ефекти прозапальних цитокінів у вогнищі атеросклеротичного ураження, які специфічно пов'язані з патогенезом атеросклерозу. При цьому до запального процесу долучаються кілька типів імунокомпетентних клітин: моноцити, Т- і В-лімфоцити, лаброцити (тучні клітини), однак головну роль відіграють клітини крові – моноцити/макрофаги, які продукують медіатори міжклітинної взаємодії – цитокіни. Найбільше значення при атеросклерозі мають інтерлейкіни (ІЛ) 1 і 6 [19, 30, 32].

Так, ІЛ-6 має значення в розвитку атеросклеротичного процесу як прозапальний, гепатоцитаktivуючий фактор, що продукується моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, фібробластами і клітинами ендотелію. Біологічні ефекти ІЛ-6 подібні до таких ІЛ-1 і фактора некрозу пухлин- α (ФНР- α) [32].

Останнім часом з'явилися дані, що С-реактивний білок (СРБ) також має самостійне патогенетичне значення в процесах атерогенезу і атеротромбозу [19, 29]. Зв'язуючись з модифікованими ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), він накопичується в місцях атеросклеротичного ураження артерій і може активувати систему комплементу, збільшувати активність Т- і В-лімфоцитів, стимулювати макрофаги і вироблення тканинного фактора моноцитами, збільшувати утворення вільних радикалів макрофагами і пінистими клітинами, викликати експресію молекул адгезії клітинами ендотелію, стимулювати продукування моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1) [21]. MCP-1 продукується багатьма типами клітин, включаючи мононуклеарні, лаброцити, Т-клітини, остео-, фібробласти, ендотеліальні клітини, клітини кісткового мозку, астроцити, епітеліальні клітини. Синтез MCP-1 індукується ІЛ-1 β , ФНР- α , ІЛ-6, ІЛ-4, γ -ІНФ [28].

Ще одним з показників, який можна використовувати для ранньої діагностики серцево-судинних захворювань і якій відображає подібність шляхів формування міокардіального фіброзу та нефросклерозу, є протеїнурія [39]. В ряді великих закордонних нефрологічних центрів (The GISEN Group) обґрунтовується теорія так званої нефротоксичної дії протеїнурії. Ця концепція передбачає вплив компонентів білкового ультрафільтрату – альбуміну, трансферину, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, компонентів комплементу – на епітеліоцити проксимальних каналців, що змінюють свій фенотип і здатні експресувати основні профіброгенні хемокіни, MCP-1, ендотелін-1 [26, 37]. Аналогічні властивості мають й інші клітини, зокрема мезангіоцити. Одночасно спостерігається активізація резидентних макрофагів з втягненням нових клітин цього ряду, а також фібробластів. Таку саму подібність мають дезадаптивні зміни судинної стінки, що визначають ризик багатьох серцево-судинних ускладнень, значно підвищуються завдяки прискоренню процесів атерогенезу.

Згідно з нашими уявленнями, одним з ранніх предикторів розвитку атерогенезу може бути рівень гепарину в крові. Давно відомо, що лаброцити як джерело ендогенного гепарину в нормі захищають стінку артерій від атеросклерозу, а у разі втрати цієї здатності прискорюються атеросклеротичні зміни [10]. Дійсно, в ліпідних смужках і атеромах було виявлено значне зменшення кількості лаброцитів. Результати цих досліджень свідчать не про зменшення популяції саме клітин в зонах атеросклеротичного ураження, а про збільшення або збереження їх кількості на рівні незміненої інтими [5, 27, 34]. Збільшення кількості лаброцитів в ранніх ліпідних плямах супроводжується зростанням популяції лімфоцитів і моноцитів, а також збільшенням дегранульованих форм лаброцитів, що свідчить про появу ознак імунного запалення вже на цій стадії атеросклеротичного процесу.

За результатами досліджень ряду авторів, стимуляція дегрануляції лаброцитів щурів при наявності ЛПНЩ супроводжується посиленням їх модифікації з подальшим масивним їх поглинанням макрофагами [27, 359]. При цьому апо-В-100

ЛПНЩ зв'язується з гепарином, після чого його руйнують нейтральні протеази (хімаза і карбоксипептидаза-А), а ЛПНЩ, які залишилися, фіксуються на поверхні гранул лаброцитів [28]. Частиці гранул лаброцитів навантажені ЛПНЩ, фагоцитуються макрофагами з подальшим накопиченням естерифікованого холестерину і утворенням пінистих клітин в субендотеліальному шарі інтими артерій [5, 6, 27]. Гепарин лаброцитів утворює великі нерозчинні комплекси з ЛПНЩ, які також поглинаються макрофагами шляхом рецепторно-опосередкованого фагоцитозу з накопиченням холестерину [10, 14, 31].

Крім того, лаброцити можуть мати протилежний вплив на модифікацію ЛПНЩ. Так, лаброцити роблять ЛПНЩ стійкими до окислення за участю іонів Cu_2^+ за таким механізмом: хімаза лаброцитів здійснює протеолітичну деградацію ЛПНЩ, що приводить до звільнення мідьмістних апо-В-100 пептидів від ЛПНЩ [27, 31, 35]. Це дозволяє вивільненим невеликим пептидам зв'язувати вільні іони міді з утворенням комплексних сполук, неактивних в окислювально-відновному відношенні. Крім того, гістамін, що виділяється активованими лаброцитами, зв'язує іони міді з хелами, тим самим запобігаючи окислення ЛПНЩ [11].

Головним чинником, що визначає антиатерогенні властивості гепарину, є поліаніонний характер молекули, тобто велика кількість негативно заряджених груп [3, 31]. Виділяючись з активованих лаброцитів в навколишнє середовище, гепарин практично відразу утворює комплекси з протеазами (хімаза, триптаза), з якими був пов'язаний у гранулах, утворюючи структури з високим негативним зарядом і великою молекулярною масою (до 750 кДа). Ці структури мають дуже велику спорідненість з ЛПНЩ, а також з іншими основними молекулами.

За даними Б. А. Умарової, при стресорних впливах на організм важливу роль у стимуляції секреції гепарину лаброцитами відіграють тромбін, катехоламіни і адренкортикотропний гормон, які з'являються в кровотоку. Встановлено, що дія адренкортикотропного гормону на секрецію гепарину лаброцитами не є опосередкованою через стимуляцію продукування глюкокортикоїдів клітинами кори надниркових залоз [25].

Слід зазначити, що дані літератури, присвячені вивченню впливу основного стресогенного компонента сучасного соціального середовища – інформаційного навантаження на стан популяції лаброцитів, показали, що порівняно з контролем у щурів, які зазнавали впливу інформаційного навантаження в харчовій ситуації, абсолютна кількість лаброцитів не змінювалася, тоді як індекс дегрануляції достовірно збільшувався [14]. Введення гепарину приводило до нормалізації абсолютної кількості лаброцитів і зниження індексу дегрануляції у тварин, які зазнавали впливу інформаційного навантаження, що дозволяє констатувати антистресовий ефект гепарину, зокрема захист від виснаження медіаторного пулу лаброцитів [14, 25].

Таким чином, активізовані лаброцити, виділяючи велику кількість медіаторів, зокрема гепарин, спричинюють окислення ЛПНЩ і утворення колагену і можуть мати важливе значення у розвитку атеросклерозу.

Ендотеліальна дисфункція, яка може бути викликана будь-яким патогенним фактором, супроводжується розвитком тканинної гіпоксії, в результаті чого активізуються лаброцити і підвищується рівень гепарину. Відомо, що гепарин активізує ліпопротеїніпазу (ЛПЛ), яка, розщеплюючи основні енергетично значущі ліпіди на жирні кислоти і гліцерин, дозволяє засвоювати їх тканинами [23, 40]. ЛПЛ локалізована на ендотелії судин, до яких «прикріплюється» протеоглікановими ланцюгами гепаринсульфату. ЛПЛ виявляють головним чином в жировій тканині і м'язах кістяка, в яких вона зв'язана з глюкозаміногліканами, локалізованими на люмінальній поверхні капілярного ендотелію. Фермент активізується білком апо-С-II та інгібується хлористим натрієм і протамінсульфатом. ЛПЛ більш активна в катаболізмі ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, ніж печінкова ЛПЛ, і гідроліз тригліцеридів відбувається в основному всередині капілярів жирової тканини, скелетних м'язів і міокарда [7, 41].

Як апобілок С-II, так і фосфоліпіди є кофакторами ЛПЛ [11]. Апо-С-II має специфічну ділянку локусв'язування фосфоліпідів, яким він приєднується до ліпопротеїнів. Таким чином, хіломікрони і ЛПДНЩ забезпечують фермент, що каталізує їх метаболізм, як субстратом, так і кофакторами.

При цьому ферментативна активність ЛПЛ може залежати від потреби тканин в жирних кислотах і активності самого ферменту – кількості його утворення ендотеліальними клітинами і його активності.

Проведене нами комплексне дослідження функціонального стану ліпідтранспортної системи у 424 хворих на атеросклероз показало, що при низькій концентрації гепарину в плазмі крові (від 4,92 МО/мл \pm 0,97 МО/мл до 5,14 МО/мл \pm 0,37 МО/мл порівняно з величиною здорових добровольців – 6,03 МО/мл \pm 0,54 МО/мл) знижуються кількісні та якісні показники роботи ЛПЛ. Так, високий коефіцієнт ефективності ліполізу (0,137 од. \pm 0,003 од. і 0,129 од. \pm 0,002 од. проти 0,034 од. \pm 0,001 од.) на фоні низької активності ЛПЛ (5,63 ммоль/(л · год) \pm 1,03 ммоль/(л · год) і 5,81 ммоль/(л · год) \pm 0,98 ммоль/(л · год) проти 9,16 ммоль/(л · год) \pm 0,54 ммоль/(л · год); $P \leq 0,05$) свідчив про дефіцит ферменту у хворих на атеросклероз і атеросклероз у поєднанні з гіпертонічною хворобою, що не дозволяло забезпечити адекватний гідроліз ліпопротеїнів. Низька ефективність ліполізу в осіб з атеросклерозом на фоні ЦД 2 при високій активності ЛПЛ була пов'язана як з якісною зміною субстрату для її дії, так і зі здатністю інсуліну пригнічувати активність ЛПЛ [8, 16, 33].

Встановлено, що атеросклеротичні зміни мали більш виражений характер у хворих з дисфункцією ендотелію (гіпертонічна хвороба – ГХ та ЦД 2) і залежала від функціонального стану системи лаброцитів – гепарин – ЛПЛ, а це призводило до розвитку стійкої гіперліпідемії з явищами дисліпідемії. Так, у хворих на атеросклероз у поєднанні з ГХ спостерігали зниження кількості ТГ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ при підвищеному рівні загального холестерину (ЗХС) і достовірному збільшенні ХС ЛПДНЩ. Разом з тим у пацієнтів з атеросклерозом на фоні ЦД 2 при виражених гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії відмічали зниження рівня ХС ЛПВЩ і достовірне підвищення ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ порівняно з контрольними величинами. Проатерогенний характер змін в ліпідотранспортній системі в обстежених пацієнтів підтверджували і показники коефіцієнта атерогенності в групах. Зазначені порушення утилізації жирних кислот, що супроводжуються збільшенням пулу насичених жирних кислот на фоні зниження рівня ω -3 поліненасичених жирних кислот, свідчили про патологічні зміни в ліпідотранспортній системі в цілому. Дисбаланс у вмісті насичених і поліненасичених жирних кислот з різким зменшенням титру ω -3 у пацієнтів без клінічних ознак атеросклерозу можна розцінювати як ранні ознаки формування атеросклеротичного процесу у цих хворих.

На наш погляд, при системному ураженні ендотеліальних клітин порушується безпосередньо механізм управління активністю ЛПЛ через гепарин. З одного боку, це можна пояснити тим, що більш активна корекція реологічних властивостей крові при ендотеліальній дисфункції, в свою чергу, зумовлює виснаження функціональних можливостей лаброцитів і як наслідок – зниження концентрації гепарину в крові. З другого боку, гіпогепаринемія може бути викликана безпосередньо загибеллю лаброцитів на фоні прогресуючої ендотеліальної дисфункції при атеросклерозі. Таким чином, виснаження пулу лаброцитів у пацієнтів з атеросклерозом призводить до гіпогепаринемії, що викликає порушення ліпідотранспортної системи атерогенного характеру із збільшенням рівня атерогенних класів ліпідів, а також гіперліпідемію з явищами дисліпідемії, а це спричинює розвиток атеросклерозу.

Нами відмічено відмінності і в реакції ліпідотранспортної системи у хворих на атеросклероз на різні функціональні навантаження, які моделювали надлишковим надходженням, споживанням і утилізацією жирів залежно від функціональної активності ЛПЛ. Виявлено, що одноразове харчове жирове навантаження при атеросклерозі призводить не тільки до постпрандіальної гіперліпемії, але посилює

прояви атерогенності ХС ЛПНЩ. Так, спостерігали зниження концентрації ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з атеросклерозом і атеросклерозом у поєднанні з ГХ (на 0,04 ммоль/л \pm 0,01 ммоль/л і 0,26 ммоль/л \pm 0,09 ммоль/л відповідно), але при цьому їх рівень був вищим від фонових величин. Відсутність підвищення рівня ХС ЛПВЩ вказувало на недостатній ліполіз ЛПДНЩ в обстежених, що відобразило порушення елімінації багатьох ТГ ліпопротеїнів у постпрандіальному періоді. Разом з тим динаміка ХС ЛПВЩ поглиблювала постпрандіальну дисліпідемію за рахунок зменшення адекватного їх утворення (на 0,07 ммоль/л \pm 0,02 ммоль/л і 0,31 ммоль/л \pm 0,09 ммоль/л відповідно) щодо контрольних даних [17].

При одноразовому вуглеводному навантаженні у хворих всіх груп виявлено розвиток гіпертригліцеридемії за відсутності закономірних зрушень вмісту в крові ЗХС і в тенденції до його зменшення. Підвищення концентрації ХС ЛПДНЩ узгоджувалося із збільшенням титру НЖК і зниженням ω -3 ПНЖК.

Слід зазначити, що в усіх групах без винятку у відповідь на жирове і вуглеводне навантаження активність ЛПЛ збільшувалася протягом усього дослідження. Однак відмінності в групах дослідження полягали не тільки в фоновій різниці показників натще, але й в часі, ступені відповіді ЛПЛ на навантаження, що і зумовлювало атерогенний характер ліпідотransпортної системи в цілому [18].

Висновки. Таким чином, при атеросклеротичних порушеннях виявлено виражене зниження толерантності ліпідотransпортної системи до жирового та вуглеводного навантаження, яке проявлялося у значному порушенні як прямого, так і зворотного транспорту холестерину, що зумовлено безпосередньо динамікою активності ЛПЛ та ефективністю ліполізу. Дозоване одноразове фізичне навантаження викликало розвиток постнавантажувальної гіпер- і дисліпідемії за рахунок функціональної нездатності системи зворотного транспорту холестерину при зниженій активності ЛПЛ.

Проведені нами дослідження показали, що одним з важливих механізмів обміну ліпопротеїнів і порушень ліпідотransпортної системи є пригнічення активності ЛПЛ, або в результаті порушення функціональної потреби тканин в жирних кислотах, або активізації власне ЛПЛ, зумовленої гіпогепаринемією, що виникає в результаті виснаження лаброцитів як наслідок дисфункції ендотелію.

Фундаментальні дослідження останніх років дозволили з'ясувати основні механізми атерогенезу і підійти до виявлення ранніх маркерів пошкодження серцево-судинної системи. Виходячи з одержаних результатів, нині як предиктори атеросклерозу розглядають такі маркери пошкодження ендотелію та фактори запалення, як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , NO, МСР-1, ФРЕС, ендотелін-1, СРБ, до яких можна віднести і гепарин. Ці нові маркери можуть свідчити про ранні, субклінічні, стадії атеросклерозу.

Виявлення ранніх маркерів пошкодження серцево-судинної системи дозволить сформулювати групи ризику і своєчасно провести профілактичні заходи на ранніх етапах захворювання – до розвитку органічних змін в органах і системах, сприяючи тим самим запобіганню розвитку серцево-судинних подій і передчасної смертності населення.

Список літератури

1. Алекперов Э. З., Наджафов Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88–91.
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. – М.: Триада-Х, 2009. – 248 с.
3. Арташян О. С., Юшков Б. Г., Храмова Ю. С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2012. – Т. 15, № 3, Ч. 1. – С. 22–28.
4. Волкова Н. И., Джериева И. С. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения // Клиническая медицина. – 2010. – № 2. – С. 4–8.
5. Гавришева Н. А. Тучные клетки сердца в норме и при патологии // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 6. – С. 59–65.

6. Гафарова Р. К. Реакция тучных клеток на ишемию // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4–5. – С. 306–307.
7. Гоженко А. И., Котюжинская С. Г. Липопротеинлипаза в патологии липидного обмена // Акт. пробл. трансп. медицины. – 2011. – № 2. – С. 8–13.
8. Гоженко А. И., Котюжинская С. Г., Васюк В. Л. Особенности липопротеинлипазной активности у больных с гипогепаринемическими состояниями // Тавр. мед.-биол. вестн. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 29–32.
9. Жданов В. С., Чумаченко П. В., Дробкова И. П. Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интима аорты и лёгочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза // Арх. патологии. – 2006. – № 2. – С. 19–23.
10. Ким Л. Б., Куликов В. Ю., Мельников В. Н. Роль гепарина в регуляции транскапиллярного обмена и перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца // Бюл. СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 72–77.
11. Киричук В. Ф., Глыбочко П. В., Пономарёва А. И. Дисфункция эндотелия. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. – 129 с.
12. Ковалёва И. А., Марцинкевич Г. И., Сулова Т. Е., Соколов А. А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 39–42.
13. Коваленко В. Н., Талаева Т. В., Братусь В. В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 3. – С. 3–12.
14. Кондашевская М. В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности // Вестн. Рос. АМН. – 2010. – № 7. – С. 35–43.
15. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция // Клин. аспекты пробл. – 2003. – № 3. – С. 4–14.
16. Котюжинская С. Г. Характеристика патогенетических нарушений липидтранспортной системы у больных атеросклерозом при углеводной нагрузке // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1. – С. 54–57.
17. Котюжинская С. Г., Гоженко А. И. Характеристика липидтранспортной системы при гипогепаринемии // Буков. мед. вісн. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 57–59.
18. Котюжинская С. Г., Гоженко А. И., Свирский А. А. Патогенетические аспекты липидтранспортной системы у больных атеросклерозом при жировой нагрузке // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2014. – Т. 14, Вип. 1. – С. 89–93.
19. Кухтина Н. Б., Арефьева Т. И., Арефьева А. М. и др. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интима артерий у больных ИБС // Терапевт. арх. – 2008. – № 4. – С. 63–69.
20. Милютина О. В., Чичерина Е. Н. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий // Рос. кардиол. журн. – 2011. – Вып. 87, № 1. – С. 71–73.
21. Никитина В. В., Захарова Н. Б. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений // Саратов. науч.-мед. журн. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 786–790.
22. Побережна А. В., Серкова В. К. Роль ліпопротеїду (А) та алопротеїнів В і А-1 в оцінці атерогенного ризику в хворих на ішемічну хворобу серця // Вісн. проблем біології та медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 177–181.
23. Серова Л. Д., Малыгина Н. А., Мелентьев А. С. и др. Молекулярно-генетические маркёры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп // Рос. кардиол. журн. – 2009. – № 4. – С. 68–72.
24. Титов В. Н. Диагностическое значение определения постгепариновой липопротеинлипазы // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 4. – С. 3–10.
25. Умарова Б. А. Гепарин тучных клеток в адаптивных реакциях организма: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2000. – 32 с.
26. Шулушко Б. И. Вчера, завтра и сегодня реальной медицины // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – Вып. 58, № 4. – С. 75–81.
27. Atkinson J. B., Harlan C. W., Harlan G. C. et al. The association of mast cells and atherosclerosis: a morphologic study of early atherosclerotic lesions in young people // Hum. Pathol. – 2004. – Vol. 35. – P. 154–159.
28. Blake G. J., Otvos J. D., Rifai N., Ridker P. J. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by NMR spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women // Circulation. – 2012. – Vol. 106. – P. 1930–1937.
29. Damas J., Gullestad L., Aukrust P. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // The Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 132–140.

30. *Everettabcd B. M., Bansale S., Rifai N.* et al. Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202. – P. 282–288.
31. *Jiang Z., Michal J. J., Wu X. L.* et al. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition // *Int. J. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 659–663.
32. *Kleemann R., Zedelddr S., Kooistra T.* Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 79. – P. 360–376.
33. *Kotyuzhinskaya S., Gozhenko A.* State lipid transport system in patients with severe conditions, which are accompanied by hyperheparinemia // *J/ of Health Sciences*. – 2013. – Vol. 10, N 5. – P. 301–308.
34. *Kovanen P. T.* Mast cells in atherogenesis: actions and reactions // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11, N 3. – P. 214–219.
35. *Nienartowicz A., Sobaniec-Kotowska M. E., Jarocka-Cyrta E.* et al. Mast cells in neoangiogenesis // *Med. Sci. Monit.* – 2006. – Vol. 12. – P. 53–56.
36. *Okazaki S., Furukado S., Abe Y.* et al. Association of inflammatory markers and carotid intima-media thickness with the risk of cardiovascular events in high-risk patients // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 30. – P. 180–187.
37. *Ramzy D., Rao V., Tumiaty L. C.* et al. Endothelin-1 accentuates the proatherosclerotic effects associated with C-reactive protein // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1137–1146.
38. *Rayner K. J., Sheedy F. J., Esau C. C.* et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 3. – P. 123–129. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>.
39. *Sumiyoshi K., Mokumo H., Lesaki T.* et al. Deletion of the Fc receptors – chain preserves endothelial function affected by hypercholesterolemia in mice fed on a high-fat diet // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 80. – P. 463–470.
40. *Tsutsumi K.* Lipoprotein lipase and atherosclerosis // *Current Vascular Pharmacology*. – 2003. – Vol. 1. – P. 11–17.
41. *Zheng C., Murdoch S. J., Brunzell J. D., Sacks F. M.* Lipoprotein lipase bound to apolipoprotein B lipoproteins accelerates clearance of postprandial lipoproteins in humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, N 4. – P. 891–896.

ПРЕДИКТОРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА: НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ

А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, Л. А. Ковалевская (Одесса)

В статье рассмотрены известные предикторы атеросклероза эндотелиального происхождения, которые являются диагностическим критерием выявления ранних стадий атеросклеротического процесса, позволяют предотвратить развитие этой патологии и служат для мониторинга эффективности проводимой терапии. Авторами проанализированы возможности использования гепарина как маркера раннего развития атеросклеротического процесса в организме, исходя из того, что угнетение активности липопротеинлипазы, обусловленное гипогепаринемией, возникающее в результате истощения тучных клеток вследствие дисфункции эндотелия, приводит к нарушениям липидотранспортной системы в виде стойкой гиперлипидемии с явлениями дислипидемии.

Ключевые слова: предикторы атеросклероза, эндотелиальная дисфункция, гепарин, тучные клетки.

PREDICTORS OF ATHEROSCLEROSIS: NEW DEVELOPMENTS

A. I. Gozhenko¹, S. G. Kotyuzhinskaya², L. A. Kovalevskaya² (Odessa, Ukraine)

¹Ukrainian Research Institute of Transport Medicine; ²Odessa National Medical University

The article describes known atherosclerosis predictors of endothelial origin, which are diagnostic criteria for identifying's early stages of atherosclerosis, and can prevent the development of this disease and are used to monitor the effectiveness of the therapy. The authors analyzed the possibility of using heparin as an early marker of atherosclerosis, based on the fact that the inhibition of lipoprotein lipase activity due hyperheparinemia resulting from depletion of mast cells due to endothelial dysfunction, leads to the disorders of lipid transporting system in the form of the resistant hyperlipidemia with the phenomena of dyslipidemia.

Key words: predictors of atherosclerosis, endothelial dysfunction, heparin, mast cells.

I. П. КУВІКОВА, С. В. ШЕВЧУК

РІВЕНЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ХВОРИХ З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ, ДИСФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІУ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Відділ терапії та клінічної ревматології НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова <shev_sv2@mail.ru>

У статті проаналізовано концентрацію ендотеліну-1 у хворих з різними варіантами антифосфоліпідного синдрому (АФС) та оцінено його зв'язок з перебігом захворювання, дисліпідемією, рівнем антифосфоліпідних антитіл та атеросклеротичним ураженням судин. Встановлено, що надмірна концентрація ендотеліну-1 є циркулюючим маркером раннього атеросклерозу, оскільки тісно асоціюється з субклінічними проявами атеросклеротичного ураження судин, ліпідним спектром. Концентрація ендотеліну-1 значно підвищується при активному запальному процесі та у хворих з високим рівнем антифосфоліпідних антитіл і практично не залежить від віку, статі, тютюнокуріння, ожиріння і гіподинамії.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, ендотелін-1, ураження судин.

Вступ. Відомо, що ендотелін-1 є одним з основних факторів розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркта міокарда (ІМ) в гострому періоді, порушень ритму серця та провідності, атеросклерозу церебральних та периферичних судин, легеневої гіпертензії, цукрового діабету [3, 4, 11, 18]. У хворих на ІМ в гострому періоді рівень ендотеліну-1 є предиктором прогнозування захворювання [14]. Суттєве його підвищення виявлено в осіб з множинним ураженням судин [1], у хворих з вираженою гіпертрофією міокарда та порушенням його скоротливої здатності [5].

У хворих з ревматичними захворюваннями також спостерігається підвищення вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові [2, 12, 20]. У раніше проведеному експериментальному дослідженні на мишах виду NZBWF1 показано роль ниркового ендотеліну-1 у прогресуванні системного червоного вовчака (СЧВ) та уражень судин [15], а в осіб із системною склеродермією – фіброзу, легеневої гіпертензії та синдрому Рейно [16]. Дослідження концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові хворих з антифосфоліпідним синдромом (АФС) не проводили. Не з'ясовано питання, чи може рівень ендотеліну-1 відображати дисфункцію ендотелію у хворих з АФС і бути раннім маркером атеросклерозу. Не досліджено зв'язок ендотеліну-1 з іншими метаболічними факторами серцево-судинного ризику, а також динаміку його активності в умовах запального процесу.

Мета дослідження – вивчити концентрацію ендотеліну-1 у хворих з різними варіантами АФС та оцінити його зв'язок з перебігом захворювання, дисліпідемією, рівнем антифосфоліпідних антитіл та атеросклеротичним ураженням судин.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилось 82 хворих, серед яких 34 (41,6 %) – з первинним антифосфоліпідним синдромом (ПАФС) та 48 (58,4 %) – з вторинним антифосфоліпідним синдромом (ВАФС). Контрольну групу становили 37 практично здорових. Групи хворих були порівнянні за віком та статтю.

Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 р. [13]. СЧВ верифікували на основі критеріїв ACR (1997) і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ – SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), індексу ушкодження (ІУ), тривалості захворювання [7, 17]. Лабораторна оцінка антитіл до фосфоліпідів (аФЛ) включала визначення антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) ізотипу IgG та сумарних антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 ($\alpha\beta_2$ -ГП 1). Вміст антикардіоліпінових антитіл ізотипу IgG визначали імуноферментним методом з використанням

комерційного набору фірми «Trinity Biotech Captia» (США, Ірландія). Вміст антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «ORGenTec GmbH» (Німеччина).

Вміст ендотеліну-1 вивчали за набором «Endothelin-1» (Cormay, Велика Британія), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) за набором «IL-6 ELISA» (Diacclone, Франція). Показники загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові досліджували за стандартно прийнятою методикою. Значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \cdot \text{ТГ})$.

Для вивчення функції ендотелію ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВДПА) використовували ехолокацію високого розрешення та доплерографію плечової артерії, яку виконували за D. Selermajer та співавт. [9]. Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) визначали під час сканування загальної сонної артерії (ЗСА) у В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. Ступінь атеросклеротичного ураження судин та наявність атеросклеротичної бляшки (АБ) оцінювали за I. Wendelhag та співавт. [19]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за стандартними статистичними програмами «Microsoft Excel» для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність різниці за *t*-критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати наведено як $M \pm m$.

Результати та їх обговорення. Аналіз вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові показав суттєву різницю його рівня у практично здорових та хворих із АФС. Результати персентильного аналізу свідчили (табл. 1), що у 95 % осіб контрольної групи рівень ендотеліну-1 був у діапазоні 1,4–10,3 пг/мл ($P_5 - P_{95}$), тоді як у хворих з АФС – 3,45–16,2 пг/мл. У останніх реєстрували вище значення медіани, ніж в контрольній групі (4,75 пг/мл проти 2,52 пг/мл). Для оцінки сироваткового рівня ендотеліну-1 взято показники, що наближаються до P_{75} та P_{95} групи контролю. Оптимальним ми вважали рівень ендотеліну-1 нижче 5 нг/мл ($< P_{75}$), гранично високим – 5–10 пг/мл ($P_{75} - P_{95}$), високим – вище 10 пг/мл ($> P_{95}$).

Таблиця 1. Персентильний аналіз рівня ендотеліну-1 в сироватці крові в практично здорових та хворих з первинним та вторинним антифосфоліпідним синдромом

Група	Медіана	σ	Ендотелін-1, пг/мл					
			P_5	P_{10}	P_{25}	P_{75}	P_{90}	P_{95}
Контрольна ($n = 37$)	3,25	2,52	1,4	1,52	2,25	4,18	6,8	10,3
Хворі з АФС ($n = 82$)	7,57	4,75	3,45	3,79	4,52	13,1	15,2	16,2

Таблиця 2. Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові та його ранжування у практично здорових та хворих з первинним та вторинним антифосфоліпідним синдромом

Група	Ендотелін-1, пг/мл	Рівень ендотеліну-1, n (%)		
		оптимальний	гранично високий	високий
		$M \pm m$	< 5 пг/мл	5–10 пг/мл
Контрольна ($n = 37$) (1)	$3,84 \pm 0,41$	29 (78,4 %)	5 (13,5 %)	3 (8,1 %)
Хворі з АФС ($n = 822$) (2)	$8,94 \pm 0,52$	29 (35,8 %)	17 (21 %)	35 (43,2 %)
P_{1-2} В тому числі	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Хворі з ВАФС ($n = 48$) (3)	$9,96 \pm 0,71$	13 (27,1 %)	10 (22 %)	24 (51 %)
Хворі з ПАФС ($n = 34$) (4)	$7,51 \pm 0,71$	16 (47 %)	7 (21 %)	11 (32 %)
P_{3-1}	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
P_{4-1}	$< 0,001$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
P_{3-4}	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Як видно з табл. 2, в групі контролю вміст ендотеліну-1 в середньому становив $(3,84 \pm 0,41)$ пг/мл і був оптимальним у 78 % осіб. У хворих з АФС вміст ендотеліну-1 достовірно перевищував такий в контролі в 2,3 раза. Встановлено, що серед хворих з АФС частка осіб з оптимальним вмістом ендотеліну-1 була вдвічі меншою, а частка осіб з гранично високим та високим рівнем показника – відповідно в 1,6 та 5,3 раза вищою, ніж в групі контролю.

У хворих з ВАФС вміст ендотеліну-1 достовірно вищий (в 1,3 раза), ніж у хворих з ПАФС. Частка осіб з ВАФС з оптимальним рівнем ендотеліну-1 була в 1,7 раза меншою, а з високим рівнем, навпаки, в 1,6 раза вищою, ніж при ПАФС.

Проведено аналіз статевих та вікових особливостей рівня ендотеліну-1, а також оцінено його зв'язок з тривалістю захворювання, артеріальною гіпертензією (АГ), курінням та ожирінням. Під час дослідження не виявлено статевих і вікових відмінностей в рівні ендотеліну-1. Водночас серед хворих з ПАФС та ВАФС сироваткова концентрація ендотеліну-1 із збільшенням тривалості захворювання підвищувалась. Так, рівень цього пептиду у хворих з ПАФС та ВАФС з тривалістю захворювання більше 10 років був в 1,45–2 раза вищим, ніж у хворих з меншою тривалістю. Аналіз показав, що рівень ендотеліну-1 серед хворих з ПАФС та ВАФС в осіб, які курили, з ожирінням та АГ мав лише тенденцію до збільшення порівняно з таким в осіб без вказаних факторів ризику.

Таблиця 3. Взаємозв'язок концентрації ендотеліну-1 з традиційними факторами ризику у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Ендотелін-1, пг/мл	
	ПАФС	ВАФС
Жінки	$7,29 \pm 0,91$	$9,85 \pm 0,75$
Чоловіки	$7,98 \pm 1,11$	$10,75 \pm 2,41$
Вік, роки		
до 30	$5,03 \pm 0,76$	$8,37 \pm 2,06$
30–45	$7,82 \pm 0,84^*$	$10,57 \pm 0,91$
> 45	$7,25 \pm 1,88$	$9,68 \pm 1,32$
Тривалість захворювання, роки		
до 5	$4,31 \pm 0,96$	$9,09 \pm 0,95$
5–10	$6,67 \pm 1,11$	$9,45 \pm 1,04$
> 10	$8,36 \pm 1,69^*$	$13,20 \pm 1,69^*$
Без АГ	$7,06 \pm 1,04$	$9,02 \pm 1,11$
З АГ	$7,91 \pm 0,98$	$10,58 \pm 0,93$
Не курять	$7,43 \pm 0,78$	$9,89 \pm 0,87$
Курять	$7,80 \pm 1,75$	$10,38 \pm 2,07$
ІМТ > 30 кг/м ²	$7,45 \pm 0,80$	$9,54 \pm 0,83$
ІМТ < 30 кг/м ²	$7,80 \pm 1,63$	$10,99 \pm 1,32$

*Достовірність різниці між групами.

Проведено порівняльний аналіз рівня ендотеліну в досліджуваних групах залежно від показників ліпідного обміну (табл. 4). Встановлено тісні асоціативні взаємозв'язки рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та ХС ЛПВЩ з концентрацією ендотеліну-1. Зокрема, сироватковий рівень ендотеліну у хворих з ВАФС з низьким рівнем ХС ЛПВЩ та високим ХС ЛПНЩ був достовірно на 47 та 45 % відповідно вищим, ніж у хворих з нормальним рівнем досліджуваних ліпідів. Разом з тим із збільшенням рівня ЗХС та ТГ концентрація ендотеліну-1 мала лише тенденцію до підвищення.

Практично схожий зв'язок між рівнем ендотеліну та показниками ліпідного обміну реєстрували у хворих з ПАФС. Так, рівень ендотеліну-1 у хворих з низьким вмістом ХС ЛПВЩ був на 54 % вищий, ніж в осіб з нормальним рівнем ХС ЛПВЩ. Схожу за спрямованістю картину в рівні досліджуваного білка спостері-

Таблиця 4. Зв'язок рівнів ендотеліну-1 з ліпідним спектром крові у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник, ммоль/л	Ендотелін-1, пг/мл	
	абс. од.	r
<i>Хворі з ВАФС</i>		
ЗХС		
оптимальний < 5 ммоль/л	7,66 ± 1,95	
гранично підвищений	10,42 ± 1,24	0,22
високий	10,22 ± 1,08	
ХС ЛПВЩ		
нормальний	8,02 ± 1,11	
субнормальний	9,66 ± 1,24	-0,33 [#]
низький	11,82 ± 1,11*	
ХС ЛПНЩ		
нормальний	7,98 ± 1,12	
гранично підвищений	9,38 ± 1,58	0,36 [#]
високий	11,34 ± 1,16*	
ТГ		
нормальний	9,27 ± 1,43	
гранично підвищений	8,54 ± 2,05	0,18
високий	10,4 ± 1,0	
<i>Хворі з ПАФС</i>		
ЗХС		
оптимальний	7,47 ± 1,81	
гранично підвищений	6,74 ± 0,81	0,21
високий	9,37 ± 1,34	
ХС ЛПВЩ		
нормальний	6,15 ± 0,75	
субнормальний	6,80 ± 1,58	-0,34 [#]
низький	9,51 ± 1,17*	
ХС ЛПНЩ		
нормальний	7,52 ± 1,25	
гранично підвищений	6,14 ± 0,96	0,17
високий	8,86 ± 1,31	
ТГ		
нормальний	6,96 ± 0,63	
гранично підвищений	7,51 ± 1,98	0,27
високий	8,67 ± 1,34	

[#]Достовірна різниця коефіцієнта кореляції. *Достовірна різниця між групами.

Вміст досліджуваного пептиду також асоціювався з рівнем антитіл до β_2 -ГП 1 класів IgG, IgA, IgM. Так, рівень ендотеліну-1 в групі з позитивними результатами тестування на антитіла до β_2 -ГП 1 був вищим на 18,6 %, а в групі із сильно позитивними результатами – на 46 % порівняно з особами з негативними результатами тестування. Додаткові підтвердження зв'язку між рівнем ендотеліну-1 та концентрацією антифосфоліпідних антитіл отримано за кореляційним аналізом.

Тісний зв'язок між концентрацією ендотеліну-1 з антифосфоліпідними антитілами підтверджено і у хворих з ПАФС. Зокрема, нижчий рівень ендотеліну-1 спостерігали при низькому рівні антитіл до β_2 -ГП 1 та антикардіоліпінових антитіл класу IgG, а високий – в осіб із сильно позитивними результатами тестування.

гали і щодо інших показників ліпідного обміну. Проведення кореляційного аналізу також підтвердило встановлені зв'язки. У хворих з ВАФС відмічено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 в сироватці крові та ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ ($r = -0,33$ і $0,36$ відповідно), а у хворих з ПАФС – з ХС ЛПВЩ ($r = -0,34$).

Підвищення активності запального процесу у хворих з АФС достовірно асоціювалось із збільшенням вмісту в сироватці крові маркерів ендотеліального пошкодження (табл. 5). Зокрема, у хворих з високим рівнем ІЛ-6 (більше 9 пг/мл) вміст ендотеліну-1 був достовірно на 61,8 % вищим, ніж у хворих з оптимальним рівнем ІЛ-6 (менше 7,5 пг/мл). Серед хворих з оптимальним рівнем ІЛ-6 виявлено близько 33 % з аберантним рівнем ендотеліну-1, тоді як серед хворих з високим рівнем – частка більше 50 %. Кореляційний аналіз свідчить, що між маркерами ендотеліального пошкодження та показниками активності запального процесу достовірний прямий зв'язок реєстрували у хворих з ВАФС, тоді як у хворих з ПАФС ці асоціації менш суттєві.

Встановлено, що рівень ендотеліну-1 в сироватці крові хворих з ПАФС та ВАФС мав певну залежність і від рівня антифосфоліпідних антитіл (табл. 6). Зокрема, у хворих з ВАФС із сильно позитивними результатами тестування на антитіла до кардіоліпіну класу IgG реєстрували достовірно вищий рівень ендотеліну-1 (на 47 %), ніж у хворих з негативними результатами тестування.

Таблиця 5. Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові хворих з антифосфоліпідним синдромом ($n = 82$) залежно від рівня інтерлейкіну-6

Характеристика групи за рівнем ІЛ-6	Ендотелін-1, пг/мл	
	$M \pm m$	> 10 пг/мл, n (%)
Оптимальний (ІЛ-6 < 7,5 пг/мл) ($n = 12$) (1)	6,24 ± 1,14	3 (33,3 %)
Гранично високий (ІЛ-6 7,5–9 пг/мл) ($n = 15$) (2)	7,19 ± 1,10	4 (26,7 %)
P_{1-2}	> 0,05	> 0,05
Високий (ІЛ-6 > 9 пг/мл) ($n = 55$) (3)	10,1 ± 0,64	28 (51 %)
P_{3-1}	< 0,05	> 0,05
P_{3-2}	< 0,05	> 0,05
Коефіцієнт кореляції	$r = 0,32$ ($P < 0,01$); $r_{\text{ВАФС}} = 0,29$ ($P < 0,05$); $r_{\text{ПАФС}} = 0,26$ ($P > 0,05$)	

Таблиця 6. Взаємозв'язок вмісту ендотеліну-1 з рівнем антитіл до кардіоліпіну класу IgG та антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Ендотелін-1, пг/мл	
	абс. од.	r
<i>Хворі з ВАФС ($n = 48$)</i>		
Антикардіоліпінові антитіла класу IgG		
негативні	7,91 ± 1,15	
позитивні	10,22 ± 1,29	0,35*
сильно позитивні	11,70 ± 1,12*	
Антитіла проти β_2 -ГП 1		
негативні	7,50 ± 1,57	
позитивні	8,90 ± 1,28	0,29
сильно позитивні	11,00 ± 0,98*	
<i>Хворі з ПАФС ($n = 34$)</i>		
Антикардіоліпінові антитіла класу IgG		
негативні	5,69 ± 0,92	
позитивні	7,17 ± 1,60	0,34#
сильно позитивні	8,63 ± 1,02*	
Антитіла проти β_2 -ГП 1		
негативні	6,52 ± 1,65	
позитивні	7,00 ± 1,27	0,21
сильно позитивні	8,03 ± 0,97	

*Достовірні коефіцієнти кореляції. #Достовірна різниця щодо осіб з негативними результатами тесту на антифосфоліпідні антитіла.

Збільшення рівня ендотеліну-1 у хворих з АФС асоціюється з формуванням несприятливих змін в серці і судинах (табл. 7). Зокрема, у хворих з ВАФС та ПАФС з високим рівнем ендотеліну-1 (> 10 пг/мл) реєстрували достовірно вищу товщину КІМ ЗСА (на 11,3 та 15,7 % відповідно) та нижчу ЕЗВДПА (на 35,7 і 27,4 % відповідно), ніж у хворих з оптимальним (< 10 пг/мл) його рівнем. У хворих з високим рівнем ендотеліну-1 частіше виявляли ЕЗВДПА та потовщення КІМ ЗСА. АБ та їх площа також мали тенденцію до підвищення пропорційно збільшенню рівня ендотеліну-1. Виявлено, що підвищення вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові хворих з АФС асоціюється з формуванням деяких клінічно несприятливих структурно-функціональних змін в серці та судинах (ІМ, ішемічний інсульт, стенокардія, транзиторні ішемічні атаки – ТІА), частота яких у хворих з високим рівнем ендотеліну була в 1,6–2,4 раза.

Аналіз зв'язку ендотеліну-1 з тромботичними ускладненнями показав, що у хворих з високим (> 10 пг/мл) його рівнем частіше виявляли артеріальний та венозний тромбоз судин, ніж у хворих з рівнем < 10 пг/мл.

Таблиця 7. Взаємозв'язок рівня ендотеліну-1 з ендотелійзалежною вазодилатацією плечової артерії, товщиною комплексу інтима/медіа, наявністю атеросклеротичної бляшки та тромботичними ускладненнями у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Ендотелін-1, пг/мл			
	хворі з ВАФС		хворі з ПАФС	
	< 10 пг/мл (n = 22)	> 10 пг/мл (n = 22)	< 10 пг/мл (n = 21)	> 10 пг/мл (n = 11)
КІМ ЗСА, мм	0,88 ± 0,04	0,98 ± 0,03*	0,76 ± 0,03	0,88 ± 0,03*
Кількість осіб з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	9 (40,9 %)	14 (63,6 %)	2 (9,5 %)	7 (63,6 %)*
ЕЗВДПА, %	6,87 ± 0,56	5,06 ± 0,70*	8,82 ± 0,44	6,92 ± 0,99
Кількість осіб з ЕЗВДПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	8 (36,4 %)	15 (68,2 %)	4 (19 %)	8 (72,7 %)*
Наявність АБ	8 (36,4 %)	11 (50 %)	4 (19 %)	3 (27,3 %)
Площа АБ, мм	8,78 ± 1,34	8,63 ± 1,08	6,85 ± 1,88	7,9 ± 1,7
ТІА + ішемічний інсульт	7 (31,8 %)	11 (50 %)	9 (42,8 %)	8 (72,7 %)*
ІМ + стенокардія	5 (22,7 %)	10 (45,5 %)	4 (19 %)	5 (45,4 %)
<i>Зв'язок з тромботичними ускладненнями</i>				
Частка осіб з артеріальним тромбозом	6 (27,3 %)	9 (40,9 %)	6 (28,6 %)	4 (36,4 %)
Частка осіб з венозним тромбозом	8 (36,4 %)	12 (54,5 %)	11 (52,4 %)	5 (45,4 %)

*Достовірність різниці щодо осіб з нормальним рівнем ендотеліну-1.

Таким чином, проведене дослідження показало, що у хворих з АФС вміст ендотеліну-1 в 2,3 раза перевищував такий в контрольній групі. Встановлено, що серед хворих з АФС частка осіб з оптимальним вмістом ендотеліну-1 була вдвічі меншою, а частка осіб з гранично високим та високим рівнем відповідно в 1,6 та 5,3 раза вищою, ніж в групі контролю. Встановлено різницю в рівні досліджуваного білка залежно від типу АФС. В осіб з ВАФС вміст ендотеліну-1 достовірно вищий (в 1,3 раза), ніж у хворих з ПАФС. Серед хворих з ВАФС частка осіб з оптимальним рівнем ендотеліну-1 була в 1,7 раза нижчою, а частка осіб з високим його рівнем – в 1,6 раза вищою, ніж серед хворих з ПАФС.

Підвищення концентрації досліджуваного білка асоціювалось із збільшенням тривалості захворювання і мало слабкий зв'язок з віком, статтю, АГ, курінням та ожирінням. Водночас сироваткова концентрація ендотеліну-1 мала тісний взаємозв'язок з проатерогенними змінами в ліпідному спектрі крові. Отримані нами дані узгоджуються з експериментальними та клінічними дослідженнями, в яких показано здатність ЛПНЩ збільшувати секрецію ендотеліну-1, а ЛПВЩ інгібувати цей процес [6].

Вміст ендотеліну-1 мав досить сильний зв'язок з рівнем ІЛ-6 в сироватці крові. Зокрема, у хворих з ВАФС з високою (> 9 пг/мл) концентрацією ІЛ-6 рівень ендотеліну-1 був на 61,8 % вищим, ніж у хворих з оптимальною (< 7,5 пг/мл) його концентрацією. Дані літератури також свідчать, що надлишок прозапальних цитокінів стимулює синтез ендотеліну-1 і є одним з найбільш сильних вазоконстрикторів в організмі [8, 10].

Дослідженням встановлено, що збільшення рівня ендотеліну-1 асоціюється з антитільним навантаженням. Зокрема, у хворих із сильно позитивними результатами тесту на антитіла до кардіоліпіну та β_2 -ГП 1 реєстрували достовірно нижчу активність досліджуваного ферменту. Кореляційний аналіз свідчить, що активність ендотеліну-1 у хворих з ПАФС та ВАФС мала прямий кореляційний зв'язок з антикардіоліпіновими антитілами класу IgG та антитілами проти β_2 -ГП 1 ($r = 0,35$ і $0,34$).

Наведені дані дають підстави вважати, що збільшення рівня ендотеліну-1 є несприятливим чинником прогресування структурно-функціональних змін в серці і судинах у хворих з АФС. В осіб з високим рівнем ендотеліну-1 реєстрували достовірне збільшення КІМ ЗСА, зниження ЕЗВДПА порівняно з хворими з оптимальним рівнем. Серед останніх рідше виявляли осіб з клінічними проявами ураження серця та судин (ІМ, ішемічний інсульт, ТІА).

Таким чином, отримані дані показали, що надмірна концентрація ендотеліну-1 є циркулюючим маркером раннього атеросклерозу, оскільки тісно асоціюється із субклінічними проявами атеросклеротичного ураження судин (зниження ЕЗВДПА, потовщення КІМ ЗСА), ліпідним спектром, значно підвищується при активному запальному процесі (високий рівень ІЛ-6) та у хворих з високим рівнем антифосфоліпідних антитіл і практично не залежить від віку, статі, тютюнокуріння, ожиріння та гіподинамії. На нашу думку, дослідження концентрації ендотеліну-1 повинно бути обов'язковим при лабораторному дослідженні таких хворих.

Висновки. 1. Підвищення рівня ендотеліну-1 виявлено у 51 % хворих з ВАФС, у 32 % хворих з ПАФС і у 8,1 % осіб контрольної групи. Причинами високого рівня ендотеліну-1 у хворих з АФС є гіперпродукування антитіл до кардіоліпіну та β_2 -ГП 1, висока активність захворювання (рівень ІЛ-6) і порушення ліпідного обміну. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові не залежить від віку, статі, АГ, куріння та ожиріння. 2. Рівень ендотеліну-1 у хворих з АФС є детермінантом ураження серцево-судинної системи, оскільки серед осіб з високим рівнем цього білка потовщення КІМ ЗСА, зниження ЕЗВДПА та АБ виявляли в 1,6–6,6 раза частіше, ніж у хворих з нормальним його рівнем.

Список література

1. *Голікова І. П.* Функціональний стан ендотелію, маркери системного запалення та їх значення в об'єктивізації клінічного перебігу ішемічної хвороби серця: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2006. – 20 с.
2. *Кауд Дия.* Уровень активности эндотелина-1 в плазме крови у больных псориазом на фоне метаболического синдрома // *Дерматология та венерология.* – 2013. – Т. 2, № 60. – С. 27–33.
3. *Лутай М. І., Слободський В. А., Гавриленко Т. І.* та ін. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження // *Укр. мед. часопис.* – 2004. – Т. 42, № 4. – С. 105–108.
4. *Пивовар С. Н.* Динамика уровня эндотелина-1 и параметров функционального состояния сердца у больных с осложненным течением инфаркта миокарда // *Укр. мед. часопис.* – 2000. – Т. 18, № 4. – С. 140–143.
5. *Barsukov A. E., Makhnov N. A.* The endothelium dysfunction: principles of diagnosis and clinical significance in obliterating atherosclerosis of the peripheral arteries // *Vestn. Khir. Im Grek.* – 2005. – Vol. 164. – P. 102–104.
6. *Berliner J. A., Haberland M. E.* The role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 373–381.
7. *Bombardier C., Gladman D., Urowitz M.* et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE // *Arthritis Rheum.* – 1992. – Vol. 35, N 6. – P. 630–640.
8. *Browatzki M., Schmidt J., Kübler W.* et al. Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells // *Basic Res. Cardiol.* – 2000. – Vol. 95, N 2. – P. 98–105.
9. *Celermajer D., Sorensen K., Gooch V.* et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
10. *Didier N., Romero I. A., Crémignon C.* et al. Secretion of interleukin-1beta by astrocytes mediates endothelin-1 and tumour necrosis factor-alpha effects on human brain microvascular endothelial cell permeability // *Neurochem.* – 2003. – Vol. 86, N 1. – P. 246–254.
11. *Fernandez A. B., Soufer R., Collins D.* et al. Tendency to angry rumination predicts stress-provoked endothelin-1 increase in patients with coronary artery disease // *Psychosom Med.* – 2010. – Vol. 72. – P. 348–353.

12. *Manacu C. A., Johanne Martel-Pelletier, Marjolaine Roy-Beaudry et al.* Endothelin-1 in osteoarthritic chondrocytes triggers nitric oxide production and upregulates collagenase production // *Arthritis Res Ther.* – 2005. – N 7. – P. 324–332.
13. *Myakis S., Lockshin M. D., Atsumi A. et al.* International consensus statement on an updated of the classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome // *J. Thromb Haemost.* – 2006. – N 4. – P. 295–306.
14. *Nystrom T., Nygren A., Sjöholm A.* Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction // *Clin. Science.* – 2005. – Vol. 12. – P. 121–128.
15. *Ryan M. J.* The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, N 4. – P. 1258–1267.
16. *Sticherling M.* The role of endothelin in connective tissue diseases // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45 (Suppl 3). – P. 78–81.
17. *Stoll T., Stucki G., Malik J. et al.* Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patient with systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24, N 2. – P. 309–313.
18. *Van den Heuvel M., Sorop O., Koopmans S. J. et al.* Coronary microvascular dysfunction in a porcine model of early atherosclerosis and diabetes // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 302, N 1. – P. 85–94.
19. *Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J.* Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 1404–1411.
20. *Yoshio T., Masuyama J., Mimori A.* Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* – 1995. – Vol. 54, N 5. – P. 361–365.

УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ
СИНДРОМОМ: СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДИСФУНКЦИЕЙ
ЭНДОТЕЛИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

І. П. Кувікова, С. В. Шевчук (Вінниця)

В статье проанализирована концентрация эндотелина-1 у больных с разными вариантами АФС и оценена его связь с течением заболевания, дислипидемией, уровнем антифосфолипидных антител и атеросклеротическим поражением сосудов. Установлено, что избыточная концентрация эндотелина-1 является циркулирующим маркером раннего атеросклероза, поскольку тесно ассоциируется с субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов, липидным спектром. Концентрация эндотелина-1 значительно повышается при активном воспалительном процессе и у больных с высоким уровнем антифосфолипидных антител и практически не зависит от возраста, пола, курения, ожирения и гиподинамии.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, эндотелин-1, поражение сосудов.

PATIENTS WITH HAVE A LEVEL OF ENDOTHELIN-1 AN ANTIFOSFOLIPID
SYNDROME: CONNECTION IS WITH MOTION OF DISEASE, DISFUNCTION OF
ENDOTHELIA AND ATHEROSCLEROSIS

I. Kuvikova, S. Shevchuk (Vinnitsa, Ukraine)

Department of Therapy and Rheumatology Scientific and Research Institute of Invalid
Rehabilitation Vinnitsya National Medical University of M. I. Pyrogov

In the article the concentration of endothelin-1 in patients with different variants of APS was analyzed and its relationship with disease course, dyslipidemia, levels of antiphospholipid antibodies and atherosclerotic vascular lesions was assessed. It was established that high levels of endothelin-1 is a circulating marker of early atherosclerosis, since it was closely associated with subclinical manifestations of atherosclerotic vascular lesions, lipid profile. The concentration of endothelin-1 significantly increased with active inflammation and with high levels of antiphospholipid antibodies and does not depend on age, sex, smoking, obesity and physical inactivity.

Key words: antiphospholipid syndrome, endothelin-1, vascular lesions.

УДК 616.155.192:612.398.014

Надійшла 16.07.2013

В. Г. БЕБЕШКО, К. М. БРУСЛОВА, Т. Т. ВОЛОДИНА, Н. М. ЦВЕТКОВА, Л. О. ЛЯШЕНКО,
Т. І. ПУШКАРЬОВА, В. І. ВОЛОШКО, Т. О. ЧЕРНИШ, І. В. ТРИХЛІБ (Київ)

ВИЗНАЧЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ АМІНОКИСЛОТНИМ СКЛАДОМ СЕЧІ ТА ЩІЛЬНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ ДЛЯ ФОРМУВАННЯ ГРУПИ РИЗИКУ З ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»
<dr.bruslova@mail.ru>

Наведено віково-статеві показники денситометрії у практично здорових дітей та хворих на гостру лейкемію (ГЛ). У 31 % дітей з ГЛ в ініціальний період захворювання були прояви остеопенічного синдрому. У дітей, хворих на ГЛ, частіше, ніж у здорових, визначають аномалії розвитку лицевої частини черепа. Парціальний внесок вільного та зв'язаного в пептидах оксипроліну в сечі хворих на ГЛ різниться порівняно з контрольною групою, що зумовлено модифікацією чи дефіцитом відповідних ферментів. У 30 % хворих на ГЛ концентрація вільного оксипроліну в сечі була підвищеною, а гліцину – зниженою, що свідчить про підвищений розпад колагену та дефіцит пластичного матеріалу для процесів колагенування. Отримані дані необхідно враховувати при формуванні групи ризику з онкогематологічної патології у дітей.

Ключові слова: діти, гостра лейкемія, остеопенія, амінокислоти, пептиди, стигми дизембріогенезу.

Несприятлива екологічна ситуація, що склалася в Україні після аварії на ЧАЕС, та нераціональне харчування, особливості біотопу місцевості призводять до значних змін в кальцієво-фосфорному обміні і спричинюють розвиток порушень кісткових структур у дитячого населення [5, 9–11].

Остеопороз є соціальною проблемою через значне його поширення серед дитячого та дорослого населення [2–4, 6, 8]. Тому визначення механізмів його розвитку, особливо в дитячому віці, є актуальним. Встановлено, що стан кістково-мозкового мікрооточення відіграє важливу роль у формуванні та перебігу гострої лейкемії (ГЛ) у дітей, які зазнають впливу іонізуючого випромінювання та нерадіаційних чинників навколишнього середовища [1, 7]. Тому вивчення причин, що спричинюють розвиток змін в кісткових структурах у хворих на ГЛ, дозволять розробити критерії формування групи підвищеного ризику серед дитячого населення з онкогематологічної патології та удосконалити методи профілактики і лікування деструктивних змін в опорно-руховому апараті.

Мета дослідження – оцінка щільності кісткової тканини у дітей з ГЛ з урахуванням їх віку, статі, виду та частоти стигм дизембріогенезу і амінокислотного вмісту сечі для формування групи ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення.

Матеріали і методи. Обстежено 672 дитини: 546 практично здорових становили групу порівняння (294 хлопчика, 252 дівчинки) та 126 дітей з ГЛ (69 хлопчиків, 57 дівчаток). Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) діагностована у 99 дітей, гостра мієлобластна лейкемія (ГМЛ) – у 27. Всі показники вивчали у хворих на ГЛ в I гострий період захворювання до призначення поліхіміотерапії. Для визначення вікових особливостей щільності кісткової тканини було сформовано три групи спостереження: діти від 7 до 8 років, від 8 до 12 років та старші 12 років.

У дітей обох груп враховували стигми дизембріогенезу. Щодо кісткових стигм, то брали до уваги деформацію грудної клітки (кілеподібна, втиснута), патологічний ріст зубів, недорозвинення щелепи, готичне піднебіння, викривлення мізинця, синдактилія (кісткова). До м'язових стигм належать такі: аномалія розвитку мочки вуха, розходження прямих м'язів живота, епікант.

Кількісні показники гемограми вивчали на гемоаналізаторі HE-7000. Щільність кісткової тканини досліджували на денситометрі Ultrasonometer Lunar. Вміст вільних амінокислот в сечі визначали на амінокислотному аналізаторі типу Т-339. Після гідролізу оцінювали зв'язані амінокислоти у складі пептидів у сечі на тому самому аналізаторі.

Обробку даних проводили за методами математичної статистики (коефіцієнти кореляції Стьюдента, Спірмена).

Результати та їх обговорення. За даними денситометрії, показники щільності кісткової тканини у дітей без онкогематологічної патології коливались в межах від 43 до 121 (середні значення – $74,3 \pm 1,1$). До I вікової групи увійшло 18 (3,3 %) дітей до 8 років, до II – 154 (28,2 %) особи від 8 до 12 років, до III – 374 (68,5 %) дитини старше 12 років. Визначено вікові особливості показників. Так, менша щільність кісток була у дітей до 8 років ($65,1 \pm 2,3$). Із збільшенням віку показник щільності кісток підвищувався як у хлопчиків, так і дівчат. У дітей старше 12 років він був максимальним – $82,3 \pm 0,6$ (табл. 1). Що стосується статі дітей, то у хлопчиків старшої вікової групи щільність кісток була вищою, ніж у дівчаток ($83,9 \pm 0,5$ проти $81,9 \pm 0,4$).

Таблиця 1. Розподіл дітей за статтю, віковою групою та показником денситометрії (ДМ) ($M \pm m$)

Вікова група, роки	Хлопчики		Дівчата		Всього	
	кількість	ДМ	кількість	ДМ	кількість	ДМ
<i>Практично здорові</i>						
7–8	8	$68,4 \pm 3,2^*$	10	$66,3 \pm 1,8$	18	$65,1 \pm 2,3^*$
8–12	86	$78,7 \pm 0,7^*$	68	$79,2 \pm 0,8^*$	154	$75,3 \pm 0,4^*$
Старше 12	200	$83,9 \pm 0,5^*$	174	$81,9 \pm 0,4^*, **$	373	$82,3 \pm 0,6^*$
Всього	294	$73,3 \pm 1,0$	252	$73,2 \pm 0,7$	546	$74,3 \pm 1,1$
<i>З онкогематологічною патологією</i>						
7–8	28	$68,1 \pm 2,1^*$	25	$69,2 \pm 3,8^*$	53	$68,7 \pm 2,0^*$
8–12	16	$75,2 \pm 1,8^*$	18	$76,5 \pm 1,4^*$	34	$76,4 \pm 1,6^*$
Старше 12	20	$81,2 \pm 2,1^*$	19	$81,1 \pm 1,5^*$	39	$81,7 \pm 1,7^*$
Всього	64	$74,8 \pm 1,7$	62	$75,6 \pm 2,0$	126	$75,3 \pm 1,9$

* Різниця між показником в межах вікової групи ($P < 0,05$). ** Різниця між показником в межах статі дітей ($P < 0,05$).

У хворих на ГЛЛ та ГМЛ спостерігали аналогічні зміни в показниках: підвищення щільності кісток із збільшенням віку, хоча різниця у величинах залежно від статі була відсутня (див. табл. 1).

Розподіл практично здорових дітей за віковою групою та показником денситометрії наведено в трьох градаціях: 100-85, 84-65 і нижче 65 (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл практично здорових дітей за віковою групою та показником денситометрії (ДМ) за шкалою рангів ($M \pm m$)

Вікова група, роки	Хлопчики ($n = 294$)		Дівчата ($n = 252$)		Всього ($n = 546$)	
	кількість	ДМ	кількість	ДМ	кількість	ДМ
<i>I градація: 100–85 (47,2 %)</i>						
До 8	–	–	–	–	–	–
8–12	18	$91,6 \pm 0,9^*$	8	$93,9 \pm 2,1^*$	26	$91,7 \pm 1,2^*$
Старше 12	119	$97,8 \pm 0,9^*$	113	$98,4 \pm 1,0^*$	232	$98,1 \pm 0,6^*$
Всього	137	$94,7 \pm 0,7$	121	$96,2 \pm 1,1$	258	$94,9 \pm 0,7$
<i>II градація: 84–65 (42,9 %)</i>						
До 8	2	$77,5 \pm 1,4^*$	6	$74,1 \pm 1,3^*$	8	$75,4 \pm 1,6^*$
8–12	54	$80,7 \pm 0,5^*$	42	$80,1 \pm 1,0^*$	96	$79,9 \pm 0,5^*$
Старше 12	71	$87,9 \pm 1,3^*$	59	$83,2 \pm 0,4^*, **$	130	$85,6 \pm 1,1^*$
Всього	127	$82,0 \pm 1,2$	107	$79,1 \pm 1,2$	234	$80,4 \pm 1,2$

Закінчення табл. 2

Вікова група, роки	Хлопчики (n = 294)		Дівчата (n = 252)		Всього (n = 546)	
	кількість	ДМ	кількість	ДМ	кількість	ДМ
<i>III градація: нижче 65 (9,9 %)</i>						
До 8	6	59,2 ± 2,1	4	58,5 ± 2,1	10	56,9 ± 1,6
8–12	14	63,8 ± 1,6	18	63,7 ± 1,1	32	59,3 ± 0,8
Старше 12	10	64,3 ± 0,8	2	64 ± 1	12	64,2 ± 1,3
Всього	30	62,9 ± 1,1	24	62,1 ± 1,3	54	62,5 ± 0,7

* Різниця між показником в межах вікової групи. ** Різниця між показником в межах статі дітей (P < 0,05).

Щодо загальної вибірки, то у 258 (47,2 %) дітей показник був нормативний, у 234 (42,9 %) – знижений, у 54 (9,9 %) – дуже знижений. Серед дітей до 8 років не було осіб, у яких показник знаходився в межах 100–85. Щільність кісткової тканини суттєво не різнилась залежно від статі дітей, хоча була вищою у хлопчиків старше 12 років з щільністю кісткової тканини від 84 до 65 (друга градація).

Результати оцінки індивідуальних показників щільності кісткової тканини у дітей обох груп показали, що серед хворих на ГЛ було більше осіб з показником нижче 65 (31 %). Крім того, серед них було також менше пацієнтів з нормативними величинами (табл. 3).

Таблиця 3. Розподіл практично здорових дітей та хворих на гостру лейкемію за показником денситометрії

Група дітей	Показник денситометрії					
	100–85		84–65		менше 65	
	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%
Практично здорові (n = 546)	258	47,2	234	42,9	54	9,9
Хворі на ГЛ (n = 126)	31 *	24,6	56	44,4	39 *	31,0

* Різниця між показником в межах груп дітей (P < 0,05).

Визначено зворотний зв'язок між показником денситометрії у дітей обох груп спостереження та осалгічним синдромом (Ro-Spearman = -0,42).

Проведено порівняльну оцінку кісткових та м'язових стигм дизембріогенезу у дітей обох груп спостереження. Так, у дітей без онкогематологічної патології при деяких стигмах дизембріогенезу відмічали вищі показники щільності кісткової тканини (табл. 4).

Таблиця 4. Розподіл практично здорових дітей за видом та частотою стигм дизембріогенезу і показником денситометрії

Стигми дизембріогенезу	Всього (n = 546)		Денситометрія		
	абс. од.	%	100 – 85 (n = 258)	84 – 65 (n = 234)	нижче 65 (n = 54)
Деформація грудної клітки (кілеподібна, втиснута)	102	18,7	43	57	2
Патологічний ріст зубів, недорозвинення щелепи, готичне піднебіння	91	16,7	40	51	–
Викривлення мізинця	116	21,2	41	36	39 *
Аномалія розвитку вуха	92	16,8	41	43	8
Розходження прямих м'язів живота	82	15	32	34	16*
Синдактилія (кісткова)	17	3,1	15	2	–
Епікант	50	9,2	27	7	16*
Карієс зубів (множинний)	121	22,2	44	36	41*

* Найчастіші стигми дизембріогенезу, що спостерігали у дітей з показником денситометрії нижче 65 (P < 0,05)

Майже у всіх дітей з деформацією грудної клітки, патологічним ростом зубів, недорозвиненням щелепи та синдактилією, не відмічено показника денситометрії нижче 65. Частіше низьку щільність кісток спостерігали у дітей з карієсом зубів (33,9 %), викривленням мізинця (33,6 %) та епікантом (32 %).

Порівняльна оцінка виду стигм дизембріогенезу у хворих на ГЛ та осіб групи порівняння (за шкалою рангів) показала, що у пацієнтів з ГЛ перше місце посідають патологічний ріст зубів, недорозвинення щелепи, готичне піднебіння, що супроводжується показником денситометрії нижче 65, тоді як у дітей групи порівняння дані стигми посідають четверте місце (табл. 5). Це може свідчити про зміни в лицевій частині черепа у хворих на ГЛ та формування кісткових порушень на різних термінах гестації.

Таблиця 5. Розподіл практично здорових дітей та хворих на гостру лейкемію за видом та частотою стигм дизембріогенезу

Стигма дизембріогенезу	Діти з ГЛ (n = 126)		Група порівняння (n = 546)	
	кількість дітей	місце за рангом	кількість дітей	місце за рангом
Деформація грудної клітки (килеподібна, втиснута)	30	3	102	2
Патологічний ріст зубів, недорозвинення щелепи, готичне піднебіння	42	1	91	4
Викривлення мізинця	34	2	116	1
Аномалія розвитку мочки вуха	25	4	92	3
Розходження прямих м'язів живота	15	7	82	5
Синдактилія	23	5	17	7
Епікант	21	6	50	6

Відомо, що денситометрія кісток є інтегральним показником, який відображає стан мінеральної та органічної компоненти кісткової тканини. Колаген кісток складається з пептидних ланцюгів: гліцину (33 %), аланіну, проліну та оксипроліну. За вмістом вільних та зв'язаних в пептидах амінокислот в сечі можна міркувати про їх обмін, в тому числі оксипроліну, який є маркером деградації колагену (табл. 6).

Таблиця 6. Вільні та зв'язані амінокислоти у складі пептидів у сечі практично здорових дітей та хворих на гостру лейкемію ($M \pm m$)

Амінокислота, мкмоль/л	Хворі на ГЛ (n = 42)			Група порівняння (n = 87)		
	вільні АК	АК в пептидах	сума	вільні АК	АК в пептидах	сума
О-пролін	15,9 ± 1,4*	13,0 ± 1,0*	28,9 ± 1,1*	9,98 ± 1,02	3,02 ± 0,17	13,1 ± 0,7
Пролін	1,02 ± 0,13	7,3 ± 0,4*	8,3 ± 0,2*	1,04 ± 0,11	4,3 ± 0,9	5,3 ± 0,4
Аланін	2,09 ± 0,02*	3,4 ± 0,9	5,6 ± 0,1*	6,17 ± 0,94	3,3 ± 0,5	9,5 ± 0,43
Глютамінова	1,25 ± 0,09*	13,1 ± 0,1*	14,41 ± 0,3*	2,6 ± 0,6	28,4 ± 1,1	31,1 ± 0,8
Гліцин	13,5 ± 1,1*	18,5 ± 1,2	32,0 ± 0,8*	18,17 ± 1,05	22,4 ± 2,1	40,6 ± 1,6
Лізін	1,5 ± 0,2*	2,5 ± 0,3	4,0 ± 0,1*	2,2 ± 0,3	2,8 ± 0,2	5,04 ± 0,22
Гістидин	30,2 ± 3,0	12,1 ± 1,1*	42,3 ± 2,1*	29,49 ± 2,12	4,1 ± 0,7	33,6 ± 1,5
Аргінін	0,7 ± 0,1	1,4 ± 0,2	2,11 ± 0,09	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,2	2,27 ± 0,14
Аспарагінова	0,37 ± 0,04*	16,4 ± 1,3*	16,8 ± 1,7	5,2 ± 0,8	12,9 ± 1,0	18,2 ± 0,8
Цистин	0,7 ± 0,1*	3,2 ± 0,2	3,90 ± 0,15	1,8 ± 0,2	2,6 ± 0,3	4,48 ± 0,27
Сума	68,2 ± 0,6*	88,9 ± 1,8	157,3 ± 0,7*	77,5 ± 0,7	89,6 ± 0,9	163,1 ± 0,8

Примітка. АК – амінокислота. * Різниця між показником в межах груп дітей ($P < 0,05$).

Як свідчать результати наших досліджень, показники вільного оксипроліну в сечі хворих на ГЛ були вищими порівняно із здоровими дітьми (15,9 мкмоль/л ± 1,4 мкмоль/л проти 9,98 мкмоль/л ± 1,02 мкмоль/л). Загальна сума проліну була

також вищою у хворих на ГЛ порівняно з групою контролю і становила ($8,3 \pm 0,2$) мкмоль/л проти ($5,3 \pm 0,4$) мкмоль/л відповідно. Більшість решти амінокислот (аланін, гліцин, лізин, аспарагінова, цистин), а також сума вільних амінокислот у хворих на ГЛ були нижчими, ніж у практично здорових дітей. Слід зазначити, що майже у 30 % осіб групи порівняння індивідуальний рівень оксипроліну в сечі був підвищеним, а гліцину – зниженим, що свідчить про ознаки деградації колагену та зміни в процесах колагеноутворення.

Встановлено зворотний зв'язок між рівнем вільного оксипроліну в сечі та показником денситометрії кісток (Ro-Spearman. = $-0,38$); між показником денситометрії та вмістом вільного гліцину в сечі (Ro-Spearman. = $-0,64$).

У хворих з ГЛ спостерігали дисбаланс деяких зв'язаних амінокислот та зниження загальної їх суми порівняно з особами контрольної групи ($P < 0,05$). У дітей обох груп встановлено різний парціальний внесок вільних та зв'язаних амінокислот в пептидах (табл. 7).

Таблиця 7. Співвідношення вільних та зв'язаних амінокислот у складі пептидів у сечі (частка) у практично здорових дітей та хворих на гостру лейкемію ($M \pm m$)

Амінокислота	Хворі на ГЛ ($n = 42$)		Група порівняння ($n = 87$)	
	вільні АК, %	АК в пептидах, %	вільні АК, %	АК в пептидах, %
О-пролін	$55,02 \pm 0,11^*$	$44,0 \pm 0,4^*$	$74,2 \pm 2,3$	$23,8 \pm 1,2$
Пролін	$12,3 \pm 0,13^*$	$86,7 \pm 1,1$	$18,5 \pm 1,2$	$80,5 \pm 1,1$
Аланін	$37,4 \pm 0,4^*$	$61,6 \pm 1,2^*$	$63,9 \pm 2,3$	$35,1 \pm 1,2$
Глютамінова	$8,7 \pm 0,12$	$90,3 \pm 0,9$	$8,5 \pm 0,2$	$91,5 \pm 0,1$
Гліцин	$42,2 \pm 0,13$	$56,8 \pm 1,2$	$44,7 \pm 2,1$	$54,3 \pm 1,4$
Лізин	$37,5 \pm 1,0^*$	$61,5 \pm 1,3$	$43,8 \pm 1,3$	$55,2 \pm 1,5$
Гістидін	$71,4 \pm 2,0$	$24,8 \pm 2,5$	$87,8 \pm 2,3$	$14,2 \pm 2,4$
Аргінін	$33,2 \pm 1,4$	$65,8 \pm 1,3$	$30,8 \pm 1,2$	$68,1 \pm 2,2$
Аспарагінова	$2,2 \pm 0,4^*$	$96,8 \pm 1,8$	$28,8 \pm 1,3$	$71,2 \pm 2,1$
Цистин	$43,1 \pm 2,2$	$55,9 \pm 2,1$	$47,5 \pm 1,4$	$53,5 \pm 1,5$

*Різниця між показником в межах груп дітей ($P < 0,05$).

Так, у хворих на ГЛ майже половина оксипроліну містилась у складі пептидів ($44,0 \% \pm 0,4 \%$). Вміст проліну в сечі, який є попередником оксипроліну, а також аланіну та лізину, що є елементами структури колагену, були нижчими у вільному стані порівняно із здоровими дітьми. Парціальний внесок аспарагінової кислоти у вільному стані був у 13 разів вищий, ніж у групі порівняння. Ці дані свідчать про появу у хворих нового колагену, який має певні кількісні та якісні зміни порівняно з нормативним типом, що потребує подальших досліджень.

Висновки. 1. Встановлено вікові, статеві особливості показника щільності кісток для дітей без онкогематологічної патології. У 47,2 % дітей показник був нормативним, у 42,9 % – зниженим, у 9,9 % – дуже низьким (нижче 65). Із збільшенням віку дітей показник денситометрії підвищувався як у хлопчиків, так і дівчат. У хлопчиків старше 12 років щільність кісток була вищою, ніж у дівчат. Серед хворих на ГЛ було більше осіб з показником нижче 65 (31 %) і менше – з нормативними величинами. 2. У хворих з ГЛ серед всіх стигм дизембріогенезу перше місце посідають патологічний ріст зубів, недорозвинення щелепи, готичне піднебіння (аномалії розвитку лицеві частини черепа), що супроводжується остеопорозом, тоді як у дітей групи порівняння ці малі аномалії розвитку посідають четверте місце. 3. У 30 % хворих на ГЛ концентрація вільного оксипроліну в сечі була підвищеною, а гліцину – зниженою, що свідчить про підвищений розпад колагену та дефіцит пластичного матеріалу для процесів колагеноутворення. Встановлено зворотний зв'язок між рівнем вільного оксипроліну в сечі та показником денситометрії кісток і вмістом вільного гліцину в сечі. 4. Парціальний внесок вільного та зв'язаного в пептидах оксипроліну в сечі хворих на ГЛ був майже однаковим, проте в осіб групи порівняння превалювала вільна форма амінокис-

лоти, що свідчить про формування колагену нового типу, зумовленого модифікацією чи дефіцитом відповідних ферментів. Отримані дані слід враховувати при формуванні групи ризику з онкогематологічної патології у дітей.

С п и с о к л і т е р а т у р и

1. Бебешко В. Г., Бруслова К. М., Кузнєцова О. Є. та ін. Роль радіаційних та нерадіаційних факторів у розвитку та перебігу гострої лейкемії у дітей // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2012. – № 8. – С. 29–36.
2. Климовицький М. Ф., Поворознюк В. В. Вікові та статеві особливості мінеральної щільності кісткової тканини у дітей Донецької області // Здоровье ребёнка. – 2013. – № 2. – С. 27–32.
3. Фролова Т. В., Охалкина О. В., Берус А. В. Остеопороз у детей и подростков: современный взгляд на проблему (ч. 2) // Здоровье ребёнка. – 2006. – № 3. – С. 95–98.
4. Beryl M. Osteoporosis // Osteoporosis Am. J. of Nursing. – 2011. – Vol. 111, N 12. – P. 12.
5. Calderón-Garcidueñas L., Mora-Tiscareño A., Francolira M. et al. Exposure to urban air pollution and bone health in clinically healthy six-year-old children // Arh. Hig. Rada. Toksikol. – 2013. – Vol. 64, N 1. – P. 23–34.
6. Holroyd C., Harvey N., Dennison E. et al. Epigenetic influences in the developmental origins of osteoporosis // Osteoporos Int. – 2012. – Vol. 23, N 2. – P. 401–410.
7. Lim J., Kim D., Lee J. et al. Young age at diagnosis, male sex, and decreased lean mass are risk factors of osteoporosis in long-term survivors of osteosarcoma // J. Pediatr Hematol. Oncol. – 2013. – Vol. 35, N 1. – P. 54–60.
8. Pitukcheewanont P., Austin J., Chen P., Punyasavatsut N. Bone health in children and adolescents: risk factors for low bone density // Pediatr Endocrinol. Rev. – 2013. – Vol. 10, N 3. – P. 318–335.
9. Speer G., Szamosujvári P., Dombai P. et al. Dietary calcium intake and calcium supplementation in hungarian patients with osteoporosis // Int. J. Endocrinol. – 2013. – N 2013. – P. 754328.
10. Sughis M., Penders J., Haufroid V. et al. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study // Environ Health. – 2011. – Vol. 8, N 10. – P. 104–107.
11. Wood C. L., Wood A. M., Harker C. et al. Bone mineral density and osteoporosis after preterm birth: the role of early life factors and nutrition // Int. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 902513.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ АМИНОКИСЛОТНЫМ СОСТАВОМ МОЧИ И ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА ПО ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

В. Г. Бебешко, Е. М. Бруслова, Т. Т. Володина, Н. М. Цветкова, Л. А. Ляшенко Т. И. Пушкарёва, В. И. Волошко, Т. А. Черныш, И. В. Трихлеб (Киев)

Приведены возрастно-половые показатели денситометрии у больных острой лейкемией (ОЛ) и практически здоровых детей. У 31% детей с ОЛ в инициальный период заболевания были проявления остеопенического синдрома. У пациентов с ОЛ чаще, чем у здоровых, определяются аномалии развития лицевой части черепа. Парциальный вклад свободного и связанного в пептидах оксипролина в моче больных ОЛ различается по сравнению с контрольной группой, что обусловлено модификацией или дефицитом соответствующих ферментов. У 30% больных с ОЛ концентрация свободного оксипролина в моче была повышенной, а глицина – сниженной, что свидетельствует о повышенном распаде коллагена и дефиците пластического материала, необходимого для процессов коллагенообразования. Полученные данные следует учитывать при формировании группы риска по онкогематологической патологии у детей.

Ключевые слова: дети, острая лейкемия, остеопения, аминокислоты, пептиды, стигмы дизэмбриогенеза.

DEFINITION OF INTERRELATION BETWEEN AMINOACID COMPOSITION OF URINE AND BONE TISSUE DENSITY AT CHILDREN WITH ACUTE LEUKAEMIA FOR ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY RISK GROUP FORMATION

V. G. Bebeshko, E. M. Bruslova, T. T. Volodina, N. M. Tsvietkova, L. A. Lyashenko, T. I. Pushkareva, V. I. Voloshko, L. P. Veselskaya, T. A. Chernysh, I. V. Trikhleb (Kiev)

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

Age and sexual indexes of densitometry at patients with acute leukemia (AL) and healthy children are presented. 31% of children with AL during the initial period of disease had manifesta-

tions of the osteopenic syndrome. At patients with AL more often than at healthy children anomalies of development of front part of skull are defined. The partial contribution of free and peptides-connected oxyproline in urine at AL patients differs in comparison with control group that is caused by modification or deficiency of the corresponding enzymes. 30 % of patients with AL had raised concentration of free oxyproline in urine, and lowered glycine concentration that testifies to the increased disintegration of collagen and deficiency of the plastic material necessary for collagen-forming processes. The obtained data should be considered for forming of risk group on oncohematological pathology at children.

Key words: children, acute leukemia, osteopenia, amino acids, peptides, signs of disemбриogenesis.

УДК 616-006.44

Надійшла 18.08.2014

І. А. КРЯЧОК, О. М. АЛЕКСИК (Київ)

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ФАКТОРИ ПЕРЕБІГУ ДРІБНОКЛІТИННОЇ НЕХОДЖКІНСЬКОЇ ЛІМФОМИ ТА ВИБІР ЛІКУВАННЯ З УРАХУВАННЯМ ЇХ РІВНЯ

Національний інститут раку <aleksik@bigmir.net>

Діагностика та лікування хворих на лімфому залишаються важливою проблемою теоретичної та практичної онкології. Враховуючи постійну тенденцію до збільшення захворюваності населення України на лімфому слід відмітити, що захворювання виникає в осіб найбільш активного та працездатного віку. Тому підвищення ефективності лікування первинних хворих на неходжкінську лімфому є актуальним.

Ключові слова: дрібноклітинна неходжкінська лімфома, імуногістохімічні маркери перебігу прогнозу захворювання.

Вступ. Неходжкінська лімфома (НХЛ) – гетерогенна та поліетіологічна група злоякісних лімфопрліферативних пухлин, які різняться за біологічними властивостями, морфологічною будовою, клінічними проявами, відповіддю на терапію та прогнозом [1]. Відмічається стійке збільшення захворюваності на пухлини кровотворної та лімфоїдної тканин як в Україні, так і у більшості країн світу, серед яких важливе місце посідає НХЛ. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на НХЛ в Україні в 2012 р. становила 5,4 на 100 000 населення, смертність від лімфом в 2012 р. – 2,8 на 100 000 населення, тобто від цієї патології померло 1315 осіб [3]. У зв'язку з цим проблема діагностики та лікування НХЛ залишається надзвичайно важливою і актуальною.

На прогноз і відповідно принципи вибору терапії впливають клініко-гематологічні чинники ризику: вік старше 60 років, підвищення вмісту лактатдегідрогенази (ЛДГ) порівняно з нормою, загальний статус > 1 (2–4) за шкалою ECOG, стадія III/IV та кількість екстранодальних уражень >1 [2, 4].

Однак визначення тільки клінічних факторів прогнозу перебігу захворювання недостатньо для прогнозу відповіді на первинне лікування хворих та визначення групи первинно-рефрактерних хворих. Додаткове визначення біологічних маркерів прогнозу, зокрема імуногістохімічних, у первинних хворих на лімфому може надати інформацію з перебігу захворювання та прогнозувати відповідь на лікування.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування первинних хворих на В- та Т-клітинну дрібноклітинну НХЛ шляхом оптимізації методів комбінованого лікування з урахуванням факторів прогнозу.

Матеріали і методи. Проведено аналіз експресії маркерів РКС_p, bcl-2, Ki-67, p-53, Pgp у хворих, які прожили не більше трьох років або з рецидивуючим пере-

бігом захворювання (несприятливий перебіг) та у хворих, які прожили 3 роки і більше (сприятливий перебіг). Встановлювали найбільш важливі фактори несприятливого прогнозу перебігу захворювання у хворих на дрібноклітинну НХЛ та аналізували безпосередні і віддалені результати комплексного лікування 194 хворих на НХЛ I–IV стадій патологічного процесу, які перебували на лікуванні у відділенні хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку.

Всім хворим встановлювали діагноз з використанням патогістологічного та/або імуногістохімічного дослідження лімфатичних вузлів або іншого вогнища ураження. Після встановлення діагнозу проводили стадіювання згідно з Ann-Arbor з використанням даних комп'ютерної томографії шиї, органів грудної, черевної порожнини, малого таза, з визначенням факторів прогнозу. Враховували показники гемопоєзу, радіонуклідних, біохімічних та інших методів обстеження пацієнтів. Обов'язково досліджували показники кістково-мозкового кровотворення.

Визначали такі прогностичні фактори ризику: вік хворого старше 60 років, порушений загальний стан хворого (ECOG \geq 2), III–IV стадії хвороби, наявність більше одного екстранодального вогнища ураження, ураження кісткового мозку, рівень ЛДГ.

Хворих розподілено на дві групи: I дослідна (контрольна) – 100 хворих на дрібноклітинну НХЛ. У них діагноз підтверджено з використанням тільки гістологічного методу дослідження. Лікування призначали без урахування факторів прогнозу перебігу захворювання. При лікуванні хворих застосовували СНОР- та СНОР-подібні схеми поліхіміотерапії (ПХТ) і ПТ на ділянки уражених лімфатичних вузлів у дозі 36–40 Гр. II дослідна (основна) – 94 хворих на дрібноклітинні неходжкінські лімфоми, яким проводили гістологічне та імуногістохімічне дослідження з метою визначення факторів прогнозу перебігу захворювання. Лікування хворих на дрібноклітинні НХЛ основної групи призначали з урахуванням факторів прогнозу. За відсутності факторів несприятливого прогнозу призначали СНОР-, СНОР-подібні схеми ПХТ або схему СІОР. У разі виявлення факторів несприятливого прогнозу до СНОР-похідних схем ПХТ включали етопозид в дозі 100 мг/м² на 1–3-й день лікування та/або блеоміцин 15 мг на 1-й день ПХТ і ПТ на ділянки уражених лімфатичних вузлів у дозі 36–40 Гр.

Результати та їх обговорення. Вивчали прогностичну роль молекулярних маркерів РКС _{β} , bcl-2, Ki-67, p-53, Pgp при дрібноклітинній НХЛ. Проаналізовано експресію маркерів у хворих з несприятливим та із сприятливим перебігом захворювання.

Таблиця 1. Розподіл хворих на дрібноклітинну неходжкінську лімфому залежно від прогнозу захворювання та рівня експресії маркерів

Показник	Несприятливий перебіг (n = 21)			Сприятливий перебіг (n = 29)		
	позитивна експресія	негативна експресія	p	позитивна експресія	негативна експресія	p
Ki-67	15	6	< 0,05	2	27	< 0,05
P-53	15	6	< 0,05	0	29	< 0,05
Bcl-2	17	4	< 0,05	10	19	< 0,05
Pgp	16	5	< 0,05	4	25	< 0,05
РКС _{β}	5	16	< 0,05	20	9	< 0,05

Як видно з табл. 1, позитивна експресія Ki-67 та P-53 серед хворих на дрібноклітинну НХЛ з несприятливим прогнозом виявлена у 15 з 21. У цій групі позитивна експресія Bcl-2 відмічалась у 17 хворих, позитивна експресія Pgp – у 16. Позитивна експресія РКС _{β} спостерігалась у 5 хворих; у 29 був сприятливий перебіг захворювання. В цій групі позитивну експресію Ki-67 відмічали у 2 хворих, позитивну експресію Bcl-2 – у 10 та позитивну експресію Pgp – у 4. Позитивну експресію РКС _{β} серед хворих на дрібноклітинну НХЛ із сприятливим прогнозом спостерігали у 20.

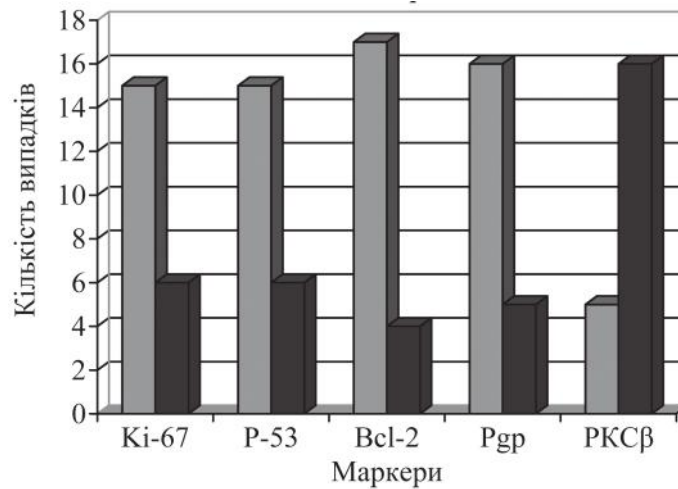


Рис. 1. Рівень експресії маркерів у хворих на дрібноклітинну неходжкінську лімфому з несприятливим перебігом захворювання:

■ – позитивна експресія; ■ – негативна експресія

Отже, кількість хворих з позитивною експресією маркерів Ki-67, P-53, Bcl-2, Pgp значно вища у групі осіб з НХЛ з несприятливим перебігом захворювання, на відміну від експресії PKC β . У цій групі переважають хворі з негативною експресією PKC β .

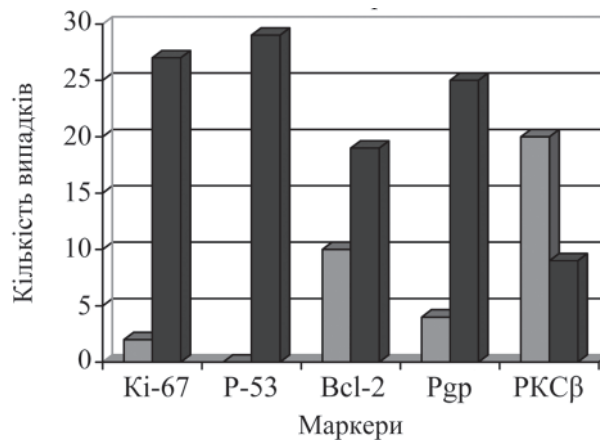


Рис. 2. Рівень експресії маркерів у хворих на дрібноклітинну неходжкінську лімфому із сприятливим перебігом захворювання:

■ – позитивна експресія; ■ – негативна експресія

Серед хворих із сприятливим перебігом захворювання кількість осіб з позитивною експресією маркерів Ki-67, P-53, Bcl-2, Pgp значно нижча порівняно з хворими з несприятливим перебігом. Навпаки, кількість осіб з позитивною експресією PKC β у цій групі вища, ніж з негативною.

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено, що рівень експресії PKC β , bcl-2, Ki-67, p-53, Pgp впливає на перебіг захворювання. У хворих із сприятливим прогнозом спостерігається негативна експресія bcl-2, Ki-67, p-53, Pgp, з несприятливим – позитивна. При аналізі експресії PKC β виявлено зворотний зв'язок: у більшості хворих із сприятливим прогнозом відмічається позитивна експресія даного маркера, а з несприятливим – негативна.

Проаналізовано відповідь на лікування хворих на дрібноклітинну НХЛ, а також безрецидивну та загальну виживаність хворих обох груп.

Таблиця 2. Відповідь на лікування хворих на дрібноклітинну неходжкінську лімфому основної та контрольної груп, абс. од. (%)

Відповідь на лікування	Основна група (n = 94)	Контрольна група (n = 100)	P
Загальна ефективність	86 (91,4)	64 (64)	< 0,05
Повна ремісія	49 (52,1)	25 (25)	< 0,05
Часткова ремісія	37 (39,3)	39 (39)	> 0,05
Стабілізація процесу	1 (1,1)	7 (7)	< 0,05
Прогресування захворювання	7 (7,5)	29 (29)	< 0,05

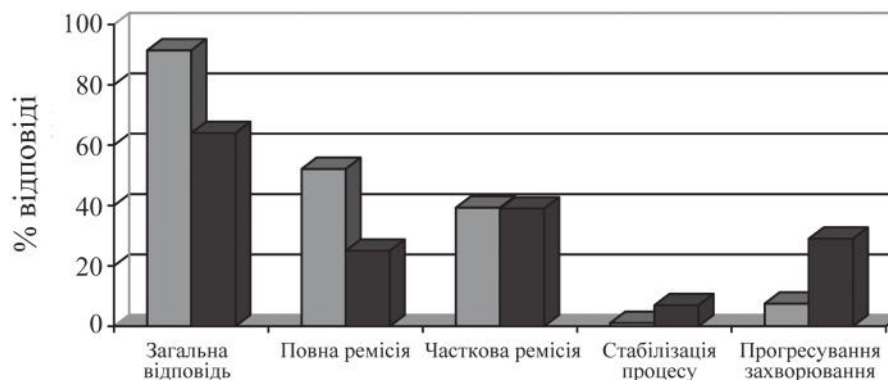


Рис. 3. Рівень відповіді на лікування хворих основної та контрольної груп: ■ – основна група; ■ – контрольна група

При аналізі відповіді на лікування встановлено, що загальна відповідь на лікування хворих основної групи вища порівняно з контрольною і становить 91,4 та 64 % відповідно. Повну ремісію спостерігали у 52,1 % хворих основної групи та у 25 % контрольної. Часткова ремісія була однаковою в обох групах (39,3 та 39 %). Стабілізацію процесу частіше відмічали у хворих контрольної групи (7 %), ніж основної (1,1 %). Прогресування захворювання також частіше спостерігали в контрольній групі порівняно з основною – 29 та 7,5 % відповідно.

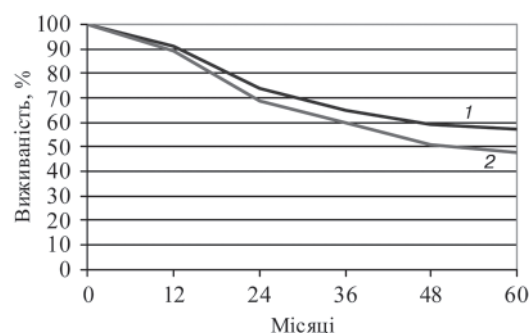


Рис. 4. Безрецидивна виживаність хворих на дрібноклітинну неходжкінську лімфому основної (1) та контрольної (2) груп

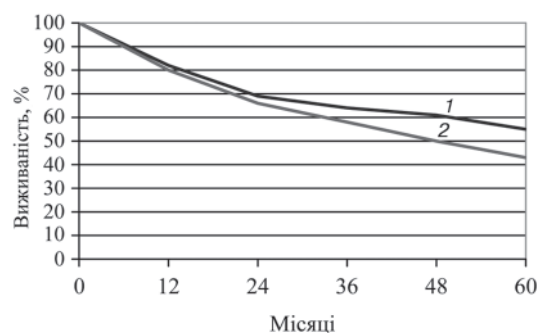


Рис. 5. Загальна виживаність хворих на дрібноклітинну неходжкінську лімфому основної (1) та контрольної (2) груп (P < 0,05):

Як видно з рис. 4, безрецидивна виживаність хворих на дрібноклітинну НХЛ також вища в осіб основної групи. Безрецидивна виживаність через 1 рік в основній групі становила $(91,0 \pm 3,1)$ %, в контрольній – $(89,0 \pm 3,4)$ %, через 2 роки – відповідно (74 ± 5) % і $(69,0 \pm 4,4)$ %, через 3 роки – $(65,0 \pm 5,6)$ % і $(60,0 \pm 4,8)$ %, через 4 роки – $(59,0 \pm 5,9)$ % і $(51,0 \pm 5,4)$ %, через 5 років – $(57,0 \pm 5,9)$ % і $(48,0 \pm 6,1)$ %.

Як видно з рис. 5, загальна виживаність хворих на дрібноклітинну НХЛ вища в основній групі порівняно з контрольною. Через 1 рік загальна виживаність становила (82 ± 4) % в основній групі та (80 ± 4) % в контрольній, через 2 роки – відповідно ($69,0 \pm 4,8$) % і ($66,0 \pm 4,7$) %, через 3 роки – (64 ± 5) % і ($58,0 \pm 4,9$) %, через 4 роки – (61 ± 5) % і (50 ± 5) %, через 5 років – ($55,0 \pm 5,1$) % і (43 ± 5) %.

Таким чином, загальна відповідь, загальна та безрецидивна виживаність вищі у хворих основної групи, які отримували лікування з урахуванням клінічних факторів перебігу захворювання (вік хворих старше 60 років, стадія патологічного процесу, ECOG, рівень ЛДГ, кількість екстранодальних уражень, ураження кісткового мозку) та імуногістохімічних маркерів прогнозу перебігу дрібноклітинної НХЛ (bcl-2, Ki-67, p-53, pgr, PKC $_{\beta}$).

Висновки. Найважливішими факторами несприятливого прогнозу перебігу захворювання у хворих на В- та Т-клітинну лімфому є рівень експресії bcl-2, Ki-67, p-53, pgr, PKC $_{\beta}$ в пухлинних клітинах. Встановлено, що експресія bcl-2, Ki-67, p-53, Pgr вказує на несприятливий перебіг захворювання. Переважна більшість хворих, у яких була позитивна експресія даних маркерів, прожили не більше трьох років або у них був рецидивуючий перебіг захворювання. При експресії PKC $_{\beta}$ спостерігали зворотний зв'язок: на несприятливий перебіг захворювання вказувала відсутність експресії даного маркера. Ефективність лікування хворих на дрібноклітинну НХЛ вища на 27 % в групі хворих, яким призначали лікування з урахування клінічних та імуногістохімічних факторів прогнозу перебігу захворювання bcl-2, Ki-67, p-53, Pgr, PKC $_{\beta}$. Хворим з несприятливим перебігом за клінічними даними та рівнем експресії bcl-2, Ki-67, p-53, Pgr, PKC $_{\beta}$ необхідно призначати більш агресивні курси ПХТ (СНОЕР, ВСНОР, ВСНОЕР), із сприятливим перебігом – СНОР.

Список літератури

1. Гершанович М. Л. Основные принципы лечения неходжкинских лимфом // *Практ. онкология* – 2004. – Т. 5, № 3 – С. 185–193.
2. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы // *клиническая гематология: Руководство для врачей*. Гл. 23 / Под. ред. М. А. Волковой. – М: Медицина, 2001. – С. 336–375.
3. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. Бюлетень національного Канцер-реєстру України № 14. – К., 2013.
4. Hennessy B. T., Hanrahan E. O., Daly P. A. Non, Hodgkin's lymphoma: an update // *The Lancet. Oncol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 341–353.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ И ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ С УЧЁТОМ ИХ УРОВНЯ

И. А. Крячок, Е. М. Алексик (Киев)

Диагностика и лечение больных лимфомами остаются важной проблемой теоритической и практической онкологии. Учитывая постоянную тенденцию к увеличению заболеваемости населения Украины лимфомами, следует отметить, что болезнь возникает у людей наиболее активного и трудоспособного возраста. Поэтому повышение эффективности лечения первичных больных неходжкинскими лимфомами является актуальным.

Ключевые слова: мелкоклеточная неходжкинская лимфома, иммуногистохимические маркеры прогноза течения болезни.

IMMUNOHISTOCHEMICAL FACTORS OF SMALL-CELL LYMPHOMAS AND CHOICE OF TREATMENT WITH LEVEL INCLUSION

I. A. Kryachok, O. M. Aleksyk (Kiev, Ukraine)

National Cancer Institute

Diagnosis and treatment patients with lymphoma is still obe of the main problems in theoretical and clinical oncology. Observing increasing tendency of lymphoma incidence in Ukraine it should be noted that the disease is prevalent in young and working-age population. Therefore it is important to improve effectiveness of treatment in primary diagnosed non-Hodgkin lymphoma.

Key words: small-cell non-Hodgkin's lymphoma, immunohistochemical prognostic factors.

УДК 616.61–002.3:615.37 Надійшла 25.11.2013

В. Є. ДРІЯНСЬКА, Г. М. ДРАННИК, Н. М. СТЕПАНОВА, Л. О. ЛЕБІДЬ,
В. Т. КРУГЛІКОВ, В. В. ДРІЯНСЬКА, О. В. ЛАВРЕНЧУК, Н. А. КАЛІНІНА, Ф. З. ГАЙСЕНЮК

ПОЗИТИВНІ ЕФЕКТИ СУЧАСНОЇ ІМУНОКОРЕКЦІЇ ЗА АНАЛІЗОМ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ І SLPI У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
<victoriadriyanskaya@gmail.com>, <kirin@inephrology.kiev.ua>

У хворих на гострий та загострення хронічного пієлонефриту виявлені особливості цитокінів як складових його імуногенезу. Поєднання антибактеріальної терапії з нуклеїнатом і галавітом сприяє позитивним змінам цитокінпродукуючої здатності імунокомпетентних клітин і зниженню рівня прозапальних цитокінів в крові та сечі, а також SLPI – в сечі. У дітей з пієлонефритом і дорослих з діагностичним підвищенням титру антитіл (IgG) до вірусу простого герпесу і цитомегаловірусам спостерігали позитивний ефект, відповідно, Канефрону® Н і протеплазиду. Клініко-імунологічний ефект імуномодуляторів свідчить про доцільність їх використання в комплексній терапії пієлонефриту з метою модуляції цитокінової ланки імунітету для підвищення ефективності лікування гострого та запобігання погіршенню функцій нирок при хронічному пієлонефриті.

Ключеві слова: пієлонефрит, прозапальні цитокіни, секреторні інгібітори лейкопротеаз, імунокорекція.

Поширення інфекцій сечової системи (ІСС) є головною медичною проблемою у більшості країн світу [18, 27, 39]. Серед них найбільшу увагу звертають на гострий пієлонефрит (ГПН), який часто ускладнюється загрозливими станами (абсцес, сепсис) і хронічним перебігом з розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН), що призводить у подальшому до хронічної ниркової недостатності, і це є важливою медико-соціальною проблемою [10, 13, 25, 26, 29].

Найчастіше мікробіологічною причиною виникнення неускладненого пієлонефриту (ПН) вважають *E. coli* – приблизно 85 % серед усіх збудників, у 12 % випадків етіологічним фактором може бути *St. saprophyticus*; інші ентеробактерії і ентерококи становлять лише 5 %; при ускладненому пієлонефриті частота виявлення *E. coli* із сечі хворих знижується до 52 %, а етіологічна роль інших ентеробактерій підвищується до 28 % [8]. Суттєвим фактором, що ускладнює перебіг пієлонефриту, є наявність у хворого, крім бактеріальних, супутніх вірусних інфекцій, токсоплазмозу та хламідіозу. Взагалі в розвитку захворювань сечової системи велике значення має латентна вірусна інфекція, особливо віруси простого герпесу (ВПГ) та цитомегаловіруси (ЦМВ), через їх здатність до персистенції [9, 19]. Багато осіб є носіями декількох вірусів протягом усього життя; інфікування ВПГ відбувається у ранньому дитинстві або пренатальному періоді, гостра герпетична інфекція переходить до латентної фази з періодичними рецидивами, описано розвиток гострої ниркової недостатності при герпетичній інфекції та підтверджено можливість ураження нирок вірусом герпесу [9].

Проведені вітчизняними імунологами дослідження показали відхилення від норми показників імунітету у жителів ряду регіонів України, навіть у здорових; на цьому фоні збільшується кількість хворих на запальні захворювання, в тому числі сечостатевої системи.

В імуногенезі багатьох захворювань, в тому числі запальних, важливу роль відіграють цитокіни, які відповідають за всі наступні етапи розвитку адекватної відповіді на проникнення патогену, забезпечення його локалізації та знищення, відновлення ушкодженої структури тканин [28, 36]. Вони регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах за участі різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини й епітелію. Захист на місцевому рівні розвивається

шляхом формування запальної реакції у відповідь на проникнення в тканини патогенів за участі прозапальних цитокінів, які синтезуються у вогнищі запалення, головним чином макрофагальними клітинами, активованими компонентами клітинної стінки патогенів, а також у відповідь на пошкодження тканин [8, 25]. Вони посилюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та підвищують їх функціональну активність: фагоцитоз і продукування кисневих радикалів, спрямовану на елімінацію патогену [23, 33].

Відомо, що на інвазію мікроорганізмів організм реагує запальною реакцією, важливою складовою якої є поліморфноядерні гранулоцити, що продукують протеази, які знищують патогени. Їх активність регулюється секреторними інгібіторами лейкоцитарних протеаз – secretory leucocyte protease inhibitor (SLPI), які експресуються на слизових оболонках та захищають від небажаного впливу тканини живителя. SLPI є ендogenousними антимікробними пептидами – важливими складовими захисної системи, які викликають лізис мікроорганізмів і ефективні проти широкого спектра бактерій, грибів та вірусів. Вони експресуються на слизових оболонках різними епітеліальними клітинами, включаючи респіраторні, кишкові, амніотичні, та продукуються головним чином нейтрофільними гранулоцитами (НГ), макрофагами, кератиноцитами [32, 34].

Відомо, що SLPI – 11,7 кД протеїн, що включає 107 амінокислот [38]. В епітеліальних клітинах їх продукування підвищується під впливом LPS, ІЛ-1 β , ФНП-6, епідермального фактора росту, нейтрофільної еластази; в мієлоїдних клітинах LPS може індукувати SLPI в макрофагах, а ІЛ-1 та ФНП-6 – не індукують; протизапальний ІЛ-10 здатний викликати продукування SLPI в макрофагах, але повільніше, ніж LPS [30]. Ці фактори можуть викликати інтерес як маркери системної активізації, в тому числі для моніторингу перебігу інфекції під впливом терапії.

Основою лікування хворих з ІСС, в тому числі ПН, є антибактеріальні лікарські засоби, які не завжди ефективні [16, 31, 37]. Неефективність терапії таких хворих пов'язана, насамперед, з розвитком резистентності етіопатогенів або наявністю L-форм бактерій [35]. Крім того, дослідники виявили аміноглікозиди, що частіше використовують для лікування запалення в органах сечової системи, навіть у низьких дозах, мають значний проапоптозний ефект, ускладнюючи процес репарації ниркової тканини та збільшення вірогідності розвитку нефросклерозу [26]. Найбільш виражені побічні дії виявляв гентаміцин, а найменш загрозливим з позицій стимуляції апоптозу був нетроміцин [12, 20].

Використання імуностимулюючих засобів у практичній медицині вважають доцільним при рецидивуючих бактеріальних та вірусних інфекціях [1, 17]. Застосування імунокорекції у хворих з ІСС, в тому числі пієлонефритом, присвячено багато праць [4, 7, 15, 22]. Завданням її є стимуляція фагоцитарної активності, нормалізація балансу Т-клітинної ланки імунітету, стимуляція інтерфероноутворення та синтезу неспецифічних факторів захисту тощо. Включення до комплексної терапії інтерферонів (ІФ) зумовлено тим, що персистуюча бактеріальна інфекція ушкоджує клітини уроепітелію і перешкоджає синтезу власних ІФ. В терапії ІСС використовують препарати ІФ-альфа, серед яких відмічено позитивний вплив віферону – комплексний препарат ІФ-альфа 2, токоферолу ацетату і аскорбінової кислоти [5]. Мікробіологами Узбекистану розроблено препарат Імуномодулін, який з успіхом використовували при лікуванні ПН у жінок [7].

Останніми роками розроблена нова група препаратів – екстрактів клітинної мембрани бактеріальних клітин – найбільш значущих штамів, що викликають запалення сечових шляхів (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *Str. faecalis*): лікопід, солкоуровак, уро-ваксом. Показано, що такі бактеріальні екстракти здатні індукувати антигенспецифічну відповідь. Препарати стимулюють функціональну активність макрофагів, що продукують неспецифічні гуморальні фактори імунітету (ІФ, комплемент, лізоцим), а це призводить до посилення фагоцитозу, цитотоксичної активності макрофагів і Т-лімфоцитів. Пре-

парати цієї групи здатні усунути ятрогенну імуносупресію, викликану антибіотиками, підвищити ефективність антибактеріальних і противірусних препаратів [15]. Аналіз даних літератури свідчить про те, що у хворих на ПН при використанні імунотропних препаратів відбуваються зміни в системі клітинного та гуморального імунітету, які корелюють з позитивним клінічним ефектом.

Таким чином, імунологи мають позитивний досвід використання імуномодуляторів, хоча даних про механізми їх позитивної дії, в тому числі на цитокинову ланку імунітету, недостатньо [3, 17, 24].

Серед лікарських засобів нас зацікавив препарат нуклеїнат, який, за даними розробників, стимулює лейкопоез у кістковому мозку, нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності; його позитивний клінічний ефект виявлено при пневмонії, бронхіальній астмі, коліті тощо [2].

Дослідженнями останніх років показано позитивні клінічні ефекти нового лікарського засобу галавіт (похідне амінофталгідрозиду) при лікуванні гострих та хронічних інфекцій, сепсису, бешихи, фурункульозу, герпесу тощо [6, 11, 21, 22], ефективність якого зумовлена його здатністю знижувати надмірну активність моноцитів/макрофагів і продукування ними прозапальних цитокинів, а також вільнорадикальних сполук [6]. Разом з тим галавіт здатний відновити пригнічувальну фагоцитарну функцію макрофагів і НГ як важливу складову протиінфекційного захисту. Одночасно відновлюється антигенпрезентуюча функція макрофагів, активуються процеси репарації ушкоджених тканин [6, 11].

У зв'язку з високою частотою вірусінфікованості хворих на ПН (ВПГ, ЦМВ тощо) привертає увагу вітчизняний препарат рослинного походження протезфлазид. До його складу входять флавоноїдні глікозиди, що утримуються в *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L., вони здатні пригнічувати вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімерази та тимідинкінази у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зниження здатності або повної блокади реплікації вірусної ДНК і як наслідок перешкоджає розмноженню вірусів. Протезфлазид викликає збільшення продукування ендогенних б- і γ-інтерферонів, що збільшує неспецифічну резистентність організму до вірусної і бактеріальної інфекції та має антиоксидантні властивості [14].

Мета дослідження – визначити особливості рівня цитокинів крові і SLPI як учасників імуногенезу ПН та обґрунтувати доцільність використання імунотропних препаратів у хворих.

Матеріали і методи. Обстежено 83 дорослих пацієнти з гострим пієлонефритом – ГПН (36 осіб) або загостренням хронічного пієлонефриту – ХПН (47 осіб) віком від 19 до 45 років, середній вік – $(32,5 \pm 2,1)$ року, а також 53 дитини віком $(7,9 \pm 0,8)$ року.

Пацієнтів лікували в Інститутах нефрології та урології НАМНУ, НМАПО ім. П. Л. Шупика. Діагноз ПН ґрунтувався на традиційних критеріях, зокрема аналіз анамнезу, клінічної симптоматики, використання лабораторних, рентгено-радіонуклідних, ультразвукових, реносцинтиграфічних, мікробіологічних методів дослідження.

У всіх пацієнтів були ознаки гострого (або загострення хронічного) необструктивного ПН, що підтверджено стандартними клініко-лабораторними та інструментальними методами. Критеріями активного запального процесу в нирках був біль у попереку, підвищення температури тіла, загальна кволість, нездужання, біль у ділянці нирок при пальпації, в аналізах сечі – лейкоцитурія, мікрогематурія, протеїнурія, бактеріурія; в крові – лейкоцитоз, підвищення ШОЕ. Особливу увагу в процесі відбору хворих для лікування (консервативного чи оперативного) звертали на диференціацію серозної та гнійної стадій запального процесу. З цією метою поряд з клінічними критеріями велике значення надавали даним ультразвукового, рентгенологічного, радіонуклідного дослідження.

Представників класичних бактерій виділено у 75 (90 %) обстежених, молікути – у 28 (34 %), гриби роду *Candida* – лише у 8 (9,6 %). За видовим спектром

найбільшу кількість серед виділених бактерій становили представники кишкової групи, тобто ентеробактерії. Так, *E. coli* виділено у 41 (49 %) хворого; потім за кількістю були представники роду ентерококів – у 16 (18 %). Стафілококи становили третю за кількістю групу, серед яких найчастіше виділяли *St. haemolyticus* – у 12 (13 %) хворих.

Майже у половини обстежених були рецидиви герпетичної інфекції; діагностично значущий рівень Ig G до ВПГ встановлено у 25 %, до ЦМВ – у 34 % хворих, для їх виявлення використовували тест-системи виробництва «Orgenics» (Ізраїль) та «Вектор-Бест» (Росія). Тестування цитокінів до та після курсу терапії проводили за імуноферментним методом на аналізаторі Stat Fax 303 Plus; тест-системи «Diacclone» (Франція), «DRG» (Німеччина), «Invitrogen» та «Bender Medsystems» (США), а SLPI – «Nucult biotechnology» Human SLPI (Нідерланди); межі нормальних значень (референтний діапазон) отримано на основі результатів дослідження 25 практично здорових (для SLPI – 15).

Традиційна схема консервативного лікування, яку застосовують у клініці, передбачала проведення антибактеріальної, дезінтоксикаційної та десенсибілізуючої терапії. До групи порівняння (I) увійшло 20 хворих, які отримували антибактеріальну терапію відповідно до результатів бактеріального посіву сечі (фторхінолони, цефалоспорины, нітрофурані). На фоні антибактеріальної терапії 23 хворим II групи призначали нуклеїнат 4 рази на добу по 0,25 г протягом 21 дня; 20 хворим III групи – галавіт внутрішньом'язово по 0,1 г (2 мл) на добу через день; всього ін'єкцій 10. Пацієнтам IV групи (60 осіб) з діагностично значущими титрами антитіл до ВПГ та/або ЦМВ, крім антимікробної терапії, застосовували розчин протефлазиду 3 рази на день за такою схемою: на 1-й тиждень лікування по 5 крапель (0,2 мл), нанесених на грудочку цукру або хліба, на 2-й та 3-й тиждень – по 10 крапель (0,4 мл), на 4-й тиждень – по 8 крапель (0,3 мл). У 53 дітей з ПН V групи використовували Канефрон® Н відповідно до рекомендованих вікових доз протягом 30 днів.

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за пакетом програм «SPSS for Windows; версія 11» та «MedStat». Для статистичної обробки використовували параметричні критерії статистики – тест Стьюдента або непараметричний критерій Уїлкоксона; для кореляційного аналізу – коефіцієнт Кендала. Достовірною вважали різницю при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження показали достовірне підвищення в крові хворих рівня досліджуваних прозапальних цитокінів ($P < 0,05$) (за винятком ІЛ-18), найбільш вираженим (в 4 рази) було збільшення середнього рівня моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1) (рис. 1). Рівень ТФР- α був підвищеним як в сироватці крові – ($88,3 \pm 4,7$) пг/л порівняно з ($56,6 \pm 4,3$) пг/мл ($P < 0,001$), так і в 1,5 раза за даними спонтанної та індукованої секреції ($P < 0,05$).

Не виявлено достовірної різниці в рівні цитокінів ($P \geq 0,05$) залежно від того, чи мав місце ГПН або клініко-лабораторні ознаки загострення хронічного запалення, за винятком MCP-1 та SLPI, які при ГПН були найвищими (відповідно $P < 0,001$ і $P < 0,05$), тому аналіз в групах проводили незалежно від відносної кількості хворих і залежно від діагнозу (ГПН/ХПН).

Дослідження хворих I групи (порівняння) показали, що антибактеріальна терапія не приводила до достовірних змін досліджених цитокінів ($P > 0,05$), за винятком ІЛ-1 (від 60 [45; 75] до 21 [14,5; 25,3] пг/мл, $P = 0,001$).

Використання нуклеїнату (II група) в комплексній терапії сприяло достовірному зниженню рівня прозапальних цитокінів, хоча не було досягнуто норми, різниця з нормою зберігалась для всіх показників ($P < 0,001$), за винятком ІЛ-18 (до лікування рівень був нормальним), що можна оцінити як позитивний результат дії цього препарату (рис. 1). Не виявлено динаміки ІЛ-17 ($P = 0,316$) (див. рис. 1), тобто на функціональну активність Т-хелперів 17 (Тх 17) нуклеїнат не впливав.

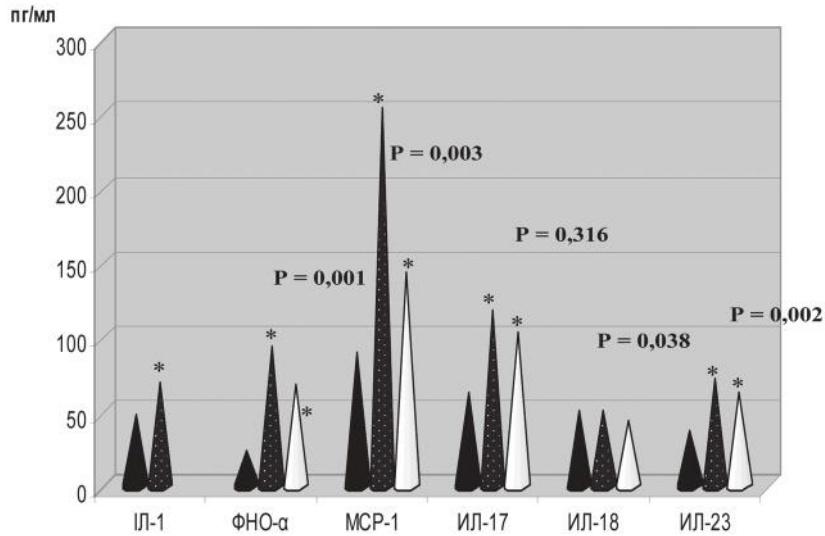


Рис. 1. Середній рівень прозапальних цитокінів у крові здорових донорів та хворих на пієлонефрит II групи до та після лікування нуклеїнатом:

■ – норма; ■ – до лікування; □ – після лікування.

* – Різниця достовірна порівняно з нормою

Дослідження рівня SLPI, підвищеного в крові та сечі, показало, на відміну від групи порівняння, достовірне його зниження після прийому нуклеїнату в сечі; зміни в крові, як і в I групі, були недостовірними (рис. 2).

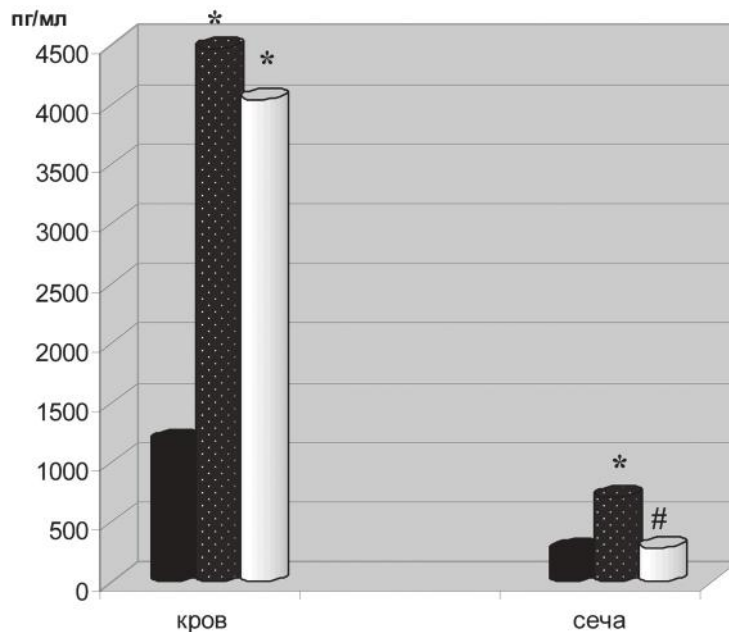


Рис. 2. Рівень SLPI у здорових і хворих II групи до та після лікування нуклеїнатом:

■ – норма; ■ – до лікування; □ – після лікування.

* – Різниця достовірна порівняно з нормою; # – до та після лікування

Дослідження клініко-імунологічних ефектів препарату галавіт в схемі комплексного лікування хворих на ПН показало, що у 7 (30 %) відмічено нормалізацію температури тіла, покращання самопочуття та підвищення працездатності вже на

5-й день, тоді як в I групі – через 7 днів. Через 1 тиждень лікування хворі II групи не скаржились на дизурію, ніктурію та часте сечовипускання, на відміну від групи порівняння, в якій у 4 (20 %) жінок ці скарги зберіглися. Крім того, у 3 (15 %) пацієнток групи порівняння при дослідженні сечі та зішкребка із слизової оболонки уретри і цервікального каналу після лікування виявлено *U. urealyticum*, тоді як в усіх хворих, які отримували галавіт, інфікування усунуто.

Для аналізу ефективності галавіту та протеклазиду додатково досліджували рівні ІЛ-8, г-ІФ та ТФР-в не тільки в крові, але й в сечі; вони перевищували показники у здорових ($P < 0,001$), які в сечі були низькими (близько до нижньої межі за методикою). Після лікування галавітом у хворих достовірно знижувався сироватковий рівень прозапальних ІЛ-1 в (достовірно знижувався і в I групі), г-ІФ ($P = 0,001$), ФНП-6 і ІЛ-8 (рис. 3), а також протизапального, але просклеротичного ТФР-в у 2 рази в крові ($P = 0,003$) (більш виражено, ніж в I групі) та в 2,5 рази – в сечі ($P < 0,05$) (в I групі динаміки не виявлено).

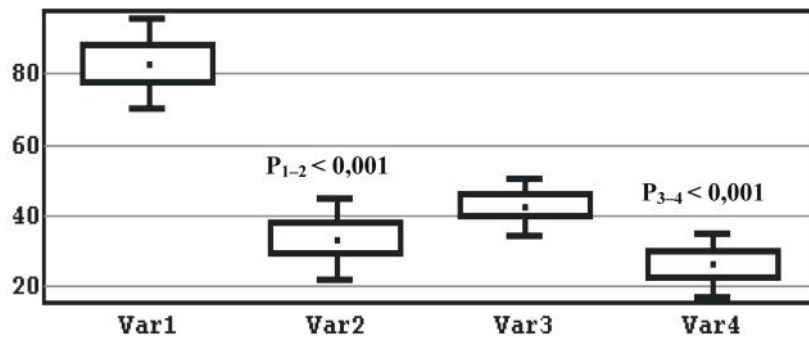


Рис. 3. Динаміка рівнів в крові прозапальних ФНП-6 і ІЛ-8 до (Var 1 і Var 3) і після (Var 2 і Var 4) лікування з використанням галавіту

При дослідженні рівня SLPI, підвищеного у хворих в крові і сечі, не виявлено достовірних змін після лікування в I групі (рис. 4), але після прийому галавіту його рівень достовірно знизився в крові ($P = 0,023$) і сечі ($P = 0,039$) (рис. 5). Через рік після лікування середній показник SLPI в крові в I групі не відрізнявся від величини до лікування і після курсу терапії ($P > 0,05$); рівень в сечі достовірно знижувався порівняно з вихідними даними ($P < 0,05$) (див. рис. 4).

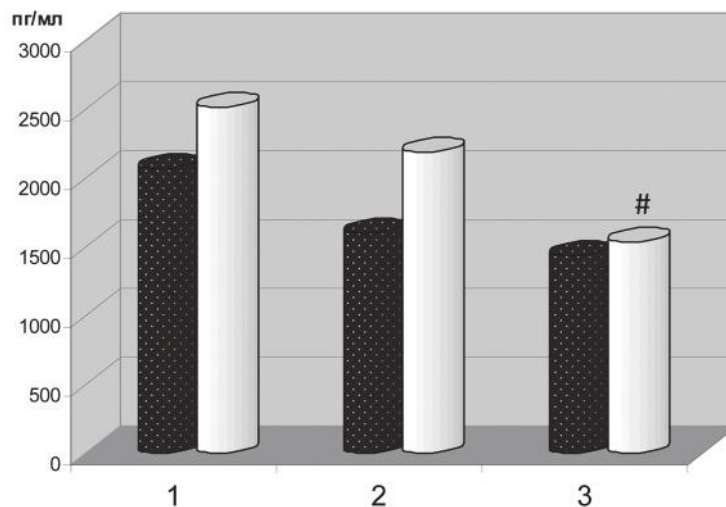


Рис. 4. Рівень SLPI в сироватці крові (■) та сечі (□) хворих I групи до (1), після (2) і через 1 рік (3):

– різниця достовірна порівняно з даними до лікування

Через рік після лікування з використанням галавіту відмічено достовірне зниження рівня SLPI як в крові, так і в сечі порівняно з показниками до ($P = 0,017$ та $P = 0,048$) і після лікування ($P = 0,012$ та $P = 0,012$) (див. рис. 5).

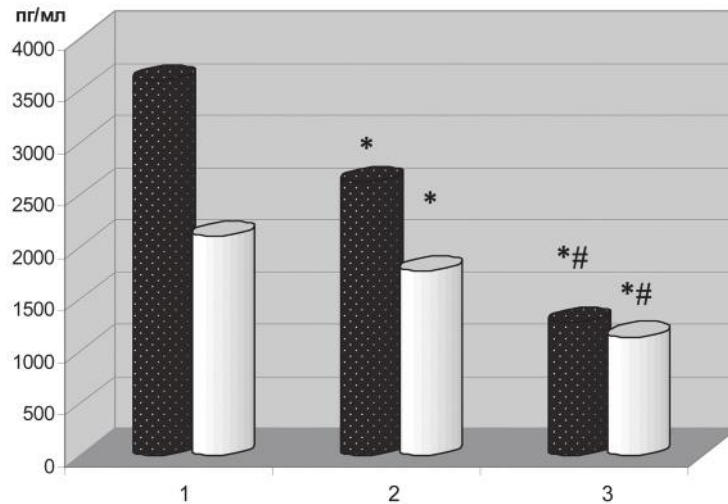


Рис. 5. Рівень SLPI в сироватці крові (■) та сечі (□) хворих III групи до (1), після (2) лікування і через 1 рік (3):

* – різниця достовірна порівняно з даними до лікування; # – з даними після курсу лікування

Таким чином, дослідження показали, що використання галавіту в комплексній терапії хворих на ПН сприяє достовірному зниженню рівня SLPI в крові і сечі, тоді як у хворих I групи показники не змінювались. При обстеженні хворих III групи через 1 рік відмічено зниження рівня SLPI в сироватці крові та сечі порівняно з даними до та після курсу лікування, тоді як в групі порівняння цей показник знизився тільки в сечі, що свідчить про позитивний ефект галавіту у хворих на ПН.

Попередній індивідуальний аналіз причин неефективної терапії 402 хворих на ПН показав, що ерадикації патогенного збудника після антибіотикотерапії не досягнуто у хворих із супутнім сечостатевим уреоплазмозом та/або підвищеним титром IgG до певних вірусів (14 %). Після етіотропного лікування з використанням протектазиду ерадикацію мікроорганізмів як в сечі, так і з уретри та цервікального каналу досягнуто у всіх хворих, тоді як в групі порівняння *U. urealyticum* не було усунуто у 6 з 90 обстежених (7 %) жінок. Частота визначення діагностично значущих титрів IgG до певних вірусів мала тенденцію до зменшення в обох групах жінок, але у хворих основної групи вона була достовірно рідшою ($P = 0,05$), тобто використання протектазиду сприяло елімінації *Herpes simplex virus* та *U. Urealyticum*.

Дослідження цитокінової ланки у хворих IV групи показало, що підвищений до лікування більш ніж в 3 рази рівень прозапального ІЛ-8 достовірно знижувався у хворих після протектазиду, – від ($38,0 \pm 2,3$) пг/мл до ($28,8 \pm 3,1$) пг/мл ($P < 0,05$); високий рівень цього цитокіну в сечі після лікування знижувався в 2 рази ($P < 0,05$), в I групі достовірних відмінностей не встановлено. Рівень ФНП-6 достовірно не змінювався після курсу лікування як в крові ($P > 0,05$), так і в сечі, тільки через рік в сечі відмічено достовірне зниження показника у хворих, які приймали протектазид, але різниці з аналогічним показником контрольної групи не було ($P > 0,05$).

Особливий інтерес викликало дослідження інтерференової ланки, тому визначали не тільки рівень в крові, але й спонтанне та індуковане продукування

г-ІФ *in vitro*. Дослідження показало більш високий рівень лімфокіну в крові хворих на ПН (в IV групі – тенденція до зниження; $P < 0,1$); спонтанне продукування клітинами не відрізнялося від норми, тоді як індуковане достовірно знижене ($38,5 \text{ пг/мл} \pm 3,0 \text{ пг/мл}$ та $67,4 \text{ пг/мл} \pm 6,0 \text{ пг/мл}$; $P < 0,05$), що може бути наслідком тривалого запального процесу в нирках, а також майже у третини хворих був діагностично значущий рівень антитіл до вірусів.

Після лікування спонтанна секреція г-ІФ була знижена як в IV, так і в I групах, але у хворих, які отримували протектазид, цей показник достовірно вищий ($P < 0,05$); індуковане продукування, знижене до лікування, після терапії ще більше знижувалось в обох групах (рис. 6). Високий рівень цього лімфокіну в сечі знижувався після терапії в обох групах, але в IV групі був майже в 6 разів нижчим ($P < 0,01$), ніж при використанні лише антибіотикотерапії.

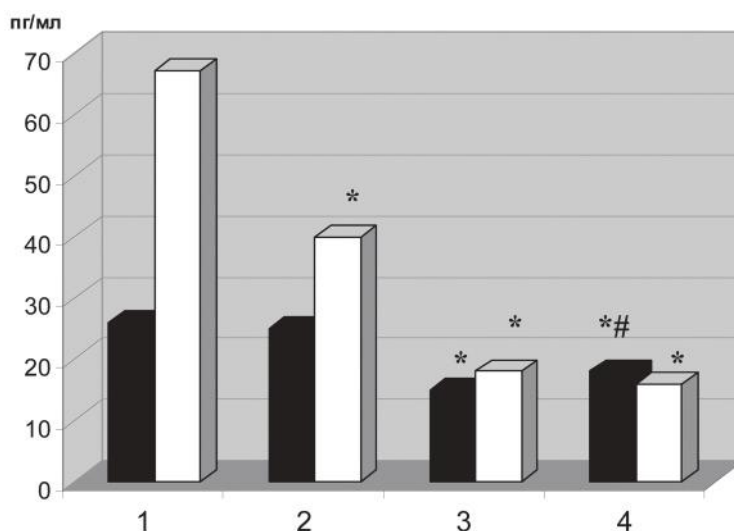


Рис. 6. Спонтанна (■) та індукована (□) продукція г-ІФ у здорових (1), хворих на пієлонефрит до (2) та після лікування в I (3) та IV (4) групах:

* – різниця достовірна порівняно з нормою; # – різниця достовірна порівняно I і IV груп після лікування

Зниження в обох групах спонтанного продукування г-ІФ імункомпетентними клітинами можна вважати результатом впливу антибіотикотерапії, але використання протектазиду сприяло меншому зниженню секреції цього прозапального цитокіну, що також є позитивним. Важливим ефектом лікування з використанням протектазиду можна вважати більш низьку порівняно з контрольною групою активність прозапальних цитокінів г-ІФ та ІЛ-8 в сечі, що вказує на зменшення запалення в сечовій системі.

У хворих IV групи відмічено зниження спонтанної секреції ТФР-в ($P < 0,05$), тоді як в I групі достовірних змін не відмічено і продукування цього ростового фактора залишалось високим; індуковане знижувалось після лікування в обох групах до норми (рис. 7).

При дослідженні SLPI не виявлено достовірної динаміки в цій групі ($P = 0,136$ для крові та $P = 0,717$ для сечі), через 1 рік після лікування рівень SLPI в крові хворих, які приймали протектазид, достовірно знижувався ($P = 0,038$) і не відрізнявся від норми ($P > 0,05$), а в сечі не змінювався ($P = 0,28$) і залишався високим (рис. 8).

Терапія з використанням Канефрону® Н у дітей приводила до покращання їх загального стану та достовірного зниження після місячного курсу рівня прозапальних МСР-1 та ІЛ-23 від $192,7 [116,3; 264,3]$ до $152 [90,4; 195,9]$ ($P = 0,01$) та $89,2 [72,4; 104,2]$ до $72,1 [57,2; 82,5]$ ($P < 0,001$). Розподіл на групи з ГПН (22 осо-

би) та ХПН (31 дитина) показав, що рівень цитокинів знизився в обох групах, але тільки в групі з ХПН рівень МСР-1 після терапії Канефроном® Н не відрізнявся від показника у здорових – $(127,1 \pm 15,7)$ пг/мл порівняно з $(90,5 \pm 7,9)$ пг/мл ($P = 0,064$), тоді як у дітей з ГПН цей показник становив $(160,4 \pm 15,0)$ пг/мл і перевищував норму ($P < 0,001$). До норми рівень МСР-1 при ГПН знизився тільки після 3 міс прийому препарату, рецидивів захворювання не спостерігалось, на відміну від групи порівняння, в якій рецидив ПН виявлено у 20 % хворих ($P < 0,05$), а серед хворих, які отримували Канефрон® Н 1 міс (20 дітей), рецидиви ПН спостерігали у 15 %.

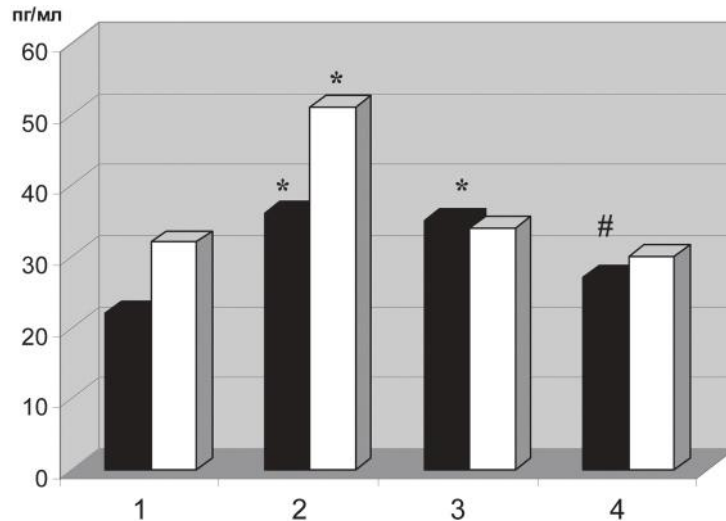


Рис. 7. Спонтанне (■) та індукована (□) продукція ТФР-в у здорових (1), хворих на пієлонефрит до (2) та після лікування в I (3) і IV (4) групах:

* – різниця достовірна порівняно з нормою; # – різниця достовірна при порівнянні груп після лікування

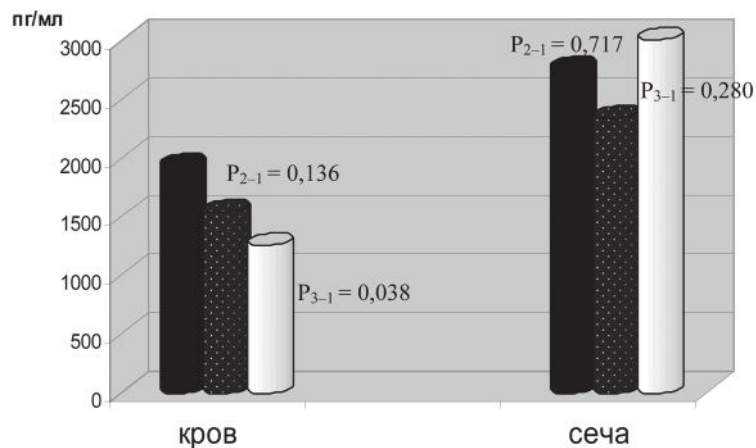


Рис. 8. Рівень SLPI в сироватці крові та сечі хворих IV групи до (■) та після (▨) лікування, а також через 1 рік (□)

Висновки. Таким чином, у хворих на ГПН і із загостренням ХПН відмічено високий рівень в крові прозапальних медіаторів імунітету – ІЛ-1в, -8, -17, -23, ФНП-6, МСР-1, г-ІФ, а також протизапального, але профіброгенного ТФР-в і SLPI, що свідчить про високу активність клітин моноцитарно-макрофагальної системи і Т-хелперів (Т-х-1, -17, -регуляторних) за їх продукуванням. Викорис-

тання нуклеїнату (II група) і галавіту (III група) в комплексній терапії сприяло більш вираженому і швидкому клінічному ефекту, достовірному зниженню (на відміну від групи порівняння) сироваткових рівнів прозапальних цитокінів ФНП-6, ІЛ-17, ІЛ-23, МСР-1 в II групі та ФНП-6, ІЛ-8, г-ІФ, а також ТФР-в не тільки в крові, але й у сечі хворих III групи. Після курсу лікування цими препаратами відмічено достовірне зниження рівня SLPI в сечі, який був нижчим від фонового (як і показник в крові) при обстеженні через 1 рік, тоді як у хворих після антибактеріальної терапії через 1 рік цей показник знижувався в сечі, а в крові залишався високим.

Вважаємо, що використання нуклеїнату і галавіту, які, за даними розробників, стимулюють фагоцитоз та відновлюють функції клітин моноцитарно-макрофагальної ланки (в тому числі у разі їх високої активності з ризиком зниження резервного потенціалу), забезпечило більш ефективний протиінфекційний захист, результатом чого було зниження в сечі рівня деяких цитокінів і SLPI як маркерів запалення.

Лікування з використанням протектази сприяло більш вираженій ерадикації мікроорганізмів, особливо ВПГ та *U. urealyticum*, що супроводжувалось зниженням діагностично значущих титрів IgG до вірусів, рівня прозапального ІЛ-8 в крові і сечі. На відміну від групи порівняння, відбувалась корекція г-ІФ ланки з тенденцією до підвищення продукування лімфокіну імунокомпетентними клітинами та зниження його рівня в сечі, що свідчить про зменшення запалення в нирках. Про позитивну дію цього препарату на стан імунітету хворих на ПН може свідчити достовірне зниження, на відміну від групи порівняння, рівня SLPI в крові через рік після лікування.

Використання Канефрону® Н в комплексній терапії хворих сприяло зниженню в крові рівня МСР-1 і ІЛ-23, що, на нашу думку, вказувало на успішну ерадикацію збудників ПН та зменшення ступеня запалення, а прийом цього препарату протягом 3 міс після антибактеріальної терапії доцільно призначати при активній стадії ПН та як антирецидивний захід в стадії ремісії всім хворим на ПН.

Спостереження за хворими протягом 12 міс показало зменшення рецидивів хронічного та випадків хронізації гострого ПН серед хворих досліджених груп (II–V групи) порівняно з I групою.

Отримані дані дозволяють рекомендувати використання нуклеїнату та галавіту в схемі комплексного лікування гострого/загострення хронічного ПН. Використання галавіту, який достовірно знижує продукування клітинами і рівень в сечі ТФР-в, доцільно і у разі тривалого хронічного запалення нирок для зниження профіброгенних ефектів цього фактора росту та гальмування погіршення функції нирок. Вважаємо за необхідне включення протектази до терапії хворих з бактеріальною інфекцією на фоні частих рецидивів герпетичної інфекції, а також діагностично значущого рівня IgG до ВПГ, ЦМВ. Для імунореабілітації та запобігання рецидивуванню, особливо у дітей з ПН, вважаємо за доцільне використання Канефрону® Н, найвищий протизапальний ефект якого зареєстровано при хронічному ПН.

Список літератури

1. Авдеева Ж. И., Алпатова И. А., Медуницин Н. В. Препараты системы цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 33.
2. Андришок Л. В. Від нуклеїнових кислот до препарату Нуклеїнат // Новости медицины и фармации. – 2007. – Т. 220, № 14. – С. 16–20.
3. Бережная Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18–23.
4. Бычковских В. А. Цитокиновый статус больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде при использовании в комплексной терапии иммуномодулятора Бестим // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 60–64.
5. Вербицкий В. И. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 4–9.

6. *Галавит*. Клиническое использование и механизмы действия. – М.: Внешторгиздат, 2002. – 98 с.
7. *Дадабаева А. К.* Коррекция иммуномодулином нарушений иммунитета у женщин фертильного возраста, больных хроническим пиелонефритом // www.terramedica.spb.ru/1_2005/smirnova.htm.
8. *Дядык А. И., Колесник Н. А.* Инфекции почек и мочевыводящих путей. – Донецк: Регион, 2003. – 400 с.
9. *Каримова И. М.* Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 120 с.
10. *Колесник М. О., Степанова Н. М.* Диагностика та лікування інфекцій сечової системи з позицій доказової медицини // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 45–49.
11. *Латышева Т. В., Щербакова О. А.* Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» // Рос. алерголог. журн. – 2004. – № 1. – С. 77–81.
12. *Лопаткин Н. А., Деревянко И. И., Страчунский Л. С.* Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых // Клини. микробиология, антимикробиология, химиотерапия. – 2000. – № 1. – С. 69–76.
13. *Малащизкий Д. А., Доста Н. И., Лапуть К. Н., Хулун Г. Я.* Состояние иммунной системы у больных острым пиелонефритом // Мед. новости. – 2003. – № 4. – С. 18–21.
14. *Малевиц М. П., Дюдюн С. Т., Рибалко С. Л.* та ін. Интерферонмодулююча та апоптозомодулююча активність препарату Протефлазид // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. – 2002. – № 6. – С. 281–284.
15. *Пак Л. Г., Лурье Л. А.* Уро-Ваксом в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 8. – С. 541–547.
16. *Протокол надання медичної допомоги хворим на піелонефрит* // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 19–26.
17. *Сепиашвили Р. И.* Основные принципы классификации и применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Значение для иммунореабилитологии // International J. on Immunorehabilitation. – 2002. – № 4. – С. 209–213.
18. *Синякова Л. А.* Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение) : Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
19. *Скворцов В. В., Мязин Р. Г., Емельянов Д. Н.* Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней // Лечащий врач. – 2004. – № 9. – С. 8–11.
20. *Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н.* Антибактериальная терапия. Практическое руководство – М.: Фармединфо, 2000. – 56 с.
21. *Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Каграманова Ж. А.* Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 34–37.
22. *Усовецкий И. А.* Применение нового иммуномодулятора Галавита в лечении урогенитальных инфекций // Terra Medica. – 2004. – № 2. – С. 45–47.
23. *Хворостов И. Н., Смирнов И. Е., Паунова С. С., Кучеренко А. Г.* Цитокины и факторы роста в патогенезе обструктивных уропатий у детей. – <http://www.nczd.ru/tez12pr.htm>.
24. *Чернушенко Е. Ф.* Иммунокорректирующая терапия // Журн. практ. врача. – 2001. – № 1. – С. 2–4.
25. *Alos J. I.* Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance // Enferm Infec Microbiol Clin. – 2005. – Vol. 23, Suppl. – P. 3–8.
26. *Aronoff G. R., Brier M. E., Bems J. S.* The Bennett Tables – Drug Prescribing in Renal Failure. – Philadelphia, 2001. – 56 p.
27. *Cohn E. B., Schaeffer A. J.* Urinary tract infections in adults // Scientific World J. – 2004. – Vol. 4 (Suppl. 1). – P. 76–88.
28. *Cooper A. C.* Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, IL-13) by T-cells in patients exhibiting a poor prognosis of EPO therapy // JASN. – 2003. – Vol. 14, N 7. – P. 1776–1784.
29. *Grabe M., Bjerklund-Johansen T. E., Botto H.* et al. Guidelines on Urological Infections /] // European Association of Urology. – 2012. – P. 110.
30. *Jin F., Radzioch Nathan D., Ding A.* Lipopolysaccharide-related stimuli induce expression of the secretory leukocyte protease inhibitor, a macrophage-derived lipopolysaccharide inhibitor // Infect. Immunol. – 2005. – Vol. 66. – P. 2447–2452.

31. *Kahan N. R., Friedman N. L., Lomnický Y.* et al. Physician speciality and adherence to guidelines for the treatment of unsubstantiated uncomplicated urinary tract infection among women // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2005. – Vol. 14. – P. 357–361.
32. *Levy O.* Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes // *J. Leukocyte Biol.* – 2004. – Vol. 76. – P. 909–925.
33. *Liang S. C., Tan X. Y., Luxenberg D. P.* et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 2271–2279.
34. *Mihaila A., Tremblay G. M.* Human alveolar macrophages express elafin and secretory leukocyte protease inhibitor // *Z. Naturforsch.* – 2005. – Vol. 56. – P. 291–297.
35. *Miller L. G., Tang A. W.* Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance // *Mayo Clin. Proc.* – 2004. – Vol. 79. – P. 1048–1053.
36. *Sugama S., Conti B.* Interleukin-18 and stress // *Brain research reviews.* – 2008. – Vol. 58, N 1. – P. 85–95.
37. *Tamaki K., Kusumoto T., Okuda S.* Chronic pyelonephritis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy // *Nippon Rinsho.* – 2006. – Vol. 64 (Suppl. 2). – P. 485–488.
38. *Williams S. E., Brown Th. I., Roghanian A., Sallenaye J.-M.* SLPI and elafin: one glove, many fingers // *Clin. Science.* – 2006. – Vol. 110. – P. 21–35.
39. *Wilson M., Gaido L.* Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38. – P. 1150–1158.

ПОЗИТИВНИЙ ЕФФЕКТ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА И SLPI У БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

В. Е. Дриянская, Г. Н. Дранник, Н. М. Степанова, Л. А. Лебедь, В. Т. Крузлик, В. В. Дриянская, О. В. Лавренчук, Н. А. Калинина, Ф. З. Гайсенюк (Киев)

У больных острым и обострением хронического пиелонефрита выявлены особенности цитокинов как составляющих его иммуногенеза. Сочетание антибактериальной терапии с нуклеиноматом и галавитом приводит к позитивным изменениям цитокинпродуцирующей способности иммунокомпетентных клеток и снижению уровня провоспалительных цитокинов в крови и моче, а также секреторные ингибиторы лейкопротеаз (SLPI) – в моче. У детей с пиелонефритом и взрослых с диагностическим повышением титров антител (IgG) к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусам наблюдали позитивные эффекты соответственно Канефрона® Н и протефлазида. Клинико-иммунологические эффекты иммуномодуляторов свидетельствуют о целесообразности их использования в комплексной терапии пиелонефрита с целью модуляции цитокинового звена иммунитета для повышения эффективности лечения остро-го и предупреждения ухудшения функции почек при хроническом пиелонефрите.

Ключевые слова: пиелонефрит, провоспалительные цитокины, секреторные ингибиторы лейкопротеаз, иммунокоррекция.

POSITIVE EFFECTS OF MODERN IMMUNOCORRECTION ACCORDING TO THE ANALYSIS OF CYTOKINES AND SLPI IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS

V. E. Driyanska, G. N. Drannik, N. M. Stepanova, L. O. Lebed, V. T. Kruglikov, V. V. Driyanska, O. V. Lavrenchuk, N. A. Kalinina, F. Z. Gaisenuk (Kiev, Ukraine)

Institute of Nephrology AMS of Ukraine

The peculiarities of cytokines as compounds of immunogenesis are shown in the patients having acute (A) and chronic (Ch) pyelonephritis (PN). The combination of antibacterial therapy with Nukleinat and Galavit promotes the positive changes of cytokin-producing ability of immunocompetent cells and decrease in the level of proinflammation cytokines in blood and urine, secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in urine. In children with PN and adult patients with diagnostically elevated titres of antibodies (IgG) to Herpes simplex virus, Cytomegalovirus are shown the positive effects of Kanephron® H and Proteflazidum, accordingly. Clinico-immunological effects of immunomodulators testify to the expediency of this usage in complex therapy with the aim to modulate the cytokine link of immunity for improvement of the effective treatment in APN and the protection against aggravation of kidney functioning in ChPN.

Key words: pyelonephritis, proinflammatory cytokines, secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), immunocorrection.

М. О. СОЛОВЙОВА (Київ)

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНОГО ТА ПСИХОДІАГНОСТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СПІВРОБІТНИКІВ ФІНАНСОВО-КРЕДИТНИХ УСТАНОВ З НЕВРОТИЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України
<solovyova.m@gmail.com>

У статті наведено результати клініко-психопатологічного та психодіагностичного дослідження стану психічного здоров'я співробітників фінансово-кредитних установ, а також аналіз клінічних форм виявлених розладів.

Ключові слова: співробітники фінансово-кредитних установ, невротичні розлади, показники, психодіагностика, ефективність.

Актуальність теми. Протягом останніх років в Україні відмічалася часта зміна суперечливих соціальних та економічних тенденцій, зумовлених рядом політичних, організаційно-управлінських та фінансових проблем, що призвело до підвищення ризику розвитку дезадаптаційних і невротичних розладів, особливо серед співробітників фінансово-кредитних установ [1-9]. Тому нами була відібрана група службовців, які мали безпосереднє відношення до розподілу фінансових потоків, у зв'язку з чим знаходилися під впливом постійного емоційного стресу. Також серед несприятливих професійних факторів значущими для даного контингенту були постійне емоційне напруження, підвищена відповідальність за результат своєї діяльності, високий ризик штрафних санкцій через помилкові дії, нерівномірне навантаження в процесі роботи, вимушене порушення праці та відпочинку [1-5]. Вплив цих чинників створював передумови для формування невротичних, пов'язаних із стресом, та соматоформних розладів, а зниження адаптаційних можливостей, в свою чергу, призводило до ескалації внутрішнього напруження і збільшення невротичної симптоматики.

У результаті проведеного нами дослідження виявлено різні невротичні розлади у 95 співробітників банку та у 30 працівників пенсійного фонду (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічна структура невротичних розладів у співробітників фінансово-кредитних установ та працівників пенсійного фонду ($M \pm m$)

Невротичні розлади	Частота виявлення, абс. од. (%)			P
	Група співробітників банків (n = 209)	Група працівників пенсійного фонду (n = 61)	Всього (n = 270)	
Норма	114 (54,5 ± 3,4)	31 (50,8 ± 6,4)	145 (52,6 ± 3,0)	
Неврастенія F48.0	24 (11,5 ± 2,2)	4 (6,6 ± 3,2)	28 (10,4 ± 1,9)	
Змішана тривожна і депресивна реакція з переважно тривожними симптомами F43.21	12 (5,7 ± 1,6)	5 (8,2 ± 3,5)	17 (6,3 ± 1,5)	0,08
Змішана тривожна і депресивна реакція F43.21	42 (20,1 ± 2,7)	20 (32,8 ± 6,0)	62 (23,3 ± 2,6)	
Пролонгована депресивна реакція F43.21	17 (8,1 ± 1,8)	1 (1,6 ± 1,6)	18 (6,7 ± 1,5)	

*Різниця між двома групами статистично достовірна ($P < 0,05$) (критерій хі-квадрат).

При аналізі не виявлено статистично достовірної різниці ($P = 0,08$ за критерієм χ^2) в розподілі груп співробітників банку і працівників пенсійного фонду за частотою виникнення та структурою невротичних розладів.

Згідно з отриманими даними, найчастіше в обох групах виявляли змішану тривожно-депресивну реакцію (F43.21) – у $(20,1 \pm 2,7)$ % банківських співробітників і у $(32,8 \pm 6,0)$ % працівників пенсійного фонду. При цьому нижчий рівень розвитку даного виду розладу у співробітників банку можна пояснити проведеною в ньому оптимізацією умов праці і впровадженням нових форм управління персоналом. Ще у $(5,7 \pm 1,6)$ % обстежених співробітників банку і у $(8,2 \pm 3,5)$ % працівників пенсійного фонду діагностовано змішану тривожну і депресивну реакцію з переважно тривожними симптомами. Таким чином, результати обстеження свідчили про те, що самотійно тривожні симптоми спостерігали у співробітників рідше, ніж поєднання тривоги і депресії.

Неврастенію (F48.0) визначали у $(11,5 \pm 2,2)$ % співробітників банку і $(6,6 \pm 3,2)$ % працівників пенсійного фонду, що вказувало на підвищену виснаженість, високу лабільність нервової системи у співробітників внаслідок високих психоемоційних навантажень навіть за умови відсутності вираженої тривоги і депресії. Пролонговану депресивну реакцію (F43.21) діагностовано відповідно у $(7,7 \pm 1,8)$ % і $(1,6 \pm 1,6)$ %.

Клініко-психопатологічна характеристика змішаної тривожної і депресивної реакції

Діагноз змішаної тривожної і депресивної реакції встановлено у співробітників банку, у яких симптоми тривоги поєднувалися з ознаками депресії та виникали у відповідь на довготривалу стресову ситуацію. Співробітники, яким встановлено даний діагноз, скаржились на часте відчуття безпричинного хвилювання, занепокоєння, неможливість повністю розслабитися навіть у спокійній обстановці. Обстежені часто відмічали почуття невпевненості у вирішенні професійних питань і навіть в деяких повсякденних ситуаціях, бажання відкласти прийняття рішень, страх невдачі, критики з боку керівництва, грошового штрафу та навіть звільнення. Ці симптоми поєднувалися із скаргами на помірне зниження настрою, часткову втрату інтересу до життя, відсутність від нього задоволення, яке отримували раніше. Обстежені відмічали, що в них доволі часто виникають почуття пригніченості, апатії, що можуть змінюватися станом тривоги і метушливості, прагненням швидко «взяти ситуацію» під свій повний контроль. Значна кількість з них відмічали тривожні думки, пов'язані із занепокоєнням про близьких. Незначні проблеми у них могли викликати почуття помірної тривоги та пригніченості, безперспективності їх зусиль. Також вони часто вказували на підвищену стомлюваність, зниження працездатності, відсутність бажання працювати, розгубленість щодо майбутнього, порушення сну у вигляді тривалого засинання, раптових пробуджень, які супроводжувались неспокійними думками. Спостерігалися й інші вегетативні симптоми: відчуття сухості в роті, прискорене серцебиття, пітливість, почервоніння обличчя, неприємні відчуття в надочеревенній ділянці при хвилюванні. Деякі обстежені скаржились на м'язовий біль, особливо у ділянці шиї і спини, посмикування повік, запор, зниження задоволення від статевого життя. За даними психодіагностичного обстеження, виявлено високі показники тривоги і депресії. Середнє значення показника нейротизму за методикою визначення рівня невротизації К. Хека – Х. Хесса (1975) для співробітників банку становило $(23,6 \pm 0,6)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(23,1 \pm 0,8)$ бала; за методикою Т. Холмса – Р. Раге (1967) – $(179,2 \pm 15,3)$ бала та $(174,3 \pm 27,4)$ бала відповідно. Середнє значення рівня реактивної тривожності за опитувальником Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна (1976) для співробітників банку становило $(47,4 \pm 0,7)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(47,4 \pm 0,8)$ бала. Відповідно середнє значення рівня особистісної тривожності для банківських співробітників становило $(50,5 \pm 0,6)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(52,1 \pm 0,8)$ бала. Середнє значення рівня депресії за шкалою Зунге для обох груп становило $(54,2 \pm 0,6)$ бала. При дослідженні показників за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) серед-

не значення за шкалою депресії для групи банківських службовців було $(9,8 \pm 0,2)$ бала, за шкалою тривоги – $(9,0 \pm 0,5)$ бала для групи працівників пенсійного фонду – $(9,6 \pm 0,3)$ бала і $(9,2 \pm 0,2)$ бала.

Клініко-психопатологічна характеристика змішаної тривожної і депресивної реакції з переважно тривожними симптомами

Діагноз змішаної тривожної і депресивної реакції з переважно тривожними симптомами встановлено у співробітників банку, у яких відмічали ознаки як тривоги, так і депресії, але симптоми тривоги були значно більш виражені. Вони скаржилися на почуття невмотивованої тривоги, внутрішнього напруження, неспокою, що зберігалися тривалий час. Тривога виникала протягом робочого дня спонтанно і могла посилюватися при виникненні проблемних ситуацій. Часто обстежені скаржились на відчуття внутрішнього дискомфорту, що супроводжувалося вегетативними проявами у вигляді м'язового напруження, головного болю, пітливості, почервоніння обличчя при хвилюванні, серцебиття, вони виникали від декількох разів на місяць до декількох разів на тиждень. Деякі рідше були скарги на запаморочення, дискомфорт в надочеревинній ділянці, сухість у роті, часте сечовипускання. Співробітники відмічали тривожні думки про роботу і своє майбутнє, страх невдач, критику з боку керівництва. Цей стан супроводжувався помірним зниженням фону настрою, почуттям пригніченості, що виникало періодично. Характерним симптомом було настання невмотивованого побоювання за життя і здоров'я близьких. Більшість респондентів з даним розладом вказували на неможливість повністю розслабитися навіть в комфортній обстановці, відчуття того, що оточуючі можуть скористатися їх довірою за їх згодою.

За даними психологічного обстеження, у співробітників банку виявлено такі показники: середнє значення нейротизму за методикою визначення рівня невротизації К. Хека – Х. Хесса становило $(23,2 \pm 1,1)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(21,8 \pm 1,1)$ бала, показники за методикою Т. Холмса – Р. Раге – відповідно $(237,7 \pm 37,0)$ бала і $(127,0 \pm 53,6)$ бала. Середнє значення рівня реактивної тривожності за опитувальником Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна відповідно становило $(47,3 \pm 0,7)$ бала і $(45,8 \pm 0,4)$ бала; середнє значення рівня особистісної тривожності – відповідно $(47,2 \pm 0,6)$ бала та $(50,8 \pm 1,9)$ бала. Середнє значення рівня депресії за шкалою Зунге для банківських співробітників, у яких встановлено діагноз тривожного розладу, становило $(47,7 \pm 0,6)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(48,5 \pm 0,6)$ бала. При дослідженні показників за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) середнє значення за шкалою депресії для банківських співробітників було $(7,1 \pm 0,4)$ бала, за шкалою тривоги – $(8,8 \pm 0,4)$ бала; для працівників пенсійного фонду – відповідно $(6,6 \pm 0,7)$ бала і $(7,6 \pm 0,9)$ бала.

Під час клінічного інтерв'ю нами виявлено, що найчастіше виникнення почуття тривоги банківські співробітники пов'язували зі страхом штрафних санкцій (утримання премії, частини заробітної плати, звільнення) у зв'язку з невиконанням ними повного обсягу програм банку. Це було зумовлено тим, що протягом останніх років відзначалася чітка тенденція посилення вимог до співробітників в умовах нестабільності банківської системи, яка не може забезпечити виконання планових показників.

Працівники пенсійного фонду пов'язували почуття тривоги і пригніченості, насамперед, з нестачею часу для оформлення повного обсягу фінансової документації у визначені терміни в умовах законодавчої та економічної нестабільності.

Клініко-психопатологічна характеристика неврастенії Діагноз неврастенії (F 48) встановлювали у випадках, якщо основними скаргами обстежених були: підвищена стомлюваність у поєднанні з емоційною лабільністю, дратівливість, зниження активної уваги у вигляді незібраності, неухважності, неможливість зосередження на необхідному колі уявлень і початку справ, відволікання в процесі роботи. Під час бесіди та тестування вони відмічали часті перепади настрою, спалахи гніву, які їм не завжди вдавалося стримати. У подальшому вони висловлювали жаль з приводу «неправильної» поведінки, переживали через те, що це могло позначитися на стосунках з колегами та ефективності роботи.

Обстежені скаржилися на зниження працездатності, появу втоми від спілкування з людьми, зменшення ефективності в роботі і повсякденних справах, почуття внутрішнього напруження, нетерплячості.

Деякі респонденти відмічали виникнення раніше невластивої їм вразливості, плаксивості. Сльози міг викликати навіть перегляд мелодраматичного фільму або хвилююча інформація.

Також постійними для цих обстежених були скарги на труднощі при засинанні. Незважаючи на втому, вони відчували виникнення нав'язливих та тривожних думок, часто пов'язаних з проблемами на роботі, що заважало швидко заснути. Сон при цьому був поверхневим з пробудженнями, які також супроводжувалися неприємними або неспокійними думками. Тому зранку вони не відчували бадьорості, починали день з відчуттям втоми, з «важкою», «неясною» головою, часто поганим настроєм. У деяких обстежених протягом дня виникали сторонні думки або нав'язливі мелодії, які їм заважали.

Навіть при доброму сні вдень у них могло виникнути відчуття «туману» або «вати» в голові, «стискання», болю у лобній ділянці і скронях, запаморочення. При цьому вони відчували, що їм важче концентруватися на виконанні роботи, з'являвся страх допустити помилку.

Також відчуття напруження, занепокоєння і навіть помірної тривоги могло виникати й самостійно протягом дня і в деяких випадках супроводжувалося метушливістю, незібраністю. Співробітники скаржилися на неуважність, погане запам'ятовування, деяке «погіршення пам'яті». Це супроводжувалося зниженням фону настрою, зменшенням задоволення від життя та роботи. При цьому тривога і депресія не досягали вираженого рівня і не проявлялися в результатах психологічного тестування.

На підставі даних клінічного інтерв'ю та психодіагностичного обстеження у 16 осіб даної групи нами була виявлена психосоматична симптоматика. Співробітники відмічали відчуття стискання в грудях, «тяжкості у серці» або серцебиття до декількох разів на місяць. Частими також були скарги на підвищену пітливість, періодичний біль у суглобах, скутість в м'язах. Всі обстежені даної групи вказували в анамнезі на різні форми алергічних реакцій, часто скаржились на погіршення зору.

Характерною рисою було зниження у співробітників самооцінки, почуття провини через те, що не вдається «взяти себе в руки», «адекватно контролювати ситуацію».

За результатами психодіагностичного обстеження, для банківських співробітників, яким встановлено діагноз неврастенії, середнє значення показника нейротизму за методикою визначення рівня невротизації К. Хека – Х. Хесса становило $(20,1 \pm 1,0)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(22,3 \pm 2,5)$ бала; за методикою Т. Холмса – Р. Раге – відповідно $(143,6 \pm 12,2)$ бала і $(204,8 \pm 38,0)$ бала. Середнє значення рівня реактивної тривожності за опитувальником Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна для співробітників банку становило $(41,5 \pm 0,7)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(40,3 \pm 1,9)$ бала. Відповідно середнє значення рівня особистісної тривожності для банківських співробітників було $(40,3 \pm 0,8)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(41,5 \pm 1,9)$ бала. Середнє значення рівня депресії за шкалою Зунге для банківських співробітників, яким встановлено діагноз неврастенії, становило $(44,1 \pm 0,7)$ бала, для працівників пенсійного фонду – $(46,3 \pm 2,9)$ бала. При дослідженні показників за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) середнє значення за шкалою депресії для банківських співробітників було $(4,2 \pm 0,3)$ бала, за шкалою тривоги – $(4,5 \pm 0,3)$ бала і для працівників пенсійного фонду – $(5,5 \pm 1,0)$ бала і $(6,0 \pm 0,4)$ бала відповідно.

Клініко-психопатологічна характеристика пролонгованої депресивної реакції

Діагноз пролонгованої депресивної реакції у співробітників фінансово-кредитних установ виносився на підставі наявності у них на фоні тривалої стресової ситуації скарг на знижений настрій, почуття пригніченості, нудьги, відсутність задоволення від життя і роботи, іс-

нуючих більше місяця, але не більше 2-х років. У даних обстежених відмічалось зниження самооцінки, виникнення почуття розгубленості з приводу майбутнього, безперспективності. Вони скаржились на підвищену стомлюваність під час роботи, особливо у другій половині дня, помірну виснаженість уваги. Частими були скарги на порушення сну: тривале засинання і раннє пробудження або, навпаки, відчуття сонливості, млявості вранці. При цьому часто не було бажання починати роботу, швидко виникало відчуття втоми під час роботи з клієнтами, дратівливість, головний біль. За даними психологічного обстеження, відмічали підвищення показників за шкалою депресії Зунге, Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS).

За результатами психодіагностичного обстеження, для банківських співробітників, яким встановлено діагноз легкого депресивного епізоду, середнє значення показника нейротизму за методикою визначення рівня невротизації К. Хека – Х. Хесса становило ($18,3 \pm 1,9$) бала. Лише в одного працівника пенсійного фонду виявлено легкий депресивний епізод і значення показника нейротизму за шкалою К. Хека – Х. Хесса становило 9 балів. Середнє значення показників стресостійкості за методикою Т. Холмса – Р. Раге для співробітників банку становило ($119,7 \pm 17,6$) бала, для працівників пенсійного фонду – 128 балів. Середнє значення рівня реактивної тривожності за опитувальником Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна становило відповідно ($42,9 \pm 0,7$) бала і 43 бали. Середнє значення рівня особистісної тривожності – ($43,3 \pm 1,1$) бала і 35 балів. Середнє значення рівня депресії за шкалою Зунге для групи банківських співробітників, яким встановлено діагноз легкого депресивного епізоду, становило ($55,8 \pm 1,5$) бала, для респондентів пенсійного фонду – 52,5 бала. При дослідженні показників за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) середнє значення за шкалою депресії для банківських співробітників було ($9,4 \pm 0,4$) бала, за шкалою тривоги – ($8,1 \pm 0,3$) бала і для обстежених пенсійного фонду – 8 і 7 балів відповідно.

При статистичному аналізі середніх значень показників невротизму, тривоги і депресії у всіх співробітників і працівників фінансово-кредитних установ було встановлено, що вони не перевищували верхньої межі норми (табл. 2).

Таблиця 2. Результати психодіагностичного обстеження співробітників фінансово-кредитних установ

Показники	Середнє значення, $\bar{X} \pm m$			Достовірність різниці між групами, P
	Співробітники банку (n = 209)	Працівники пенсійного фонду (n = 61)	Всього (n = 270)	
Опитувальник невротичності і схильності до невротичного реагування К. Хека – Х. Хесса	15,99 ± 0,52	17,03 ± 0,87	16,23 ± 0,45	0,39
Методика «Визначення стресостійкості та соціальної адаптації» Т. Холмса – Р. Раге	149,00 ± 6,58	151,30 ± 12,46	149,60 ± 5,81	0,90
Опитувальник Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна реактивна тривожність	41,18 ± 0,39	42,38 ± 0,67	41,45 ± 0,34	0,14
Опитувальник Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна особистісна тривожність	41,78 ± 0,46	44,51 ± 0,94	42,39 ± 0,42	0,007*
Методика диференціальної діагностики депресивних станів Зунге	45,58 ± 0,51	46,70 ± 0,91	45,84 ± 0,45	0,14
Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) шкала депресії	5,77 ± 0,21	6,30 ± 0,36	5,89 ± 0,18	0,15

*Різниця між двома групами статистично достовірна (P < 0,05) (критерій Стьюдента у разі нормального закону розподілу, критерій W-Вілксона у разі закону розподілу, що відрізняється від нормального).

При проведенні аналізу нами не виявлено статистично достовірної ($P = 0,39$) різниці між середніми значеннями показника невротизму (опитувальник невротичності і схильності до невротичного реагування К. Хека – Х. Хесса) для співробітників банку ($15,99$ бала $\pm 0,52$ бала) та працівників пенсійного фонду ($17,03$ бала $\pm 0,87$ бала).

Середні показники соціальної адаптованості (методика «Визначення стресостійкості та соціальної адаптації» Томаса Холмса і Річарда Райха) також статистично достовірно не різнилися між собою ($P = 0,9$) у співробітників банку ($149,00$ бала $\pm 6,58$ бала) та працівників пенсійного фонду ($151,30$ бала $\pm 12,46$ бала).

При проведенні дослідження реактивної та особистісної тривожності було виявлено, що рівень реактивної тривожності у співробітників банку ($41,18$ бала $\pm 0,39$ бала) і пенсійного фонду ($42,38$ бала $\pm 0,67$ бала) статистично не різняться ($P = 0,14$). Встановлено, що середнє значення показника особистісної тривожності за методикою Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна для співробітників банку становило ($41,78$ бала $\pm 0,46$ бала), що статистично достовірно ($P = 0,007$) нижче, ніж для працівників пенсійного фонду, – в середньому ($44,51 \pm 0,94$) бала.

Також не виявлено статистично достовірної різниці в середніх показниках депресії (методика диференціальної діагностики депресивних станів Зунге) ($P = 0,14$). Для співробітників банку він становив ($45,58 \pm 0,51$) бала, для працівників пенсійного фонду – ($46,70 \pm 0,91$) бала. Аналогічні результати отримано при дослідженні співробітників за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS). За отриманими даними, рівень депресії для співробітників банку становив ($5,77 \pm 0,21$) бала, для працівників пенсійного фонду – ($6,30 \pm 0,36$) бала, що свідчило про відсутність статистично достовірної різниці між ними ($P = 0,15$).

Відсутність суттєвих відмінностей між показниками для даних співробітників фінансово-кредитних установ дозволяє розробити єдину систему прогнозування ризику розвитку невротичних розладів, їх психопрофілактику та психотерапію.

Список літератури

1. Артамонова Л. Н., Леонова А. Б. Организационный стресс у сотрудников банка // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология. – 2009. – № 1. – С. 39–52.
2. Барабаничкова В. В. Анализ профессионального стресса банковских служащих // Национальный психологический журнал. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 118–121.
3. Менделевич Д. М., Орлов Г. В., Яхин К. К. Преклинические психические расстройства у банковских служащих // Практ. медицина. – 2009. – № 38. – С. 60–62.
4. Орлов Г. В. Влияние условий труда банковских служащих на состояние их психического здоровья // Практ. медицина. – 2009. – № 06. – С. 37–39.
5. Охрана труда в цифрах и фактах. Направления совершенствования глобальной культуры охраны труда. – М.: Междунар. организация труда, 2003. – 32 с.
6. Пинчук И. Я. Распространённость психических расстройств в Украине // Журн. АМН України. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 168–176.
7. Пинчук И. Я., Богачев Р. М., Хобзей М. К., Петриченко О. О. Динаміка психічного здоров'я населення України в період 2008–2012 рр. // Наук.-практ. журн. Архів психіатрії. – 2013. – Т. 19, № 1, Вип. 72. – С. 11–17.
8. Табачников С. И., Первый В. С. Фобии: клиника, диагностика, лечение, профилактика: Монография. – Донецк: Арт-пресс, 2005. – 348 с.
9. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions / Work-related stress, 2010 – www.eurofound.europa.eu.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОГО И ПСИХОДИАГНОСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РАБОТНИКОВ ФИНАНСОВО-КРЕДИТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ С НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

М. А. Соловьёва (Киев)

В статье приведены результаты клинико-психопатологического и психодиагностического исследования состояния психического здоровья сотрудников финансово-кредитных учреждений, а также анализ клинических форм выявленных расстройств.

Ключевые слова: сотрудники финансово-кредитных учреждений, невротические расстройства, показатели, психодиагностика, эффективность.

THE RESULTS OF CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL AND PSYCHOLOGICAL DIAGNOSTIC INVESTIGATIONS EMPLOYEES OF FINANCIAL INSTITUTIONS WHICH WERE IDENTIFIED NEUROTIC DISORDERS

M. Solovyova (Kyiv, Ukraine)

Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України

The article presents the results of the clinical and psychopathological and psychological diagnostic, investigations mental health employees of financial institutions, description and analysis of clinical forms identified disorders.

Key words: employees of financial institutions, neurotic disorders, indicators, psychodiagnosis, efficiency.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЕВИ

УДК 616.72–002.77:613–6.15–0.85

Надійшла 11.11.2013

О. Б. КУЧМАК, С. І. КЛИМНЮК, Л. Б. РОМАНЮК, О. В. ПОКРИШКО

ПРОБІОТИКОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології (зав. – проф. С. І. Климнюк)
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського»
<kuchmak_oksana@mail.ru>

*Наведено результати бактеріологічного дослідження мікробіоценозу товстої кишки хворих на ревматоїдний артрит (РА). Виявлено ознаки дисбіозу II–III ступеня за рахунок зменшення рівнів *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., типових *E. coli* на фоні зростання *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., атипичних форм *E. coli*, грибів роду *Candida*. Запропоновано схему корекції мікрофлори товстої кишки хворих на РА препаратом біфіформ. Підтверджено зростання популяційних рівнів *Bifidobacterium* spp. та *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp., типових *E. coli*, *Enterococcus* spp. та селективної декоонтамінації *Enterococcus* (Hly+), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., лактозонегативних та *E. coli* (Hly+) після використання еубіотика.*

Ключові слова: мікрофлора товстої кишки, дисбіоз, пробіотик біфіформ, ревматоїдний артрит.

Вступ. Оптимальним рівнем здоров'я людини можна вважати стан динамічної рівноваги між організмом, його мікробіотою та навколишнім середовищем [4, 5]. Враховуючи багатofункціональність товстокишкової мікрофлори, вважають важливою стабільність її видового та популяційного рівнів [9]. Серед станів, що порушують екологічну систему живитель – мікрофлора, є ревматоїдний артрит (РА). РА – аутоімунне поліетіологічне захворювання сполучної тканини з ураженням синовіальних поверхонь за типом ерозивно-деструктивного поліартриту та розвитком поліорганичних уражень [8]. Показано, що ознаки ураження системи травлення зустрічаються у 53–88 % хворих на РА [1, 2]. Лікування РА передбачає тривалий прийом базисної терапії, цитостатичних, нестероїдних, глюкокортико-стероїдних протизапальних засобів, які можуть негативно впливати на мікрофлору кишок, що обґрунтовує застосовування пробіотиків [5]. Залишається відкритим питання розробки ефективних схем пробіотикотерапії на основі біфідобактерій та ентерококів при РА [6, 7].

Мета дослідження – удосконалити метод біологічної корекції товстої кишки у хворих на РА на підставі вивчення складу мікрофлори товстої кишки.

Матеріали і методи. Вивчено мікробіоценоз товстої кишки у 30 хворих на РА віком 20–55 років до та після курсу пробіотикотерапії полікомпонентним капсульованим препаратом на основі *Bifidobacterium longum* та *Enterococcus faecium* – біфіформ [2, 3]. Препарат застосовували під час лікування РА per os по 1 капсулі після споживання їжі 3 рази на добу впродовж 14 днів. Для ідентифікації мікроорганізмів використовували бактеріологічний аналізатор «Vitek compact-2», тест-системи: «Микро-ЛА-Тест»; СТАФІ-тест 16 («PLIVA-Lachema», Чехія). Ступінь домінування того чи іншого збудника в угрупованні визначали за частотою його виявлення (індекс постійності С, %). Частоту виявлення мікроорганізмів у мікробіоценозі визначали за показником Рі. Статистичну обробку результатів проводили за комп'ютерною програмою «Excel».

Результати та їх обговорення. Результати обстеження хворих на РА підтвердили дисбіоз товстої кишки II ступеня – у 40 %, III ступеня – у 60 %. За часткою бактерій у складі досліджуваного ценозу (Рі) домінували *Bacteroides* spp. (9,17), *Bifidobacterium* spp. (9,17), *Lactobacillus* spp. (9,17), *Enterococcus* spp. (8,87), *Clostridium* spp. (9,17), високорепрезентативними серед умовно-патогенних бактерій були лактозонегативі та *E.coli* (Hly+) (4,89), *Klebsiella* spp. (3,98), *Proteus* spp. (3,36), гемолітичні *Enterococcus* spp. (3,36), *S. aureus* (3,98), *Candida* spp. (3,67). Низькою в мікробіоценозі була частка *Hafnia* spp. (0,61), *S. saprophyticus* (1,53), *Pseudomonas* spp. (2,45). Після курсу пробіотикотерапії збільшилась частка представників облигатної флори: *Bacteroides* spp. (9,17), *Bifidobacterium* spp. (10,71), *Lactobacillus* spp. (10,71), *Enterococcus* spp. (10,71), *Clostridium* spp. (10,71) та знизилась частка *Klebsiella* spp. (2,86), *Proteus* spp. (1,79), *Enterococcus* spp. (Hly+)(2,14), *S. epidermidis* (2,86), *Candida* spp. (1,79).

До прийому біфіформу найвищий ступінь домінування (100 %) спостерігали серед *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp. (96,7 %). У половини хворих виявляли атипові форми *E.coli*, *Klebsiella* spp. *Enterococcus* spp. (Hly+), *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *Candida* spp., у третини пацієнтів висівали *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. Після курсу біфіформу знизився ступінь домінування *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. (Hly+) у третини пацієнтів, а у майже 15 % висівали *E. coli* (Hly+), *Candida* spp.

До початку пробіотикотерапії відмічено низький рівень домінуючих груп бактерій: лактобактерій, бактероїдів, біфідобактерій в межах lg 6,17 – lg 6,93 КУО/г. Вищим щодо встановлених норм був рівень атипових *E. coli* (lg 5,46 КУО/г – lg 6,31 КУО/г), *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Hafnia* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. (Hly+) (lg 6,71 КУО/г), стафілококів, грибів роду *Candida*. Після пробіотикотерапії рівень атипових форм *E. coli* зменшився в 3,5–5 разів, у понад 2 рази – грибів роду *Candida*, *Enterococcus* spp. (Hly+), підвищився рівень *Enterococcus* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., з'явилися *Vacillus* spp. і *Corynebacterium* spp. В результаті у 10 (33,3 %) пацієнтів встановлено ознаки дисбіозу I ступеня, у 15 (50 %) – II, а у 5 (16,7 %) – III ступеня.

Висновки. У хворих на РА формується дисбактеріоз (дисбіоз) товстої кишки переважно II і III ступеня. Застосування біфіформу за запропонованою схемою у лікуванні хворих на РА з ознаками дисбактеріозу (дисбіоз) товстої кишки сприяє ефективній корекції кишкового мікробіоценозу.

Список літератури

1. Блудова Н. Г. Вплив пробіотичних препаратів на мікрофлору порожнини товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит із супутнім дисбіозом кишечника // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 18–21.
2. Лисенко Г. І., Білько І. П., Нікольська О. І., Теслюк Л. В. Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у ревматологічних хворих: Метод. рекомендації. – К.: Знання, 1999. – 22 с.
3. *Определитель* бактерий Берджи. В 2 т. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейнли, С. Уильямса: пер. с англ. под ред. акад. РАН Г. А. Заварзина. – М.: Мир, 1997. – 800 с.

4. Шендеров Б. А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей // Вестн. восстанов. медицины. – 2012. – Т. 49, № 3. – С. 102–110.
5. Янковский Д. С., Широбоков В. П., Дымент Г. С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. – К., Червона Рута-Турс, 2011. – С. 165–171.
6. Bennett J. S., Daugherty A., Herrington D. et al. The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) // Circulation. – 2005 – Vol. 111. – P. 1713–1716.
7. Combe B., Landewe R., Lukas H. D. et al. EULAR recommendation for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 34–45.
8. Guarner F., Malagelada J. R. Gut flora in health and disease // Lancet. – 2003. – Vol. 361, N 8 (9356). – P. 512–519.
9. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 830–837.

ПРОБИОТИКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О. Б. Кучмак, С. И. Климнюк, Л. Б. Романюк, О. В. Покрышко (Тернополь)

Приведены результаты бактериологического исследования микробиоценоза толстой кишки больных ревматоидным артритом (РА). Выявлены признаки дисбактериоза (дисбиоза) II–III степени за счёт уменьшения уровней *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., типичных *E. coli* и рост *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., атипичных форм *E. coli*, грибов рода *Candida*. Предложена схема коррекции микрофлоры толстой кишки больных РА препаратом бифиформ. Подтверждены увеличение популяционных уровней *Bifidobacterium* spp. и *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp., типичных *E. coli*, *Enterococcus* spp. и селективная деконтаминация гемолитических *Enterococcus* (Hly+), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. лактозонегативных и *E. coli* (Hly+), стафилококков.

Ключевые слова: микрофлора толстой кишки, дисбиоз, пробиотик бифиформ, ревматоидный артрит.

THE USE OF PROBIOTICS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O. B. Kuchmak, S. I. Klymnyuk, L. B. Romanyuk, O. V. Pokryshko (Ternopol, Ukraine)

Ternopil state medical university

The results of biological research of colon microbiota of patients with rheumatoid arthritis (RA) is in article presented. The signs of III degree dysbiosis, by reducing the concentration of *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. populations, typical strain *E. coli*. But over growth of populations *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., atypical forms of *E. coli*, *Candida* spp.. The scheme for the correction of the colon microflora of patients with (RA) by was proposed bifiform. Increasing of populations concentration of *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp., typical *E. coli*, *Enterococcus* spp. and selective decontamination of *Enterococcus* (Hly+), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., lactosonegative and *E. coli* (Hly+) confirmed after using of this eubiotics.

Key words: microflora of colon, colon disbiosis, bifiform, rheumatoid arthritis.

Л. П. РУСИН, В. А. МАЛЯР, ВОЛ. В. МАЛЯР

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ У ПЕРІОД ПУБЕРТАТУ, НАРОДЖЕНИХ З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

Кафедра акушерства і гінекології медичного факультету ДВНЗ
«Ужгородський національний університет» <rusyn.l.p.381@mail.ru>

Дефіцит маси тіла при народженні негативно впливає на менструальну функцію.
У дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, менструація починається із

запізненням від 2 до 6 міс. Найбільше це виражено у дівчат-підлітків, які проживають в регіоні з природною нестачею йоду. У дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, дисменорея зустрічається значно частіше, що потребує профілактики та лікувальних заходів.

Ключові слова: дефіцит маси тіла, менструальна функція, природна нестача йоду, дисменорея.

Вступ. Проблема збереження та зміцнення репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, має надзвичайно важливе значення для стану репродуктивної функції у майбутньому. Відомо, що демографічна ситуація, яка нині спостерігається в Україні, визначається низькими показниками репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків [2, 3, 9, 10]. Однією з найактуальніших проблем сучасної системи охорони здоров'я є збереження репродуктивного потенціалу підлітків. Адже важливою умовою розвитку суспільства та соціально-економічним показником є репродуктивне здоров'я жінки [1, 4, 5].

Перші прояви порушення функціонування статеві сфери, які в подальшому призводять до зниження фертильності в дорослому віці, відмічають саме в період пубертату [6–8, 11, 12].

Недостатньо вивчено питання впливу на формування менструального циклу в пубертатному періоді дівчаток-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, що зумовило проведення нашого дослідження.

Мета дослідження – вивчити та оцінити менструальний цикл у період пубертату у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 150 дівчат-підлітків основної групи, які народились з дефіцитом маси тіла та постійно проживають в регіонах Закарпаття з різним рівнем природної нестачі йоду [2]. Для оцінки впливу природної нестачі йоду на формування репродуктивної функції у дівчат-підлітків основну (I) групу за місцем проживання в регіоні розподілено на підгрупи: Ia – рівнинна, Ib – передгірська та Iv – гірська. Групу контролю (II) становили 50 дівчат-підлітків, народжених з нормальною масою тіла при нормальному йодному забезпеченні організму (медіана йодурії > 100 мкг/л). Комплексне обстеження дівчат-підлітків включало вивчення рівня фізичного і статевого розвитку, оцінку характеру менструального циклу.

Використано параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу, який проводили за статистичним пакетом «Statistica 7,0».

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, менструація починаються пізніше, ніж у їхніх однолітків, народжених з нормальною масою тіла (табл. 1).

Таблиця 1. Вік настання менструації у дівчаток-підлітків обстежених груп

Вік настання менархе, роки	Група дівчат-підлітків							
	I – основна (n = 150)						II – контрольна (n = 50)	
	Ia (n = 50)		Ib (n = 50)		Iv (n = 50)		абс. од.	%
абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%			
< 11	1	2	0	0	0	0	1	2
11–12	15	30	13	26	13	26	19	38
13–14	28	56	29	58	26	52	29	58
≥15	6	12	8	16	11	22	1	2

Як видно з даних табл. 1, у дівчат-підлітків Ib та Iv підгруп менархе відмічено значно пізніше, ніж у Ia підгрупі та II групі – в 11–12 років – у 13 (26 %), в 13–14 років – у 29 (58 %), 26 (52 %), – проти 11–12 років – 15 (30 %), 19 (38 %), 13–14 років – 28 (56 %), 29 (58 %). Пізнє настання менархе (≤ 15 років) зустрічається частіше у дівчат-підлітків, які народилися з дефіцитом маси тіла та про-

живають у гірській місцевості – у 11(22 %), та у тих, які проживають у передгірській – у 8 (16 %), порівняно з Іа підгрупою – у 6 (12 %) та ІІ групою – у 1 (2 %).

У результаті проведеного дослідження виявлено, що для дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, характерний триваліший період становлення менструального циклу: відразу протягом 6 міс – у 21 (42 %) особи – підлітків Іа підгрупи, у 20 (40 %) – Іб підгрупи, у 15 (30 %) – Ів підгрупи, а в ІІ (контрольній) групі у понад половини – у 40 (60 %). Найтриваліше становлення менструального циклу (протягом 2–3 років) відмічено у дівчат-підлітків Ів підгрупи – у 19 (38 %). У обстежених Іа та Іб підгруп цей показник був у 2 рази нижчим: у 10 (20 %) та 9 (18 %) відповідно, а в ІІ (контрольній) групі – у 8 (16 %).

На момент огляду менструація залишилася невстановленою у 5 (8 %) дівчат-підлітків І групи, тоді як у ІІ групі таких випадків не було.

Проведений нами аналіз показав, що для дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, характерна більш висока частота порушень менструального циклу. Так, нерегулярну менструацію відмічено у третини дівчат-підлітків дослідної групи: у 15 (30 %) Іа підгрупи, у 15 (30 %) Іб підгрупи, у 22 (44 %) Ів підгрупи, у 6 (12 %) ІІ групи. Слід відмітити, що майже у кожній сьомій дівчині-підлітці іноді спостерігається затримка менструації незалежно від маси тіла при народженні.

Вивчення характеристики менструальної функції дівчат-підлітків дозволило встановити, що для обох груп обстежених найтипівішою є менструація тривалістю 3–5 днів. Під час дослідження виявлена різниця між підгрупами.

За нашими даними, олігоменорея частіше зустрічалася у Іб і Ів підгрупах – у 12 та 18 % відповідно, в ІІ групі – у 6 %. Частота поліменореї майже не відрізнялася у підлітків між підгрупами основної групи: у 6 (12 %) Іа підгрупи, у 6 (12 %) Іб підгрупи, у 7 (14 %) Ів підгрупи; в ІІ групі зустрічається у 2 рази рідше – у 3 (6 %).

Менструальний цикл 21–30 днів спостерігався у 36 (72 %) пацієток Іа підгрупи, у 32 (64 %) Іб підгрупи, у 29 (58 %) Ів підгрупи проти 42 (84 %) в ІІ групі.

Тривалість маткового циклу менше 21 дня в підгрупах І групи становила 12; 20 та 22 %, що суттєво вище, ніж в ІІ (контрольній) групі, – 8 %. Менструальний цикл тривалістю більше 31 дня зустрічався з майже однаковою частотою в усіх трьох підгрупах основної групи (16; 16 і 20 %). В ІІ групі даний показник становив 8 %, що в 2 рази нижче порівняно з трьома підгрупами І групи.

У дівчат-підлітків досить часто виявляли ациклічну маткову кровотечу, на фоні альгодисменореї та передменструального синдрому.

Як свідчать отримані нами дані, у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, найчастіше зустрічали нагрубання і біль в грудних залозах – у 48 %, біль в животі – у 42 %, підвищену дратівливість – у 22 %, у Іа та Іб підгрупах біль в животі виявлено у 52 %, нагрубання та біль в грудних залозах – у 42 %, підвищену дратівливість – у 30 %; у Ів підгрупі біль в животі – у 64 %, нагрубання та біль в грудних залозах – у 54 %, підвищену дратівливість – у 32 %, головний біль – у 24 %. У підлітків ІІ групи біль в животі – у 34 %, нагрубання і біль в грудних залозах – у 24 %, головний біль – у 16 %, підвищену дратівливість – у 10 %.

Висновки. Отже, отримані нами дані дозволяють стверджувати, що дефіцит маси тіла при народженні негативно впливає як на характер становлення менструації, так і на вік менархе, темпи становлення менструального циклу та його характер. У дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, порівняно з однолітками, які народилися з нормальною масою тіла, менструація починається із запізненням в середньому від 2 до 6 міс. Особливо це стосується дівчат-підлітків, які проживають в регіоні з природною нестачею йоду. У них дисменорея спостерігається значно частіше, ніж у їх однолітків, що потребує як профілактики, так і проведення лікування.

Список літератури

1. Андрієць О. А. Порушення менструальної функції серед дівчат Буковини. Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків та їх віддалені наслідки: Тези Всеукр. наук.-практ. конф. – Х., 2008. – С. 9–11.
2. Бобик Ю. Ю. Вплив деяких екзогенних факторів на епідеміологію захворювань щитоподібної залози у Закарпатській області // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 10–14.
3. Данкович Н. О., Палагусинець А. О., Бакучава Р. О. Взаємозв'язок соматичного статусу і порушень менструального циклу у дівчаток у пубертатному періоді // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 2. – С. 80–81.
4. Корнев Н. М., Левенец С. А. Сохранение репродуктивного потенциала девушек-подростков – первичная профилактика репродуктивных расстройств у женщин репродуктивного возраста // Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків та їх віддалені наслідки: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (Харків, 18–19 вер. 2008 р.). – Х., 2008. – С. 3–8.
5. Паращук Ю. С. Репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків. – К.: Здоров'я, 2003. – С. 112.
6. Репродуктивне здоров'я в Україні очима фахівців // Нова медицина. – 2003. – № 5. – С. 71.
7. Репродуктивное здоровье: Руководство для врачей / Под ред. Б. М. Ворника. – К.: ИЦ «Семья», 1999. – 128 с.
8. Тучкина И. А., Зобина Л. Ю., Лоссовая М. А., Тучкина М. Ю. Патология пубертатна и реализация репродуктивного потенциала женского организма: клинико-терапевтические параллели // Здоровье женщины. – 2010. – Т. 49, № 3. – С. 175–178.
9. Ушакова Г. А., Елгина С. И., Назаренко М. Ю. Репродуктивное здоровье современной популяции девочек // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 34–39.
10. Халимова Д. Р. Здоровье детей и подростков как показатель репродуктивного потенциала // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 4. – С. 29–34.
11. Slap G. D. Menstrual disorders in adolescence // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2003. – N 1. – P. 75–92.
12. Zhao W. H., Hao M., Cao Y. L. Synopsis of the national seminar on complications during pregnancy // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 45, N 1. – P. 8–11.

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВОЧЕК–ПОДРОСТКОВ В ПЕРИОД ПУБЕРТАТА, РОЖДЁННЫХ С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

Л. П. Русын, В. А. Маляр, Влад. В. Маляр (Ужгород)

Дефицит массы тела при рождении негативно влияет на менструальную функцию. У девочек-подростков, рождённых с дефицитом массы тела, менструация начинается позже (от 2 до 6 мес). Чаще всего это наблюдается у девочек-подростков, которые живут в регионе с природной нехваткой йода. У девочек-подростков, рождённых с дефицитом массы тела, дисменорея встречается намного чаще и требует профилактики и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: дефицит массы тела, менструальная функция, природный дефицит йода, дисменорея.

REPRODUCTIVE HEALTH IN ADOLESCENT GIRLS IN PUBERTY, BORN WITH UNDERWEIGHT

L. P. Rusyn, V. A. Malyar, Vol. V. Malyar (Uzhgorod, Ukraine)

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine State Institution of Higher Education «Uzhgorod National University»

Deficiency birth weight adversely affects menstrual function. The menstruation in adolescent girls born with underweight begins late 2 to 6 months. Most of it is expressed in teenage girls who live in the region lack natural iodine. The dysmenorrhea occurs much more often in adolescent girls born with underweight, and it need of prevention and treatment measures.

Key words: girls born with underweight, menstrual function, lack natural iodine, dysmenorrhea.

Н. А. СПРИНЧУК¹, О. Я. САМСОН², О. В. БОЛЬШОВА¹ (Київ)

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НИЗЬКОРОСЛІСТЮ ІЗ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СОМАТОТРОПНОЮ ФУНКЦІЄЮ ГІПОФІЗА

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України»;
²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика <sprinchuk@meta.ua>

Наведено результати дослідження з лікування дітей з низькорослістю на фоні різної ендокринної патології із збереженою соматотропною функцією гіпофіза. Обстежено 86 дітей, хворих на вроджену гіперплазію кори наднирників, хондродистрофію, із синдром Шерешевського – Тернера, ідіопатичною низькорослістю, синдромом біологічно неактивного гормону росту та іншою генетично детерміновану низькорослість. Наведено дані про результати лікування препаратами рекомбінантного гормону росту і аналогів лютеїнізуючого гормону - рилізінг гормону самостійно або у поєднанні у дітей з незадовільним прогнозом кінцевого зросту.

Ключові слова: низькорослість, статевий розвиток, діти, рекомбінантний гормон росту, аналог лютеїнізуючого гормону – рилізінг гормону.

Вступ. Існує група захворювань, які супроводжуються низькорослістю на фоні нормальних показників викиду гормону росту (ГР) при проведенні функціональних тестів. До таких станів належать синдром біологічно неактивного гормону росту, синдром Шерешевського – Тернера, ідіопатична затримка росту, сімейна низькорослість, деякі генетично детерміновані захворювання, соматогенна низькорослість тощо. Не викликають сумнів ефективність та безпечність терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) з метою збільшення швидкості росту і кінцевого зросту (КЗ) у дітей, хворих на гіпопітуїтаризм та ізольовану соматотропну недостатність. Але часто препарати рГР призначають за індивідуальними дозами і схемами введення також пацієнтам із збереженою соматотропною функцією гіпофіза за умов значного відставання у рості (більше двох стандартних відхилень від фізіологічної норми) та незадовільного прогнозу КЗ. Як правило, у пацієнтів із збереженою соматотропною функцією статеве дозрівання не порушено. Завдяки своєчасному початку пубертатного розвитку і швидкого після цього закриття епіфізарних зон такі хворі не досягають бажаного КЗ. Винятком є хворі із синдром Шерешевського – Тернера з каріотипом 45,ХО – у таких дівчат зазвичай не спостерігається самостійного статевого дозрівання. Використання препаратів гонадотропін-рилізінг гормону (аЛГ-РГ) в лікуванні передчасного та раннього статевого розвитку дало можливість безпечно гальмувати процес статевого дозрівання та маніпулювати терміном його початку і тривалістю. Аналоги ЛГ-РГ пригнічують продукування гонадотропних та статевих гормонів, що уповільнює дозрівання скелета і закриття «зон росту», а, як результат, збільшується КЗ [14]. Ця властивість аЛГ-РГ дозволила значно розширити показання до призначення терапії антигонадотропними препаратами з метою покращання КЗ хворих з низькорослістю.

Молодший хронологічний і кістковий вік, менша затримка росту на початку терапії аЛГ-РГ, більша тривалість лікування – фактори, які поліпшують прогноз КЗ. Враховуючи це, зацікавленість викликає можливість затримки початку пубертатії як додаткового компонента терапії, спрямованої на поліпшення КЗ [4, 8, 13, 15]. Останнім часом з'явилися публікації, присвячені призначенню препаратів аЛГ-РГ у разі відкритих «зон росту» незалежно від віку пацієнта при незадовільному прогнозі КЗ [4, 8, 13, 15], але, на нашу думку, це не зовсім правильно. Доведено, що призначення препаратів аЛГ-РГ за наявності кісткового віку понад 13 років після 3–6 міс дії значно гальмує швидкість росту і не сприяє збільшенню КЗ без додаткового призначення препаратів рГР. Вивчення впливу препаратів аЛГ-РГ як монотерапії або в поєднанні з препаратами рГР на зріст, дозрівання

кісток і КЗ при різних формах низькорослості, в тому числі при нормальних показниках викиду ГР, є надзвичайно актуальним.

З метою корекції росту та досягнення задовільного КЗ для хворих з вродженою гіперплазією кори наднирників (ВГКН), ідіопатичною низькорослістю, синдромом біологічно неактивного гормону росту рекомендовано ідентичні схеми лікування, незважаючи на різний патогенез та клінічний перебіг цих захворювань. У деяких хворі, зокрема з ідіопатичною низькорослістю, синдром біологічно неактивного гормону росту тощо, які отримували лікування рГР, не завжди досягається задовільний КЗ через ранній або навіть вчасний пубертатний розвиток [16, 20]. Доведено, що включення до терапії гормону росту препаратів аналогів ЛГ-РГ для затримки пубертації у таких дітей позитивно впливає на КЗ порівняно з терапією лише препаратами рГР. Рандомізовані клінічні обстеження показали, що лікування препаратом аЛГ-РГ достовірно збільшує показники КЗ у підлітків з нормальним початком статевого розвитку порівняно з плацебо. Цей ефект спостерігали незалежно від статі як у підлітків з ідіопатичною низькорослістю, так і у дітей із захворюваннями, при яких відбувається гальмування швидкості росту (наприклад, ВГКН) [21].

При цьому найвищий ефект спостерігали у дітей, у яких на початку пубертації був найменший кістковий вік та у пацієнтів з внутрішньоутробною затримкою росту [16, 20]. Поєднання препаратів аЛГ-РГ і рГР у лікуванні таких хворих уповільнює швидкість дозрівання кісток, затримує пубертатний розвиток і разом з тим підтримує нормальну швидкість росту [5, 6, 10, 11, 15–19].

Існує ще категорія хворих з низькорослістю і нормальною функцією ГР, яку необхідно виділити окремо, – пацієнти з хондродисплазією. Нині для лікування таких станів, на жаль, немає патогенетичних медикаментозних методів, здатних впливати як на недостатній зріст, так і диспропорційну будову тулуба. Існують спроби лікування гіпо- і ахондроплазії препаратами рГР [2], при цьому розрахована доза препарату рГР повинна бути субфізіологічною (до 0,08 мг/кг на добу). Однак цей метод лікування не досить ефективний, оскільки у дітей із скелетною дисплазією спостерігається передчасний статевий розвиток (ПСР), і застосування рГР можливо лише протягом короткого проміжку часу до початку пубертату, а ростовий ефект (навіть при терапії рГР) слабо виражений. Швидкість росту збільшується, але несуттєво.

Низькорослість можна розглядати як ускладнення ВГКН, що спостерігається навіть у пацієнтів, які отримують адекватну замісну терапію глюкокортикоїдними препаратами [5, 6, 10, 12]. Ступінь гормонального контролю немає прямої кореляції із ступенем низькорослості. Показано, що у дітей з ВГКН зазвичай зріст на 10 см нижчий від цільового зросту (ЦЗ) [5].

Неможливість досягнути оптимального КЗ у дітей з ВГКН може бути викликана рядом факторів. По-перше, високий рівень наднирникових андрогенів призводить до прискорення швидкості росту, що супроводжується передчасним закриттям епіфізів і як наслідок низькорослістю. По-друге, у пацієнтів з ВГКН через активацію андрогенами гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі часто розвивається центральний ПСР, який ще більше прискорює швидкість закриття епіфізів [6]. І наприкінці терапія ВГКН глюкокортикоїдними препаратами, особливо пролонгованої дії, може пригнічувати швидкість росту, що значно зменшує КЗ [1, 12].

Вплив глюкокортикоїдів на процеси росту багатокомпонентний: вони діють на ендогенну секрецію ГР, біоактивність інсуліноподібного фактора росту-1, на формування кісткової тканини і колагену - процесів, необхідних для нормального росту дитини [1, 12].

Статевий розвиток у хворих з ВГКН може бути ефективно загальмованим шляхом призначення препаратів аЛГ-РГ, але довготривала терапія аЛГ-РГ часто супроводжується зниженням швидкості росту. Встановлено, що лікування препаратом рГР може протидіяти рістпригнічувальному ефекту глюкокортикоїдів, про що свідчить подвоєння швидкості росту при призначенні рГР дітям з ВГКН, які отримували глюкокортикоїди [9].

Існують численні дослідження, присвячені вивченню безпечності та віддалених результатів терапії аЛГ-РГ. Лікарів і батьків пацієнтів, яким запропонована терапія аЛГ-РГ часто турбує питання, чи впливають вони на функцію гонад у віддаленому періоді? Наукові та клінічні спостереження дають заперечну відповідь на це запитання. Термін початку менархе після відміни терапії становив від 6 до 18 міс. Регулярний менструальний цикл відновлювався у більшості пацієнтів (60–90 %), що не відрізняється від показників у загальній популяції [3].

Певне занепокоєння викликає можливий вплив терапії аЛГ-РГ на процес накопичення кісткової маси. Дійсно, під час терапії аналогами ЛГ-РГ мінеральна щільність кісток дещо знижується, але в подальшому стан кісткової маси досягає норми відповідно до віку [2, 13].

Таким чином, пролонгуючи тривалість росту до закриття епіфізів, можна збільшити КЗ. Таке комбіноване лікування рГР і аЛГ-РГ часто використовують в клінічній практиці, але воно ще повністю не обґрунтоване і потребує подальшого дослідження.

Останнім часом монотерапію препаратами рГР або аЛГ-РГ, а також комбіновану терапію препаратами рГР і аЛГ-РГ почали використовувати для поліпшення прогнозу росту у підлітків без ендокринної патології. Такі схеми лікування часто застосовують в клінічній практиці, але критерії вибору терапії залежно від віку хворого, діагнозу, ступеня зрілості епіфізарної ростової пластинки і індивідуальних потреб пацієнта сформульовані недостатньо чітко та потребують подальшого вивчення.

Ми вивчали показання і віддалені результати застосування гонадотропін-супресивної терапії (аЛГ-РГ) в комплексі з препаратами рГР у пацієнтів з різною ендокринною патологією із збереженою соматотропною функцією, але з незадовільним прогнозом КЗ.

Мета дослідження – вивчити вплив статевого розвитку на КЗ у хворих з низькорослістю без дефіциту гормону росту для оптимізації лікування пацієнтів.

Матеріали і методи. Дослідження проведено у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України». Проаналізовано результати лікування 86 хворих, 32 хлопчика і 54 дівчинки, віком від 10 до 13 років на момент початку лікування. Групи пацієнтів, сформовані залежно від діагнозу, наведено в табл. 1. Показанням до призначення препаратів рГР і аЛГ-РГ самостійно або в комбінації був незадовільний прогнозований зріст (ПЗ), який відрізнявся від ЦЗ.

Виділено п'ять груп і проаналізовано результати лікування: I група – 29 дітей з ідіопатичною низькорослістю при очікуваному зрості до 158 см та погіршенні прогнозу росту за останні 6 міс; II група – 19 хворих з генетично детермінованою низькорослістю, до якої включено дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту, рецепторною нечутливістю до гормону росту, синдромом Рассела – Сільвера; III група – 8 хворих із спондило-епіфізарною дисплазією; IV група – 16 дівчаток із синдромом Шерешевського – Тернера, у 5 з них була спонтанна пубертація (група IVa), а у 11 – первинний гіпогонадізм (група IVб); V група – 14 хворих з ВГКН.

До I групі ввійшли хворі з ідіопатичною низькорослістю із спонтанною пубертацією, які отримували комбіноване лікування препаратами рГР та гонадосупресивну терапію. До початку пубертатного перебігу пацієнти отримували монотерапію препаратами рГР. Рентгенологічний вік цих хворих на початку статевого розвитку становив до 13 років. Відставання у рості було від $-1,5$ до $-2,5$ SD, у них прогнозували незадовільний КЗ.

До II групи ввійшло 19 дітей з низькорослістю на фоні генетично детермінованої низькорослості із спонтанним пубертатним розвитком, який починався вчасно або був прискорений. Рентгенологічний вік хворих не перевищував 12 років. Всі діти отримували лікування препаратами рГР, більшості з них рекомендовано терапію аЛГ-РГ.

Хворі I і II груп отримували рГР починаючи з дози 0,03 мг/кг на добу, а при незадовільному ростовому ефекті, який оцінювали за індивідуальними ауксологічними показниками пацієнтів, дозу препаратів гормону росту поступово збільшували до 0,05 мг/кг на добу.

Групи III і IV – відповідно спондило-епіфізарна дисплазія та синдром Шерешевського – Тернера. Вік хворих – від 8 до 15 років, рентгенологічний вік не перевищував 12 років. Через основне захворювання у пацієнтів було відставання у рості до -3 SD на початку статевого дозрівання. Оцінювали результати лікування препаратами рГР та аЛГ-РГ у 8 хворих із спондило-епіфізарною дисплазією (III група) і у 16 дівчат із синдромом Шерешевського – Тернера, у 5 з них відбувалася спонтанна пубертація (IV група), хворі без статевого дозрівання отримували терапію рГР у дозі 0,05 мг/кг на добу.

У хворих V групи був діагноз ВГКН. На початку патогенетичного лікування за основним діагнозом у всіх хворих був зріст вищий за середній у відповідній віковій групі ($SD +1,5 \pm 0,1$) і прискорена осифікація ($KO = 1,6 \pm 0,2$). Незважаючи на постійну замісну терапію препаратами глюкокортикоїдів, переважна більшість хворих (8 осіб) постійно перебували у стані суб- і декомпенсації (рівень 17α -ОНР $-10,7$ нг/мл $\pm 1,8$ нг/мл). Лише у 6 пацієнтів рівень 17α -ОНР протягом 3 років був нормальним або не суттєво підвищеним ($4,3$ нг/мл $\pm 1,8$ нг/мл; референтні значення від 1,5 до 2,5 нг/мл).

Діагноз хворим встановлено у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». Лабораторні дослідження проводили в акредитованих лабораторіях Інституту.

Статевий розвиток оцінювали за Таннером (1969) за основними параметрами. У хлопчиків оцінювали стадії розвитку статевих органів та лобкового оволосіння; у дівчат – розвиток грудних залоз і також лобкового оволосіння.

Вплив лікування на динаміку росту і диференціювання кісток скелета оцінювали з використанням стандартних показників: SD (нормоване відхилення від фізіологічних показників) – відношення дефіциту росту до середнього квадратичного відхилення для відповідної середньої величини M; KO – коефіцієнт осифікації (відношення рентгенологічного віку до паспортного).

Усі хворі отримували патогенетично обґрунтовану для кожного захворювання терапію і знаходилися у стані суб- або компенсації за основним захворюванням.

Доза рГР у дітей з різною патологією становила від 0,03 мг/кг до 0,05 мг/кг на добу. Препарат рГР вводили підшкірно щодня перед сном за допомогою мультидозних шприц-ручок. Термін лікування препаратами рГР у хворих коливався від кількох місяців до 5 років.

Для гальмування статевого розвитку використовували аналог люліберину – трипторелін – найсучасніший засіб гальмування гонадотропінзалежного статевого розвитку, зокрема призначали препарат «Диферелін» (виробник «Іпсен», Франція), що є єдиним зареєстрованим препаратом в Україні, який дозволено застосовувати у дітей: 3,75 мг – у вигляді внутришньом'язових ін'єкцій 1 раз на 28 днів або пролонгованої дії у дозі 11,25 мг 1 раз на 90 днів.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики з обчисленням t -критерію Стьюдента. Різницю між середніми значеннями вважали достовірною при $P < 0,05$, а при $0,05 < P < 0,1$ відмічали тенденцію до достовірності різниці.

Результати та їх обговорення. Всі хворі з низькорослістю, крім V групи, отримували препарати рГР до початку настання самостійного статевого розвитку. Найбільш важливим клінічним критерієм для призначення терапії аЛГ-РГ був підтверджений швидкий прогрес статевого розвитку з незадовільним прогнозом росту і пов'язаними з цим психосоціальними проблемами.

У табл. 1 наведена характеристика груп хворих і лікування, яке вони отримували.

У хворих з ідіопатичною низькорослістю при задовільних показниках піку викиду ГР та кістковому віці, який відповідав паспортному, було відставання у

рості від $-2,5$ до $-3,5$ SD та незадовільний прогноз КЗ. Статевий розвиток цих хворих починався своєчасно або запізнався на 1–3 роки. Гормон росту таким пацієнтам призначали починаючи з $0,03$ мг/кг на добу, а за відсутності адекватної ростової відповіді протягом 3 міс лікування, тобто менше 2 см, дозу поступово збільшували до $0,05$ мг/кг на добу. Терапію рГР при появі ознак статевого дозрівання поєднували з триптореліном. У всіх хворих протягом спостереження рентгенологічний вік збільшився лише на $0,6$ – 2 роки. Терапію аЛГ-РГ через 1–3 роки припиняли, залишивши тільки рГР. КЗ цих хворих був достатній і становив $(166,8 \pm 2,4)$ см, що вище ПЗ і ЦЗ (см. табл. 2).

Таблиця 1. Ауксологічна характеристика дітей і підлітків, які отримували лікування аЛГ-РГ або рГР (монотерапія або комбінована терапія) ($M \pm m$)

Група	Стать, х/д	Вік 1 (роки)	Вік 2 (роки)	SD росту на початок терапії	КО на початок терапії	Тривалість терапії, роки	Терапія
I ($n = 29$)	11/18	$12,1 \pm 1,5$	$12,8 \pm 1,2$	$-2,4 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,4$	аЛГ-РГ + рГР
II ($n = 19$)	4/2	$10,6 \pm 1,6$	$11,2 \pm 1,8$	$-2,6 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,2$	$5,8 \pm 1,2$	аЛГ-РГ + рГР
III ($n = 29$)	3/5	$7,1 \pm 1,9$	$10,2 \pm 2,6$	$-2,9 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,5$	аЛГ-РГ + рГР
IVa ($n = 5$)	0/5	$7,2 \pm 1,6$	$9,5 \pm 2,3$	$-2,3 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,3$	$3,8 \pm 1,1$	аЛГ-РГ + рГР
IVb ($n = 11$)	0/11			$-2,4 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,3$	$5,6 \pm 1,4$	рГР
V ($n = 14$)	6/8	$9,2 \pm 2,1$	$10,2 \pm 2,4$	$+1,5 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,8$	аЛГ-РГ

Примітки: вік 1 – вік появи ознак пубертації; вік 2 – вік початку терапії аЛГ-РГ в комбінації з рГР; х/д – хлопчики/дівчатки.

Таблиця 2. Віддалені результати лікування обстежених хворих ($M \pm m$)

Група	Тривалість лікування, роки	Прогнозований зріст, см	Цільовий зріст, см	Кінцевий зріст, см	Δ росту, см
I ($n = 29$)	$2,3 \pm 0,4$	$160,4 \pm 3,6$	$165,8 \pm 1,6$	$166,8 \pm 2,4$	$5,8 \pm 2,2$
II ($n = 19$)	$5,8 \pm 1,2$	$143,1 \pm 5,4$	$163,1 \pm 6,8$	$166,3 \pm 4,7$	$8,4 \pm 1,8$
III ($n = 8$)	$1,70 \pm 0,58$	$134,3 \pm 6,5$	159 ± 7	$139,5 \pm 6,0$	$3,2 \pm 1,5$
IVa ($n = 5$)	$3,8 \pm 1,1$	$138,5 \pm 5,0$	$158,3 \pm 6,0$	$142,8 \pm 7,7$	$5,3 \pm 1,4$
IVb ($n = 11$)	$5,6 \pm 1,4$	$141,7 \pm 4,9$	$156,1 \pm 5,7$	$144,1 \pm 7,7$	$4,3 \pm 1,6$
V ($n = 14$)	$3,2 \pm 0,8$	$147,0 \pm 5,3$	$161,9 \pm 5,8$	$158,6 \pm 7,7$	$7,4 \pm 1,6$

Примітка: Δ росту = (кінцевий зріст – прогнозований зріст), см.

У пацієнтів з генетично детермінованою низькорослістю, як правило, відмічали нормальний або ранній статевий розвиток (особливо у разі призначення гормоном росту). Якщо таким пацієнтам не призначати лікування препаратами рГР і вчасно не припинити початок статевого дозрівання, то КЗ буде незадовільним і може становити $(143,1 \pm 5,4)$ см за рахунок швидкого прискорення рентгенологічного віку. Терапію аЛГ-РГ призначали у разі початку пубертатного розвитку протягом 1–3 років. Ефект терапії підвищується, якщо рентгенологічний вік на її початку становив не більше 11 років у дівчат і 12 років у хлопців. Після відміни аЛГ-РГ терапію гормоном росту проводили в подальшому до закриття епіфізарних зон. КЗ хворих був значно вищим від прогнозованого та становив $(166,3 \pm 4,7)$ см.

Хворі із спонділо-епіфізарною дисплазією (III група) і синдромом Шерешевського – Тернера із спонтанною пубертацією (IVa група) почали отримувати лікування препаратами рГР у віці від 6 до 8 років. Після початку пубертації до терапії приєднували препарати аЛГ-РГ. Протягом одного року лікування діти виростили на $(5,36 \pm 0,9)$ см і $(6,4 \pm 0,5)$ см відповідно. Характерним було порушення порядку осифікації: на фоні синостозування в кінцевих і середніх фалангах зони росту в I п'ясно-фаланговому суглобі залишалися відкритими. Ефективність

моно- та комбінованої терапії препаратами аЛГ-РГ і рГР ми оцінювали лише при порівнянні ретроспективних даних пацієнтів. Встановлено, що за попередні 18 міс без терапії аЛГ-РГ і рГР динаміка росту пацієнтів IV та V груп становила лише $(3,2 \pm 1,0)$ см і $(3,4 \pm 0,4)$ см на рік відповідно.

Дівчатка із синдромом Шерешевського – Тернера з каріотипом 45,ХО (IVб група) отримували тільки препарати рГР і у них КЗ був вищий, ніж у IVа групі, але нижчий від Δ росту.

Патологічного прискорення кісткового віку у дітей III і IV груп, які отримували терапію препаратами рГР, не спостерігали.

Серед хворих з ВГКН на початку статевого розвитку ріст майже у всіх був прискореним, а через високу осифікацію кісток ПЗ був низьким. У пацієнтів з ВГКН ПЗ $(147,0 \pm 5,3)$ см був нижчим, ніж ЦЗ $(161,9 \pm 5,8)$ см ($P < 0,005$). ПЗ у цих пацієнтів був достовірно вищим, ніж прогнозували на початку лікування, – $(158,6 \pm 7,7)$ см ($P < 0,005$). Прибавка росту у сантиметрах, розрахована як різниця між КЗ і ПЗ до лікування, становила $(7,4 \pm 1,6)$ см. Незважаючи на значне превалювання КЗ над ПЗ, ЦЗ не було досягнуто.

Таким чином, застосування гонадотропін-супресивної терапії (аЛГ-РГ) хворих з ВГКН дозволяє значно покращити КЗ, але зріст пацієнтів залишається незадовільним. Також не виявлено різниці в КЗ у хворих з ВГКН залежно від ступеня компенсації основного захворювання.

У цілому під час застосування препаратів аЛГ-РГ регрес зовнішніх статевих ознак в обстежених хворих був помітним вже через 3 міс. У дівчат обсяг і пружність грудних залоз зменшувалися протягом перших 6 міс і переходили від II–III стадії за Таннером до I–II. Якщо менструація була на початку терапії, то вона зникла після першої ін'єкції триптореліну. Розміри статевого члена практично не зменшувалися, але відразу після початку терапії припинялася ерекція у хлопчиків. Зменшення обсягу яєчок відбувалося повільніше і спостерігалось не раніше 6 міс після початку лікування. Оволосіння на лобку у хлопців і дівчат тоншало та випадало, ріст нового волосся не відбувався.

Гонадотропін-супресивний ефект терапії аЛГ-РГ підтверджено рівнем гормонів. Рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) знижувався вже наприкінці 1–2-го місяця лікування триптореліном, рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) зменшувався, досягаючи допубертатного лише через 2–5 міс. Рівень естрадіолу у дівчат і тестостерону у хлопців починав знижуватися після 1-го місяця лікування аЛГ-РГ.

Нормальний статевий розвиток всіх пацієнтів починав відновлюватися за лабораторними і клінічними показниками через 3 міс. Після припинення лікування через рік рівень ЛГ підвищився до $(14,22 \pm 5,7)$ ОД/л, а ФСГ – до $(10,58 \pm 2,17)$ ОД/л. У дівчаток настання менархе збігалося з відновленням секреції ЛГ і ФСГ, збільшення обсягу яєчників і довжини матки відбувалося протягом 4–16 міс після припинення терапії; менструація у подальшому була регулярною. У хлопчиків збільшувалися тестикули та кавернозні тіла, наростало оволосіння протягом 3–7 міс, процеси сперматогенезу відновлювалися від 4 міс до 1 року.

На фоні лікування і збільшення швидкості росту відбувалися позитивні зміни з боку психологічного та соціального стану хворих дітей: зникали агресивність, дратівливість, відчуття ізольованості, депресивні стани. Діти були більш відвертими, впевненими у собі.

Таким чином, за призначення аЛГ-РГ всім обстеженим сприяло ефективній супресії гонадотропної функції. Ростовий потенціал зберігався краще при застосуванні терапії аЛГ-РГ у пацієнтів молодшого віку. Доведена доцільність застосування гонадосупресивної терапії при лікуванні дітей з прискореним і нормальним статевим розвитком при незадовільному прогнозі КЗ. Наш досвід показав, що комбінована терапія (рГР і аЛГ-РГ) значно ефективніша, ніж монотерапія а-ЛГ-РГ або рГР хворих з ідіопатичною низькорослістю, синдромом Рассела – Сільвера, синдромом біологічно неактивного гормону росту та з іншою генетичною патологією з прискореним або своєчасним статевим розвитком, а також при не-

задовільному прогнозі зросту. Комбінована терапія хворих із спондило-епіфізарною дисплазією та синдром Шерешевського – Тернера із спонтанною пубертацією препаратами рГР та аЛГ-РГ дозволяє подовжити період пубертації і як наслідок покращити КЗ.

Висновки. Призначення гонадотропін-супресивної терапії доцільно при лікуванні дітей з низькорослістю за умов передчасного, прискороного і нормального статевого розвитку при незадовільному прогнозі КЗ. Терапію препаратами аЛГ-РГ можна проводити самостійно або в комбінації з препаратами рГР у разі необхідності. Таку схему терапії можна рекомендувати і при нормальних показниках піка викиду ГР на фоні функціональних тестів. Застосування рГР у комбінації з аЛГ-РГ більш ефективне, ніж їх моно- терапія, і рекомендовано пацієнтам із синдромом біологічно неактивного гормону росту; ідіопатичною і сімейною низькорослістю; спондило-епіфізарною дисплазією; синдромом Шерешевського – Тернера із спонтанною пубертацією; формами генетично детермінованої низькорослості; вродженою гіперплазією кори наднирників. Термін застосування препаратів аЛГ-РГ з метою збільшення КЗ пацієнтів повинен становити не менше одного року. У дітей з незадовільним КЗ препарати аЛГ-РГ бажано призначати раніше за умови початку статевого розвитку, але не пізніше 11 і 12 років кісткового віку відповідно у дівчат і хлопців.

Список літератури

1. Aycan Z., Ocal G., Berberoglu M., Cetinkayaetal E. Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 19, N 3. – P. 245–251.
2. Carel J.-C., Eugster E. A., Rogol A. et al. Consensus statement on the use of gonadotropine releasing hormone analogs in children // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P. 752–762.
3. Dacou-Voutetakis C., Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue // Ann. NY AcadSci. – 1993. – Vol. 687. – P. 250–254.
4. Demirbilek H., Alikasifoglu A., Gonc N. E. et al. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection // Clin. Endocrinol. – 2012. – Vol. 76, N 1. – P. 126–130.
5. El Kholy M., Elsedfy H. H. Effect of GnRH analogue on height potential in patients with severe growth hormone insensitivity syndrome treated with IGF-I // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 24, N 11–12. – P. 983–988.
6. Galli-Tsinopoulou A., Kyrgios I., Emmanouilidouet E. et al. Growth hormone deficiency: an unusual presentation of floating harbor syndrome // Hormones (Athens). – 2011. – Vol. 10, N 3. – P. 236–240.
7. Janssens R. M., Brus L., Cahill D. J. et al. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 6, N 5. – P. 505–518.
8. Karamizadeh Z., Kashef M. A., Jalaieian H., Namazee N. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in short normal adolescent girls: a survey from Iran // Kaohsiung. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 22, N 4. – P. 161–165.
9. Khadilkar V. V., Khadilkar A. V., Maskati G. B. Impact of avai lability of oral hydrocortisone on growth of children with CAH // Indian. J. Pediatr. – 2005. – Vol. 72, N 4. – P. 301–303.
10. Lem A. J., Jobse I., van der Kaay D. C. et al. Health-related quality of life in short children born small for gestational age: effects of growth hormone treatment and postponement of puberty // Horm. Res. Paediatr. – 2012. – Vol. 77, N 3. – P. 170–179.
11. Lem A. J., van der Kaay D. C., de Ridder M. A. et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, N 11. – P. 4096–4105.
12. New M. I. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 14 (Suppl. 2). – P. 933–937.
13. Poomthavorn P., Suphasit R., Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment // Gynecol. Endocrinol. – 2011. – Vol. 27, N 8. – P. 524–528.

14. *Ságodi L., Sólyom E., Lombay B.* et al. Effect of treatment with gonadotropin releasing hormone analogues in girls with idiopathic central precocious puberty // *Orv. Hetil.* – 2012. – Vol. 153, N 11. – P. 418–424.
15. *Toumba M., Bacopoulou I., Savva S. C., Skordis N.* Efficacy of combined treatment with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analogue in children with poor prognosis of adult height // *Indian. Pediatr.* – 2007. – Vol. 44, N 7. – P. 497–502.
16. *Toumba M., Kokotsis V., Savva S. C., Skordis N.* Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 25. – P. 1–7.
17. *Van der Kaay D. C., Bakker B., van der Hulst F.* et al. Randomized GH trial with two different dosages in combination with a GnRH analogue in short small for gestational age children: effects on metabolic profile and serum GH, IGF1, and IGFBP3 levels // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, N 5. – P. 887–895.
18. *Van der Kaay D. C., de Jong F. H., Rose S. R.* et al. Overnight levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and growth hormone before and during gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in short boys born small for gestational age // *Horm. Res.* – 2009. – Vol. 71, N 5. – P. 260–267.
19. *Van der Kaay D. C., Rose S. R., van Dijk M.* et al. Reduced levels of GH during GnRH analogue treatment in pubertal short girls born small for gestational age (SGA) // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2009. – Vol. 70, N 6. – P. 914–919.
20. *Wit J. M., Reiter E. O., Ross J. L.* et al. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment // *Growth. Horm. IGF Res.* – 2008. – Vol. 18, N 2. – P. 111–135.
21. *Zucchini S., Scarano E., Baldazzi L.* et al. Final height in a patient with Laron syndrome after long-term therapy with rhIGF-I and short-term therapy with LHRH-analogue and oxandrolone during puberty // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28, N 3. – P. 274–279.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ НА ФОНЕ СОХРАНЁННОЙ СОМАТОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА

Н. А. Спринчук, О. Я. Самсон, Е. В. Большова (Киев)

В статье приведены и проанализированы результаты исследования по лечению 86 детей с низкорослостью, возникшей на фоне различной эндокринной патологии, с сохранённой соматотропной функцией. Обследовано 86 детей с врождённой гиперплазией коркового вещества надпочечников, хондродистрофией, синдромом Шерешевского – Тернера, идиопатической низкорослостью, синдромом биологически неактивного гормона роста и другой генетически детерминированной низкорослостью. Статья расширяет наши познания о результатах лечения препаратами рекомбинантного гормона роста и аналогами лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона (как моно- или комбинированная терапия) у детей с низкорослостью и неудовлетворительным прогнозом конечного роста.

Ключевые слова: низкорослость, дети, рост, половое развитие, рекомбинантный гормон роста, аналог лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона.

TREATMENT OF SHORT STATURE PATIENTS WITH NORMAL GROWTH HORMONE SECRETION OF HYPOPHYSIS

N. A. Sprinchuk¹, O. J. Samson², E. V. Bol'shova¹ (Kiev, Ukraine)

¹Institute of Endocrinology and Metabolism V. P. Komissarenko NAMS of Ukraine;

²National Medical Academy of Postgraduate Education P. L. Shupyk

The article presents the treatment outcome in 86 children with short stature associated with different endocrine pathology and saved growth hormone secretion (congenital adrenal hyperplasia, chondrodystrophy, Turner syndrome, idiopathic short stature, syndrome biologically inactive growth hormone and other genetically determined pathology). This study extends prior knowledge about the outcomes of the treatment with recombinant growth hormone and luteinizing hormone – releasing hormone analogue (alone or in combination) in short patients with poor prognosis of final height.

Key words: short stature, children, growth, puberty, recombinant growth hormone, luteinizing hormone – releasing hormone analogue.

О. В. ГАРМАШ, Е. М. РЯБОКОНЬ (Харків)

СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ, НАРОДЖЕНИХ ІЗ СИНДРОМОМ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ, У ПЕРІОД ЗМІННОГО Й ПОСТІЙНОГО ПРИКУСУ

Кафедра терапевтичної стоматології (зав. – проф. Е. М. Рябоконт)
Харківський національний медичний університет <olyushka@inbox.ru>

Проведено аналіз особливостей стоматологічного статусу пацієнтів із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку (СЗВУР) в анамнезі в період змінного й постійного прикусу. Обстежено 96 пацієнтів, народжених із СЗВУР в анамнезі. Застосовували клінічні та статистичні методи дослідження. Зроблено висновок про те, що дитина, якій при народженні було встановлено діагноз СЗВУР, у подальшому має великий ризик розвитку стоматологічної патології. Найбільш виражені порушення зубощелепної системи було виявлено при «симетричному» варіанті перебігу даного захворювання. Запропоновано використання клінічних маркерів як предикторів захворювання пародонта.

Ключові слова: синдром затримки внутрішньоутробного розвитку, стоматологічний статус, ротова порожнина.

Вступ. Майже в усіх країнах світу, незалежно від їх економічного й соціального розвитку, з багатьох причин внутрішнього й зовнішнього характеру спостерігається об'єктивна тенденція до збільшення хвороб періоду новонародженості. Це викликає цілком зрозумілу стурбованість міжнародного медичного співтовариства і як наслідок зростання числа досліджень причин даних явищ, пошуку ефективних методів їх раннього виявлення та запобігання подальшому прогресуванню. Одним із захворювань, яке широко дискутується останнім десятиліттям, є синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (СЗВУР). Основною властивістю СЗВУР є те, що проблеми розвитку не обмежуються окремими органами, а охоплюють організм у цілому [6].

Дитина, якій при народженні було встановлено діагноз СЗВУР, у подальшому має великий ризик розвитку захворювань, зокрема стоматологічного характеру [1]. Своєчасна й компетентна діагностика останніх є запорукою оптимальної реабілітації таких пацієнтів.

Мета дослідження – оцінити особливості стоматологічного статусу пацієнтів із СЗВУР в анамнезі в період змінного й постійного прикусу.

Матеріали і методи. Обстежено 96 пацієнтів, народжених із СЗВУР в анамнезі, чий показники маси тіла і зросту при народженні були нижчими 10-го перцентилля до терміну гестації. Пацієнтів за віком розподілено таким чином: період змінного прикусу (від 6 до 13 років) – 18 дітей (12 дівчаток, 6 хлопчиків); період формування постійного прикусу (від 14 до 24 років) – 72 особи (44 дівчинки, 28 хлопчиків); період сформованого постійного прикусу (від 25 до 44 років) – 16 осіб (8 жінок і 8 чоловіків).

Дослідження проводили на базі стоматологічного центру Харківського національного медичного університету. Стоматологічне обстеження проводили за загальноприйнятими алгоритмами: аналіз скарг та збір даних анамнезу, під час якого з'ясовували терміни прорізування зубів. Усім пацієнтам проводили огляд слизової оболонки порожнини рота, пародонта, твердих тканин зубів. Інтенсивність карієсу, залежно від віку пацієнта, оцінювали за індексами КПВ, КПВ + кп, кп [4]; гігієнічний стан порожнини рота – за індексом Green – Vermillion (ОHI-S) [4]. Пародонтологічний статус вивчали за індексом Ramfjord [9]. При систематизації ортодонтичної патології використано класифікацію зубощелепних аномалій Д. А. Калвеліса [3].

Результати та їх обговорення. Із ретроспективного аналізу історій розвитку дітей віком від 7 до 13 років встановлено, що в 11 % випадків варіант перебігу СЗВУР зазначений не був, 44,5 % обстежених мали гіпотрофічний («асиметричний») варіант СЗВУР і 44,5 % – гіпопластичний («симетричний»).

Аналіз результатів стоматологічного огляду показав, що патологію мали 94 % дітей, зокрема захворюванням твердих тканин зубів каріозного походження в 55 % і некаріозного в 61 %, зубощелепні аномалії в 72 % й аномалії м'яких тканин порожнини рота в 39 %. При об'єктивному обстеженні, незалежно від форми СЗВУР, у більшості дітей цієї вікової групи була виявлена анемічність слизової оболонки порожнини рота. Необхідно зазначити, що шість із десяти дітей, які мали каріозні ураження, народились із «симетричним» варіантом СЗВУР. Усереднене значення показників інтенсивності карієсу КПКВ + кп у дітей періоду прикусу свідчило про середній рівень інтенсивності каріозного процесу: $(2,22 \pm 1,24)$ бала ($P < 0,05$). Показники гігієнічного індексу ОНІ-S у середньому відповідали задовільному гігієнічному стану ротової порожнини та становив $(0,92 \pm 0,27)$ бала ($P < 0,05$).

Аномалії м'яких тканин були виявлені нами в 7 дітей, що становить 33 % від загальної кількості обстежених дітей, 4 з них мали «симетричний» варіант перебігу СЗВУР, у тому числі в 1 дитини був виявлений мілкий присінок порожнини рота. Надкомплектні зуби мали 3 дитини (17 %), первинна адентія встановлена у 2 дітей (11 %). Із аномалій величини та форми зубів в 1 дитини (6 %) нами виявлені шипоподібні латеральні різці, також пацієнт мав множинні аномалії положення зубів, нахили, повороти.

Цікавим виявилось те, що в 3 дітей (17 %) у період змінного прикусу були виявлені тимчасові зуби, які «зшилися» (рис. 1).

Поява в пацієнтів із СЗВУР в анамнезі зубів, які «зшилися», – дуже рідкісна аномалія, що виникає в процесі об'єднання двох або більше зубних зародків. За даними закордонних авторів [7], ця патологія спостерігається в 0,2 % випадків у нормальній популяції. Зрощення зубів може бути повним і неповним залежно від часу, коли відбувалась дія так званих «сил з'єднання зубних зародків». Наявність «здвоєних» тимчасових зубів у подальшому може стати причиною скупченості зубів постійного прикусу, появи проміжків між зубами, викликати затримку прорізування постійних зубів [8]. Це обумовлює необхідність спостереження за процесом резорбції коренів «здвоєних» зубів і термінів їх фізіологічної зміни.

Аномалії структури твердих тканин представлені системною гіпоплазією емалі, яка спостерігалася в 11 дітей (61 %). У більшості випадків дефекти були розташовані на фронтальній поверхні різців, ікол та перших молярів. За даними анамнезу, прорізування тимчасових зубів у більшості пацієнтів даної вікової групи починалося із затримкою 1–2 роки. Але постійні зуби в переважній кількості учасників даного дослідження прорізувалися в призначені терміни. Проте були й такі діти (п'ять дітей, або 28 %), у яких поява постійних зубів запізнювалася на строк до двох років (було виявлено уповільнене розсмоктування коренів тимчасових зубів). Високе, або «готичне», піднебіння мали вісім дітей (44 %).

У групі від 14 до 24 років діагноз СЗВУР при народженні був поставлений лише 34 (47 %) пацієнтам; інші 53 % при народженні мали ваго-ростові параметри нижче 10 перцентиля до терміну гестації. Із 34 хлопчиків і дівчаток, яким ставився діагноз СЗВУР, тільки в десяти випадках указувалося на «асиметричний» варіант перебігу даного захворювання, «симетричний» варіант не відзначався в жодному з випадків.

Стоматологічна патологія виявлена в 99 % осіб, зокрема захворювання твердих тканин зуба каріозного походження – у 75 % та некаріозного – в 46 %, зубощелепні аномалії – у 65 % і аномалії м'яких тканин порожнини рота – у 19 %. Виявлені показники характеризують середній рівень інтенсивності карієсу – $(3,26 \pm 0,68)$ бала ($P < 0,05$).

Незалежно від наявності або відсутності скупченості зубів у більшості пацієнтів цієї вікової категорії ясна виглядали тонкими й іноді блідими, визначалася

випуклість зубної дуги, випуклість (проміненція) коренів зубів – сформувався так званий «тонкий» біотип тканин пародонта. За станом тканин пародонта всіх пацієнтів цієї групи розподілено на дві майже рівні групи. У пацієнтів I групи виявлена скупченість зубів і показники гігієнічних індексів були вищими; у пацієнтів II групи – низькі показники гігієнічних індексів. У середньому показники гігієнічного індексу ОНІ-S відповідали задовільному гігієнічному стану ротової порожнини та становили $(0,97 \pm 0,12)$ бала ($P < 0,05$). Показники пародонтального індексу за Ramfjord у середньому також були задовільними – $(0,91 \pm 0,26)$ бала ($P < 0,05$).

Аномалії м'яких тканин виявлені в 14 осіб, що становить 19 % від загальної кількості обстежених, у тому числі дві особи мали мілкий присінок порожнини рота. Первинна адентія встановлена у 8 (11 %) осіб. У чотирьох осіб були відсутні 12 та 22 зуби, в однієї – зародки 36 та 46, у двох випадках – 15 та 25, в одному – 35, 2 учасники дослідження не мали 17, 27, 37, 47 зубів. Надкомплектних зубів у цієї групи пацієнтів виявлено не було, але троє з обстежених зазначили, що мали тимчасові зуби, які «злилися».

Під час дослідження встановлено, що серед пацієнтів від 14 до 24 років у 8 (11 %) виявлено додаткові бугри, розташовані на піднебінній поверхні латеральних верхніх різців (рис. 2).



Рис. 1. Фотографічне зображення фронтальної ділянки нижньої щелепи дівчинки К., 8 років, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку в анамнезі, «симетричний» варіант. Спостерігається злиття 72 та 73 зубів (синодентія, fusion або dentes confusi)



Рис. 2. Фотографічне зображення ротової порожнини пацієнтки К., 18 років, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку в анамнезі. Спостерігається додатковий бугор, розташований на піднебінній поверхні 22 зуба

Додаткові бугри можуть бути на будь-якому зубі. Цей феномен в англомовній літературі описаний як «орлиний бугор» (talon cusp), названий так через схожість з орлиним кігтем. Серед стоматологічних аномалій його поширення, за даними різних авторів, становить 0,04–10 % [10]. Його виникнення, як і поява інших аномалій форми та розміру зубів, відбувається на ранніх стадіях одонтогенезу, під час стадії морфодиференціювання. Існує версія, що додатковий бугор може формуватись у результаті фокальної гіперплазії зубного сосочка, який має мезенхімальне походження внаслідок гіперактивності зубної пластинки й зовнішнього зсідання клітин внутрішнього емалевого епітелію (попередники амелобластів) [5].

Системна гіпоплазія емалі спостерігалася в 33 (46 %) осіб, яка у більшості проявлялася в зміні кольору емалі. В одному випадку виявлені шипоподібні ікла. Серед аномалій зубних рядів у 30 (42 %) відмічено звуження і вкорочення верхнього та нижнього зубних рядів (рис. 3). Високе, або «готичне», піднебіння було у 15 (21 %) осіб.

Стоматологічна патологія серед пацієнтів періоду постійного прикусу виявлена у 100 %. Значення математичного очікування індексу КПВ у цій групі свід-

чить про середню інтенсивність каріозного процесу – $(5,75 \pm 0,94)$ бала ($P < 0,05$). У структурі індексу КПВ у дорослих превалювали зуби, видалені через запально-дистрофічні захворювання пародонта. Отримані в результаті дослідження дані свідчать про те, що найвищі показники гігієнічного стану порожнини рота виявлені в пацієнтів старшої вікової групи. Але навіть у цій групі у середньому показники гігієнічного індексу ОНІ-S відповідали задовільному гігієнічному стану ротової порожнини – $(1,55 \pm 0,21)$ бала ($P < 0,05$).



Рис. 3. Фотографічне зображення фронтальної ділянки ротової порожнини пацієнтки З., 19 років, синдром затримки внутрішньотрубного розвитку в анамнезі. Ортодонтична патологія представлена первинною адентією (відсутні 12, 22, 18, 28, 37, 38, 47 зуби). Спостерігається звуження та вкорочення зубних рядів на обох щелепах



Рис. 4. Фотографічне зображення фронтальної ділянки порожнини рота пацієнта М., 44 роки. На фоні «товстого» біотипу тканин пародонта спостерігаються генералізовані дистрофічні зміни. Ортодонтична патологія представлена аномаліями форми зубів, первинною адентією 12 та 22 зубів, скупченістю зубів нижньої щелепи

Показники пародонтального індексу за Ramfjord свідчать про виражений патологічний процес у пародонті – $(3,59 \pm 0,50)$ бала ($P < 0,05$). Рецесії ясен та пародонтальні кишені, виявлені нами у 100 % пацієнтів цієї вікової категорії (незалежно від наявності або відсутності скупченості зубів), свідчать про запально-дистрофічні захворювання тканин пародонта різного ступеня тяжкості. «Тонкий» біотип тканин пародонта в осіб цієї групи спостерігали у 10 (63 %). Аномалії м'яких тканин установлені в 1 особи, це складає 6 % від загальної кількості обстежених. Первинна адентія була виявлена в одного пацієнта (6 %) (рис. 4).

Аномалії форми зубів виявлені в двох випадках (12,5 %), у тому числі в одному випадку (6 %) виявлений додатковий бугор на латеральній поверхні 22 зуба. Гіпоплазію емалі спостерігали у 8 осіб (50 %). Серед аномалій зубних рядів найчастіше відмічали вкорочення та звуження верхнього і нижнього зубних рядів – у 6 (38 %). У 7 (44 %) осіб виявлено високе, або «готичне», піднебіння.

Аналізуючи середні показники індексів інтенсивності карієсу та середні значення індексів гігієнічного стану ротової порожнини у віковому аспекті, можемо констатувати, що висока частота захворювань пародонта супроводжується середніми значеннями індексів інтенсивності карієсу та гігієнічних індексів і тому не може бути пов'язана з незадовільною гігієною ротової порожнини. Відомо, що однією з ланок формування запально-дистрофічних процесів у пародонті може бути так званий «тонкий» біотип тканин пародонта, який сформувався у досліджуваних нами осіб. Ми вважаємо, що виникнення «тонкого» біотипу може бути пов'язано з мікроциркуляторними порушеннями в тканинах пародонта в пацієнтів із СЗВУР в анамнезі. Непрямим підтвердженням цієї гіпотези, на нашу думку, можна вважати появу в пацієнтів із СЗВУР в анамнезі надкомплектних зубів (у 14 із 96 осіб – 14,6 %) діагностовано аномалії кількості зубів або зубів, що «злилися», додаткових бугрів (у 15 із 96 осіб – 15,6 %) були аномалії величини

та форми зубів, великого відсотка гіпоплазії (у 52 із 96 осіб – 54 %) діагностована системна гіпоплазія емалі. Як відомо з публікацій російських науковців [2], у разі впливу на плід вірусного агента або невиявлення інфекційного агента, у новонародженого мають місце тільки порушення мікроциркуляторної системи. Але якщо виявляється бактеріальна та змішана інфекція, спостерігаються тривала гіперемія та ішемія зубного сосочка, процеси посилюються та може з'явитися ураження твердих тканин зуба. Морфологічними та морфометричними методами було доведено, що в цьому випадку уражаються одонто- та амелобласти [1]. Виявлення у пацієнтів із СЗВУР в анамнезі надкомплектних зубів або зубів, які «злилися», додаткових бугрів є наслідком порушення на ранніх стадіях тканинної проліферації. На нашу думку, такі аномалії, імовірно, мають характер вторинних і проявляються внаслідок порушення мікроциркуляції. Мікроциркуляторні порушення можуть бути однією з ланок виникнення запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта, що підтверджено й нашим дослідженням [2].

Висновки. 1. Перенесена затримка внутрішньоутробного розвитку є одним з факторів ризику розвитку стоматологічної патології в подальшому онтогенезі. Найбільш виражені порушення зубощелепної системи спостерігаються при «симетричному» варіанті перебігу даного захворювання. 2. При оцінюванні стану порожнини рота виявлено істотні відмінності в пацієнтів різних груп, зокрема у пацієнтів старшої вікової групи спостерігалось порушення гігієнічного стану ротової порожнини та дистрофічно-запальні зміни в тканинах пародонта. 3. Виявлено клінічні маркери, які слід розглядати як предиктори розвитку захворювань пародонта: у період змінного прикусу слід звертати увагу на затримку термінів фізіологічної зміни тимчасових зубів на постійні, на анемічність слизової оболонки порожнини рота, системну гіпоплазію емалі, зуби, які «злилися», високе, або «готичне», піднебіння, аномалії кількості та форми зубів; у період постійного прикусу характерними маркерами вважають: «тонкий» біотип тканин пародонта, проміненцію коренів зубів, анемічність слизової оболонки порожнини рота, системну гіпоплазію емалі (поряд з фокусами гіпоплазії слід звертати увагу на ділянки гіпомінералізації емалі), додаткові бугри, високе, або «готичне», піднебіння, аномалії кількості та форми зубів. Серед аномалій форми та розмірів зубних рядів в осіб із СЗВУР в анамнезі типовим є звуження й укорочення (у фронтальній ділянці), яке супроводжується скупченістю зубів.

Список літератури

1. Гармаш О. В., Назарян Р. С., Назаренко Л. Г. и др. Гемодинамические нарушения – патогенетическая основа патологии тканей челюстно-лицевой области и церебральных нарушений в катамнезе у пациентов с синдромом задержки внутриутробного развития // *Світ медицини та біології*. – 2013. – № 4. – С. 19–23.
2. Гвоздева Ю. В., Захаров И. А., Данилова М. А. Оценка состояния кортикальной пластинки зачатков постоянных зубов у детей, имеющих в анамнезе неблагоприятное течение антенатального периода развития // *Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний: Материалы V науч.-практ. конф. с междунар. участием*. – М.; СПб, 2009. – С. 30–33.
3. Калвелис Д. А. Ортодонтия. Зубочелюстные аномалии в клинике и эксперименте. – Элиста: Эсен, 1994. – 238 с.
4. Кузьмина Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний: Учеб. пособие. – М.: Тонга-принт, 2001. – 216 с.
5. Balcioglu H. A., Keklikoglu N., Kokten G. Talon cusp: a morphological dental anomaly // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52, N 1. – P. 179–181.
6. Barker D. J. P. Mothers, babies and health in later life. – Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 1998. – 217 p.
7. Guimarães Cabral L. A., Firoozmand L. M., Almeida J. D. Double teeth in primary dentition Double teeth in primary dentition: report of two clinical cases // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2008. – Vol. 13, N 1. – P. E77–80.
8. Knezević A., Travan S., Tarle Z. et al. Double Tooth // *Coll. Antropol.* – 2002. – Vol. 26, N 2. – P. 667–672.

9. *Ramfjord S. P.* The periodontal disease index (PDI) // *J. Periodontol.* – 1967. – Vol. 38 (Suppl. 6). – P. 602–610.
10. *Shay J. C.* Dens evaginatus: case report of a succesful treatment // *J. Endodon.* – 1984. – Vol. 10, N 7. – P. 324–326.

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ, РОЖДЁННЫХ
С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ,
В ПЕРИОД СМЕННОГО И ПОСТОЯННОГО ПРИКУСА

О. В. Гармаш, Е. Н. Рябоконь (Харьков)

Проведён анализ особенностей стоматологического статуса пациентов с синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВУР) в анамнезе в период сменного и постоянного прикуса. Обследовано 96 пациентов, рождённых с СЗВУР в анамнезе. Применяли клинические и статистические методы исследования. Сделан вывод о том, что ребёнок, которому при рождении был установлен диагноз СЗВУР, в дальнейшем имеет большой риск развития стоматологической патологии. Наиболее выраженные нарушения зубочелюстной системы были обнаружены при «симметричном» варианте течения данного заболевания. Предложено использование клинических маркёров как возможных предикторов заболевания пародонта.

Ключевые слова: синдром задержки внутриутробного развития, стоматологический статус, ротовая полость.

DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION
IN PAST HISTORY DURING PERIOD OF REMOVABLE AND PERMANENT DENTITION

O. V. Garmash, E. N. Ryabokon (Kharkiv, Ukraine)

Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University

The analysis of the dental status in patients with IUGR in past history in period of removable and permanent dentition was conducted. 39 patients with intrauterine growth retardation in past history were examined. The clinical, statistical methods were held. Concluded that the child, who was born with IUGR, later in future life, has a great risk of dental diseases. The most considerable violations were found in patients with «symmetrical» form of intrauterine growth retardation. It is proposed to use clinical markers as possible predictors of periodontal diseases.

Key words: intrauterine growth restriction syndrome (IUGR), dental status, oral cavity.

УДК [616.716+617.52]–36–085.243]

Поступила 20.02.2014

Д. С. АВЕТИКОВ, ВУ ВЬЕТ КУОНГ, С. А. СТАВИЦКИЙ, И. В. ЯЦЕНКО, Е. П. ЛОКЕС (Полтава)

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИГИПОКСАНТОВ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННОЙ
ФЛЕГМОНЫ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с пластической и реконструктивной хирургией головы и шеи (зав. – проф. Д. С. Аветиков)
ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» <dolzhkova@yandex.ru>

Цель статьи – систематизация данных литературы для более чёткого определения направлений изучения эффективности применения антиоксидантных и антигипоксантных препаратов в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Авторы предприняли попытки проведения анализа результатов применения антиоксидантной и антигипоксантной терапии при гнойно-воспалительных процессах различной локализации. Определены направления исследований влияния антиоксидантной и антигипоксантной терапии на физико-биохимические показатели челюстно-лицевой области и организма больного в целом.

Ключевые слова: антигипоксанты, антиоксиданты, воспаление, флегмона.

Введение. Среди актуальных проблем хирургической стоматологии вопрос о совершенствовании способов диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ЧЛО) занимает одно из основных мест [10]. Это можно объяснить как частотой возникновения, так и тяжестью осложнений рассматриваемой патологии, несмотря на проведение комплекса профилактических мероприятий. Тенденция к увеличению количества таких больных наблюдается с 70-х годов прошлого столетия и, несмотря на успехи медицинской науки, не снижается [1]. По данным отделения челюстно-лицевой хирургии Полтавской областной клинической больницы, около 50 % больных, госпитализированных в стационар, получают лечение по поводу гнойно-воспалительных процессов в ЧЛО. Наряду с этим повышенный интерес специалистов к изучению острой одонтогенной инфекции ЧЛО в настоящее время можно объяснить полиморфизмом микробных ассоциаций и появлением антибиотикорезистентных штаммов, вызывающих воспаление, атипичностью клинической картины заболевания и недостаточной эффективностью стандартных методов лечения [15]. Отсутствие убедительных данных о биохимических механизмах, лежащих в основе развития острой одонтогенной инфекции, и надёжных диагностических и прогностических тестов, затрудняет оценку тяжести нозологических форм заболевания и своевременность выбора патогенетического лечения, что часто приводит к развитию медиастенита, тромбоза вен лица, тромбоза пещеристого синуса, менингита, сепсиса и других осложнений.

В последние годы большое внимание уделяют выяснению роли свободнорадикального окисления (СРО) в норме и при патологических состояниях, определению роли антиоксидантов и антигипоксантов в коррекции и регуляции СРО. Дисбаланс в системе СРО и антиоксидантной защиты (АОЗ), характерный для окислительного стресса (ОС), является важным патогенетическим фактором развития заболевания [2]. Активные формы кислорода (АФК) включают ряд химически активных молекул, производных молекулярного кислорода. Они возникают как известные сигнальные молекулы и при физиологических условиях и адекватном функционировании систем АОЗ не опасны для организма, обеспечивая регуляцию ряда важных физиологических процессов. Если происходит чрезмерное образование АФК, то при недостаточности систем АОЗ развивается состояние резко нарушенного окислительно-восстановительного статуса клеток, при котором реакционноспособные формы кислорода не могут адекватно блокироваться системой, получившей название ОС [6].

Возникновение свободных радикалов в организме происходит как ферментативным, так и неферментативным путём. Основные полимерные структуры живых организмов являются доступной мишенью для АФК. Под их воздействием они способны подвергаться модификации и фрагментации, часто с образованием аномальных и токсичных для организма субстанций.

ОС является реакцией на многие экстремальные факторы, возникает в ответ на воздействие АФК, обладающих высоким реакционным действием на структурные элементы клеток, характеризуется срывом систем АОЗ, интенсификацией процессов СРО и сопровождается накоплением в органах и тканях токсичных продуктов окислительной модификации биомолекул (ОМБ). Большинство продуктов ОМБ также обладает цито- и мембранотоксичностью в отношении клеточных структур, приводит к углублению повреждений в них и, как следствие, к нарушению метаболических процессов и целостности клеток [3].

Интенсификация СРО является закономерным процессом потенцирования патогенных эффектов воздействия этиологических факторов инфекционной и неинфекционной природы. Существенным источником АФК являются воспалительные реакции. Клетки, участвующие в этом процессе, такие как макрофаги и нейтрофильные гранулоциты, выделяют разнообразные АФК (H_2O_2 , NO, O_2^- , OH⁻) и гипохлорит анион. Хотя образование АФК в условиях воспаления играет защитную роль, однако при этом наблюдаются деструкция внеклеточного матрикса и повреждение соединительной ткани. Избыток АФК вызывает необратимые

структурные повреждения клеточных компонентов, таких как молекулы ДНК, мембранные липиды и белки, и приводит к дальнейшему изменению метаболических реакций синтеза компонентов матрикса [5].

При ишемии и гипоксии тканей отмечено последовательное снижение активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и каталазы, усиление образования гидроксильного и гидропероксильного радикалов в условиях ацидоза [6, 16]. Нарушение метаболизма, возникающее при инфекционно-воспалительном эндотоксикозе, приводит к повышению уровня свободных радикалов, активации процессов ПОЛ, нарушению функции антиоксидантной системы клетки и крови в целом. При этом функциональное состояние системы АОЗ расценивают как одно из главных звеньев в формировании адаптивных реакций организма. Усиление СРО при гнойно-деструктивных заболеваниях приводит к напряжению, а в последующем – к истощению механизмов АОЗ [8]. Дисфункция фосфолипидного компонента мембран при ишемии и нарушение процессов репарации при реоксигенации и рециркуляции играют главную роль в возникновении и развитии эндотоксемии и полиорганной недостаточности [7]. Исследование выраженности нарушений динамики параметров антиоксидантного и оксидантного статуса при острых гнойных воспалительных заболеваниях различной локализации с различной степенью тяжести состояния больных в ранний послеоперационный период показало манифестирующий характер изменений активности каталазы, общей антиоксидантной активности (ОАА) в эритроцитах, ОАА и общей оксидантной активности (ООА) в сыворотке крови [12].

В литературе имеется недостаточно данных о состоянии системы СРО у больных с флегмоной ЧЛО [13]. Анализ результатов изучения интенсивности СРО при флегмоне различной степени тяжести показал, что чем выраженнее и обширнее воспаление, тем существеннее выражены коррелятивные нарушения показателей состояния антиоксидантной системы и уровня ПОЛ. При традиционном лечении не только не обнаружена тенденция к нормализации данных показателей, но наблюдается дальнейшее увеличение продуктов ПОЛ и снижение уровня общей антиоксидантной активности организма, что является неблагоприятным признаком течения воспалительного процесса. Развитие инфекционно-воспалительного процесса в тканях ЧЛО сопровождается изменением течения окислительно-восстановительных процессов в организме, что проявляется изменением содержания тиоловых (-SH) и дисульфидных (-SS) групп в низкомолекулярной фракции и белках крови и других тканей [12]. Кроме повышенной продукции свободных радикалов, у больных с острыми воспалительными заболеваниями ЧЛО наблюдается дефицит антиоксидантных ферментов в виде снижения активности СОД, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы [14]. Таким образом, одонтогенная флегмона ЧЛО характеризуется достоверным увеличением концентрации вторичных и конечных продуктов ПОЛ плазмы крови и эритроцитов, снижением активности антиоксидантных ферментов эритроцитов, приводящей к активизации СРО, что позволяет считать флегмону ЧЛО свободнорадикальной патологией.

Стратегия антиоксидантной терапии с использованием лекарственных средств основана на двух основных механизмах: ингибировании продукции реактивных метаболитов и усилении их элиминации. Наиболее высокую активность проявляют антиоксиданты белковой природы (церулоплазмин, СОД, лактоферрин), способные прямо инактивировать свободные радикалы или элиминировать из среды ионы металлов переменной валентности и таким образом предотвращать образование агрессивных окислителей. Поэтому введение первичных антиоксидантов или усиление их активности может оказывать максимальное защитное действие [9, 18].

В литературе описаны попытки применения у больных с гнойно-воспалительными процессами препаратов – аналогов естественных первичных антиоксидантов: «Рексода» – при перитоните, сепсисе, остром панкреатите, тя-

жёлых ожогах, остром синусите, «Эрисода» – при тяжёлых ожогах. У больных с флегмоной ЧЛО в комплексном лечении применяют антиоксиданты: «Евит», «Аевит», «А-токоферол», «Биотрин», «Три-ви-плюс», «Унитиол» в сочетании с натриевой солью аскорбиновой кислоты в виде кристаллов льда при местном лечении гнойных ран в стадии гидратации и 5 % линимент дибунола с ферротерапией в стадии дегидратации, а также препараты, обладающие косвенным антиоксидантным действием: уротропин; ферментные комплексы – «Флогензим» и «Вобензим» или дезоксирибонуклеазу. Применение этих препаратов способствует снижению интенсивности процессов ПОЛ и положительно влияет на местное течение воспалительного процесса [17, 19].

Использование антигипоксантов у больных хирургического профиля является эффективным и необходимым средством послеоперационной реабилитации [19]. Антигипоксантную терапию при лечении больных с флегмоной ЧЛО применяют редко. «Гипоксен» стимулирует неспецифическую реактивность организма, блокирует избыточные реакции СРО, опосредованно способствует скорейшей ликвидации местных воспалительных явлений и эффективен в большей степени при норм- и гиперергии. При флегмоне на фоне гиперергии необходимо назначение иммуномодулирующих препаратов из-за незначительного иммуносупрессивного действия данного препарата [17]. Из средств коррекции гипоксических состояний выделяют препарат «Мафусол» – инфузионный раствор, содержащий фумарат-интермедиат цикла Кребса. Основной механизм действия фумарата – снижение ацидоза, повышение активности дегидрогеназы [14]. При моделировании у животных ишемии кожи, редуцированного кровообращения предполагалось, что «Мафусол» оказывает антиишемическое действие путём снижения тканевой гипоксии с энерготропным и цитопротекторным эффектом [13]. Так, все антигипоксанты оказывают влияние на эндогенную антиоксидантную систему и процессы СРО. Косвенное влияние присуще всем препаратам данной группы, так как поддерживает высокий энергетический потенциал при дефиците кислорода, предотвращает негативные сдвиги и приводит к активации СРО и угнетению АОС [10, 15].

Указанными выше свойствами обладает препарат «Липин», содержащий нанокapsулы фосфатидилохолина в виде эмульсии и имеющий следующие свойства: антигипоксантные – повышение диффузии кислорода из лёгких в кровь и из крови в ткани, нормализирует тканевое дыхание; антиоксидантные – ингибирует процессы ПОЛ в крови и тканях; дезинтоксикационное действие – повышение неспецифического иммунитета. В литературе нет данных о применении препарата «Липин» в лечении одонтогенной флегмоны ЧЛО. Таким образом, применение препарата «Липин» даст положительный результат в комплексном лечении одонтогенной флегмоны ЧЛО и позволит сократить количество койко-дней пребывания больного в стационаре.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Бажанов Н. Н., Козлов В. А., Робустова Т. Г. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // *Стоматология*. – 1997. – № 2. – С. 15–19.
2. Берёзов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
3. Васина Т. А. Состояние и перспективы использования физико-химических методов при лечении гнойно-воспалительных процессов // *Антибиотики и химиотерапия*. – 1996. – № 4. – С. 54–64.
4. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // *Вестн. РАМН*. – 1998. – № 7. – С. 43–47.
5. Воронина Т. А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение. – М.: Изд-во НИИ Фармакологии РАМН, 2003. – 20 с.
6. Гайворонская Т. В., Сычёва Н. Л., Фаустов Л. А. Влияние гипохлорита натрия, рексода и реамберина на цитологическую картину раневого экссудата у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области // *Клин. стоматология*. – 2007. – № 3. – С. 64–68.

7. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б.* Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. – М.: Наука, 2001. – 345 с.
8. *Иванов Ю. А., Чудных С. М., Моргалин А. Г.* Эффективность мексидола при остром панкреатите // *Клин. медицина.* – 2002. – Т. 80, № 9. – С. 44–46.
9. *Ирмияев А. А., Афанасьев В. В., Яснецов В. В.* Применение препарата мексидол при лечении больных с ксеростомией // *Образование, наука и практика в стоматологии: Тез. Всерос. науч.-практ. конф.* – М., 2004. – С. 135–137.
10. *Клебанов Г. И., Тесёлкин Ю. О., Бабенкова И. В.* и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови // *Вестн. РАМН.* – 1999. – № 2. – С. 15–22.
11. *Колтимер В. К.* Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // *Успехи геронтологии.* – 1998. – Т. 2. – С. 37–42.
12. *Косинец В. А.* Влияние препарата янтарной кислоты «Реамберин» на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните // *Новости хирургии.* – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 8–15.
13. *Ксембаев С. С., Ямашев И. Г.* Острые одонтогенные воспалительные заболевания челюстей. Диагностика и лечение ангио- и остеогенных нарушений. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 128 с.
14. *Лукьянова Л. Д., Романова В. Е., Чернобаева Г. Н.* и др. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен // *Фармац. журн.* – 1986. – № 6. – С. 9–11.
15. *Луцевич Э. В., Праздников Э. Н., Толстых М. П.* Антиоксиданты и фотодинамическая терапия в комплексном лечении ран // *Материалы III конгресса АХП.* – М., 2001. – С. 181.
16. *Меерсон Ф. З., Пшенишкова М. Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
17. *Петрищева Н. Н., Орехова Л. Ю.* Клиническая патофизиология для стоматологов. – Н. Новгород: Изд-во НГМА «Медицинская книга», 2002. – 112 с.
18. *Терёхина Н. А., Петрович Ю. А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система. – Пермь: Медицина, 2005. – 69 с.
19. *Чебан Н. А.* Зависимость тяжести клинического течения острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области от функционального состояния антиоксидантной системы организма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1991. – 24 с.

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТІВ ТА АНТИГІПОКСАНТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОДОНТОГЕННОЇ ФЛЕГМОНИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Д. С. Аветиков, Ву В'єт Куонг, С. О. Ставицький, І. В. Яценко, К. П. Локес (Полтава)

Мета роботи – систематизація даних спеціальної літератури для найбільш чіткого визначення напрямів вивчення ефективності застосування антиоксидантних і антигіпоксантичних препаратів у комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки. У статті наведено аналіз результатів застосування антиоксидантної та антигіпоксантичної терапії при гнійно-запальних процесах різної локалізації. Визначено напрями дослідження впливу антиоксидантної та антигіпоксантичної терапії на біологічно-біохімічні показники тканини щелепно-лицевої ділянки й організму хворого в цілому.

Ключові слова: антигіпоксанти, антиоксиданти, запалення, флегмона.

THE ROLE OF ANTIHYPOXANTS AND ANTIOXIDANT IN TREATMENT OF ODONTOGENIC OF MAXILLOFACIAL AREA

D. S. Avetikov, Vu Viet Cuong, S. O. Stavickij, I. V. Yacenko, K. P. Lokes (Poltava, Ukraine)

Higher state educational establishment of Ukraine «Ukrainian medical stomatological academy»

The aim of this work is the systematization of the literature data for the most clearly defined directions of study of the effectiveness of antioxidant and antihypoxant drugs in complex treatment of patients with purulent inflammatory diseases of the maxillofacial area. The authors attempt to analyze the results of the use of antioxidant and antihypoxant therapy at pyoinflammatory processes of different localization. Areas of research of the impact of antioxidant and antihypoxants therapy on physical and biochemical parameters of the maxillofacial area and the organism of the patient as a whole are defined.

Key words: antihypoxant, antioxidant, inflammation, plegmon.

О. Ю. ІОФФЕ¹, І. М. ШВЕЦЬ¹, Т. В. ТАРАСЮК¹, О. Ю. ФУРМАНОВ²,
О. П. СТЕЦЕНКО¹, Ю. П. ЦЮРА¹ (Київ)

ДОСЛІДЖЕННЯ ГІСТОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СПОЛУЧНОТКАНИННИХ КОМПЛЕКСІВ, ЩО УТВОРЮЮТЬСЯ В ДІЛЯНЦІ ІМПЛАНТАЦІЇ АЛОТРАНСПЛАНТАТІВ, ПРИ ІНТРААБДОМІНАЛЬНІЙ ТА ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНІЙ ПЛАСТИЦІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

¹Національний медичний університет ім. О. О. Бомольця; ²Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова <irina.pradosh@gmail.com>

В експериментальному дослідженні на тваринах вивчали гістологічні властивості сполучнотканинних комплексів, що утворюються в ділянці імплантації алотрансплантатів при інтраабдомінальній та преперитонеальній пластиці. Експеримент проведено на 12 кролях породи російська шиншила. Тварин розподілено таким чином: I група – оперовані за методикою IPOM (intraperitoneal onlay mesh, n = 6) з постановкою композитної сітки Proceed фірми «Ethicon», II група – моделювання преперитонеальної пластики сіткою Ultrapro фірми «Ethicon». Після виведення тварин з експерименту імпланти з прилеглим м'язово-апоневротичним шаром висікали і проводили гістологічне дослідження. При цьому оцінювали вираженість запального процесу, вміст запального інфільтрату, проростання через пори протеза сполучної тканини, неоваскуляризацію. Аналізуючи дані дослідження гістологічних властивостей сполучнотканинних комплексів, що утворюються в ділянці імплантації алотрансплантатів при інтраабдомінальній та преперитонеальній пластиці в експерименті, можемо дійти висновку, що інтраабдомінальне встановлення сітчастих імплантів зменшує вираженість запальних змін оточуючих тканин та знижує вірогідність утворення сером порівняно з преперитонеальним розміщенням імпланту.

Ключові слова: грижа, сітчасті протези, експериментальне дослідження.

Актуальність. Грижа передньої черевної стінки становить значний відсоток в структурі хірургічної патології. Щороку в світі виконують близько 20 млн герніопластик – 10–15 % усіх оперативних втручань, при цьому 90 % з них – з використанням синтетичних сітчастих протезів [1, 2].

Питання про вплив ендопротезів на незадовільні результати герніопластик донедавна не дискутувалось. Однак в літературі дедалі частіше з'являються повідомлення про те, що імплантація сітчастих протезів запускає каскад складних гістопатологічних процесів як відповідь організму на стороннє тіло. І після першого досвіду застосування синтетичних матеріалів настав час серйозного вивчення механізмів взаємодії штучних імплантів з тканинами організму та характером регенераторного процесу.

Після герніопластики з використанням сітчастого протезу в місці його імплантації розвивається асептичне запалення, яке проходить всі стадії запалення: альтерації, ексудації та проліферації. Перші дві стадії іноді розподіляють на нейтрофільну, макрофагальну та фібробластичну фази. Нейтрофільна фаза настає в перші часи після хірургічного втручання: поліморфноядерні лімфоцити із судин мігрують до джерела подразнення, оточуючи його і утворюючи через 6–12 год лейкоцитарний вал. Протягом доби міграція нейтрофільних лейкоцитів припиняється, вони починають розпадатись. У вогнищі гострого запалення накопичуються недоокислені продукти (молочна кислота тощо), розвивається ацидоз тканин, відбувається перекисне окислення ліпідів [3, 6]. У даній фазі продукти

секреції та розпаду поліморфноядерних лімфоцитів активують систему комплементу, про- та антикоагуляційні системи і викликають дегрануляцію лейкоцитів (тучних клітин). Дані фактори стимулюють міграцію до вогнища запалення макрофагів.

Макрофаги оточують стороннє тіло та формують нейтрофільно-макрофагальний, макрофагальний та макрофагально-фібробластичний бар'єри, які передують утворенню грануляційної тканини. Макрофагам відводиться одна із основних ролей у визначенні біосумісностей імплантованих матеріалів [4, 5].

Протягом проліферативної фази фіброласти під впливом хемотаксису мігрують до імпланту, оточуючи його рядами. Фіброласти беруть участь в утворенні колагенових волокон, в результаті чого на 5–10-ту добу навколо стороннього тіла утворюється сполучнотканинна капсула. Остання ізолює стороннє тіло від оточуючих тканин. Капсула, що формується навколо біосумісних матеріалів, як правило, тонка, а навколо гістотоксичних – товста та щільна.

Мета дослідження – вивчити в експерименті на тваринах гістологічні властивості сполучнотканинних комплексів, що утворюються при інтраабдомінальному та преперитонеальному встановленні сітчастих імплантів.

Матеріали і методи. Експериментальне дослідження проведено у відділі експериментальної хірургії інституту НІХТ НАМН України. У дослідженні лабораторних тварин дотримували вимог «Науково-практичні рекомендації по утриманню лабораторних тварин та роботі з ними» ДФЦ МОЗ України (протокол № 5 від 19.06.2002 р.)

Експеримент проведено на 12 кролях породи російська шиншила різної статі масою тіла 2500–3000 г, карантинізованих, що утримувались в стандартних умовах. Тварин розподілено таким чином: I група – оперовані за методикою ІРОМ (intraperitoneal onlay mesh, $n = 6$) з постановкою композитної сітки Proceed фірми «Ethicon» (США); II група – моделювання преперитонеальної пластики двокомпонентною композитною сіткою Ultrapro фірми «Ethicon», США ($n = 6$).

Усім тваринам перед операцією та ввечері після неї проводили антибіотико-профілактику введенням цефазоліну внутрішньом'язово (1 г).

Після операції кролів утримували в умовах віварію на стандартному харчовому режимі. Тварин кожної групи виводили із експерименту на 14-ту та 30-ту добу. Всі тварини до виведення з експерименту були живі. Ускладнень післяопераційних і внутрішньочеревних ран не спостерігали.

Після виведення тварин з експерименту імпланти з прилеглим м'язово-апоневротичним шаром висікали і проводили гістологічне дослідження.

При цьому оцінювали вираженість запального процесу, вміст запального інфільтрату, проростання через пори протеза сполучної тканини, неоваскуляризацію.

Результати та їх обговорення. Під час гістологічного дослідження у групі порівняння на 14-й день регенерації в зоні імплантації спостерігається надлишкове утворення сполучної тканини з ознаками фіброзування та помірною васкуляризацією. Тонкі філаменти розташовані переважно ближче до поверхні, оточені сполучнотканинними капсулами, інфільтрованими лімфоцитами та макрофагами, деякі філаменти оточені масами детриту. Поліпропіленові філаменти розташовані в товщі новоутвореної тканини, в деяких капсулах, що їх оточують помітні мікропролежні (тонкий прошарок некротично зміненої тканини). Дистрофічних змін зазнають м'язові волокна, розташовані навколо зони імплантації.

У препаратах досліджуваної групи грануляційна тканина, що сформувалась в зоні імплантації, проросла між філаментами сітки та утворила навколо них тонкостінні капсули. Запальний інфільтрат, що містить лімфоцити, поодинокі макрофаги, вогнища набряку, розташований локально в місцях контакту із сіткою і не виявлений поза нею. На нашу думку, це зумовлено тим, що в групі порівняння встановлення сітки супроводжується відшаруванням очеревини, а це зумовлює значну травматизацію і лімфоцитарну реакцію. У дослідній групі композитний синтетичний протез накладали зверху на неушкоджену очеревину, тому запальна

реакція тканин виникала лише в місцях безпосереднього контакту з нитками поліпропілену (рис. 1, 2). Також у всіх спостереженнях мали місце ознаки формування судин на поверхні протеза (неоваскуляризація). На деяких ділянках, в зоні імплантації сітки Ultrapro, між тонкими філаментами та їх сполучнотканинними капсулами знаходяться тканинний ексудат або маси детриту.

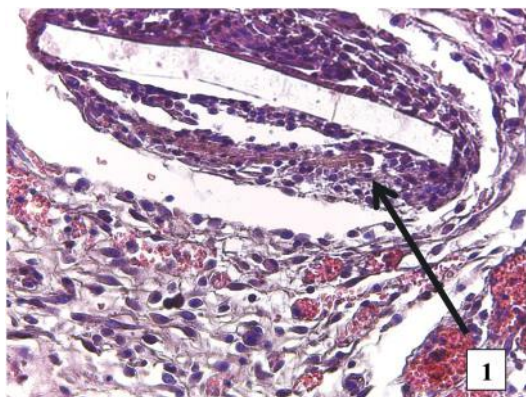


Рис. 1. Сітка Ultrapro. 14-та доба спостереження. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 400$
1 – капсула навколо філаменту, що розсмоктується із значним вмістом лімфоцитів та макрофагів

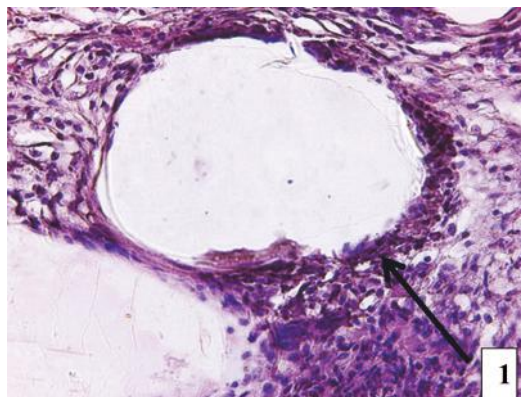


Рис. 2. Сітка Proceed. 14-та доба спостереження. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 400$:
1 – тонка сполучнотканинна капсула навколо поліпропіленового філаменту в грануляційній тканині

На 30-ту добу експерименту при гістологічному дослідженні біоптату у групі порівняння спостерігається нерівномірне скупчення лімфоцитарних інфільтратів, набряк тканин. Масивна сполучнотканинна капсула в даній групі значно перевищує товщину останньої в досліджуваній. Оточуючі м'язові волокна зазнають дистрофічних змін. Деякі з них піддаються деструкції та лізису (рис. 3).

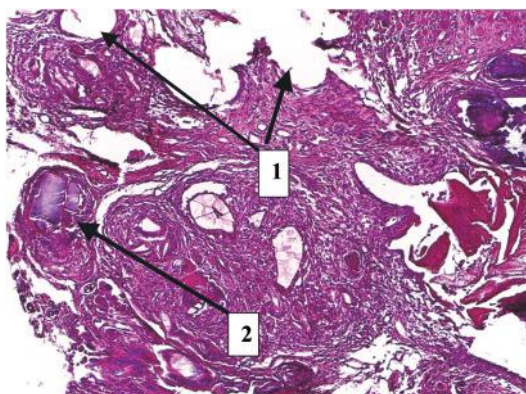


Рис. 3. Сітка Ultrapro. Утворення надлишку грануляційної тканини в зоні імплантації сітчастого матеріалу. 30-та доба спостереження. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$:
1 – сполучнотканинні капсули навколо поліпропіленових філаментів; 2 – фрагменти філаментів, що зазнають біодеструкції

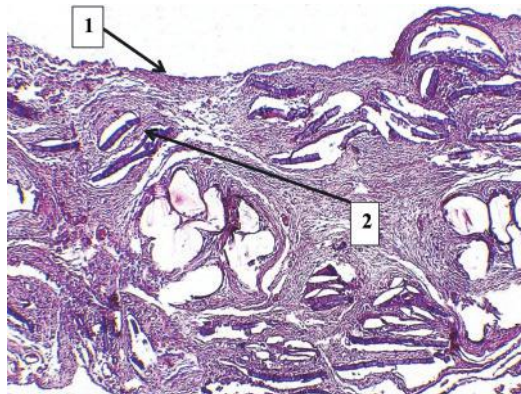


Рис. 4. Сітка Proceed. Грануляційна тканина в зоні розташування сітчастого імплантату. 30-та доба спостереження. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$:
1 – відновлений мезотелій; 2 – сполучнотканинні капсули навколо поліпропіленових філаментів

Сітчасті імпланти досліджуваної групи повністю проросли сполучною тканиною. В шарі, в якому розташовані товсті філаменти, тканина менш васкуляризована, переважна більшість кровоносних судин знаходиться безпосередньо біля товстих філаментів або входить до вмісту їх капсул. Вогнища запальної лімфоцитарної інфільтрації майже відсутні з нерівномірним набряком тканин. З боку черевної порожнини сітка вкрита новоутвореним шаром мезотелію (рис. 4).

Недостатня макрофагальна активність у групі порівняння зумовлює вогнища дистрофії, некрозу і набряку, що в результаті призводить до виникнення сером після преперитонеального встановлення сітчастого імпланту.

Висновки. Аналізуючи результати дослідження гістологічних властивостей сполучнотканних комплексів, що утворюються в ділянці імплантації алотрансплантатів при інтраабдомінальній та преперитонеальній пластичі в експерименті, можемо дійти висновку, що інтраабдомінальне встановлення сітчастих імплантів зменшує вираженість запальних змін оточуючих тканин та знижує вірогідність утворення сером порівняно з преперитонеальним розміщенням імпланту.

С п и с о к л і т е р а т у р и

1. *Егиев В. Н.* Современное состояние и перспективы герниологии // Герниология. – 2006. – № 2. – С. 5–13.
2. *Григорюк А. А., Кравцов Ю. А.* Морфологические исследования применения имплантатов с коротким сроком рассасывания для лечения вентральных грыж в эксперименте // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – № 12. – С. 698–700.
3. *Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е.* Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.
4. *Bachman S., Rashaw B.* Prosthetic material in ventral hernia repair: how do I choose? // Surg. Clin. North. Am. – 2008. – N 88. – С. 101–112.
5. *Jacob B. P.* Tissue ingrowth and bowel adhesion formation in an animal comparative study: polypropylene versus Proceed versus Parietex Composite // Surg. Endosc. – 2007. – N 21. – P. 629–633.
6. *Weyhe D.* In vitro comparison of three different mesh constructions // ANZ J. Surg. – 2008. – Vol. 78. – P. 55–60.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ КОМПЛЕКСОВ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ В ОБЛАСТИ ИМПЛАНТАЦИИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ, ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ И ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ПЛАСТИКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*А. Ю. Иоффе, И. Н. Швеи, Т. В. Тарасюк, А. Ю. Фурманов,
А. П. Стеценко, Ю. П. Цюра (Киев)*

В экспериментальном исследовании на животных изучали гистологические особенности соединительнотканых комплексов, образующихся в области имплантации аллотрансплантатов при интраабдоминальной и преперитонеальной пластике. Эксперимент проведён на 12 кроликах породы русская шиншилла. Животных разделили следующим образом: I группа – оперированные по методике ИРОМ (intrapertitoneal onlay mesh, $n = 6$) с установкой сетки Proceed фирмы «Ethicon», II группа – моделирование преперитонеальной пластичи с установкой сетки Ultrapro фирмы «Ethicon» ($n = 6$). После выведения животных из эксперимента импланты с прилегающим мышечно-апоневротическим слоем иссекали и проводили гистологическое исследование. При этом оценивали выраженность воспалительного процесса, состав воспалительного инфильтрата, прорастание сквозь поры протеза соединительной ткани, неоваскуляризацию. Анализируя данные исследования гистологических способностей соединительнотканых комплексов, образующихся в области имплантации аллотрансплантатов при интраабдоминальной и преперитонеальной пластиче в эксперименте, можно сделать вывод, что интраабдоминальная установка сетчатых протезов снижает выраженность воспалительных изменений окружающих тканей и уменьшает вероятность образования сером в сравнении с преперитонеальным размещением импланта.

Ключевые слова: грыжа, сетчатые протезы, экспериментальное исследование.

AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE HISTOLOGICAL FIBRO GENESIS ABILITIES
IN THE AREA OF IMPLANTATION OF ALOTRANSPLANTATES APPLYING
INTRAABDOMINAL AND PREPERITONEAL PLASTIC SURGERY

Y. Ioffe¹, I. Shvets¹, T Tarasiuk¹, A. Furmanov², A. Stetsenko¹, Y. Tsura¹ (Kiev, Ukraine)

¹Bogomolets National Medical University;

²O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation

The histological fibro genesis abilities in the area of implantation of allotransplantates applying intraabdominal and preperitoneal plastic surgery were examined during experimental research. The experiment involved 12 Russian chinchilla rabbits. The animals were spitted into two groups: I group – operated using IPOM methodology (intraperitoneal onlay mesh, $n = 6$) with the installation «Proceed» mesh made by «Ethicon», group II – modeling preperitoneal plastics with the installation of «Ethicon's Ultrapro» mesh ($n = 6$). After removing the animals from the experiment, the implants with adhering musculo-aponeurotic tissue layer were excised and sent for histological examination. At the same time the severity of the inflammatory process were rated, the composition of the inflammatory infiltrate, germination of the connective tissue through the pores of the prosthesis and neovascularization. Analyzing the research data of histological connective abilities complexes formed in the area of the allotransplants' implantation using intra-abdominal and pre-peritoneal plastic during the experiment, we can conclude that intra-abdominal installation of mesh prostheses reduces the severity of inflammatory changes surrounding tissues and reduces the probability of seroma formation in comparison with the placement of the pre-peritoneal implant.

Key words: hernias, meshprosthesis, experimental study.

УДК 616.314.17–008.1–084–085.322:546.214]–092.9

Надійшла 08.04.2014

В. М. ЗУБАЧИК, М. П. ІЛЬЧИШИН

**ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОВАНОЇ ОБЛІПИХОВОЇ ОЛІЇ ДЛЯ
ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТЮТЮНОЗАЛЕЖНОГО
ПАРОДОНТИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

Кафедра терапевтичної стоматології (зав. – проф. В. М. Зубачик) Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького <immartella@gmail.com>

Досліджено лікувально-профілактичні властивості озонованої обліпихової олії в експерименті на моделі генералізованого пародонтиту у щурів лінії Вістар шляхом дії екстрагованих продуктів неповного згоряння тютюнового диму. Доведено, що запропонований метод озонотерапії, поєднаний з фітоолією, запобігає та корегує метаболічні порушення в тканинах пародонта, зумовлюючи високу лікувальну ефективність препарату.

Ключові слова: експериментальний пародонтит, компоненти тютюнового диму, озонована обліпихова олія, лікування.

Вступ. Захворювання тканин пародонта розвивається на фоні порушеної резистентності тканин порожнини рота, головним етіологічним чинником якого є мікроорганізми. У разі тютюнокуріння виявлені ознаки хвороби мають більш виражений характер. Це є підставою для застосування препаратів з антибактеріальною та протизапальною дією, а також фітопрепаратів, зокрема олій, виготовлених з обліпихи, календули, чистотілу, ромашки та інших рослин. Лікарський засіб рослинного походження має полівалентний вплив на тканини пародонта і виявляє болезаспокійливу, протизапальну, кровоспинну, регенераційну та регуляторну дію, впливає на обмінні процеси, підвищує захисні властивості організму [1].

Застосування в комплексному лікуванні хворих із запальними процесами пародонта озонотерапії завдяки високому окислювально-відновному потенціалу

сприяє скороченню терміну одужання в 2 рази, а включення озонованих олій стимулює процеси репарації, регенерації, виявляє протизапальну дію [3].

Мета дослідження – вивчення впливу озонованої обліпихової олії на тканини пародонта для профілактики та лікування експериментального пародонтиту, викликаного компонентами тютюнового диму.

Матеріали і методи. Лікувально-профілактичні властивості озонованої обліпихової олії (концентрація озону 4,5 мг/л) вивчали на 64 білих щурах лінії Вістар (самиці віком 2 міс), яких було розподілено на п'ять дослідних груп: I – інтактні щури; II – створення «перекисної» моделі пародонтиту шляхом додавання до стандартного повноцінного раціону віварію 1 г переокисленої соєвої олії щоденно впродовж 45 діб [3]; III – формування пародонтиту як у II групі з одночасним зрошенням порожнини рота 2 мл екстрагованими продуктами неповного згоряння тютюнового диму [6]; IV – тютюнозалежне моделювання пародонтиту і проведення для його профілактики з першого дня досліді аплікацій 2 мл озонованої обліпихової олії; V – моделювання пародонтиту як у III групі, а після його виникнення щоденно місцево лікування озонованою обліпиховою олією.

Тривалість експерименту становила близько 2 міс. Щоденно перед проведенням маніпуляцій тварин обстежували. Стан тканин пародонту визначали за результатами візуально-інструментального обстеження. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця. Для біохімічних досліджень забирали сироватку крові для визначення вмісту кальцію (Ca) та неорганічного фосфору (P) [7], виділяли тканини ясен, в яких визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз [5]. У виділених блоках щелеп із зубами оцінювали ступінь атрофії альвеолярного відростка біометричним методом А. В. Ніколаєвої [5]. Обробку інформаційних даних проводили за стандартним методом варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. На початку експерименту в усіх групах досліджень ясна щурів були блідо-рожевого кольору, з гостроверхівковими міжзубними сосочками, без кровоточивості. Через 6 тиж дослідження зміни тканин пародонта діагностовано у 90 % щурів II групи та у всіх III групи. У тварин з «перекисною» моделлю пародонтиту виявлено запалення навкол зубних тканин, пародонтальні кишень, при цьому ступінь атрофії альвеолярного відростка становив $(28,9 \pm 0,9)$ %, а в інтактних тварин – $(19,2 \pm 1,2)$ % ($P < 0,001$). Ознаки ураження пародонта на фоні зрошення порожнини рота екстрагованими продуктами неповного згоряння тютюнового диму в усіх щурів мали більш виражений характер. Спостерігали значну гіперемію і набряк ясенних сосочків, їх болючість та кровоточивість, збільшення глибини і кількості ексудату з пародонтальних кишень, I–II ступінь рухомості зубів, резорбцію кісткової тканини щелеп була у 1,3 рази вищою порівняно з показниками щурів II групи ($P < 0,001$) (таблиця).

Дані таблиці свідчать, що у щурів при моделюванні пародонтиту переокисленою олією в ясенній тканині в 1,6 рази збільшується активність маркерів запального процесу ЛФ і КФ ($P < 0,01$). Разом з тим при тютюнозалежному пародонтиті активність фосфатаз відповідно в 1,8 рази вища, ніж в інтактних тварин ($P < 0,01$). Не спостерігали істотного зниження вмісту в крові тварин метаболітів кісткової тканини Ca (на 19 %) та P (на 10 %) при утриманні їх на оксидантній дієті. Включення компонентів тютюну місцевої дії посилює патогенний вплив на тканини пародонта. Так, активність ЛФ і КФ підвищилась майже в 2 рази, порушився кальцієво-фосфорний баланс: вміст Ca зменшився в 1,4 рази ($P < 0,01$) і збільшилась концентрація P в 1,2 рази ($P < 0,05$). Отже, патогенний вплив тютюнокуріння на тканини пародонту більший, ніж оксидантний стрес, що потребує інтенсивної профілактики виникнення хвороби та її лікування.

На фоні застосування озонованої обліпихової олії не в усіх тварин IV групи на 6-й тиждень експерименту розвивався симптомокомплекс пародонтиту, про що свідчать поодинокі випадки гіперемії ясен, утворення ясенних кишень (20 %) та рухомість зубів (1 випадок). Ступінь атрофії альвеолярного відростка в 1,6 рази

менший порівняно з результатами у тварин з тютюнозалежним пародонтитом ($P < 0,01$). Терапевтична ефективність озонованої олії також достатньо виражена: у тварин V групи інтенсивність симптомів запалення з поступовим їх зникненням спостерігали вже наприкінці 2-го тижня лікування. Застосування препарату знижує резорбцію кісткової тканини альвеолярного відростка до $(31,4 \pm 1,6) \%$ порівняно з результатами тварин з пародонтитом без лікування – $(37,2 \pm 1,4) \%$ ($P < 0,05$).

Біохімічні показники тканин ясен та сироватки крові щурів при моделюванні пародонтиту та проведенні лікувально-профілактичних заходів ($M \pm m$)

Група	Тканини ясен		Сироватка крові	
	ЛФ, мккат/г	КФ, мккат/г	кальцій, ммоль/г	фосфор, ммоль/г
I	$36,3 \pm 1,6$	$17,4 \pm 0,9$	$2,51 \pm 0,20$	$1,32 \pm 0,10$
II	$58,1 \pm 2,1$ $P < 0,01$	$27,5 \pm 1,2$ $P < 0,01$	$2,02 \pm 0,20$ $P > 0,05$	$1,46 \pm 0,10$ $P > 0,05$
III	$64,8 \pm 2,2$ $P < 0,01$ $P_1 < 0,05$	$30,4 \pm 1,1$ $P < 0,01$ $P_1 > 0,05$	$1,73 \pm 0,20$ $P < 0,01$ $P_1 > 0,05$	$1,64 \pm 0,10$ $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$
IV	$45,1 \pm 1,9$ $P < 0,01$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	$23,3 \pm 1,0$ $P < 0,01$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$	$2,31 \pm 0,20$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	$1,55 \pm 0,10$ $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
V	$42,8 \pm 2,0$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	$20,9 \pm 0,8$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,05$	$2,41 \pm 0,20$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$	$1,4 \pm 0,1$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$

Примітки: P – достовірність значень відносно до I групи; P_1 – достовірність значень по відносно до II групи; P_2 – достовірність значень відносно до III групи; P_3 – достовірність значень відносно до IV групи.

Проведені біохімічні дослідження свідчать, що профілактичне застосування озонованої обліпихової олії інгібує фосфатази ясен, зокрема знижується активність ЛФ в 1,4 раза, КФ – в 1,3 раза ($P_2 < 0,01$). У крові відмічали підвищення на 33 % вмісту Са і зниження P на 5 % ($P_2 > 0,05$). Лікувальний ефект препарату підтверджено зниженням активності ЛФ і КФ в 1,5 раза, а також збільшення кальцієво-фосфорного індексу порівняно з тютюнозалежним пародонтитом.

Висновки. Таким чином, за результатами експериментальних досліджень встановлено, що місцеві патогенні чинники, зокрема компоненти тютюнового диму, мають вирішальне значення при виникненні генералізованого пародонтиту у тварин, потенціуючи дію окислювального стресу на організм. Місцеве застосування озонованої обліпихової олії при лікуванні та профілактиці експериментально викликаного пародонтиту сприяє корекції метаболізму в тканинах пародонта, що зумовлює швидке припинення в ньому запального процесу.

Список літератури

1. Заболотний Т. Д., Борисенко А. В., Марков А. В., Шилівський І. В. Генералізований пародонтит. – Л.: Галденг, 2011. – 239 А.
2. Зубачик В. М. Мембранні механізми патогенезу та терапії запальних процесів пародонту: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 2005. – 38 с.
3. Куликов А. Г. Озонотерапия – составная часть физиотерапии // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2005. – № 4. – С. 3–7.
4. Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л. Сравнительная характеристика трёх методов определения фосфатаз слюны человека // Лаб. дело. – 1973. – № 10. – С. 624–625.
5. Николаева А. В., Розовская Е. С. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта // БЭБИМ. – 1965. – Т. 60, № 7. – С. 46–49.

6. Патент на корисну модель № 83328 UA, МПК G01N 5/02. Спосіб кількісного визначення компонентів тютюнового диму на масу тютюну з використанням насадки МарМак / М. П. Ильчишин, М. Р. Чобіт, В. М. Зубачик /UA/ – №и 201212647; заявл. 05.11.2012; опубл. 10.09.2013., Бюл. № 17, 2013 р.
7. Visser L., Blouf E. The use of p-nitrofenil-N-testbutyloxycarboyl-L-alaninate as substrate for elastase // Biochem. of biophys. Acta. – 1972. – Vol. 268, N 1. – P. 275–280.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЗОНИРОВАННОГО ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТАБАКОЗАВИСИМОГО
ПАРОДОНТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. М. Зубачик, М. П. Ильчишин (Львов)

Исследованы лечебно-профилактические свойства озонированного облипихового масла в эксперименте на модели генерализованного пародонтита у крыс линии Вистар, вызванного действия экстрагированных продуктов неполного сгорания табачного дыма. Доказано, что предложенный метод озонотерапии в сочетании с фитомаслом предотвращает и корректирует метаболические нарушения в тканях пародонта, обуславливая высокую лечебную эффективность препарата.

Ключевые слова: экспериментальный пародонтит, компоненты табачного дыма, озонированное облипиховое масло, лечение.

THE USE OF OZONATED SEA BUCKTHORN OIL IN THE PREVENTION AND
TREATMENT OF TOBACCO DEPENDENCE PERIODONTITIS IN THE EXPERIMENT

V. Zubachyk, M. Ilchyshyn (Lviv, Ukraine)

Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Therapeutic and prophylactic properties ozonated of sea buckthorn oil in the experiment on the model of generalized periodontitis in Wistar rats induced by action of extracted products of incomplete combustion of tobacco smoke was investigated. It is proved that the proposed method of ozone therapy in combination with fito oil prevents and corrects metabolic disturbances in the periodontal tissues, caused a by high therapeutic effect of the drug.

Key words: Experimental periodontitis, components of tobacco smoke, ozonated sea buckthorn oil treatment.

ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

УДК 616.12–008.318.1

Надійшла 13.09.2013

І. ЧАЙКОВСЬКИЙ¹, В. ПРИЙМАК², М. БУДНИК^{1,2}, В. БОЙЦОВА²

**ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ
ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ЗА ДОПОМОГОЮ
МАГНІТОКАРДІОГРАФІЇ**

¹ Інститут кібернетики ім. В.М. Глушкова НАНУ;

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка <illya.chaikovsky@gmail.com>

Стаття присвячена клініко-економічному аналізу сучасної діагностичної технології – магнітокардіографії вивченням відношення витрати/ефективність. Показана економічна ефективність діагностики ішемічної хвороби серця (ІХС) із застосуванням маг-

нітокардіографії з точки зору співвідношення ціна/ефект. Визначена оптимальна з економічної точки зору послідовність застосування ряду неінвазивних методів діагностики ІХС.

Ключові слова: магнітокардіографія, клініко-економічний аналіз, ішемічна хвороба серця, відношення витрати/ефективність.

Вступ. Однією з головних проблем у сфері охорони здоров'я (ОЗ) як на національному, так і на світовому рівні є поширення серцево-судинних хвороб, що посідають перше місце серед причин смертності в індустріально розвинених країнах. Особливо несприятлива ситуація склалася в Україні. У 2011 р. майже 7 з 10 смертей сталися з причини захворювань серцево-судинної системи, з них 58 % – особи працездатного віку. При цьому, якщо рівень смертності від серцево-судинних захворювань у США становить 251 особа на 100 000 населення, в Західній Європі – близько 400 осіб, то в Україні – майже 1000 осіб на 100 000. Основне місце серед захворювань серця посідає ішемічна хвороба серця (ІХС), яка останніми роками набула характеру пандемії. За прогностичними оцінками ВООЗ, смертність від ІХС до 2030 р. досягне 23,4 млн осіб на рік [12]. Тому існує об'єктивна необхідність посилення державної підтримки протидії даним захворюванням, насамперед ІХС, одним з шляхів якої є впровадження новітніх інноваційних методик та засобів діагностики і лікування.

Постійне збільшення витрат на ОЗ, пов'язане з появою нових медичних технологій та лікарських засобів (ЛЗ), змінами в структурі захворюваності й демографічними проблемами, є загальною тенденцією для розвинених країн світу. Нині ВООЗ рекомендує витрачати на ОЗ населення не менше 6–6,5 % ВВП. Країни Західної Європи витрачають на ОЗ 8–10 % ВВП, США – 16 %. В Україні державні витрати на медичне обслуговування одного жителя країни за 2012 р. становили 920 грн, або близько \$115. Для порівняння в середньому цей показник у світі становить \$ 478, в Європі – \$1546 у 2011 р. (додаток Е) [8]. При цьому в Україні останнім часом спостерігається стійке збільшення бюджетного фінансування сфери медичного обслуговування.

Але жодна країна світу не може безмірно збільшувати витрати на ОЗ. Для усунення диспропорції між потребами системи ОЗ і обмеженими економічними можливостями використовують різні методи аналізу ефективності медичних технологій [8]. Найважливішою тенденцією розвитку систем ОЗ економічно розвинених країн є зміщення пріоритету від максимальної економії витрат при наданні медичної допомоги до максимальної ефективності використання задіяних ресурсів.

У цілому поняття «ефективність» у сфері ОЗ включає такі аспекти:

- медичний – характеризується відповідністю результату, досягнутого при лікуванні, результату, можливого при даному захворюванні (стані);
- економічний – може бути вимірний за мінімізацією фінансових витрат (з урахуванням їх достатності при використанні сучасних медичних технологій і ЛЗ), а також – зниженням витрат, пов'язаних з обмеженням або втратою працездатності, настанням інвалідності та передчасної смерті;
- соціальний – можна оцінити за підвищенням якості життя пацієнта і запобігання соціальним збиткам.

Потреба обґрунтування витрат на ОЗ є причиною виникнення клініко-економічного аналізу (КЕА). Він становить значний інтерес для системи ОЗ у зв'язку з необхідністю стримування збільшення витрат, а також вибору стратегічно-раціональних медичних втручань та підходів до використання бюджетних коштів. Результати КЕА – важливе джерело інформації, що сприяє прийняттю правильних рішень на всіх рівнях системи ОЗ [6].

Методики клініко-економічного аналізу Нині методологію клініко-економічного аналізу (КЕА) використовують як метод комплексного врахування результатів медичних втручань та витрат на їх застосування, що дозволяє приймати рішення про доцільність використання в ОЗ

окремих (в основному нових) технологій. Йдеться про деякі компроміси між ефективністю лікування та його вартістю. КЕА дозволяє приймати рішення з урахуванням і результативності, і вартості лікування [3].

Суть КЕА полягає в розрахунку відношення витрати/ефективність. Він ґрунтується на результатах спеціальних досліджень, під час яких оцінюють як клінічні, так і економічні результати медичної діяльності і фактично об'єднує три чітко розмежовані процеси: аналіз витрат при використанні альтернативних варіантів; аналіз ефективності кожного з альтернативних варіантів; аналіз взаємозв'язку між витратами та ефективністю кожного з альтернативних варіантів у вигляді співвідношення між витратами і ефективністю [8].

В основі методології КЕА лежить концепція «витрат втрачених можливостей» (альтернативні витрати): при спрямуванні витрат на придбання конкретного товару або послуги втрачається можливість купівлі іншого товару (звідси «втрачені можливості»). Тому при спрямуванні витрат на вирішення конкретних завдань особі, яка приймає рішення, слід визначити, що на даний час для суспільства більш цінне. Ця концепція зумовлює потребу в КЕА для прийняття рішень з розподілу ресурсів у системі ОЗ [7].

До основних принципів проведення КЕА належать:

- порівнянність – завжди порівняння двох і більше технологій;
- комплексність – обов'язкове поєднання аналізу клінічних результатів і витрат у сукупності;
- всеосяжність – прагнення до обліку всіх видів витрат і клінічних результатів;
- відтворюваність – використання єдиних методик отримання інформації, в тому числі показників витрат і методів розрахунків;
- точність – КЕА ґрунтується на точних клінічних дослідженнях, обов'язкових статистичних методах відтворення результатів, математичній обробці даних [2].

Суть методик КЕА, їх переваги та недоліки наведено в табл. 1. Залежно від одиниць виміру ефективності застосування медичних технологій виділяють три види КЕА:

- 1) аналіз мінімізації витрат (cost minimization analysis – CMA). Розрахунки проводять за формулою

$$CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2), \quad (1)$$

де CMA – показник різниці у витратах між двома методами лікування; DC_1 і DC_2 та IC_1 і IC_2 – прямі та непрямі витрати при застосуванні методу 1 і 2;

- 2) аналіз коефіцієнта витрати/ефективність (cost-effectiveness analysis – CEA). Розрахунки проводять за формулою

$$CER = Cost/E_f, \quad (2)$$

де CER – коефіцієнт витрати/ефективність; Cost – вартість діагностичної процедури (включає прямі й непрямі витрати); E_f – показник ефективності приладу (методу). Чим нижчий показник, тим краще, або це означає, що одиниця витрат дає вищий ефект;

- 3) аналіз витрати/корисність (cost-utility analysis – CUA) [7]. Розрахунки проводять за формулою

$$CUR = (DC + IC)/U_t, \quad (3)$$

де CUR – коефіцієнт витрати/корисність; DC – прямі витрати; IC – непрямі витрати; U_t – корисність (утилітарність).

Постановка завдання

Вибір виду аналізу залежить від мети, характеру досліджуваних технологій та можливості отримання даних, адже кожен з методів має переваги і недоліки, які можуть впливати на результативність дослідження. Предметом нашого дослідження є технологія магнітокардіографії (МКГ) – методу реєстрації та аналізу до магнітного поля, породженого електричною активністю міокарда.

Таблиця 1. Основні методи клініко-економічного аналізу [7]

Показник	Аналіз і метод його проведення
<i>Аналіз мінімізації витрат – cost minimization analysis (CMA)</i>	
Суть	Призначений для вибору методу діагностики чи лікування з мінімальними витратами. Передбачає порівняння вартості методів за умови їх однакової клінічної (терапевтичної) ефективності
Сфера застосування	Для порівняння витрат при застосуванні різних методів діагностики, лікування або лікарських засобів, якщо доведена їх однакова терапевтична ефективність
Переваги	Простота розрахунків і відсутність необхідності оцінювати результати проведеного лікування у грошовому виразі
Недоліки	Застосовуються рідко, оскільки складно підібрати методи, які мають однакову ефективність та різняться лише за вартістю
<i>Аналіз витрати/ефективність – cost-effectiveness analysis (CEA)</i>	
Суть	Цей аналіз дозволяє оцінити вартість одиниці ефективності методу діагностики чи лікування. В кінцевому результаті визначають не найдешевіший метод, а оптимальний за ефективністю та витратністю
Сфера застосування	Порівняння альтернативних методів для визначення економічних витрат, потрібних для досягнення вищої ефективності при заміні одного методу лікування на інший
Переваги	Можливість комплексного обґрунтування прийняття рішення з раціонального використання коштів системи ОЗ; можливість оцінювати додаткові витрати на одиницю приросту ефективності діагностики чи лікування при заміні менш витратного та менш ефективного методу на ефективніший і витратніший
Недоліки	Можливість порівнювати тільки методи, ефективність яких визначена в однакових одиницях; при прийнятті рішення з оптимального методу необхідно знати максимальну суму, яку може витратити установа для одержання певного результату
<i>Аналіз витрати/корисність (утилітарність) – cost-utility analysis (CUA)</i>	
Суть	Різновид аналізу відношення витрати/корисність, за яким порівнюють вартість діагностики чи лікування в грошовому виразі та його ефективність в показниках корисності лікування. Корисність найчастіше виражають як показник якості життя в QALY (quality adjusted life year – кількість якісних років життя пацієнта внаслідок застосування методу), але можна використовувати інші показники, отримані внаслідок прийнятих у медицині методик
Сфера застосування	Він доречний у випадку, коли якість життя є найбільш важливим показником ефективності діагностики чи терапії, і метод лікування впливає як на показник смертності, так і на показник захворюваності; коли порівнювані методи діагностики чи лікування мають широкий спектр клінічних результатів і необхідно знайти однакові одиниці виміру ефективності при різних захворюваннях
Переваги	Можливість враховувати бажання пацієнта щодо надання переваги результатам того або іншого методу; можливість враховувати кількість та якість прожитих пацієнтом років при оцінюванні корисності методів лікування в показниках QALY
Недоліки	Складність та суб'єктивні фактори при визначенні показника корисності. Аналіз найбільш складний і вартісний

Неінвазивність, безконтактність, висока чутливість, простота обстеження, відсутність ризику – основні властивості методу МКГ важливі не тільки для дослідників, але й для практикуючих кардіологів. За допомогою МКГ можна візуалізувати електрофізіологічні процеси в серці без будь-якого зовнішнього впливу, а процедура реєстрації і обробки даних повністю комп'ютеризована.

МКГ має фізично зумовлені переваги перед іншими методами дослідження електричної активності серця. Вони насамперед полягають у виключно високій чутливості до найменших змін в електрофізіології міокарда, здатності реєструвати такі компоненти електричної активності серця, які не реєструються за методом ЕКГ, відсутності спотворення сигналу на межі поділу тканин з різними електричними властивостями [10].

У даному дослідженні ми проводили КЕА технології МКГ порівняно з існуючими інструментальними методами діагностики ішемічної хвороби серця (ІХС), які широко застосовують у клінічній практиці лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) України за аналізом відношення витрати/ефективність.

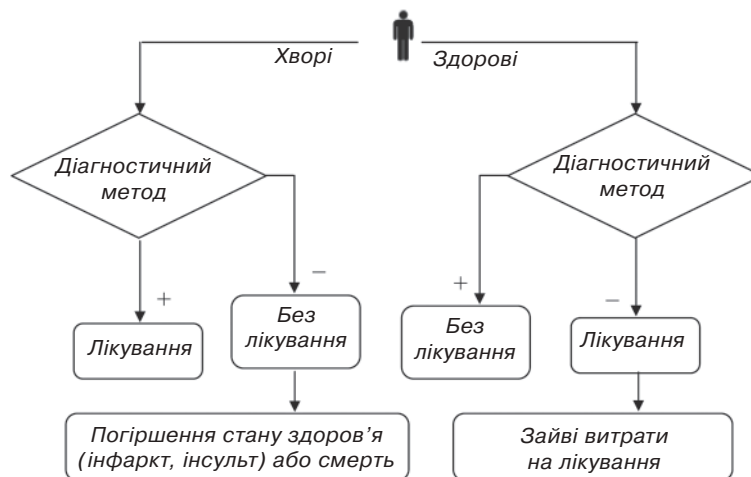
При виборі методики для аналізу ми враховували основну мету дослідження – обґрунтування доцільності впровадження нового методу МКГ для діагностики серцево-судинних хвороб (в першу чергу ІХС) порівняно з існуючими діагностичними методами шляхом порівняння коефіцієнтів їх затратної ефективності (тобто питомої вартості у розрахунку на одиницю ефекту).

Наше дослідження виконували за таких умов:

1. Під час проведення діагностики у певній кількості осіб незалежно від інших з імовірністю преваленса (Π , що становить 10 %) встановлено діагноз ІХС;
2. У кожного пацієнта діагностику проводить лікар, який може виявити хворобу з імовірністю \mathcal{C} (\mathcal{C} – чутливість діагностичного методу) або не виявити її з імовірністю похибки 1-го роду $\alpha = 1 - \mathcal{C}$. Пацієнта з встановленим діагнозом направляють на лікування;
3. Лікар може допустити помилку і відправити на лікування здорового пацієнта з імовірністю похибки 2-го роду $\beta = 1 - \mathcal{C}$ (\mathcal{C} – специфічність методу).

Модель прийняття рішень з подальшою «долею» пацієнта після проведення діагностичної процедури на основі певного методу зображено на схемі 1.

Схема 1. Модель прийняття рішень на основі діагностичної процедури



Згідно з даною схемою, пацієнтів, у яких підтверджено діагноз, направляють на лікування, а пацієнти, у яких виявлено хворобу, але через певні причини (помилка лікаря або діагностичного методу) не отримують лікування, що може призвести до погіршення їхнього здоров'я і навіть до смерті. Разом з тим особи, правильно визначені як здорові, залишаються без лікування, а здорових, яким встановлено неправильний діагноз (як хворі), направляють на лікування, що спричинює зайві витрати як самою особою, так і ЛПЗ.

Таким чином, виникає об'єктивна необхідність при виборі діагностичного методу враховувати показники його специфічності та чутливості, високе значення яких значно зменшує ймовірність встановлення неправильного діагнозу.

Визначення повної ймовірності неправильного діагнозу на прикладі ІХС визначимо ймовірність, що хворий буде належати до категорії здорових, а здоровий – до хворих. Для цього на основі формули повної ймовірності визначаємо [1]

$$P_{\text{ERROR}} = \alpha\Pi + \beta(1 - \Pi), \quad (4)$$

де Π – преваленс; α – імовірність 1-го роду (невиявлення хвороби); β – імовірність 2-го роду (направити на лікування здорового). Результати оцінки встановлення

неправильного діагнозу при використанні МКГ та альтернативних неінвазивних діагностичних методів наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Імовірність неправильного діагнозу ішемічної хвороби серця за допомогою неінвазивних методів

Діагностичний метод	Преваленс	Чутливість	Специфічність	Ймовірність похибки		Ймовірність неправильного діагнозу P_{ERROR} %
				1-го роду	2-го роду	
Стрес-ВЕМ	0,1	0,68	0,77	0,32	0,23	24
Стрес-СЦИНТ	0,1	0,9	0,77	0,1	0,23	22
Стрес-ехоКГ	0,1	0,84	0,87	0,16	0,13	13
МКГ	0,1	0,93	0,84	0,07	0,16	15

Примітки: стрес-ВЕМ – навантажувальна велоергометрична проба з тредмілом; стрес-СЦИНТ – таліева скінтиграфія з навантажувальною пробою з тредмілом; стрес-ехоКГ – двовимірна ехокардіографія та навантажувальна проба з тредмілом.

Отже, на основі проведених розрахунків найбільша імовірність встановити неправильний діагноз виникає при діагностиці методом стрес-ВЕМ, найменша – методом стрес-ехоКГ. Крім того, хоч метод МКГ має більшу імовірність направити на лікування здорового, ніж метод стрес-ехоКГ (на 2 %), але в нього вища чутливість на 9 %.

Визначення відносної вартості обстеження

Для визначення ефективності потрібно враховувати, з одного боку, діагностичну точність методу, з другого – вартість одного обстеження даним методом. Для розрахунку використано числові дані і методику визначення ефективності методів клінічної діагностики для виявлення ІХС, розроблену в провідній клініці США Мейо (Mayo) і опубліковану в журналі Американського кардіологічного коледжу [10].

Враховуючи, що метод МКГ неінвазивний, для порівняння вибрано інші неінвазивні методи – велоергометрію (ВЕМ), скінтиграфію та ехоКГ, а також інвазивний метод – коронарну ангіографію (КА), який є «золотим стандартом» для виявлення ішемічних уражень міокарда. Результати розрахунку вартості діагностики ІХС різними методами наведено в табл. 3, в якій показники інших, крім МКГ, методів наведено за даними А. Rumberg [12], а вартість нормована на вартість МКГ-дослідження за даними М. Будник [1].

Таблиця 3. Відносна вартість діагностики ішемічної хвороби серця різними методами

Діагностичний метод	Чутливість (Ч)	Специфічність (С)	Ризик	Відносна вартість обстеження, Ц
Стрес-ВЕМ	0,68	0,77	0,05 %	0,8
Стрес-СЦИНТ	0,9	0,77	0,05 %	3,3
Стрес-ехоКГ	0,84	0,87	0,05 %	2,5
МКГ	0,93	0,84	1,5 %	1
КА	0,999	0,999	0 %	7,8

Примітки: стрес-ВЕМ – навантажувальна велоергометрична проба з тредмілом; стрес-СЦИНТ – таліева скінтиграфія з навантажувальною пробою з тредмілом; стрес-ехоКГ – двовимірна ехокардіографія та навантажувальна проба з тредмілом; ризик – ризик суттєвих серцево-судинних ускладнень, спричинених даним діагностичним тестом.

Визначення діагностичної ефективності методу МКГ

Як показник ефективності методу доцільно використовувати його діагностичну точність, що включатиме, з одного боку, специфічність та чутливість методу, а з другого – преваленс. Для визначення діагностичної точності неінвазивних методів, застосовуваних у медичній практиці для діагностики ІХС, розраховуємо їх прогностичність згідно з виразами, що використовували раніше для оцінки діагностичної точності методу МКГ [4, 9]:

$$P_{\text{рогн}}^- = \frac{C}{C + \alpha (P / 1 - P)}, \quad P_{\text{рогн}}^+ = \frac{Ч}{Ч + \beta ((1 - P) / P)}, \quad (5)$$

де $P_{\text{рогн}}^-$ – негативна прогностичність (частота збігу негативних результатів тесту із відсутності хвороби); $P_{\text{рогн}}^+$ – позитивна прогностичність (частота збігу позитивних результатів тесту з наявністю хвороби); $C(Ч)$ – специфічність (чутливість) методу; P – преваленс; α (β) – імовірність 1-го (2-го) роду. На основі (5) діагностичну ефективність методу можна обчислити як середню прогностичність згідно з виразом [4, 9]:

$$E_i = (P^+ + P^-) / 2. \quad (6)$$

Визначення відношення витрати/ефективність різних методів щодо діагностики ІХС У подальшому визначаємо відношення CER кожного з діагностичних методів згідно із загальною формулою (2). З урахуванням (6) розрахункова формула для відношення «cost – effectiveness» має такий вигляд:

$$CER = 2 Ц / (P^+ + P^-), \quad (7)$$

де за витрати слід взяти відносну вартість обстеження згідно з даними табл. 3. Результати розрахунків для різних неінвазивних методів діагностики наведено в табл. 4.

Таблиця 4. Відношення витрати/ефективність для неінвазивних методів діагностики ішемічної хвороби серця

Діагностичний метод	Прогностичність		Ефективність (E_i)	Відносна вартість ($Ц$)	Відношення витрати/ефективність, CER
	позитивна (P^+)	негативна (P^-)			
Стрес-ВЕМ	0,25	0,96	0,605	0,8	1,3
Стрес-СЦИНТ	0,30	0,99	0,645	3,3	5,1
Стрес-ехоКГ	0,42	0,98	0,70	2,5	3,6
МКГ	0,39	0,99	0,69	1	1,4

Примітки: стрес-ВЕМ – навантажувальна велоергометрична проба з тредмілом; стрес-СЦИНТ – галієва скінтиграфія з навантажувальною пробою з тредмілом; стрес-ехоКГ – двовимірна ехокардіографія та навантажувальна проба з тредмілом.

Таким чином, проведені розрахунки свідчать про те, що найнижчий показник «cost-effectiveness» мають два методи: стрес-ВЕМ та МКГ. Фактично це означає, що на одиницю витрат дані методи дають більший ефект (тобто мають більшу діагностичну точність), але хоч метод стрес-ВЕМ має меншу вартість, ніж МКГ (на 0,2 відн. од.), його діагностична точність на 8,5 % нижча. Слід також зазначити, що методи стрес-СЦИНТ та МКГ мають майже однакову ефективність (різниця 1 %), але вартість обстеження методом стрес-СЦИНТ більша у 3,3 рази, що свідчить про економічність методу МКГ.

Відношення приросту вартості до приросту ефективності для неінвазивних методів діагностики ІХС Для більш детального аналізу розраховуємо коефіцієнт відношення приросту показників методу МКГ порівняно з кожним неінвазивним методом (тобто відношення приросту вартості до приросту ефективності) за формулою

$$C_{\text{EF12}} = (Ц_1 - Ц_2) / (Ef_1 - Ef_2), \quad (8)$$

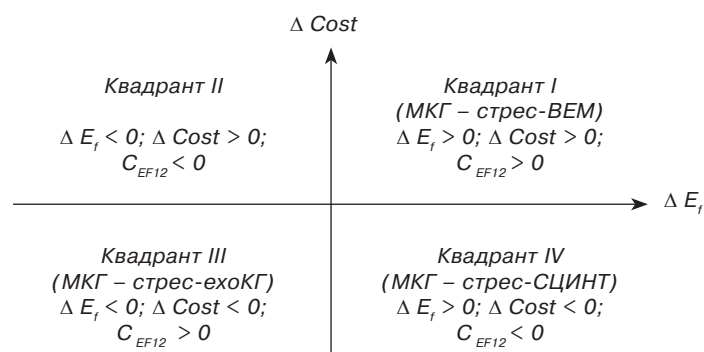
де C_{efi} – відношення приросту; $Ц_1$ – відносна вартість обстеження методом МКГ; $Ц_2$ – відносна вартість обстеження традиційним неінвазивним методом; Ef_1 – діагностична точність методу МКГ; Ef_2 – діагностична точність порівнюваного методу. Результати розрахунків наведено в табл. 5.

Для подальшого аналізу результати розрахунків зручно навести у вигляді матриці (схема 2).

Таблиця 5. Відношення приросту для методу магнітокардіографії порівняно з іншими неінвазивними методами діагностики ішемічної хвороби серця

Метод	МКГ	Стрес-ВЕМ	Стрес-СЦИНТ	Стрес-ехоКГ
Відносна вартість, Ц	1	0,8	3,3	2,5
Діагностична точність	0,69	0,605	0,645	0,7
$\Delta \text{Cost} = \text{Ц}_1 - \text{Ц}_2$	–	0,2	–2,3	–1,5
$\Delta E_f = E_{f1} - E_{f2}$	–	0,085	0,045	–0,01
C_{EF12}	–	2,4	–51,1	150

Схема 2. Матриця показників приросту відношення витрати/ефективність



Таким чином, згідно із схемою можна дійти таких висновків:

- комбінація МКГ – стрес-ВЕМ знаходиться у квадранті I, а це означає, що метод МКГ ефективніший порівняно із стрес-ВЕМ (на 8,5 %), але дорожчий за нього (додаткова вартість одиниці ефективності становить 2,4 відн. од.);
- комбінація МКГ – стрес-ехоКГ знаходиться у квадранті III, отже метод МКГ є менш ефективним (на 1 %) порівняно із стрес-ехоКГ, але дешевший (додаткова одиниця ефективності при використанні методу стрес-ехоКГ становить 150 відн. од.);
- комбінація МКГ – стрес-СЦИНТ знаходиться у квадранті IV, а це означає, що МКГ дешевший (на 2,3 грош. од.) та ефективніший (на 4,5 %), ніж стрес-СЦИНТ (економія на одиницю ефективності при використанні методу МКГ становить 51,1 відн. од.).

Таким чином, проведений аналіз дозволяє стверджувати доцільність використання методу МКГ як альтернативи іншим неінвазивним методам діагностики ІХС, бо він при значній ефективності дешевший, ніж більшість з них.

Відносна ціна неправильного діагнозу для комбінації двох методів, в якій певний неінвазивний метод передреє коронарній ангіографії

Слід зазначити, що у медичній практиці часто виникає ситуація, коли один з неінвазивних методів, застосовуваних для діагностики, не може дати однозначну відповідь на підтвердження або спростування діагнозу, бо у більшості з них чутливість та специфічність знаходяться у межах 70–90 %. У даному випадку пацієнта направляють для обстеження інвазивним методом КА, який нині є «золотим стандартом» для діагностики ІХС (схема 3).

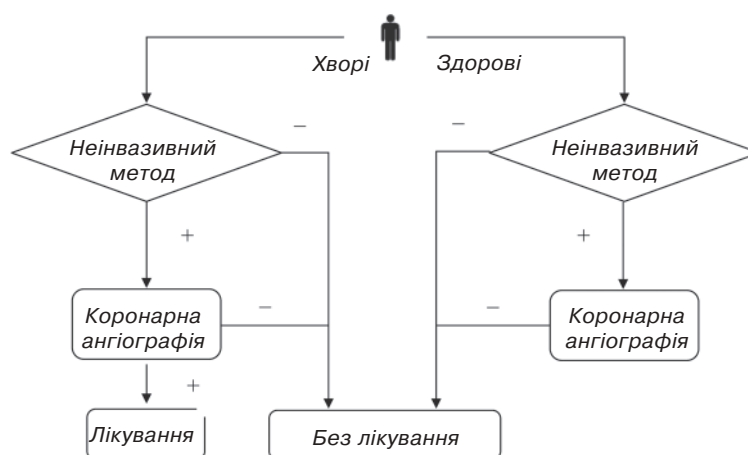
На схемі 3 наведено модель прийняття рішення з діагностики пацієнта на основі двох груп методів: перша – один з неінвазивних методів (стрес-ВЕМ, стрес-СЦИНТ, стресс-ехоКГ або МКГ), друга – метод КА.

Визначаємо відносну ціну неправильного діагнозу для здорових та хворих за умови використання на першому етапі діагностики одного з неінвазивних методів, на другому – методу КА. Відносну ціну неправильного діагнозу для здорових визначаємо за формулою

$$\text{Ц}_{\text{неправ}} = (1 - \text{П}) [\beta_1 \cdot \text{Ц}_1 + \beta_2 \cdot \text{Ц}_2], \tag{9}$$

де Π – преваленс хвороби; β_1, β_2 – похибки 2-го роду, тобто імовірність встановити неправильний діагноз здоровим відповідно одним з неінвазивних методів та методом КА; Π_1 та Π_2 – відносна вартість обстеження одним з неінвазивних методів та методом КА.

Схема 3. Модель прийняття рішень про необхідність діагностики методом коронарної кардіографії після діагностики одним з неінвазивних методів



Відносну ціну невиявлення хвороби у хворих визначаємо за формулою

$$\Pi_{\text{невиявл}} = \Pi [\alpha_1 \Pi_1 + \alpha_1 \alpha_2 \Pi_2], \quad (10)$$

де α_1 (α_2) – похибка 1-го роду, тобто імовірність невиявлення хвороби у хворих одним з неінвазивних методів (метод КА); інші позначення аналогічні таким у виразі (9).

Результати розрахунків для різних комбінацій методів наведено в табл. 6.

Таблиця 6. Відносна ціна неправильного діагнозу для здорових та хворих осіб для різних комбінацій неінвазивних тестів перед коронарною ангиографією при діагностиці ішемічної хвороби серця

Послідовність методів	β_1	β_2 (КА)	$\Pi_{\text{неправ}}$	α_1	α_2 (КА)	$\Pi_{\text{невиявл}}$
МКГ → КА	0,16	0,001	0,145	0,07	0,001	0,007
Стрес-ВЕМ → КА	0,23	0,001	0,167	0,32	0,001	0,026
Стрес-СЦИНТ → КА	0,23	0,001	0,685	0,1	0,001	0,033
Стрес-ехоКГ → КА	0,13	0,001	0,293	0,16	0,001	0,040

Отже, найнижчу ціну неправильного діагнозу для здорових і хворих має комбінація МКГ + КА. Разом з тим найвищу вартість неправильного діагнозу для здорових має комбінація методів стрес-ехоКГ+КА, а для хворих – стрес-СЦИНТ + КА.

Відносна ціна неправильного діагнозу для комбінації п'яти методів, в якій неінвазивні методи передують коронарній ангиографії

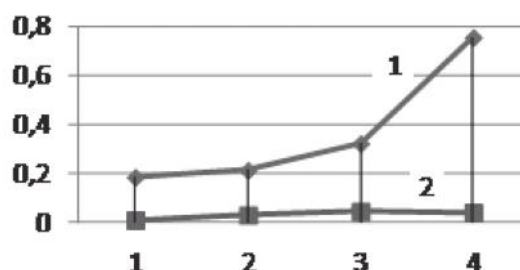
У клінічній практиці для діагностики ІХС, згідно із сучасними клінічними посібниками, використовують ряд методів, застосовуваних послідовно. Тому для детальнішого аналізу розрахуємо відносну ціну неправильного діагнозу для здорових та хворих за умови обстеження спочатку неінвазивними методами діагностики, а потім – методом КА. При цьому порядок проходження МКГ-дослідження серед інших неінвазивних методів змінюється (табл. 7, 8). Номер послідовності відповідає місцю методу МКГ, ціну розраховують на основі узагальнень виразів (9–10) у разі п'яти методів, величини похибок такі, як і в табл. 6. Інтерпретація результатів для кожної комбінації методів зображена на рисунку.

Таблиця 7. Порядок проходження діагностичних тестів

Номер	Порядок проходження діагностичних тестів
1	МКГ → стрес-ВЕМ → стрес-ехоКГ → стрес-СЦИНТ → КА
2	Стрес-ВЕМ → МКГ → стрес-ехоКГ → стрес-СЦИНТ → КА
3	Стрес-ехоКГ → стрес-ВЕМ → МКГ → стрес-СЦИНТ → КА
4	Стрес-СЦИНТ → стрес-ехоКГ → стрес-ВЕМ → МКГ → КА

Таблиця 8. Відносна ціна неправильного діагнозу для здорових та хворих при різному положенні методу магнітокардіографії серед послідовності неінвазивних тестів перед коронарною ангіографією при діагностиці ішемічної хвороби серця

Номер комбінації п'яти методів (місце МКГ)	Відносна ціна неправильного діагнозу для	
	здорових, $\Pi_{\text{неправ}}$	хворих, $\Pi_{\text{невияв}}$
1	0,185	0,01
2	0,213	0,03
3	0,322	0,045
4	0,756	0,04



Відносна ціна неправильного діагнозу для здорових (1) та хворих (2) при різному положенні магнітокардіографії серед неінвазивних методів перед коронарною ангіографією при діагностиці ішемічної хвороби серця

Як видно з рисунка, найнижчу ціну неправильного діагнозу як для здорових, так і для хворих має комбінація методів, в якій МКГ проводять першою (№ 1). Найдорожчий неправильний діагноз для здорового має послідовність методів, у якій МКГ проводять останньою серед неінвазивних методів (№4), а найвищу вартість невиявлення хвороби у хворих має комбінація методів № 3.

Висновки. Результати проведеного дослідження свідчать про такі переваги методу МКГ:

- одне з найменших (найкращих) значень відношення «cost-effectiveness» при більшій на 9 % діагностичній точності порівняно з методом стрес-ВЕМ;
- порівняно з іншими неінвазивними методами діагностики ІХС (на основі аналізу коефіцієнта приросту відношення «cost-effectiveness») він точніший, ніж стрес-ВЕМ, дешевший, ніж стрес-ехоКГ, а також дешевший та точніший (тобто абсолютно ефективніший) порівняно із стрес-сцинтиграфією;
- найнижча ціна неправильного діагнозу для здорових та невиявлення хвороби у хворих порівняно з іншими неінвазивними методами діагностики ІХС як при застосуванні МКГ безпосередньо перед КА, так і перед трьома неінвазивними тестами та КА;
- аналіз відношення приросту показав, що метод МКГ найкраща альтернатива іншим неінвазивним методам діагностики ІХС, бо він, крім високої ефективності, дешевший, ніж більшість з них;
- проведені розрахунки визначення ціни неправильного діагнозу для здорових та хворих як на першому етапі діагностики одним з неінвазивних методів, а другому – методом КА, так і при обстеженні спочатку усіма неінвазивними методами діагностики, а потім – методом КА остаточно дозволяють стверджу-

вати, що є всі передумови для впровадження методу МКГ у медичну практику установ ОЗ, бо при високій діагностичній точності він економічніший як порівняно із традиційними неінвазивними методами, так і у поєднанні з КА.

Таким чином, проведений аналіз дозволяє підтвердити значну економічну ефективність методу МКГ, впровадження якого сприятиме підвищенню точності діагностики та зменшенню витрат на діагностику серцево-судинних хвороб, особливо ІХС, що в кінцевому підсумку сприятиме підвищенню якості лікування.

Висловлюємо подяку Держінформнауки України за фінансову підтримку в рамках проектів ДЗ/466-2011, М/300-2011, М/272-2012.

Список літератури

1. Будник М. Класифікація груп на основі нормованих функцій розподілу у медичній інформатиці // Управляючі системи і машини. – 2007. – № 3. – С. 57–64.
2. Вялков А. И., Кучеренко В. И. Клинический менеджмент: Учеб. пособие. – М.: Медицина, 2006. – 304 с.
3. Как добиться большей практической значимости оценки технологий здравоохранения? Краткий аналитический обзор / Под ред. Европ. бюро ВОЗ и Европ. обсерватории по системам и политике здравоохранения // [Электронный ресурс] – ВОЗ. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int>.
4. Будник М. Розробка біомедичних інформаційно-вимірювальних систем на основі СКВІД-магнітометрів та технології їх застосування: Автореф. дис. ... д-ра техн. наук. – К., 2009. – 405 с.
5. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Юрьев А. С., Сура М. В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
6. Глушанко В. С., Плиш А. В. Методики расчетов экономической эффективности от внедрения новых медицинских технологий в здравоохранении: Инструкция по применению – Винница: ВГМУ, 2002. – 40 с.
7. Методи клініко-економічного аналізу [Електронний ресурс] / фармакоекономічний аналіз. – Режим доступу: <http://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/288/farmakoekonomichnij-analiz>.
8. Оценка экономической эффективности медицинских технологий. [Электронный ресурс] / Портал информационой поддержки медицинских руководителей. – Режим доступа: <http://www.zdrav.ru/library/publications/>.
9. Чайковский И., Бойчак М., Сосницкий В. и др. Информативность комплексного магнитокардиографического показателя для диагностики обструктивного поражения коронарных артерий: результаты двухцентрового исследования // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Вип. 1 – С. 42–51.
10. Чайковский И., Бойчак М., Сосницкий В. И. др. Магнитокардиография в клинической практике: алгоритмы и технологии анализа данных // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2011. – № 3–4. – С. 3–20.
11. Чайковський І., Риженко Т., Будник М. Економічна ефективність МКГ порівняно із загальноприйнятими методами клінічної діагностики щодо ІХС // Біологічна і медична інформатика та кібернетика: Зб. наук. праць. – К.: МННЦ ІТіС, 2012. – Ч. 2. – С. 42–44.
12. Cassar A., Holmes D., Charanjit S. et al. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management // Mayo. Clin. Proc. – 2009. – Vol. 84, N 12. – P. 1130–1162.
13. Rumberger John A., Behrenbeck Thomas, Breen Jerome F., Sheedy Patrick F. Coronary calcification by electron beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 453–462.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ МАГНИТОКАРДИОГРАФИИ

И. Чайковский, В. Прымак, Н. Будник, В. Бойцова (Киев)

Статья посвящена клинико-экономическому анализу современной диагностической технологии – магнитокардиографии с помощью анализа отношения затраты/эффективность. Показана экономическая эффективность диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) с по-

мощью магнитокардиографии с точки зрения отношения цена/эффективность. Определена оптимальная с экономической точки зрения последовательность применения ряда неинвазивных методов диагностики ИБС.

Ключевые слова: магнитокардиография, клинико-экономический анализ, ишемическая болезнь сердца, отношение затраты/эффективность.

ECONOMIC EFFICIENCY TECHNOLOGIES DIAGNOSIS
OF ISCHEMIC HEART DISEASE BY MAHNITOTOKARDIOHRAFIYI

I. Chaikovskiy¹, V. Pryimak², M. Budnyk^{1,2}, V. Boitsova² (Kyiv, Ukraine)

¹ Glushkov Institute of Cybernetics of the NAS of Ukraine;

² Shevchenko National University of Kyiv

The article is devoted to clinical – economic analysis of modern diagnostic technology – magnetocardiography by analyzing the «cost-effectiveness». Economic effectiveness of diagnosis of coronary artery disease using magnetocardiography in terms of cost/effectiveness is shown. The economically optimal sequence of several noninvasive methods for diagnosis of coronary artery disease is defined.

Key words: magnetocardiography, clinical – economic analysis, coronary artery disease, cost/effect ratio.

ВІЙСЬКОВА МЕДИЦИНА

УДК 616.831:616.89

Надійшла 29.10.2014

М. М. МАТЯШ, Л. І. ХУДЕНКО

ОСОБЛИВОСТІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ В УЧАСНИКІВ АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ – УКРАЇНСЬКИЙ СИНДРОМ

Київський медичний університет УАНМ <drmatias@gmail.com>

У статті наведено дані про результати дослідження особливостей посттравматичного стресового розладу (ПТСР) в учасників антитерористичної операції (АТО) та біженців. Звернено увагу на те, що маніфестація ПТСР в обстежених відбувалася у вигляді таких варіантів: вторгнення, уникання, гіперактивності. У дослідженні взяв участь 71 військовослужбовець (69 чоловіків та 2 жінки) віком від 22 до 35 років (середній вік – 26,2 року), які перенесли закриту черепно-мозкову травму (ЗЧМТ) у вигляді струсу головного мозку, контузії та у них виявлено ПТСР (основна група). Дослідження проведено через 3–6 міс після отриманої ЗЧМТ. До групи порівняння включено 37 осіб з ПТСР (34 жінки та 3 чоловіки) віком 27–42 роки (середній вік – 32,2 року). У групі військовослужбовців, у яких, крім ПТСР, у клінічній картині мали місце наслідки черепно-мозкової травми, спостерігали: астеничний симптомокомплекс – у 27 (38,1 %); тривожно-фобічний – у 19 (26,7 %); істероформний – у 8 (11,3 %); депресивний – у 17 (23,9 %). Серед хворих – біженців із зони АТО, виявлено астеничний симптомокомплекс – у 12 (32,4 %); тривожно-фобічний – у 11 (29,7 %); істероформний – у 6 (16,2 %); депресивний – у 8 (21,7 %).

Ключові слова: український синдром, посттравматичний стресовий розлад, черепно-мозкова травма.

Вступ. Збройний конфлікт між терористичними угрупованнями, загонами сепаратистів, російськими спецпризначенцями, з одного боку, та регулярними військами України, батальйонами добровольців, частинами національної гвардії, – з другого, призвів до величезної кількості загиблих, поранених з обох сторін, заручників серед військових та цивільного населення. Особи, які брали участь у військових конфліктах, все рідше, враховуючи постійне удосконалення військової техніки і тактики ведення бою, появу «гібридної війни», мають можливість після виходу з театру бойових дій зберегти фізичне та психічне здоров'я. Це зумовлює інтерес дослідників до проблеми психічного здоров'я тих, хто зазнав впливу стрес-факторів збройних конфліктів. До наслідків збройних конфліктів можна віднести посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) що розвивається після латентного періоду, який, відповідно до діагностичних критеріїв МКБ-10, не повинен перевищувати 6 міс.

Багато праць, присвячених цій проблемі, з'являються після військових конфліктів. Важливі дослідження в зв'язку з першою світовою війною (1914–1918 рр.) провів Е. Краєрелін (1916) та описав стан хворих у вигляді травматичного неврозу. Він вперше встановив, що після тяжких психологічних переживань можуть залишатись розлади, що посилюються з часом. Після другої світової війни (1939–1945 рр.) Е. М. Залкінд (1947) описав наслідкові реакції у ветеранів війни. Інтерес до цієї проблеми виник в останні десятиліття в зв'язку з новими військовими конфліктами, природними та техногенними катастрофами. Особливо тяжкими психологічними наслідками характеризується аварія на ЧАЕС (1986) та землетрус у Вірменії (1988).

Наслідки війни у В'єтнамі стали серйозним стимулом для досліджень американськими психологами та психіатрами. В зв'язку з тим, що психопатологічні та особистісні розлади не відповідали жодній із загальноприйнятих нозологічних форм, у 1980 р. М. Ногорowitz запропонував назвати його посттравматичним стресовим розладом. Потім були запропоновані діагностичні критерії ПТСР, прийняті спочатку в Американській класифікації (DSM-III, DSM-III-R), а пізніше – в МКБ-10. Відповідно до МКБ-10 ПТСР виникає як віддалена і затяжна реакція на стресову подію винятково загрозливого або катастрофічного характеру, що викликає загальний дистрес практично у кожної людини. ПТСР має дві особливості – психогенну природу розладу та нестерпну для звичайної людини тяжкість психогенії.

У літературі показники поширення ПТСР серед осіб, які перенесли надзвичайні ситуації, коливаються від 10 % у свідків подій до 95 % серед тяжкопостраждалих. За епідеміологічними дослідженнями, наприклад серед ветеранів в'єтнамської війни, ПТСР встановлено у 30 %. Субклінічні прояви додатково виявлено у 22 % учасників війни. Показники поширення ПТСР серед учасників громадянського конфлікту в Москві в жовтні 1993 р. становив 57,1 %.

Початок психічних порушень відбувається у вигляді спогадів про екстремальну ситуацію в свідомості хворого із супутніми афективними реакціями – тривогою, страхом або униканням, що проявляється у спробі заховатись від усього, що може нагадувати про трагічну подію. Нав'язливі спогади, як правило, виникають без зовнішніх стимулів, але їх переживання бувають настільки сильними, що пацієнт відчуває їх як реальні. Ще більш виражені реакції виникають у відповідь на зовнішні подразники, що нагадують про трагічну подію. На цій стадії розвитку хвороби на перший план частіше виступають розлади сну, роздратованість, зниження пам'яті та уваги. Можливий розвиток також депресії, тривожного розладу. Інколи пацієнти зловживають спиртними напоями, вони погано контактують з оточуючими, їм складно співіснувати в родині через роздратованість, інколи невмотивовані напади агресії. Звичайні обов'язки по роботі, в родині їм видаються непосильними. При дослідженні виявлено глибоку пригніченість, тривогу, тугу інколи з почуттям провини, суїцидальними думками та нав'язливими спогадами травматичних подій, які вони пережили.

Практично у всіх пацієнтів були розлади з боку вегетативної регуляції. Крім того, їх постійно турбувало порушення сну як у фазі засинання, так і глибини сну

з жахливими, тривожними сновидіннями. У пацієнтів формується відчуженість, агедонія. Проблеми, переживання близьких, знайомих вони сприймають як неважливі, дрібні. Пацієнти впевнені в тому, що особи, які не пережили такий страждання, не можуть їх зрозуміти. На цьому етапі вони спілкуються тільки із своїми колегами. Створюються неформальні групи, що часто призводить до алкоголізації та антисоціальних дій. Через 4–6 міс на фоні порушення сну, відчаю, безвиході, песимістичної оцінки ситуації в країні у 15–22 % пацієнтів розвивається депресія.

Мета дослідження – вивчити особливості ПТСР в учасників АТО та біженців.

Матеріали і методи. У дослідженні взяв участь 71 військовослужбовець (69 чоловіків та 2 жінки) віком від 22 до 35 років (середній вік – 26,2 року), які перенесли закриту черепно-мозкову травму (ЗЧМТ) у вигляді стусу головного мозку, контузії та у них виявлено ПТСР (основна група). Дослідження проведено через 3–6 міс після ЗЧМТ в Головному госпіталі прикордонної служби України.

До групи порівняння ввійшло 37 пацієнтів (34 жінки та 3 чоловіки) віком 27–42 роки (середній вік – 32,2 року), у яких виявлено ПТСР. Пацієнтів спостерігали в Центрі функціональної неврології Київської обласної клінічної лікарні.

Для оцінки депресії і тривожності використовували шкали Гамільтона (НАМ-Д і НАМ-А), самооцінки рівня депресії Бека, вираженості реактивної й особистісної тривожності Спілбергера – Ханіна, а також шкали оцінки самопочуття, активності та настрою (САН). Стан когнітивних функцій визначали за допомогою Mini Mental Scale (MMS), визначали якість життя пацієнтів: висока – 5 балів, максимальне зниження – 12 балів.

Проводили параклінічні дослідження (загальний і біохімічний аналіз крові, коагулограма, загальний аналіз сечі), комп'ютерну (КТ) та магнітно-резонансну (МРТ) томографію головного мозку. Для статистичної обробки матеріалу використовували непараметричні критерії.

Результати та їх обговорення. Маніфестація ПТСР в обстежених відбувалась у вигляді таких варіантів: вторгнення (проникнення) – нав'язливі спогади про обставини психічної травми («тримає» минуле), тривожність, паніка, страх; уникання (витіснення) – намагання уникати будь-яких обставин, думок, спогадів, що нагадують ситуацію психічної травми (тригери як частини минулого досвіду); гіперактивації – в клінічній картині превалювали симптоми гіперактивації або гіперафект з більш характерним для цього типу потягом до компульсивного (нав'язливого) переживання травматичних подій, несвідоме прагнення до повторного активного їх відтворення (відігравання). Для ПТСР характерні флешбеки – невимушене і непередбачуване відновлення травматичного досвіду через надзвичайно яскраві спогади тривалістю від кількох секунд до кількох годин, під час якого здається, що відбувається вторгнення страшних реалій минулого в теперішнє життя: «перед очима стоїть війна», «я тут і не тут», сцени смерті друга, насильства. Стираються межі між «тією» та дійсною реальністю.

У групі військових, у яких, крім ПТСР, в клінічній картині відмічено наслідки черепно-мозкової травми (частіше у вигляді контузії), спостерігали астеничний симптомокомплекс – у 27 (38,1 %), тривожно-фобічний – у 19 (26,7 %), істероформний – у 8 (11,3 %), депресивний – у 17 (23,9 %); серед хворих біженців із зони АТО: астеничний симптомокомплекс – у 12 (32,4 %); тривожно-фобічний – у 11 хворих (29,7 %); істероформний – у 6 (16,2 %); депресивний – у 8 хворих (21,7 %) (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих за основним синдромом

Група	Синдром, тривалість, хв			
	астеничний	тривожно-фобічний	істероформний	депресивний
Основна	27 (38,1 %)	19 (26,7 %)	8 (11,3 %)	17 (23,9 %)
Порівняння	12 (32,4 %)	11 (29,7 %)	6 (16,2 %)	8 (21,7 %)

Для астеничного типу ПТСР характерне превалювання симптоматики виснаження нервової системи з вегетативними, сенсомоторними та афективними дис-

функціями, з домінуванням відчуття підвищеної втомлюваності, млявості, зниження розумової діяльності. Фон настрою знижений з почуттям втрати задоволення від життя, домінування думок про власну неповноцінність. Поведінка відрізняється пасивністю. Розлади сну характеризуються гіперсомнією з неможливістю піднятися з ліжка, сонливістю протягом усього дня.

Для тривожно-фобічного типу ПТСР характерний високий рівень невмотивованої тривоги з болісними переживаннями, що проявляється частіше у приступах, інколи у панічному стані, з характером нав'язливості. Фобії невротичні, для яких характерний типовий невротичний стан з патологічно вираженими страхами конкретних предметів або ситуацій. Спостерігається відчуття внутрішнього дискомфорту, дратівливості, напруження. Розлади сну характеризуються труднощами при засинанні з домінуванням у свідомості тривожних думок про свій стан, страхом перед жахливими сновидіннями. Властиві пароксизмальні стани з відчуттям нестачі повітря, серцебиттям, пітливістю, ознобом.

Для істероформного типу ПТСР характерне превалювання порушення вегетативних, сенсорних та моторних функцій («конверсійна форма»), селективна амнезія – за типом «умовної приємності та бажаності», підвищена навіюваність і самонавіюваність на фоні афективно звуженої свідомості. Зміни форм поведінки, інколи до ступеня істеричної фуґи. Рідше спостерігаються істероформні невротичні розлади у вигляді соматоформних розладів з приступами задухи, запаморочливого стану, не пов'язаного з серцево-судинною або легеневою патологією; астазії – абазії, відчуття кому в горлі, зрідка рухові розлади з наступною м'язовою слабкістю та сонливістю.

Депресивному типу ПТСР властиві невротичні розлади, що проявляються у неадекватній за силою і клінічними проявами депресії, яка є наслідком психотравмуючих обставин, з вираженою загальмованістю, байдужістю до оточуючих. Прояви депресії не включають у вітальні компоненти, добові та сезонні коливання і відрізняються зосередженням хворого на психотравмуючій ситуації.

Пацієнти основної і групи порівняння скаржилися на плаксивість, дратівливість, почуття постійної втоми, розлади сну. Характеристику пацієнтів обох груп, обстежених за різними шкалами, наведено в табл. 2. Достовірної різниці між групами за рівнем депресії і якістю життя не виявлено. Однак у пацієнтів із ЗЧМТ були достовірно нижчі показники настрою за шкалою САН і когнітивних функцій за MMS.

Таблиця 2. Показники депресії, тривоги, якості життя, MMS в обстежених хворих

Група	Шкала Бека	Шкала Гамільтона		Шкала Спілберґера – Ханіна		Шкала якості життя	MMS	САН		
		НАМ-А	НАМ-Д	особистісна тривожність	реактивна тривожність			самопочуття	активність	настрій
Основна	16,2	8,1	8,3	51,2	42,3	7,9	28,3	40	41	41
Порівняння	14,5	4,5	6,2	45,5	39,3	8,1	29,9*	45	45	54,5*

*Різниця показників між групами достовірна ($P < 0,05$).

У 17 пацієнтів із ЗЧМТ спостерігали значне погіршення настрою, втрату почуття задоволення та інтересу до життя. Вони постійно відмічали почуття провини і вважали, що стали тягарем для родичів та тривожилися за своє майбутнє. Ці скарги супроводжувалися зниженням апетиту і маси тіла, больовими синдромами різної локалізації, схильністю до тахікардії, гіпервентиляції, пітливістю, частим сечовипусканням. При цьому соматичні симптоми не можна було пояснити супутніми захворюваннями.

При узагальненні результатів клінічного й експериментального дослідження виражена депресія констатована у 23,9 % пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ. Вона виникала зазвичай у відновний період через 3 – 6 міс після травми, що відповідає даним літератури, згідно з якими частота депресії становить 11–25 %.

Оцінка за шкалами Гамільтона і Бека (табл. 3) свідчила, що депресивні явища відсутні у понад половини пацієнтів основної та групи порівняння (відповідно у 58 і 61 %). При використанні шкал самооцінки пацієнти схильні до деякого перебільшення (агравації) клінічних симптомів. Так, виражена депресія при оцінці за шкалою Бека була у 32 % хворих, а при оцінці тяжкості депресії лікарем – лише у 10 %.

Таблиця 3. Вираженість депресії у хворих, які перенесли закриту черепно-мозкову травму

Клінічне визначення депресії	Шкала Гамільтона (НАМ-Д)		Шкала Бека	
	Бал	Кількість хворих, абс. од. (%)	Бал	Кількість хворих, абс. од. (%)
Відсутня/легка	0–6	18 (58)	0–15	19 (61)
Помірна	7–15	10(32)	16–19	2(1)
Виражена	>16	3 (10)	> 20	10 (32)

Поряд з депресією у багатьох хворих виявлено тривожність, яку за шкалою Гамільтона в середньому оцінено як 8,3 бала, за шкалою Спілбергера – Ханіна реактивна тривожність – 42,3 бала, особистісна тривожність – 51,2 бала. Отже, як і при депресії, показники шкали самооцінки Спілбергера – Ханіна незначно перевищували величини за тестом Гамільтона.

Кореляційний аналіз результатів, отриманих при використанні об'єктивних і суб'єктивних методів оцінки депресії та тривожності у пацієнтів із ЗЧМТ, показав достовірну кореляцію, що підтверджує правомірність використання суб'єктивних оціночних шкал.

Якість життя пацієнтів після ЗЧМТ не відрізнялася від такої у хворих групи порівняння. В обох групах вона була істотно порушеною. Для аналізу причин погіршення якості життя використано кореляційний аналіз, який враховував показники клінічних спостережень і патопсихологічних тестів. При ЗЧМТ зниження якості життя достовірно корелювало з усіма клініко-психологічними показниками ($r = 0,48-0,85$). У пацієнтів без ЗЧМТ достовірних кореляційних зв'язків не виявлено. Очевидно, зниження якості життя у пацієнтів без ЗЧМТ визначається іншими причинами.

Досліджували рівень депресії у пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ, залежно від статі та соціальних чинників. Виявлено, що у жінок депресія в посттравматичний період була більш вираженою: за шкалою Гамільтона у чоловіків – 18 балів, у жінок – 19,2 бала; за шкалою Бека – відповідно 15 і 32,2 бала. У жінок депресія поєднувалася з вищими показниками тривожності порівняно з чоловіками. Найважливішим соціальним чинником, що впливав на виникнення посттравматичної депресії, був соціальний стан пацієнта: розвиток вираженої депресії спричинила самотність, за наявності родини вона не розвивалася або мала легкий ступінь.

Наші спостереження підтверджують дані літератури, які свідчать про те, що депресія, як одне з ускладнень ЗЧМТ, впливає на реабілітацію. Це пов'язано з тим, що пацієнти з депресією не завжди дотримують рекомендацій, спрямованих на профілактику ускладнень. Таким чином, посттравматична депресія є несприятливою прогностичною ознакою і потребує як своєчасної діагностики, так і лікування.

Труднощі діагностики депресії у пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ, можуть бути зумовлені невстановленням контакту з хворим через тяжкість травми, а також вираженими когнітивними порушеннями. До нашого дослідження не включено пацієнтів з грубими мовними, а також з вираженими когнітивними порушеннями. Встановлено, що в таких випадках для діагностики депресії і тривожності можна використати дані патопсихологічного тестування (психометричні шкали Бека, Гамільтона, Спілбергера – Ханіна). При кореляційному аналізі показників об'єктивних і суб'єктивних шкал виявлено високий рівень коефіцієнта кореляції між ними, що свідчить про доцільність використання простих стандартних шкал самооцінки.

Значні труднощі при клінічній діагностиці депресії після ЗЧМТ зумовлюють сумний вираз обличчя через слабкість лицевої мускулатури, насильницький плач при псевдобульбарному ураженні, плач через надмірну емоційність чи фрустрацію, апатія при ураженні правої півкулі, а також деяка агравація симптоматики через рентні установки. Тому лікареві необхідно враховувати такі симптоми, як зниження апетиту і маси тіла, порушений сон з раннім прокиданням, недостатній ефект реабілітаційних заходів, не завжди дотримання рекомендованих профілактичних заходів без об'єктивних причин.

Середній рівень вираженості депресії у пацієнтів із ЗЧМТ не відрізнявся від показника у хворих групи порівняння, що, очевидно, свідчить про превалювання таких чинників, як вік і соціальні фактори, над церебральними.

За нашими спостереженнями, вираженість депресії у пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ, не залежить від локалізації травматичного ураження, його розмірів і вираженості функціонального дефекта в результаті неврологічного дефіциту. Але це стосується депресії в цілому. Якщо відповідний аналіз проводили у хворих з клінічно вираженою, тобто тяжкою, депресією, то її вираженість була достовірно вищою у разі правопівкульної локалізації травматичного ушкодження. У пацієнтів з правопівкульною локалізацією травматичного ураження процес відновлення в гострий період хвороби утруднений. Очевидно, тісний зв'язок правої півкулі мозку з емоційно-мотиваційними функціями і виникнення вторинної органічної депресії при правопівкульній локалізації є найважливішими чинниками, що визначають ступінь реабілітації. Серед психічних чинників, що впливають на вираженість депресії в посттравматичний період, можна виділити відносно високий рівень інтелекту у поєднанні з особистісною тривожністю. Так, відмічено, що навіть при правопівкульній локалізації травматичного ураження на фоні зниження когнітивних функцій депресія не розвивалася, тобто збережений інтелект, за нашими спостереженнями, є однією з умов розвитку посттравматичної депресії в осіб старшого віку.

Депресія після ЗЧМТ, за нашими даними, переважно поєднується з тривогою та страхом залишитися на самоті в помешканні, страхом смерті. Скарги на почуття тривоги супроводжуються серцебиттям, відчуттям нестачі повітря, несистемним запамороченням, епізодичним головним болем, напруженням, неприємними відчуттями в ділянці серця. При експериментальному психологічному дослідженні також виявлено високий рівень кореляції депресії з тривожністю, особливо особистісною. Є підстави вважати, що має місце виникнення посттравматичної депресії у високотривожних особистостей, для яких характерні також коморбідні психосоматичні і вегетативно-судинні порушення.

Відомо, що депресія у жінок розвивається в 2 – 3 рази частіше, ніж у чоловіків. При посттравматичній депресії в осіб старшого віку, коли біологічні (гормональні, нейромедіаторні) відмінності між чоловіками і жінками дещо стираються, депресія превалює у жінок, що може бути пов'язано з впливом факторів особистісної тривожності.

Серед соціальних чинників, з якими може бути пов'язано виникнення депресії після ЗЧМТ, можна виділити два: наявність родини і втрата роботи після перенесеної травми. Останній зумовлює обмеження звичних соціальних контактів, зниження почуття незалежності, впевненості у власних силах, цей фактор був менш значущим.

На основі маніфестації та розвитку симптоматики ПТСР була сформована динамічна модель розвитку хвороби в результаті дії психотравмуючої ситуації: «травмуючий фактор → невротична реакція → ПТСР → невротичний розвиток особистості».

Таким чином, результати дослідження пацієнтів різного віку, які перенесли ЗЧМТ і у яких не було грубих мовних і когнітивних порушень, свідчать про основну роль у формуванні депресії психосоціальних чинників і фактора статі, тоді як органічне ураження головного мозку не є безпосередньою причиною депресії.

Висновки. 1. Маніфестація ПТСР в обстежених відбувалась у вигляді таких варіантів: вторгнення, уникання, гіперактивації. 2. У групі військовослужбовців, у яких, крім ПТСР, в клінічній картині були наслідки черепно-мозкової травми, спостерігали астеничний симптомокомплекс – у 27 (38,1 %); тривожно-фобічний – у 19 (26,7 %); істероформний – у 8 (11,3 %); депресивний – у 17 (23,9 %). 3. Серед хворих біженців із зони АТО: астеничний симптомокомплекс – у 12 (32,4 %), тривожно-фобічний – у 11 (29,7 %); істероформний – у 6 (16,2 %); депресивний – у 8 (21,7 %). 4. При узагальненні результатів клінічного й експериментального дослідження виражена депресія констатована у 23,9 % пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ. Рівень депресії у цих пацієнтів залежить від статі та соціальних чинників. Виявлено, що у жінок депресія в посттравматичний період була більш вираженою: за шкалою Гамільтона у чоловіків – 18 балів, у жінок – 19,2 бала; за шкалою Бека – відповідно 15 і 32,2 бала. 5. На основі маніфестації та розвитку симптоматики ПТСР була сформована динамічна модель розвитку хвороби в результаті дії психотравмуючої ситуації: «травмуючий фактор → невротична реакція → ПТСР → невротичний розвиток особистості».

Список літератури

1. Вельтищев Д. Ю. Острые стрессовые расстройства: факторы прогноза и профилактики затяжного течения // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, Вып. 2. – С. 48–51.
2. Дмитриева Т. Б., Дроздов А. З. Половые и тендерные аспекты стрессоустойчивости: аналитический обзор // Рос. психиатр. журн. – 2010. – № 1 – С. 18–24.
3. Лазебная Е. О. Преодоление психологических последствий воздействия экстремального (травматического) стресса: посттравматическая стрессовая адаптация // Психология адаптации и социальная среда: современные подходы, проблемы, перспективы / Под ред. Л. Г. Дикой, А. Л. Журавлёва. – М.: ИП РАН, 2007. – С. 561–575.
4. Лэнгле А. Травма и смысл. Против утраты человеческого достоинства // С собой и без себя. Практика экзистенциально-аналитической психотерапии: Сб. статей. – М.: Генезис, 2009. – С. 163–187.
5. Матяш М. М. Критерії обмеження життєдіяльності при віддалених наслідках закритої черепно-мозкової травми // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2012. – № 7. – С. 146–152.
6. Малкина-Пых И. Г. Экстремальные ситуации. – М.: Эксмо, 2005. – 960 с.
7. Ромек В. Г., Конторович В. А., Крукович Е. И. Психологическая помощь в кризисных ситуациях. – СПб: Речь, 2005. – 256 с.
8. Тарабрина Н. В. Основные итоги и перспективные направления исследований посттравматического стресса // Психол. журн. – 2003. – Т. 24, № 4. – С. 5–18.
9. Hart J. Jr., Kimbrell T., Fauver P. et al. Cognitive dysfunctions associated with PTSD: evidence from World War II prisoner of war // The J. of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 2008. – Vol. 20. – P. 309–316.
10. Jakupcak M., Conybeare D., Phelps L. et al. Anger, hostility and aggression among Iraq War veterans reporting PTSD and subthreshold PTSD // J. Tram. Stress. – 2007. – N 20. – P. 945–954.
11. Vasterling J. J., Duke L. M., Brailey K. et al. Attention, Learning, and Memory Performances and Intellectual Resources in Vietnam Veterans: PTSD and No Disorder Comparisons // Neuropsychol. – 2002. – Vol. 16, N 1. – P. 5–14.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У УЧАСТНИКОВ АНТИТЕРРОРИСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ – УКРАИНСКИЙ СИНДРОМ

М. Н. Матяш, Л. И. Худенко (Киев)

В статье приведены результаты исследования особенностей посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у участников антитеррористической операции (АТО) и беженцев. Обращено внимание на то, что манифестация ПТСР у обследованных происходила в виде следующих вариантов: вторжения (проникновение), избегания (вытеснение), гиперактивизации. В исследовании принял участие 71 военнослужащий (69 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 22 до 35 лет (средний возраст – 26,2 года), которые перенесли закрытую черепно-мозговую травму (ЗЧМТ) в виде сотрясения мозга, контузии и у них выявлен ПТСР (основная группа),

исследования проведены через 3–6 мес после ЗЧМТ. В группу сравнения включены 37 пациентов (34 женщины и 3 мужчины) в возрасте 27–42 лет (средний возраст – 32,2 года), у которых выявлены ПТСР. В группе военнослужащих, у которых, кроме ПТСР, в клинической картине наблюдали последствия черепно-мозговой травмы: астенический симптомокомплекс отмечен у 27 (38,1 %), тревожно-фобический – у 19 (26,7 %), истероформный – у 8 (11,3 %), депрессивный – у 17 (23,9 %). Среди беженцев из зоны АТО астенический симптомокомплекс – у 12 (32,4 %), тревожно-фобический – у 11 (29,7 %), истероформный – у 6 (16,2 %), депрессивный – у 8 (21,7 %).

Ключевые слова: украинский синдром, посттравматическое стрессовое расстройство, черепно-мозговая травма.

FEATURES OF PTSD IN THE PARTICIPANTS OF THE ANTI-TERRORIST OPERATION – UKRAINIAN SYNDROME

M. N. Matyash, L. I. Khudenko (Kiev, Ukraine)

Kiev Medical University of UAFM

The article gives information about the results of research of characteristics of post traumatic stress disorder (PTSD) in the participants of the anti-terrorist operation (ATO), and refugees. Drawn attention to the fact that the demonstration took place in the study of PTSD patients, in the form of the following options: invasion (penetration); avoiding (displacement); hyperactivation. In the study took part 71 serviceman (69 men and 2 women) aged from 22 to 35 years (average age 26,2 years) that have closed traumatic brain injury, in the form of a brain concussions, contusions and suffered on PTSD (main group), studies conducted in 3–6 months after received closed traumatic brain injury. In the group of comparison included 37 patients (34 women and 3 men) aged 27–42 years (average age 32,2 years) that have had PTSD. In a group that included military personnel, in which in addition to PTSD, the clinical picture had existing consequences of craniocerebral injury observed in asthenic symptom complex – 27 patients (38,1 %); the anxious-phobic-in 19 patients (26,7 %); hysterical – in 8 patients (11,3 %); a depressive – in 17 patients (23,9 %). In a group of patients and refugees from the ATO was: asthenic symptom complex – in 12 patients (32,4 %), the anxious-phobic – in 11 patients (29,7 %), hysterical – in 6 patients (16,2 %), a depressive – in 8 patients (21,7 %)

Key words: ukrainian syndrome, post traumatic stress disorder, the cranial-cerebral injury.

КОНГРЕСИ, З'ЇЗДИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

УДК 061.5(102):67–82–53

Надійшла 12.11.2014

*В. О. МАЛАНЧУК, О. С. ВОЛОВАР, Ю. В. ЧЕПУРНИЙ,
Н. М. ТИМОЩЕНКО, О. І. ЖУКОВЦЕВА (Київ)*

XXII КОНГРЕС ЕАСМФС-ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ ЧЕРЕПНО-ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВИХ ХІРУРГІВ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <mioche@ukr.net>

У Празі (Чеська республіка) з 22 по 26 вересня 2014 р. відбувся черговий конгрес Європейської асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (ЕАСМФС), у роботі якого взяли участь понад 2000 делегатів більш ніж з 50 країн світу. Серед учасників цього наукового форуму були й представники України, зокрема делегація НМУ ім. О. О. Богомольця на чолі із завідувачем кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, президентом Української асоціації



черепно-щелепно-лицевих хірургів, член-кореспондентом НАМНУ, професором В. О. Маланчуком (рис. 1), Вінницького НМУ ім. М. І. Пирогова на чолі з професором С. М. Шуваловим. Одеських щелепно-лицевих хірургів на конгресі представляв канд. мед. наук Д. І. Зубок, завідувач щелепно-лицевого відділення НДІ стоматології.

Вибір Праги для проведення конгресу ЕАСМФС 2014 був не випадковим, оскільки Чеська республіка, зокрема її столиця, мають славні традиції щелепно-лицевої хірургії. Чеська земля дала всесвітньо відомого пластичного щелепно-лицевого хірурга Франтішека Буріана (František Burian) та піонера ортогнатичної хірургії Йозефа Кюфнера (Josef Kufner). Разом з тим на конгресі у Празі підсумовано роки поступу ЕАСМФС на схід Європи (Дубровнік, Хорватія, 2012; Прага, Чеська республіка, 2014), остаточного інтегрування національних асоціацій країн цього регіону в європейську асоціацію. Наступні подібні форуми заплановані в країнах, представники яких були серед засновників асоціації в 1970 р.: в 2016 р. – в Лондоні (Великобританія), у 2018 р. – в Мюнхені (Німеччина) та у 2020 р. – у Парижі (Франція).

Під час роботи конгресу відбулась нарада очільників національних асоціацій черепно-щелепно-лицевих хірургів країн Європи, на якій було заслухано звіт діючого президента ЕАСМФС Данієля Грушака (Чеська республіка) та відповідальних секретарів асоціації з різних напрямів. Нині момент асоціація об'єднує фахівців Європи та співпрацює з Міжнародною асоціацією, а також з фаховими об'єднаннями оториноларингологів, пластичних хірургів, оральних хірургів Європи. Організуються навчальні курси для молодих спеціалістів, майстер-класи для діючих лікарів. За звітний період фінансовий секретар Йоахім Обвегезер (Швейцарія) повідомив про прибуток асоціації в розмірі близько 1,5 млн євро, які витрачено на організацію конгресу, регулярне видання журналу асоціації, гранти та премії молодим лікарям, які навчаються під егідою асоціації. Прибуток отримано в основному від надходження членських внесків і спонсорських коштів. За останні два роки значно збільшилася кількість статей, надрукованих у журналі асоціації, та розширилася географія наукових праць не лише з Європи, а й країн інших частин світу. Після завершення відбулися вибори президента ЕАСМФС на 2018–2020 рр., на яких обрано професора Жан-Поль Менінго (Jean-Paul Meningaud), а місто – Париж.

Щодо наукової складової конгресу, то традиційно основними тематиками наукових сесій були: реконструктивно-відновна хірургія щелепно-лицевої ді-



Рис. 1. Делегація кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ ім. О. О. Богомольця (зліва направо: О. І. Жуковцева, Н. М. Тимошенко, О. С. Воловар, В. О. Маланчук, Ю. В. Чепурний)

лянки, лікування та реабілітація пацієнтів з онкологічними захворюваннями голови та шиї, ортогнатична хірургія, тканинна інженерія й клітинна терапія, травматологія кісток лицевого черепа, хірургія скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС), лікування вад розвитку щелепно-лищевої ділянки.

Що стосується сучасного стану реконструктивно-відновної хірургії, то слід зазначити, що більшість доповідей була присвячена різним методикам операцій з використанням мікрохірургічної техніки. Роль вільної пересадки складних шкірно-м'язових клаптів, кісткових фрагментів з відновленням кровопостачання за допомогою мікросудинних анастомозів останніми роками значно підвищилась. Цей напрям фактично став золотим стандартом в хірургії усунення дефектів щелепно-лищевої ділянки. Серед основних досягнень останніх років слід відмітити розробки методів використання шкірно-м'язових клаптів з живленням перфорантними судинами для усунення дефектів м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки (рис. 2).

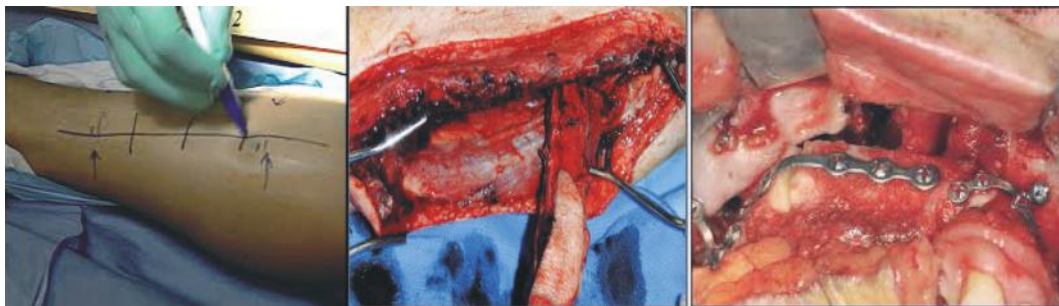


Рис. 2. Реконструкція нижньої щелепи васкуляризованим кістковим автотрансплантатом з малої гомілкової кістки

Саме мікрохірургія щелепно-лищевої ділянки набуває все більшого значення в реабілітації хворих з онкологічними захворюваннями. Взагалі останні тенденції в онкології голови та шиї полягають у комплексному підході, що включає не тільки елімінацію неопластичного процесу, а й всесторонню реабілітацію пацієнтів, зокрема усунення післяопераційних дефектів, відновлення втрачених функцій хірургічними та ортопедичними засобами. Велику увагу в доповідях приділяють питанням відновлення жувальної функції протезами з опорою на внутрішньокісткові імплантати. При цьому підкреслено необхідність загального соматичного відновлення пацієнтів перед проведенням імплантації.

Одна з наукових секцій конгресу була присвячена хірургічному лікуванню пухлин, розташованих у тяжкодоступних відділах щелепно-лищевої ділянки, зокрема поблизу основи черепа. Звернено увагу на труднощі хірургічного лікування пухлин, необхідність використання різних варіантів хірургічних доступів із залученням оториноларингологів та нейрохірургів, поєднання інтра- та екстракраніальних підходів для радикального видалення новоутворень (рис. 3). Таким чином, існують два організаційно-методологічні шляхи розвитку краніо-фаціальної онкології залежно від принципів побудови системи охорони здоров'я в кожній окремо взятій країні. Командний підхід ґрунтується на спільній роботі щелепно-лищевого хірурга, отоларинголога, нейрохірурга на етапі видалення пухлини з поєднанням зусиль одного з них (залежно від ділянки основного розташування новоутворення) та мікрохірурга на етапі усунення післяопераційного дефекту. Другий шлях полягає в підготовці незначної кількості високоспеціалізованих фахівців з черепно-лищевої хірургії, які мають як стоматологічну, так і загально-медичну підготовку та надають зазначений вище рівень допомоги.

В Україні в черепно-лищевої хірургії разом працюють нейрохірурги, оториноларингологи та щелепно-лищевої хірурги.

Щодо травми кісток лицевого скелета, то прослідковується тенденція до глибшого осмислення та аналізу накопиченого останніми роками хірургічного досвіду,

що проявляється в узагальненні та обґрунтуванні існуючих методів лікування з позицій фундаментальних біологічних законів. Основну увагу приділяють плануванню, комп'ютерному моделюванню та біомеханіці лікувальних заходів щодо ставлення до постраждалих з переломами кісток лицевого черепа, застосовуваному нашою кафедрою протягом майже 40 років.

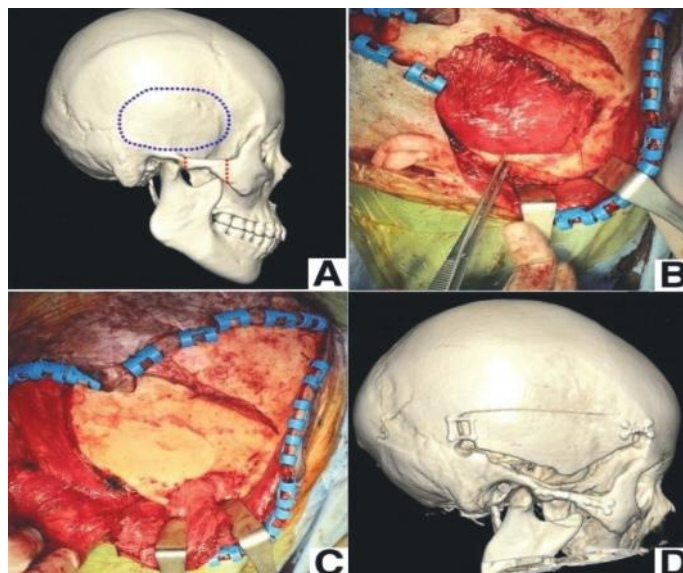


Рис. 3. Варіанти доступів при хірургічному лікуванні пухлин черепно-лицевої ділянки: А – схематичне зображення скроневого доступу; В, С – оголено скроневий м'яз та накладено гемостатичні затискачі; D – комп'ютерне моделювання в післяопераційному періоді

Традиційно одна із секцій була присвячена хірургії СНЩС, на якій представлено різні доповіді: від фізіології та функції СНЩС, суглобового диска до артроскопичних, відкритих методів оперативного втручання на СНЩС, дискектомій і методик репозиції суглобового диска (рис. 4).

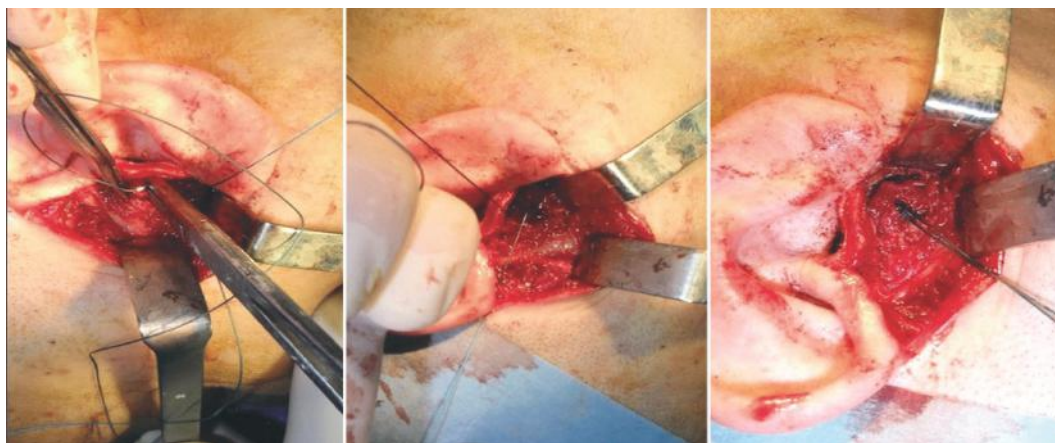


Рис. 4. Фото відкритого хірургічного методу на скронево-нижньощелепному суглобі, методика заміни диска

Слід відмітити, що велику зацікавленість щелепно-лицевих хірургів Європи викликає застосування стромальних стовбурових клітин у лікуванні широкого спектра патологій щелепно-лицевої ділянки. Доповіді були присвячені експериментальним результатам отримання та застосування стовбурових клітин з пульпи

зубів, жирової клітковини. Цей напрям досліджень у біоінженерії вже переходить від стану перспективного науково-експериментального до прикладного лікувально-профілактичного, спрямованого на стимулювання та активізацію репаративних процесів.

Окрема наукова сесія конгресу була присвячена результатам алотрансплантації частин обличчя. Фахівці з усього світу обговорювали технічні особливості та результати трансплантації обличчя. Але основну увагу звертали на біологічні аспекти цього лікування, зокрема реакцію трансплантата на тканини реципієнта та відповідь організму на пересажені біологічні тканини. На конгресі повідомлено про 31 реконструктивну операцію з трансплантації обличчя (рис. 5).



Рис. 5. Схема трансплантації обличчя

Звичайно велику увагу учасників конгресу було приділено проблемам комп'ютерної візуалізації широкого спектра патології щелепно-лицевої ділянки, планування хірургічного лікування, індивідуального виготовлення імплантатів для контурної пластики та реконструкції частин обличчя, фіксаторів для остеосинтезу за технологіями CAD/CAM. Загальновизнаною є практика моделювання хірургічного лікування з аналізом біомеханічних взаємодій та естетичного результату.

Продемонстровано відкриту та закриту техніки ринопластики з використанням власної хрящової тканини (з тканин перегородки носа, вушної раковини чи тканин ребра) та синтетичних імплантатів (рис. 6). Окрема секція присвячена реконструкції м'якотканинних дефектів зовнішнього носа в результаті травм, пухлин чи укушених ран, шляхом пластики різними клаптями (парамедіальні лобні, супратрохлеарні, назолабіальні, острівкові клапті на судинній ніжці тощо).



Рис. 6. Хірургічні техніки ринопластики

На XXII конгресі Європейської асоціації черепно-щелепно-лицевої хірургії підсумовано останні досягнення в щелепно-лицевій хірургії попередніх років, окреслено подальші напрями її розвитку. Вітчизняні фахівці мали можливість спілкуватися з провідними щелепно-лицевими хірургами Європи та світу, зіставляти результати лікування пацієнтів щелепно-лицевого профілю, підходи до організації щелепно-лицевої хірургії та підготовки хірургів із загальноєвропейською практикою. Для молодих лікарів конгрес став важливим досвідом спілкування із закордонними колегами, дав можливість сформулювати нові горизонти в спеціальності, розширити свої теоретичні знання, а головне поглибити мотивацію вдосконалення, постійної праці та продовжувати утримувати високий рівень вітчизняної щелепно-лицевої хірургії (рис. 7).



Рис. 7. Делегати України на XXII конгресі Європейської асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів

Висновки. 1. Черепно-щелепно-лицеві хірурги світу постійно розвивають фахові здібності, розширюють співпрацю між фахівцями різних спеціальностей. 2. Збільшується обсяг об'єктивних методів обстеження хворих із застосуванням 3D-комп'ютерного моделювання, використання навігаційних методів у хірургії черепно-щелепно-лицевої ділянки. 3. Підвищуються складність і обсяг операцій з покращанням результатів лікування хворих із складною патологією, в тому числі суміжних ділянок. 4. Потребує удосконалення підготовка молодих спеціалістів з черепно-щелепно-лицевої хірургії. 5. Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ ім. О. О. Богомольця, Українська асоціація черепно-щелепно-лицевих хірургів намагаються слідкувати за сучасними напрямками розвитку спеціальності у світі, наша програма для студентів, національний навчальний посібник кафедри відповідають сучасному напрямку розвитку спеціальності. 6. Сучасний стан розвитку черепно-лицевих хірургів у світі та Україні зумовлений необхідністю якнайшвидшого введення до переліку лікарських спеціальностей МОЗ України фаху щелепно-лицева хірургія і створення відповідного центру як клінічної бази кафедри НМУ ім. О. О. Богомольця та Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів.

ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ

Кардіологія, ревматологія

- Агаєв М. М.* (Баку; Азербайджан). Клинические перспективы комплексного применения чрескожного коронарного вмешательства и медикаментозной реваскуляризации при остром коронарном синдроме, 9–10, 46.
- Бабляк О. Д., Ялинська Т. А., Куркевич А. К., Максименко А. В., Руденко Н. М., Ємець І. М.* (Київ). Атрезія легеневої артерії з дефектом міжшлуночною перегородки та великими аортолегеневими колатеральними артеріями: діагностика і лікування, 5–6, 94.
- Власенко М. А., Родіонова Ю. В., Лопін Д. О.* (Харків). Оцінка впливу дисинхронії серця на якість життя хворих з хронічною серцевою недостатністю, поєднаною з цукровим діабетом типу 2, 7–8, 46.
- Гоженко А. І., Котюжинська С. Г., Ковалевська Л. А.* (Одеса). Предиктори атеросклерозу: нові досягнення, 12, 18.
- Дорошенко А. М.* (Київ). Вплив наночастинок заліза на діяльність серця та стан гемодинаміки кролів при внутрішньовенному введенні в гострому експерименті, 5–6, 139.
- Доценко Н. Я., Боев С. С., Шехунова І. А., Дедова В. О.* (Запорозжє). Параллельная фармакологическая коррекция дисфункции миокарда, когнитивных и психопатологических нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью, 1–2, 27.
- Жаркова А. В., Орловський В. Ф.* (Суми). Гіпергомоцистеїнемія і серцево-судинний ризик при коморбідному перебігу ішемічної хвороби серця і кислото залежних захворювань, 1–2, 35.
- Завальська Т. В.* (Київ). Вплив антиагрегантної терапії на клітинний та гуморальний імунітет у хворих на прогресуючу стенокардію, 9–10, 43.
- Завальська Т. В.* (Київ). Жирнокислотний спектр мембран лімфоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця, 7–8, 34.
- Казимирко В. К., Кутовой В. В., Іваницька Л. Н., Дубкова А. Г., Силантьєва Т. С.* (Київ). Иммуная активизация и воспаление при хронической сердечной недостаточности, 3–4, 10.
- Казимирко В. К., Кутовой В. В., Бобык В. И., Козак И. А., Іваницька Л. Н., Дубкова А. Г., Силантьєва Т. С.* (Київ). Функция шаперонов Hsp60 и Hsp90 и их роль в развитии кардиальной патологии, 9–10, 19.
- Капустник В. А., Сухонос Н. К.* (Харьков). Баланс эйкозаноидов у больных вибрационной болезнью в сочетании с гипертонической болезнью, 9–10, 61.
- Кондрашова В. Г., Шейко Л. П., Кондрашова Н. С.* (Київ). Системне залучення сполучної тканини у дітей з різною локалізацією ізольованих аномальних хорд лівого шлуночка, 3–4, 15.
- Кувікова І. П., Шевчук С. В.* (Київ). Рівень ендотеліну-1 у хворих на антифосфоліпідний синдром: зв'язок з перебігом захворювання, дисфункцією ендотелію та атеросклерозом, 12, 26.
- Кучмак О. Б., Климиук С. І., Романюк Л. Б., Покришко О. В.* (Тернопіль). Пробиотикотерапія хворих на ревматоїдний артрит, 12, 63.
- Лизогуб В. Г., Соболев В. О., Мошковська Ю. О., Бондарчук О. М.* (Київ). Вплив агоністів дофамінових рецепторів на клініко-гемодинамічні та нейрогуморальні показники у хворих з артеріальною гіпертензією із супутнім ожирінням, 5–6, 67.
- Настіна О. М.* (Київ). Зміни глобальної і локальної скоротливості міокарда в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС із стабільною стенокардією, 9–10, 34.
- Прискока А. О.* (Київ). Вплив колоїдного розчину наночастинок срібла на показники кардіо- та гемодинаміки у кролів, 5–6, 146.
- Расин М. С.* (Полтава). Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, в патогенезе и лечении атеросклероза (достижения, парадоксы и перспективы), 5–6, 26.
- Скрипник І. М., Дубровінська Т. В.* (Полтава). Оптимізація тривалого лікування розувастатином хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, 5–6, 113.
- Сміянов В. А., Тарасенко С. В., Сміянова О. І., Ващенко І. О.* (Суми). Моніторингування рівня поінформованості диспансерних хворих з артеріальною гіпертензією, 1–2, 78.
- Спаська Г. О.* (Київ). Зміни гемодинаміки, структури та функціонального стану серця у хворих з реактивним артритом, 5–6, 73.
- Юзвизица О. В.* (Хмельницький). Зміни показників структурного ремоделювання сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з кальцинозом клапанів серця під впливом лікування, 9–10, 56.
- Янина Т. Ю.* (Симферополь). Влияние санаторно-курортного лечения на функцию эндотелия у детей с первичной артериальной гипертензией, 1–2, 40.

Гастроентерологія

- Бабінець Л. С., Галабіцька І. М. Боцюк., Н. Є., Рябокони С. С. (Тернопіль). Патогенетичне обґрунтування трофологічних впливів комплексної терапії хронічного панкреатиту, *11*, 128.
- Бабінець Л. С., Дроняк Ю. В., Пляшко К. О., Бабінець А. І. (Тернопіль). Ефективність етіологічної корекції супутнього аскаридозу в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту, *11*, 116.
- Бабінець Л. С., Назарчук Н. В., Кицай К. Ю. (Тернопіль). Структурний стан підшлункової залози та параметри копрограми в оцінці хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії, *11*, 82.
- Бабінець Л. С., Семенова І. В., Боровик І. О. (Тернопіль). Остеодефіцит при хронічному панкреатиті: шляхи корекції, *11*, 134.
- Барабанчик О. В., Свінцицький А. С., Козак Н. П. (Київ). Корекція порушень реологічних властивостей жовчі у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з гіперурикемією, *11*, 49.
- Белюсова О. Ю., Павленко Н. В., Солодовниченко І. Г., Бабаджанян Е. Н., Волошина Л. Г. (Харків). Сочетанная патология верхних отделов пищеварительного канала у детей: современные тенденции, *11*, 85.
- Бичков М. А. (Львів). Особливості вмісту кальцію у шлунковому соку у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, *11*, 142.
- Гавриш І. М., Глушко Л. В. (Івано-Франківськ). Новий підхід до лікування цирозу печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника, *9–10*, 70.
- Горленко О. М., Дубініна У. Г. (Ужгород). Стан ланок гомеостазу у дітей з кишковою колькою, *11*, 53.
- Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., Яновская А. А. (Харьков). Желудочно-кишечные и метаболические нарушения при муковисцидозе, *11*, 149.
- Гречанина Ю. Б. (Харьков). Синдром митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии, *11*, 146.
- Гречанина Ю. Б., Гречанина Е. Я., Белецкая С. В. (Харьков). Поражение пищеварительного канала при аутизме, *11*, 89.
- Гречанина О. Я., Гречанина Ю. Б., Гусар В. А., Молодан Л. В. (Харків). Ураження травної системи як прояв плейотропної дії генів при митохондріальній дисфункції, *11*, 29.
- Дорофеев А. Э., Руденко Н. Н., Агибалов А. Н., Куглер Т. Е., Сибилев А. В., Томаш О. В. (Донецк). Инфекция *Helicobacter pylori* у больных с функциональной диспепсией и эффективность её эрадикации в Донецком регионе, *11*, 119.
- Дорофеев А. Э., Швец О. В. (Донецк, Киев). Эпидемиология и факторы риска воспалительных заболеваний кишечника, *11*, 22.
- Дудар Л. В., Гончаренко Л. І., Овдій М. О. (Київ). Структура і функція серця залежно від маси тіла у чоловіків працездатного віку, *1–2*, 88.
- Зайцев І. А., Потій В. В., Заплотная А. А., Демкович О. О. (Донецк). Естественное течение вирусного гепатита С в Донецкой области, *11*, 122.
- Зак М. Ю. (Днепропетровск). Роль хронического гастрита в анамнезе при приёме НПВС у больных с остеоартрозом, *11*, 93.
- Захарчук У. М., Бабінець Л. С., Криськів О. І. (Тернопіль). Параметри оцінки якості життя хворих на хронічний панкреатит та супутній цукровий діабет в амбулаторній практиці, *11*, 131.
- Звягінцева Т. Д., Глущенко С. В. (Харків). Гіпергомоцистеїнемія – предиктор запальних змін печінки, *11*, 154.
- Іоффе О. Ю., Стеценко О. П., Цюра Ю. П., Кривопустов М. С., Тарасюк Т. В., Тихонов О. А. (Київ). Оцінка післяопераційного больового синдрому при однопортової лапароскопічній трансумбілікальній холецистектомії порівняно з традиційною лапароскопічною холецистектомією, *9–10*, 108.
- Клименко В. А., Карпушенко Ю. В. (Харків). Харчова сенсibiлізація як фактор формування функціональних захворювань травної системи у дітей, *11*, 68.
- Кондратюк Л. О., Безродна О. В., Кулеш О. В. (Київ). Вплив кріоглобулінемічного синдрому та інсулінорезистентності на прогресування цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит С, *1–2*, 91.
- Корендович І. В., Свінцицький А. С., Ревенок К. М., Малярів С. О. (Київ). Психофармакологічний підхід з використанням селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну в терапії функціональної диспепсії, *11*, 58.
- Мартынюк А. А., Губская Е. Ю. (Киев). Современные перспективы диагностики и лечения пищевой непереносимости, *11*, 64.
- Медвідь І. І., Бабінець Л. С., Герасимець І. І. (Тернопіль). Ефективність аплікаторів Ляпко у лікуванні хворих з коморбідністю гіпертонічної хвороби та хронічного панкреатиту на основі показників варіабельності серцевого ритму, *11*, 102.
- Михальчишин Г. П., Боднар П. М., Кобиляк Н. М. (Київ). Кореляційні взаємозв'язки адипонектину у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від рівня трансаміназ, *5–6*, 130.
- Мойсеєнко В. О., Манжальї Е. Г., Солонович О. С., Никула Т. Д. (Київ). Особливості патогенезу, діагностики та лікування печінкової енцефалопатії на фоні цирозу печінки, *11*, 39.

- Омельчук С. Т., Алексійчук В. Д., Сокурєнко Л. М.* (Київ). Біохімічні показники крові та морфофункціональний стан печінки експериментальних щурів, які зазнали дії наночастинок сульфиду свинцю у різні терміни дослідження, 3–4, 114.
- Павленко Н. В., Волошин К. В.* (Харьков). Оценка микроскопического состояния слизистой оболочки желудка при функциональной диспепсии у детей, 11, 72.
- Плехова Е. И., Кашкалда Д. А., Волкова Ю. В., Турчина С. И., Косовцова А. В., Костенко Т. П.* (Харьков). Дисбаланс микроэлементов и витаминов у подростков с диффузным нетоксическим зобом и сопутствующей дискинезией желчевыводящих путей, 11, 138.
- Плігівка В. М.* (Харків). Рациональна терапія хворих на гіпертонічну хворобу та абдомінальне ожиріння при супутньому субклінічному гіпотиреозі, 11, 97.
- Привалов М. А., Сизенко А. К.* (Київ). Трансплантация фекальной микробиоты в лечении воспалительных заболеваний кишечника, 11, 15.
- П'ятикоп Г. І., Кравець О. В., Москаленко Р. А., Братушка В. О.* (Суми). Досвід діагностики та лікування хвороби Делафуа, 7–8, 85.
- Роттер М. М.* (Київ). Зв'язок між харчовою непереносимістю та масою тіла: нові перспективи в лікуванні ожиріння, 1–2, 87.
- Скрипник І. М., Дубровінська Т. В.* (Полтава). Негативні наслідки припинення статинотерапії у хворих, які перенесли гостру коронарну подію, із супутнім неалкогольним стеатогепатитом, 11, 106.
- Сміян О. І., Романова Т. О., Васишин Х. І., Бінда Т. П., Попов В. С., Васильєва О. Г., Липовська В. В.* (Суми). Клінічні особливості та характер перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої із залізодефіцитною анемією, у дітей переддошкільного віку, 1–2, 98.
- Степанов Ю. М., Шендрік Л. М.* (Днепропетровск). Опыт применения Вазоната® в лечении больных хроническим токсическим гепатитом, 5–6, 121.
- Ткач С. М., Балабанцева Г. П., Левченко А. Р.* (Київ, Сімферополь). Сучасні підходи до ведення хворих з НПЗП-індукованими ураженнями тонкої кишки, 5–6, 38.
- Христин Т. Н.* (Черновці). Персистенция хронической воспалительной реакции, её роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы, 11, 3.
- Чернявський В. В.* (Київ). Современные аспекты клинического применения ¹³C-дыхательных тестов при заболеваниях поджелудочной железы, 11, 76.
- Чернявський В. В.* (Київ). Клінічне застосування ¹³C дихальних тестів при захворюваннях езофагогастродуоденальної зони, 3–4, 72.
- Чурпій І. К.* (Івано-Франківськ). Структура післяопераційних ускладнень у хворих з перитонітом, 5–6, 105.
- Шутова Е. В.* (Харьков). Клинико-параклинические особенности гепатобилиарной системы у детей с желчнокаменной болезнью, 11, 111.

Пульмонологія

- Авраменко И. В.* (Днепропетровск). Особенности нарушения функции внешнего дыхания у больных тяжёлой негоспитальной пневмонией, 3–4, 66.
- Андреева О. Г., Бегоулев О. Є.* (Київ). Метаболічні наслідки доклінічних порушень глікемії у хворих на туберкульоз легень, 5–6, 78.
- Бичкова С. А., Бичкова Н. Г.* (Київ). Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з метаболічним синдромом, 7–8, 54.
- Гарбузюк В. В., Польова С. П., Корандо Н. В.* (Вінниця). Порушення репродуктивної функції у жінок, хворих на туберкульоз легень, 7–8, 73.
- Герич П. Р., Яцишин Р. І.* (Івано-Франківськ). Лікування та профілактика поєднаної кардіореспіраторної патології при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень (новий підхід), 7–8, 38.
- Дужий І. Д., Голубничий С. О., Голубнича В. М., Пустовий І. А.* (Суми). Складнощі інтерпретації спонтанного пневмотораксу при гістіоцитозі Х, 9–10, 135.
- Іванова Л. А., Микалюк Л. В., Григола О. Г.* (Чернівці). Неспецифічна гіперсприйнятливність бронхів та поліморфізм генів біотрансформації ксенобіотиків *gstt1* та *gstm1* при нейтрофільному фенотипі бронхіальної астми у дітей, 1–2, 50.
- Гльницький Р. І.* (Київ). Імунологічна реактивність та корекція її порушень біологічними препаратами у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень, 7–8, 22.
- Колоскова О. К., Белашова О. В.* (Чернівці). Діагностична цінність показників метаболічної та фагоцитарної активності сегментоядерних гранулоцитів крові у верифікації atopічного фенотипу бронхіальної астми у дітей, 7–8, 60.
- Литвинець Л. Я.* (Івано-Франківськ). Роль вегетативної дизрегуляції у формуванні бронхіальної астми у дітей, 9–10, 76.
- Литвинець Л. Я.* (Івано-Франківськ). Цитогенетичні маркери перебігу бронхіальної астми у дітей, 7–8, 51.
- Логвінова О. Л., Сенаторова Г. С.* (Харків). Предиктори формування «нової» форми бронхолегеневої дисплазії на пренатальному етапі, 9–10, 113.

- Ляховська Н. В., Куценко Н. Л., Микитюк М. В., Кайдашев І. П. (Полтава). Клініко-анамнестичні особливості atopічної бронхіальної астми та їх зв'язок з показниками т-регуляторних клітин і загального імуноглобуліну Е, 3–4, 26.
- Марусик У. І. (Чернівці). Показники імунного та atopічного статусу школярів, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням астма-фенотипів, 7–8, 10.
- Ортеменка Є. П. (Чернівці). Клінічна оцінка ефективності теофілінів тривалої дії в комплексній базисній терапії при еозинофільному фенотипі бронхіальної астми у школярів, 9–10, 118.
- Петренко В. І., Андреева О. Г., Приступок О. М., Потайчук В. І. (Київ). Особливості вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень з доклінічним порушенням глікемії, 7–8, 69.
- Потейко П. І., Ляшенко А. А., Лебедь Л. В., Дьмова М. А., Крутько В. С., Филиппенко М. Л., Кашуба Д. А. (Харьков). Аналіз мутації в 531 кодоне гена *groB*, асоційованої з виникненням стійкості к рифампіцину на виборке мікобактерій туберкульоза, виділених у больних, 7–8, 65.
- Сем'янків А. М. (Київ). Оцінка показників газообміну у хворих на позагоспітальну пневмонію, які перебувають на неінвазивній вентиляції легень, 7–8, 80.

Гематологія

- Андреева С. В., Дроздова В. Д. (Київ). Дополнительные аномалии хромосом в динамике целевой терапии хронического миелоидного лейкоза у детей и подростков, 1–2, 55.
- Бабешко В. Г., Бруслова К. М., Володіна Т. Т., Цветкова Н. М., Ляшенко Л. О., Пушкарьова Т. І., Волошко В. І., Черниш Т. О., Трихліб І. В. (Київ). Визначення взаємозв'язку між амінокислотним складом сечі та щільністю кісткової тканини у дітей з гострою лейкемією для формування групи ризику з онкогематологічної патології, 12, 34.
- Горяїнова Н. В. (Київ). Клінічне значення генетичних мутацій при гострій мієлоїдній лейкемії, 12, 10.
- Казмирчук В. Е., Царик В. В., Мальцев Д. В., Ищенко М. И. (Київ). Саркоидоз – гранулематоз: современный взгляд на этиологию и патогенез с описанием клинических случаев, 1–2, 3.
- Крячок І. А., Алексик О. М. (Київ). Імуногістохімічні фактори перебігу дрібноклітинної неходжкінської лімфоми та вибір лікування з урахуванням їх рівня, 12, 40.
- Курочкін М. Ю., Давидова А. Г., Чемерис Ю. О. (Запоріжжя). Гемодинаміка, транспорт кисню та оцінка періопераційної інтенсивної терапії у новонароджених хірургічного профілю, 1–2, 45.
- Хоменко В. І., Бичков В. В., Базика Д. А. (Київ). Стан розвитку трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у Європі та світі, 7–8, 117.
- Шатинська Т. В. (Івано-Франківськ). Діагностичні маркери антрациклінової кардіоміопатії у дітей з гострою лейкемією, 3–4, 20.

Урологія, нефрологія

- Данилов Ю. В., Мотков К. В., Шевченко Т. І. (Донецьк). Методи математичного моделювання у вирішенні проблеми морфологічної верифікації впливу чорнобильського чинника на передміхурову залозу у шахтарів Донбасу – ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, 7–8, 28.
- Данилов Ю. В., Мотков К. В., Шевченко Т. І. (Донецьк). Методи математичного моделювання у вирішенні проблеми морфологічної верифікації впливу чорнобильського чинника на яєчка шахтарів Донбасу, ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, 1–2, 20.
- Дряньська В. Є., Дранік Г. М., Степанова Н. М., Лебідь Л. О., Кругліков В. Т., Дряньська В. В., Лавренчук О. В., Калініна Н. А., Гайсенюк Ф. З. (Київ). Позитивні ефекти сучасної імунокорекції за аналізом цитокінової ланки і slp1 у хворих на пієлонефрит, 12, 45.
- Колесник М. О., Степанова Н. М., Король Л. В., Романенко О. А., Мигаль Л. Я. (Київ). Прогнозування розвитку рецидивуючого перебігу пієлонефриту за індексом оксидативного стресу, 9–10, 81.
- Мойсеєнко В. О., Альянова Т. С. (Київ). Гастроентерологічні розлади у хворих з ураженням нирок, 11, 10.
- Мормоль І. А. (Полтава). Фармакогенетичні аспекти використання кандесартану у лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на хронічний пієлонефрит, 3–4, 119.
- Степушкін С. П., Чебанов К. О., Чайковський В. П., Соколенко Р. В., Новиков С. П., Новиков В. О. (Днепропетровск). Лапароскопія верхніх мочевыводящих путей, 3–4, 88.

Неврологія, психіатрія

- Бачинська Н. Ю., Рожелюк І. Ф. (Київ). Застосування препарату Проноран® у осіб похилого віку при синдромі помірних когнітивних порушень, 7–8, 98.
- Волобуєв В. В. (Донецьк). Клиническое обоснование медико-психологической помощи пострадавшим вследствие техногенных аварий и катастроф с превалированием тревожной и депрессивной симптоматики непсихотического регистра, 3–4, 3.

- Иващенко С. Н.* (Киев). Изменение показателей самочувствия и эмоционального состояния школьников, 5–6, 156.
- Левада О. А., Трайлин А. В., Квитка А. Л., Столбинская О. В.* (Запорожье). Параметры потенциала Р300 на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции в пожилом и старческом возрасте, 1–2, 60.
- Мальцев Д. В.* (Киев). Нерешённые проблемы и перспективы исследований рассеянного склероза: вирусологические, иммунологические и терапевтические аспекты, 5–6, 3.
- Мар'єнко Л. Б.* (Львів). Вплив коморбідного болю голови у хворих на епілепсію на клінічний патоморфоз захворювання, 3–4, 83.
- Матяш М. М., Худенко Л. І.* (Київ). Особливості посттравматичного стресового розладу у учасників антитерористичної операції – український синдром, 12, 105.
- Матяш М. М., Худенко Л. І.* (Київ). Особливості психотерапевтичного супроводу хворих з травматичною енцефалопатією, 1–2, 125.
- Осьмак Е. Д., Асанов Э. О.* (Киев). Вегетативная регуляция при психоэмоциональном стрессе в условиях гипоксии у людей пожилого возраста с физиологическим и ускоренным старением: влияние гипоксических тренировок, 5–6, 100.
- Соловійова М.* (Київ). Результати клініко-психопатологічного та психодіагностичного дослідження співробітників фінансово-кредитних установ з невротичними розладами, 12, 57.
- Терещина И. Ф., Кутько И. И., Рачкаускас Г. С.* (Луганск). Влияние Реамберина® и Циклоферона® на концентрацию «средних молекул» в сыворотке крови больных с рекуррентными депрессивными расстройствами при амбулаторном наблюдении, 7–8, 93.
- Удовіка Н. О., Романенко І. Ю., Леонов О. О.* (Луганськ). Ефективність медичної реабілітації жінок репродуктивного віку із синдромом підвищеної стомленості, 3–4, 78.
- Хашук А., Бур'янов О., Ненько А., Лахша А.* (Київ, Євпаторія). Система відновлювального лікування хворих з наслідками ускладненої травми хребта та трофічними порушеннями в умовах спеціалізованого неврологічного центру, 1–2, 117.
- Чернишов О. В.* (Миколаїв). Клініко-патогенетична коморбідність соматоформних розладів та залежної поведінки у підлітковому віці, 3–4, 44.
- Шиндер В. В.* (Полтава). Особливості психосексуального розвитку подружніх пар у разі епілепсії у чоловіка в аспекті формування у них сексуальної дисгармонії, 1–2, 129.

Імунологія

- Казмирчук В. Є., Царик В. В., Сидоренко О. І., Солонько І. І., Дюсєєва В. В., Войтюк Т. В.* (Київ). Частота дефіциту імуноглобуліну Е серед хворих з імунозалежною патологією, 7–8, 3.
- Писарев А. О., Жданович О. І., Аношина Т. М., Коломійченко Т. В.* (Київ). Ефективність імунопрофілактики внутрішньоутробного інфікування при герпесвірусній інфекції у жінок, 5–6, 108.
- Сакевич В. Д., Куценко Н. Л., Микитюк М. В., Кайдашев І. П.* (Полтава). Клінічний перебіг та особливості стану клітинного й гуморального імунітету у хворих на алергічний риніт, 1–2, 15.
- Сафронова Л. А., Диденко Г. В., Подгорский В. С., Сухов Б. Г., Джоев Ю. П.* (Киев, Иркутск). Иммуномодулирующая активность новых галактозосодержащих полисахаридов, 9–10, 64.
- Сенаторова Г. С., Лозвінова О. Л.* (Харків). Особливості імунітету у дітей з бронхолегеневою дисплазією, 7–8, 15.
- Царик В. В., Казмирчук В. Є., Мальцев Д. В.* (Київ). Лікування рефрактерного риносинуситу, асоційованого з дефіцитом імуноглобуліну Е, 12, 3.

Ендокринологія

- Бачинська Н. Ю., Копчак О. О.* (Київ). Особливості помірних когнітивних порушень у хворих з метаболічним синдромом, 3–4, 37.
- Бесєдинська О. В.* (Чернівці). Стан нейронального та стромального компонентів периферійних нервів при цукровому діабеті, 5–6, 97.
- Вацеба Т. С.* (Івано-Франківськ). Роль адипоцитокінів у формуванні інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз, 9–10, 123.
- Иващенко С. Н.* (Киев). Методика раннего определения склонности к патологическому увеличению массы тела у детей и подростков, 3–4, 52.
- Казмирчук В. Є., Царик В. В., Войтюк Т. В., Дукельська Н. Є.* (Київ). Клініко-діагностичне значення субкласів імуноглобуліну G у верифікації імунодефіцитів, 9–10, 3.
- Литвиненко К. О., Боднар П. М., Лисяна Т. О., Пономарьова І. Г., Ковальчук О. А.* (Київ). Стан мікроекології кишечника у хворих на цукровий діабет типу 2 та неалкогольну жирову хворобу печінки, 5–6, 82.
- Осадців О. І., Кравченко В. І., Андрусишина І. М.* (Київ). Дослідження ефективності препаратів селену в профілактиці та комплексному лікуванні дифузного зоба, 7–8, 110.
- Паньків В. И.* (Киев). Новые возможности коррекции гиперхолестеринемии у больных сахарным диабетом, 5–6, 56.

- Расин М. С., Шаенко З. А. (Полтава). Современные методы коррекции системного воспаления и инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2, 3–4, 60.
- Сачок В. В., Мохорт М. А. (Київ). Порівняльна оцінка впливу блокаторів кальцієвих каналів похідних 1,4-дигідропіридину – амлодипіну та димеодипіну – на показники вуглеводного обміну в крові щурів з доксорубіциновою кардіоміопатією, 3–4, 109.
- Тихонова Т. М. (Харків). Аналіз інформативності імунологічних маркерів повільно прогресуючого аутоімунного діабету дорослих, 9–10, 13.
- Турчанинова Л. И. (Симферополь). Опыт применения фитопрепарата Альба® в лечении заболеваний щитовидной железы у детей и подростков, 3–4, 125.

Онкологія

- Каджоян А. В., Шевченко А. І. (Запоріжжя). Застосування високодозованої тамоксифенотерапії у консервативному лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені III–IV стадії, 1–2, 103.
- Колесник А. П. (Запорожье). Эффективность адьювантной полихимиотерапии у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака лёгкого в зависимости от индекса пролиферации опухоли, 1–2, 110.
- Крижанівська А. Є., Дяків І. Б. (Івано-Франківськ). Вживаність хворих на рак шийки матки ІІв стадії, 5–6, 87.
- Новосад О. І., Крячок І. А., Грабовий О. М., Антонюк С. А. (Київ). Прогностичні фактори ризику для первинних хворих з пізніми стадіями лімфоми Ходжкіна, 9–10, 88.

Організація охорони здоров'я, історія медицини

- Богомаз В. М., Римаренко П. В. (Київ). Оцінка ефективності додаткового професійного навчання на базі установи охорони здоров'я, 7–8, 127.
- Вежновець Т. А. (Київ). Особливості міжособистісної поведінки керівників установ охорони здоров'я з різним стилем ухвалення управлінських рішень, 3–4, 138.
- Греківська Н. В. (Київ). Сучасний стан медичної допомоги працюючих в шкідливих та небезпечних умовах, 7–8, 122.
- Гринзовський А. М. (Київ). Аналіз організації санітарного нагляду на різних етапах соціально-економічного розвитку України, 7–8, 137.
- Гутченко К. С., Жупан Б. Б., Мегадь В. П. (Київ). Аналіз функціонування системи управління якістю медичної допомоги, 3–4, 145.
- Капранов С. В., Сапельников А. Я., Сапельникова Л. Я. (Алчевск). Оценка состояния здоровья новорожденных под влиянием техногенной среды жизнедеятельности в Луганской области, 5–6, 19.
- Короленко В. В., Дикун О. П., Ісаєнко Р. М., Ременник О. І., Авраменко Т. П., Степаненко В. І., Петрова К. І., Волосоєць О. П., Лазоришинець В. В. (Київ). Державне управління кадровою політикою у реформуванні української сфери охорони здоров'я на прикладі дерматовенерологічної служби, 9–10, 139.
- Овечкин Д. В., Кудінов Д. В. (Суми, Київ). Медична діяльність першого завідувача сумської дитячої лікарні св. Зінаїди – О. Ф. Белоусова, 3–4, 150.
- Толстанов О. К., Новак В. Л., Чугрієв А. М., Іващенко І. М. (Київ, Львів, Житомир). Результати скринінгу донорської крові в Україні на маркери гемотрансмісивних інфекцій в 2010–2012 рр., 9–10, 152.
- Щербина А. В., Бичков В. В. (Київ). Обґрунтування необхідності застосування скринінгового дослідження слуху новонароджених в умовах регіоналізації перинатальної допомоги в Україні, 3–4, 104.
- Чайковський І., Приймак В., Будник М., Бойцова В. (Київ). Економічна ефективність технології діагностики ішемічної хвороби серця за допомогою магнітокардіографії, 12, 94

Ортопедична стоматологія, ортодонтія, ортопедія, травматологія

- Аветиков Д. С., Куонг Ву Вьет, Ставицкий С. А., Яценко И. В., Локес Е. П. (Полтава). Роль антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области, 12, 82.
- Воловар О. С., Маланчук В. О., Крижанівська О. О. (Київ). Гіалуронова кислота: будова, функції, можливості застосування в комплексній терапії захворювань скронево-нижньощелепного суглоба, 9–10, 24.
- Гармаш О. В., Рябоконе Е. М. (Харків). Стоматологічний статус пацієнтів, народжених із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку, у період змінного й постійного прикусу, 12, 77.
- Дмитренко М. І. (Полтава). Дослідження біоелектричної активності скроневих та власне жувальних м'язів після лікування зубощелепних аномалій, ускладнених скупченістю зубів, 9–10, 128.

- Дмитренко М. І.* (Полтава). Застосування алгоритмів лікування зубощелепних аномалій, ускладнених скупченістю зубів, 1–2, 72.
- Зубачик В. М., Гльчишин М. П.* (Львів). Застосування озонової обліпихової олії для профілактики та лікування тютюнозалежного пародонтиту в експерименті, 12, 91.
- Іоффе О. Ю., Швець І. М., Стеценко О. П., Цюра Ю. П., Тарасюк Т. В., Ламашевський В. П., Маковецький І. В., Фурманов Ю. О.* (Київ). Дослідження міцності сполучнотканинних комплексів алотрансплантатів різних типів в експерименті, 5–6, 151.
- Іоффе О. Ю., Швець І. М., Тарасюк Т. В., Фурманов О. Ю., Стеценко О. П., Цюра Ю. П.* (Київ). Дослідження гістологічних властивостей сполучнотканинних комплексів, що утворюються в ділянці імплантації алотрансплантатів, при інтраабдомінальній та преперитонеальній пластиці в експерименті, 12, 87.
- Косенко К. Н., Николаева А. В., Ткаченко Е. К., Новосельская Н. Г.* (Одеса). Влияние препарата полифенолов травы *Nuregicum perforatum* L. с минералами на состояние соединительнотканного матрикса пародонта крыс в условиях моделирования пародонтита, 7–8, 89.
- Маланчук В. О., Воловар О. С., Чепурний Ю. В., Тимошенко Н. М., Жуковцева О. І.* (Київ). XXII конгрес ЕАСМФС-європейської асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, 12, 112.
- Сулк В. В.* (Київ). Алгоритм діагностики компресійного синдрому хребтової артерії з урахуванням чутливості ультразвукових та ангіографічних методик, 3–4, 55.
- Янишевський К. А.* (Київ). Морфогистохимическая оценка эффективности реабилитации больных с генерализованными заболеваниями пародонта на фоне ишемической болезни сердца, 9–10, 103.

Акушерство, гінекологія, педіатрія

- Русин Л. П., Маляр В. А., Маляр Вол. В.* (Ужгород). Репродуктивне здоров'я у дівчат-підлітків в період пубертату, народжених з дефіцитом маси тіла, 12, 65.
- Спринчук Н. А., Самсон О. Я., Большова О. В.* (Київ). Лікування хворих з низькорослістю із збереженою соматотропною функцією гіпофіза, 12, 69.
- Щербина М. О., Диннік О. О.* (Харків). Характеристика гонадотропної функції у хворих з пубертатною матковою кровотечею у сучасному соціумі, 1–2, 67.

Різне

- Вавріневич О. П., Омельчук С. Т., Бардов В. Г.* (Київ). Порівняльна гігієнічна оцінка потенційного ризику для працюючих при застосуванні фунгіцидів різних класів, 3–4, 130.
- Глазков Е. О.* (Луганськ). Специфіка фізіологічних реакцій організму при порушеннях процесу адаптації іноземних студентів, 7–8, 134.
- Иващенко С. Н.* (Київ). Оптимизация интенсивности нагрузок в процессе физического воспитания учащихся специальных медицинских групп, 9–10, 164.
- Карлова Е. А., Шейман Б. С., Яворовский О. П.* (Київ). Роль токсининдуцированной аутоиммунной активности в формировании эндотоксикоза при микросатурнизме, 3–4, 30.
- Курочкин М. Ю.* (Запорожжє). Клинико-анатомическое обоснование каудального доступа для обезболивания у новорождённых с хирургической патологией, 3–4, 99.
- Кучин Ю. Л.* (Київ). Спинальна анестезія низькими дозами місцевого анестетика у хворих з політравмою, 3–4, 95.
- Рудник Т. І., Андрашко Ю. В.* (Львів). Диференційована терапія хворих на кропив'янку, 9–10, 94.
- Семененко В. М., Коршун М. М.* (Київ). Оцінка професійного ризику при застосуванні сучасних пестицидів у садівництві, 1–2, 133.
- Січинава Р. М., Кожокару А. А., Савицький В. Л., Красюк О. М., Іванько О. М.* (Київ). Аналіз радіаційного стану території дислокації військових частин Міністерства оборони України, 9–10, 158.
- Степанова Е. И., Скварская Е. А.* (Київ). Роль полиморфизма генов NO-синтаз в патогенезе мультифакториальных заболеваний, 5–6, 47.
- Харченко О. А., Балан Г. М., Бубало Н. Н., Мимренко Т. В.* (Київ). Окисний стрес та антиоксидантна терапія з включенням α -ліпоєвої кислоти при гострому отруєнні гербіцидами на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти, 1–2, 140.
- Шкурупій Д. А., Холод Д. А.* (Полтава). Сукцинат натрію як засіб оптимізації інтенсивної терапії синдрому поліорганної недостатності у новонароджених, 7–8, 76.

Ювілеї

- Кравчун Павло Григорович* (до 70-річчя від дня народження), 9–10, 172.
- Нікберг Ілля Ісайович* (до 85-річчя від дня народження), 9–10, 169.
- Прокопчук Вячеслав Савич* (до 75-річчя від дня народження), 7–8, 143.

Некролог

- Пам'яті Анатолія Родіоновича Уваренка, 3–4, 155.

ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК

- Аветиков Д. С., 12, 82.
Авраменко И. В., 3–4, 66.
Авраменко Т. П., 9–10, 139.
Агаев М. М., 9–10, 46.
Агибалов А. Н., 11, 119.
Алексик О. М., 12, 40.
Алексійчук В. Д., 3–4, 114.
Альянова Т. С., 11, 10.
Андрашко Ю. В., 9–10, 94.
Андреева С. В., 1–2, 55.
Андреева О. Г., 5–6, 78; 7–8, 69.
Андрусишина І. М., 3–4, 155, 7–8, 110.
Анісімов Є. М., 9–10, 169.
Аношина Т. М., 5–6, 108.
Антонюк С. А., 9–10, 88.
Асанов Э. О., 5–6, 100.
- Б**
Бабаджян Е. Н., 11, 85.
Бабінець А. І., 11, 116.
Бабінець Л. С., 11, 82; 11, 102; 11, 116; 11, 128; 11, 131; 11, 134.
Бабляк О. Д., 5–6, 94.
Базика Д. А., 7–8, 117.
Балабанцева Г. П., 5–6, 38.
Балан Г. М., 1–2, 140.
Барабанчик О. В., 11, 49.
Бардов В. Г., 3–4, 130.
Бачинська Н. Ю., 3–4, 37; 7–8, 98.
Бєбешко В. Г., 12, 38.
Бєзродна О. В., 1–2, 91.
Бєлецкая С. В., 11, 89.
Бєлоусова О. Ю., 11, 85.
Бєсединська О. В., 5–6, 97.
Бєгоулев О. Є., 5–6, 78.
Бєлашова О. В., 7–8, 60.
Бинда Т. П., 1–2, 98.
Бичков В. В., 3–4, 104; 7–8, 117.
Бичков М. А., 11, 142.
Бичкова Н. Г., 7–8, 54.
Бичкова С. А., 7–8, 54.
Бобык В. И., 9–10, 19.
Богомаз В. М., 7–8, 127.
Боднар П. М., 5–6, 82; 5–6, 130.
Боев С. С., 1–2, 27.
Бойцова В., 12, 94.
Большова О. В., 12, 69.
Бондарчук О. М., 5–6, 67.
Боровик І. О., 11, 134.
Боцюк Н. Є., 11, 128.
Братушка В. О., 7–8, 85.
Бруслова К. М., 12, 34.
Бубало Н. Н., 1–2, 140.
Будник М., 12, 94.
Бур'янов О., 1–2, 117.
- В**
Вавріневич О. П., 3–4, 130.
Василишин Х. І., 1–2, 98.
Васильєва О. Г., 1–2, 98.
Вацеба Т. С., 9–10, 123.
Ващенко І. О., 1–2, 78.
Вежновець Т. А., 3–4, 138.
- Власенко М. А., 7–8, 46.
Войтюк Т. В., 7–8, 3; 9–10, 3.
Волкова Ю. В., 11, 138.
Волобуєв В. В., 3–4, 3.
Воловар О. С., 9–10, 24; 12, 112.
Володіна Т. Т., 12, 34.
Волосовець О. П., 9–10, 139.
Волошин К. В., 11, 72.
Волошина Л. Г., 11, 85.
Волошко В. І., 12, 34.
- Г**
Гавриш І. М., 9–10, 70.
Гайсенюк Ф. З., 12, 45.
Галабіцька І. М., 11, 128.
Гарбузюк В. В., 7–8, 73.
Гармаш О. В., 12, 77.
Герасимець І. І., 11, 102.
Герич П. Р., 7–8, 38.
Глазков Е. О., 7–8, 134.
Глушко Л. В., 9–10, 70.
Глуценко С. В., 11, 154.
Гоженко А. І., 12, 18.
Голубнича В. М., 9–10, 135.
Голубничий С. О., 9–10, 135.
Гончаренко Л. І., 1–2, 88.
Горленко О. М., 11, 53.
Горяїнова Н. В., 12, 10.
Грабовий О. М., 9–10, 88.
Гречанина Е. Я., 11, 29; 11, 89; 11, 149.
Гречанина Ю. Б., 11, 29; 11, 89; 11, 146; 11, 149.
Гречківська Н. В., 7–8, 122.
Григола О. Г., 1–2, 50.
Гринзовський А. М., 7–8, 137.
Губская Е. Ю., 11, 64.
Гусар В. А., 11, 29.
Гутченко К. С., 3–4, 145.
- Д**
Давидова А. Г., 1–2, 45.
Данилов Ю. В., 1–2, 20; 7–8, 28.
Дєдова В. О., 1–2, 27.
Дємкович О. О., 11, 122.
Джоев Ю. П., 9–10, 64.
Диденко Г. В., 9–10, 64.
Дикун О. П., 9–10, 139.
Диннік О. О., 1–2, 67.
Дмитренко М. І., 1–2, 72; 9–10, 128.
Дорофєєв А. Э., 11, 22; 11, 119.
Дорошенко А. М., 5–6, 139.
Доценко Н. Я., 1–2, 27.
Драннік Г. М., 12, 45.
Дріянська В. Є., 12, 45.
Дріянська В. В., 12, 45.
Дроздова В. Д., 1–2, 55.
Дрояк Ю. В., 11, 116.
Дубініна У. Г., 11, 53.
Дубкова А. Г., 3–4, 10; 9–10, 19.
Дубровінська Т. В., 5–6, 113; 11, 106.
Дудар Л. В., 1–2, 88.
Дужий І. Д., 9–10, 135.
Дукельська Н. Є., 9–10, 3.
Дымова М. А., 7–8, 65.

Дюсеева В. В., 7–8, 3.
Дяків І. Б., 5–6, 87.

Ємець І. М., 5–6, 94.

Жаркова А. В., 1–2, 35.
Жданович О. І., 5–6, 108.
Жуковцева О. І., 12, 112.
Жупан Б. Б., 3–4, 145.

Завальська Т. В., 7–8, 34; 9–10, 43.
Зайцев І. А., 11, 122.
Зак М. Ю., 11, 93.
Заплотная А. А., 11, 122.
Захарчук У. М., 11, 131.
Звягінцева Т. Д., 11, 154.
Зубчик В. М., 12, 91.

Іваницкая Л. Н., 9–10, 19.
Иващенко С. Н., 3–4, 52.
Иващенко С. Н., 5–6, 156; 9–10, 164.
Ищенко М. И., 1–2, 3.
Іваницька Л. М., 3–4, 10.
Іванова Л. А., 1–2, 50.
Іванько О. М., 9–10, 158.
Іващенко І. М., 9–10, 152.
Ільницький Р. І., 7–8, 22.
Ільчишин М. П., 12, 91.
Іоффе О. Ю., 5–6, 151; 9–10, 108; 12, 87.
Ісаєнко Р. М., 9–10, 139.

Каджоян А. В., 1–2, 103.
Кадікова О., 9–10, 172.
Казимирко В. К., 3–4, 10; 9–10, 19.
Казмирчук В. Е., 1–2, 3; 7–8, 3; 9–10, 3.
Кайдашев І. П., 1–2, 15; 3–4, 26.
Калініна Н. А., 12, 45.
Капранов С. В., 5–6, 19.
Капустник В. А., 9–10, 61.
Карлова Е. А., 3–4, 30.
Карпушенко Ю. В., 11, 68.
Кашкалда Д. А., 11, 138.
Кашуба Д. А., 7–8, 65.
Квитка А. Л., 1–2, 60.
Кицай К. Ю., 11, 82.
Клименко В. А., 11, 68.
Климнюк С. І., 12, 63.
Кобиляк Н. М., 5–6, 130.
Ковалевська Л. А., 12, 18.
Ковальчук О. А., 5–6, 82.
Кожокару А. А., 9–10, 158.
Козак І. А., 9–10, 19.
Козак Н. П., 11, 49.
Колесник А. П., 1–2, 110.
Колесник М. О., 9–10, 81.
Коломійченко Т. В., 5–6, 108.
Колоскова О. К., 7–8, 60.
Кондратюк Л. О., 1–2, 91.
Кондрашова В. Г., 3–4, 15.
Кондрашова Н. С., 3–4, 15.
Копчак О. О., 3–4, 37.
Корандо Н. В., 7–8, 73.
Корендович І. В., 11, 58.
Короленко В. В., 9–10, 139.
Король Л. В., 9–10, 81.
Коршун М. М., 1–2, 133.
Косенко К. Н., 7–8, 89.
Косовцова А. В., 11, 138.
Костенко Т. П., 11, 138.

Котюжинська С. Г., 12, 18.
Кравець О. В., 7–8, 85.
Кравченко В. І., 7–8, 110.
Красюк О. М., 9–10, 158.
Кривоустов М. С., 9–10, 108.
Крижанівська А. Є., 5–6, 87; 9–10, 24
Криськів О. І., 11, 131.
Кругліков В. Т., 12, 45.
Крутько В. С., 7–8, 65.
Крячок І. А., 9–10, 88; 12, 40.
Кувікова І. П., 12, 26.
Куглер Т. Е., 11, 119.
Кудінов Д. В., 3–4, 150.
Кулеш О. В., 1–2, 91.
Куонг Ву Вьет, 12, 82.
Куркевич А. К., 5–6, 94.
Курочкин М. Ю., 1–2, 45; 3–4, 99.
Кутовой В. В., 3–4, 10; 9–10, 19.
Кутько І. І., 7–8, 93.
Куценко Н. Л., 1–2, 15; 3–4, 26.
Кучин Ю. Л., 3–4, 95.
Кучмак О. Б., 12, 63.

Лавренчук О. В., 12, 45.
Лазоришинець В. В., 9–10, 139.
Лакша А., 1–2, 117.
Ламашевський В. П., 5–6, 151.
Лебедь Л. В., 7–8, 65; 12, 45.
Левада О. А., 1–2, 60.
Левченко А. Р., 5–6, 38.
Леонов О. О., 3–4, 78.
Лизогуб В. Г., 5–6, 67.
Липовська В. В., 1–2, 98.
Лисяна Т. О., 5–6, 82.
Литвиненко К. О., 5–6, 82.
Литвинець Л. Я., 7–8, 51; 9–10, 76.
Логвінова О. Л., 7–8, 15; 9–10, 113.
Локес Е. П., 12, 82.
Лопін Д. О., 7–8, 46.
Ляховська Н. В., 3–4, 26.
Ляшенко А. А., 7–8, 65.
Ляшенко Л. О., 12, 34.

Маковецький І. В., 5–6, 151.
Максименко А. В., 5–6, 94.
Маланчук В. О., 9–10, 24; 12, 112
Мальцев Д. В., 1–2, 3; 5–6, 3.
Маляр В. А., 12, 65.
Маляр Вол. В., 12, 65.
Маляров С. О., 11, 58.
Манжалій Е. Г., 11, 39.
Мар'єнко Л. Б., 3–4, 83.
Мартынчук А. А., 11, 64.
Марусик У. І., 7–8, 10.
Матяш М. М., 1–2, 125; 12, 105.
Мегедь В. П., 3–4, 145.
Медвідь І. І., 11, 102.
Мигаль Л. Я., 9–10, 81.
Микалюк Л. В., 1–2, 50.
Микитюк М. В., 1–2, 15; 3–4, 26.
Мимренко Т. В., 1–2, 140.
Михальчишин Г. П., 5–6, 130.
Мойсенко В. О., 11, 10; 11, 39.
Молодан Л. В., 11, 29.
Мормоль І. А., 3–4, 119.
Москаленко Р. А., 7–8, 85.
Мотков К. В., 1–2, 20; 7–8, 28.
Мохорт М. А., 3–4, 109.
Мошковська Ю. О., 5–6, 67.

- Назарчук Н. В., 11, 82.
Настіна О. М., 9–10, 34.
Ненько А., 1–2, 117.
Николаева А. В., 7–8, 89.
Никула Т. Д., 11, 39.
Новак В. Л., 9–10, 152.
Новиков В. О., 3–4, 88.
Новиков С. П., 3–4, 88.
Новосад О. І., 9–10, 88.
Новосельская Н. Г., 7–8, 89.
- Овдій** М. О., 1–2, 88.
Овечкин Д. В., 3–4, 150.
Омельчук С. Т., 3–4, 114; 3–4, 130.
Орловський В. Ф., 1–2, 35.
Ортеменка Є. П., 9–10, 118.
Осадців О. І., 7–8, 110.
Осьмак Е. Д., 5–6, 100.
- Павленко** Н. В., 11, 72; 11, 85.
Паньків В. І., 5–6, 56.
Петренко В. І., 7–8, 69.
Петрова К. І., 9–10, 139.
Печковський К. Є., 9–10, 169.
Писарев А. О., 5–6, 108.
Плехова Е. І., 11, 138.
Пліговка В. М., 11, 97.
Пляшко К. О., 11, 116.
Подгорський В. С., 9–10, 64.
Покришко О. В., 12, 63.
Польова С. П., 7–8, 73.
Пономарьова І. Г., 5–6, 82.
Попов В. С., 1–2, 98.
Потайчук В. І., 7–8, 69.
Потейко П. І., 7–8, 65.
Потий В. В., 11, 122.
Привалов М. А., 11, 15.
Приймак В., 12, 94.
Прискока А. О., 5–6, 146.
Приступок О. М., 7–8, 69.
Прокопчук В. С., 7–8, 143.
Пустовий І. А., 9–10, 135.
Пушкарьова Т. І., 12, 34.
П'ятикоп Г. І., 7–8, 85.
- Расин** М. С., 3–4, 60; 5–6, 26.
Рачкаускас Г. С., 7–8, 93.
Ревенок К. М., 11, 58.
Ременник О. І., 9–10, 139.
Римаренко П. В., 7–8, 127.
Родіонова Ю. В., 7–8, 46.
Рожелюк І. Ф., 7–8, 98.
Романенко І. Ю., 3–4, 78.
Романенко О. А., 9–10, 81.
Романова Т. О., 1–2, 98.
Романюк Л. Б., 12, 63.
Роттер М. М., 1–2, 87.
Руденко Н. Н., 5–6, 94; 11, 119.
Рудник Т. І., 9–10, 94.
Русин Л. П., 12, 65.
Рябоконт Е. М., 12, 77.
Рябоконт С. С., 11, 128.
- Савицький** В. Л., 9–10, 158.
Сакевич В. Д., 1–2, 15.
Самсон О. Я., 12, 69.
Сапельников А. Я., 5–6, 19.
Сапельникова Л. Я., 5–6, 19.
Сафронова Л. А., 9–10, 64.
- Сачок В. В., 3–4, 109.
Свінціцький А. С., 11, 49; 11, 58.
Сем'янків А. М., 7–8, 80.
Семененко В. М., 1–2, 133.
Семенова І. В., 11, 134.
Сенаторова Г. С., 7–8, 15; 9–10, 113.
Сибилев А. В., 11, 119.
Сидоренко О. І., 7–8, 3.
Сизенко А. К., 11, 15.
Силантьєва Т. С., 3–4, 10; 9–10, 19.
Січінава Р. М., 9–10, 158.
Скварская Е. А., 5–6, 47.
Скрипник І. М., 5–6, 113; 11, 106.
Сміян О. І., 1–2, 98.
Сміянов В. А., 1–2, 78.
Сміянова О. І., 1–2, 67.
Соболь В. О., 5–6, 67.
Соколенко Р. В., 3–4, 88.
Сокурено Л. М., 3–4, 114.
Соловійова М., 12, 57.
Солодовниченко І. Г., 11, 85.
Солонович О. С., 11, 39.
Солонько І. І., 7–8, 3.
Спаська Г. О., 5–6, 73.
Спринчук Н. А., 12, 69.
Ставицький С. А., 12, 82.
Степаненко В. І., 9–10, 139.
Степанов Ю. М., 5–6, 121.
Степанова Е. І., 5–6, 47.
Степанова Н. М., 9–10, 81, 12, 45.
Степушкин С. П., 3–4, 88.
Стеценко О. П., 5–6, 151, 9–10, 108, 12, 87.
Столбинская О. В., 1–2, 60.
Сулік В. В., 3–4, 55.
Сухов Б. Г., 9–10, 64.
Сухонос Н. К., 9–10, 61.
- Тарасенко** С. В., 1–2, 78.
Тарасюк Т. В., 5–6, 151, 9–10, 108, 12, 87.
Терешина І. Ф., 7–8, 93.
Тихонов О. А., 9–10, 108.
Тихонова Т. М., 9–10, 13.
Тимошенко Н. М., 12, 112.
Ткач С. М., 5–6, 38.
Ткаченко Е. К., 7–8, 89.
Толстанов О. К., 9–10, 152.
Томаш О. В., 11, 119.
Траїлін А. В., 1–2, 60.
Трихліб І. В., 12, 34.
Турчанинова Л. І., 3–4, 125.
Турчина С. І., 11, 138.
- Удовіка** Н. О., 3–4, 78.
- Филиппенко** М. Л., 7–8, 65.
Фурманов О. Ю., 12, 87.
Фурманов Ю. О., 5–6, 151.
- Харченко** О. А., 1–2, 140.
Хашук А., 1–2, 117.
Холод Д. А., 7–8, 76.
Хоменко В. І., 7–8, 117.
Христич Т. Н., 11, 3.
Худенко Л. І., 1–2, 125, 12, 105.
- Царик** В. В., 1–2, 3, 7–8, 3, 9–10, 3, 12, 3.
Цветкова Н. М., 12, 34.
Цюра Ю. П., 5–6, 151, 9–10, 108, 12, 87.

Чайковский В. П., 3–4, 88.
 Чайковский І., 12, 94.
 Чебанов К. О., 3–4, 88.
 Чемерис Ю. О., 1–2, 45.
 Чепурний Ю. В., 12, 112.
 Черниш Т. О., 12, 38.
 Чернишов О. В., 3–4, 44.
 Чернявський В. В., 3–4, 72, 1, 76.
 Чугрієв А. М., 9–10, 152.
 Чурпій І. К., 5–6, 105.

Шаенко З. А., 3–4, 60.
 Шатинська Т. В., 3–4, 20.
 Швець О. В., 11, 22.
 Швець І. М., 5–6, 151, 12, 87.
 Шевченко А. І., 1–2, 103.
 Шевченко Т. І., 1–2, 20, 7–8, 28.
 Шевчук С. В., 12, 26.
 Шейко Л. П., 3–4, 15.

Шейман Б. С., 3–4, 30.
 Шендрік Л. М., 5–6, 121.
 Шехунова І. А., 1–2, 27.
 Шиндер В. В., 1–2, 129.
 Шкурупій Д. А., 7–8, 76.
 Шутова Е. В., 11, 111.

Щербина А. В., 3–4, 104.
 Щербина М. О., 1–2, 67.

Юзвишина О. В., 9–10, 56.

Яворовський О. П., 3–4, 30.
 Ялинська Т. А., 5–6, 94.
 Янина Т. Ю., 1–2, 40.
 Янишевський К. А., 9–10, 103.
 Яновская А. А., 11, 149.
 Яценко І. В., 12, 82.
 Яцишин Р. І., 7–8, 38.

ЗМІСТ

Імунозалежна патологія людини

Царик В. В. (Київ). Лікування рефрактерного риносинуситу, асоційованого з дефіцитом імуноглобуліну Е..... 3

Огляд літератури

Горяїнова Н. В. (Київ). Клінічне значення генетичних мутацій при гострій мієлоїдній лейкемії..... 10

Оригінальні дослідження

Гоженко А. І., Котюжинська С. Г., Ковалевська Л. А. (Одеса). Предиктори атеросклерозу: нові досягнення..... 18

Кувікова І. П., Шевчук С. В. (Київ). Рівень ендотеліну-1 у хворих з антифосфоліпідним синдромом: зв'язок з перебігом захворювання, дисфункцією ендотелію та атеросклерозом 26

Бєбешко В. Г., Бруслова К. М., Володіна Т. Т., Цветкова Н. М., Ляшенко Л. О., Пушкарєва Т. І., Волошко В. І., Черниш Т. О., Трихліб І. В. (Київ). Визначення взаємозв'язку між амінокислотним складом сечі та щільністю кісткової тканини у дітей з гострою лейкемією для формування групи ризику з онкогематологічної патології..... 34

Крячок І. А., Алексик О. М. (Київ). Імуногістохімічні фактори перебігу дрібноклітинної неходжкінської лімфоми та вибір лікування з урахуванням їх рівня..... 40

Дріянська В. Є., Драннік Г. М., Степанова Н. М., Лебідь Л. О., Кругліков В. Т., Дріянська В. В., Лавренчук О. В., Калініна Н. А., Гайсенюк Ф. З. (Київ). Позитивний ефект сучасної імунокорекції за аналізом цитокинової ланки і SLPI у хворих на пієлонефрит 45

CONTENTS

Immunopathology of human

Tsaryk V. V. (Kyiv). Treatment of V. E. refractory rhinosinusitis in patients with IgE-deficiency 3

Surveys of literature

Goryainova N. V. (Kiev). The clinical significance of genetic mutations in acute myeloid leukemia 10

Original investigations

Gozhenko A. I., Kotyuzhinskaya S. G., Kovalevskaya L. A. (Odessa). Predictors of atherosclerosis: new developments 18

Kuvikova I., Shevchuk S. (Vinnitsa). Patients with have a level of endothelin-1 an antifosfolipid syndrome: connection is with motion of disease, disfunction of endothelia and atherosclerosis 26

Bebeshko V. G., Bruslova E. M., Volodina T. T., Tsvietkova N. M., Lyashenko L. A., Pushkareva T. I., Voloshko V. I., Veselskaya L. P., Chernysh T. A., Trikhleb I. V. (Kiev). Definition of interrelation between aminoacid composition of urine and bone tissue density at children with acute leukaemia for oncohematological pathology risk group formation 34

Kryachok I. A., Aleksyk O. M. (Kiev). Immunohistochemical factors of small-cell lymphomas and choice of treatment with level Inclusion 40

Driyanska V. E., Drannik G. N., Stepanova N. M., Lebed L. O., Kruglikov V. T., Driyanska V. V., Lavrenchuk O. V., Kalinina N. A., Gaisenuk F. Z. (Kiev). Positive effects of modern immunocorrection according to the analysis of cytokines and SLPI in patients with pyelonephritis 45

<i>Соловйова М. О.</i> (Київ). Результати клініко-психопатологічного та психодіагностичного дослідження співробітників фінансово-кредитних установ з невротичними розладами	57	<i>Solovyova M. O.</i> (Kiev). The results of clinical and psychopathological and psychological diagnostic investigations employees of financial institutions which were identified neurotic disorders	
На допомогу практичному лікарєві		Guide lines for the practitioner	
<i>Кучмак О. Б., Климнюк С. І., Романюк Л. Б., Покришко О. В.</i> (Тернопіль). Пробиотикотерапія хворих на ревматоїдний артрит	63	<i>Kuchmak O. B., Klymnyuk S. I., Romanjuk L. B., Pokryshko O. V.</i> (Ternopol). The use of probiotics in patients with rheumatoid arthritis	
<i>Русин Л. П., Маляр В. А., Маляр Вол. В.</i> (Ужгород). Репродуктивне здоров'я у дівчат-підлітків у період пубертату, народжених з дефіцитом маси тіла	65	<i>Rusyn L. P., Malyar V. A., Malyar Vol. V.</i> (Uzhgorod). Reproductive health in adolescent girls in puberty, born with underweight	
<i>Спринчук Н. А., Самсон О. Я., Большова О. В.</i> (Київ). Лікування хворих з низькорослістю із збереженою соматотропною функцією гіпофіза	69	<i>Sprinchuk N. A., Samson O. J., Bol'shova E. V.</i> (Kiev). Treatment of short stature patients with normal growth hormone secretion of hypophis	
<i>Гармаш О. В., Рябоконт Е. М.</i> (Харків). Стomatологічний статус пацієнтів, народжених із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку, у період змінного й постійного прикусу	77	<i>Garmash O. V., Ryabokon E. N.</i> (Kharkiv). Dental status of patients with intrauterine growth restriction in past history during period of removable and permanent dentition	
<i>Аветиков Д. С., Куонг Ву Вьет, Ставицкий С. А., Яценко И. В., Локес Е. П.</i> (Полтава). Роль антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области	82	<i>Avetikov D. S., Cuong Vu Viet, Stavickij S. O., Yacenko I. V., Lokes K. P.</i> (Poltava). The role of antihypoxants and antioxidant in treatment of odontogenic of maxillofacial area	
Експериментальні дослідження		Experimental researches	
<i>Іоффе О. Ю., Швець І. М., Тарасюк Т. В., Фурманов О. Ю., Стеценко О. П., Цюра Ю. П.</i> (Київ). Дослідження гістологічних властивостей сполучнотканинних комплексів, що утворюються в ділянці імплантації алотрансплантатів, при інтраабдомінальній та преперитонеальній пластиці в експерименті	87	<i>Ioffe Y., Shvets I., Tarasiuk T., Furmanov A., Stetsenko A., Tsura Y.</i> (Kiev). An experimental study of the histological fibrogenesis abilities in the area of implantation of allotransplantates applying intraabdominal and preperitoneal plastic surgery	
<i>Зубачик В. М., Ільчишин М. П.</i> (Львів). Застосування озоненої обліпихової олії для профілактики та лікування тютюнозалежного пародонтиту в експерименті ..	91	<i>Zubachyk V., Ilchysyn M.</i> (Lviv). The use of ozonated sea buckthorn oil in the prevention and treatment of tobacco dependence periodontitis in the experiment	
Організація охорони здоров'я		Public health service organization	
<i>Чайковський І., Приймак В., Будник М., Бойцова В.</i> (Київ). Економічна ефективність технології діагностики ішемічної хвороби серця за допомогою магнітотокдіографії	94	<i>Chaikovskiy I., Pryimak V., Budnyk M., Boitsova V.</i> (Kyiv). Economic efficiency technologies diagnosis of ischemic heart disease by magnetotokardiography	
Військова медицина		Military Medicine	
<i>Матяш М. М., Худенко Л. І.</i> (Київ). Особливості посттравматичного стресового розладу в учасників антитерористичної операції – український синдром	105	<i>Matyash M. N., Khudenko L. I.</i> (Kiev). Features of PTSD in the participants of the anti-terrorist operation – ukrainian syndrome	
Конгреси, з'їзди, конференції		Congresses, conventions, conferences	
<i>Маланчук В. О., Воловар О. С., Чепурний Ю. В., Тимошенко Н. М., Жуковцева О. І.</i> (Київ). XXII конгрес ЕАСМФС-європейської асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів	112	<i>Malanchuk V., Volovar O., Chepurniy Y., Timoshchenko N., Zhukovtseva O.</i> (Kyiv). XXII Congress of the EACMFS-european association for cranio-maxillo-facial surgery	
<i>Показчик статей</i>	118	<i>Index of paper published in the journal</i>	
<i>Іменний показчик</i>	125	<i>Name index</i>	