

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
Українська Академія наук національного прогресу

Проблеми екології та медицини

Том 18 N 5-6 2014

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

СОПРЯЖЕННОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ОЛИГОЭФИРОВ

Багмут И.Ю.3

ENGLISH VERSION: PAIRING ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT SYSTEMS IN WHITE RATS AT SUBACUTE EFFECT OF OLIGOETHERS

Bagmut I. Yu.7

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гулиев Н.Д., Надирли З.О., Масталиев Я.К.10

ENGLISH VERSION: THE CONTENT OF INTERLEUKINS AT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS

Guliev N.D., Nadirli Z.O., Mastaliev Ya.K.14

ОСОБЛИВОСТІ ТА ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Губа Ю. В.18

ENGLISH VERSION: SPECIAL ASPECTS AND CHALLENGES OF DIAGNOSIS OF DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Pertseva T. O., Konopkina L. I., Huba Yu. V.23

СТАН ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Яковлєва В. Г.30

ENGLISH VERSION: PLATELET-VESSEL WALL INTERACTION COMPONENT AND COAGULATION COMPONENT OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Pertseva T.O., Konopkina L.I., Yakovlieva V.H.34

ЛІКУВАННЯ АБУЗУСНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІГРЕНЬ ТА ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НАПРУГИ

Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.38

ENGLISH VERSION: TREATMENT OF ABUSE HEADACHE IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE AND TENSION HEADACHE

Fysun Yu. O., Fysun S. Yu.41

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПІДВИЩЕНОЇ МАСИ ТІЛА У МОЛОДИХ ОСІБ

Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.44

ENGLISH VERSION: THE DEVELOPMENT MECHANISMS OF OVERWEIGHT IN YOUNG PEOPLE

Shevchenko Yu.S., Mamontova T.V., Baranova A.F., Vesnina L.E., Kaidashev I.P.49

ПРОБЛЕМИ ОНКОЛОГІЇ

РОЛЬ ТРАНСРЕКТАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В НЕОАД'ЮВАНТНОМУ
ХІМІОПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Васько Л. М.54

ENGLISH VERSION: THE ROLE OF THE TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHY IN NEOADJUVANT
CHEMORADIATION TREATMENT OF PATIENTS WITH THE LOCAL RECTAL CANCER

Vasko L.M.56

ОРГАНЗБЕРІГАЮЧЕ ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ

Жукова Т.О., Почерняєва В.Ф., Лимар Л.О.59

ENGLISH VERSION: THE ORGAN SAVE TREATMENT OF THE LOCAL LARYNX CANCER AND
HYPOPHARYNX

Zhukova T. O., Pochernyayeva V .F., Lyamar L.A.62

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

НАСЛІДКИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЯК ПРИЧИНА ІНВАЛІДНОСТІ: ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРТИЗИ

¹Школьник В. М., ¹Науменко Л. Ю. , ¹Фесенко Г.Д., ²Голик В. А. , ³Коваль М.Є.66

ENGLISH VERSION: CONSEQUENCES OF TRAUMATIC BRAIN INJURY AS A CAUSE OF DISABILITY:
PROBLEMS OF EXPERTISE

¹ Shkolnyk V. M, ¹Naumenko L. Yu. ., ¹ Fesenko H. D, ²Golyk V. A. , ³Koval M. Ye.69

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

ФАКТОРИ РИЗИКУ І ПИТАННЯ СКРИНІНГУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Хурані І.Ф., Ткачук Т.В.73

ENGLISH VERSION: RISK FACTORS AND PROBLEMS OF COLORECTAL CANCER SCREENING

Hourani I.F., Tkachuk T.V.75

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Багмут І.Ю.

УДК 614.777:543.39:547.42

СОПРЯЖЕННОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ОЛИГОЭФИРОВ

Багмут І.Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков

Нова група олігоєфірів на основі окису етилену і пропилену абсолютно не вивчена, а наявні відомості за параметрами їх гострої токсичності не розкривають патофізіологічні основи розвитку структурно-метаболических порушень гомеостатичної функції організму. Необхідність вивчення системно-антисистемних взаємодій за умов оцінки станів гомеостазу диктується, насамперед, їх важливістю в забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму і прогностичною оцінкою можливого ризику розвитку дисфункції оксидантно-антиоксидантної системи, які формують мембранну патологію. Метою роботи було вивчення стану кооперативної взаємодії оксидантно-антиоксидантної системи білих щурів, що піддавалися впливу олігоєфірів в підгострому досліді, і обґрунтування критеріально-значущих показників діагностики молекулярної патології. У роботі на 100 білих щурах (9 дослідних і 1 контрольна група, всього $N=100$) у підгострому досліді була вивчена дія малих субтоксичних доз нових хімічних речовин, які відносяться до простих полієфірів - Л-501-2-100, Л-1601-2-50«Б» і Л-1601-2-50«Р». Використовувалися наступні дози: $1/10 LD_{50}$, $1/100 LD_{50}$ і $1/1000 LD_{50}$. Контрольна група тварин отримувала відповідні обсяги питної води. У крові та сироватці крові оцінювалася активність антиоксидантної і прооксидантної системи. Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася з використанням t -критерію Стьюдента-Фішера. Відмінності між контролем та дослідом вважалися достовірними при рівні значимості $p < 0,05$. Дослідження виявило суттєві зміни досліджуваних показників у щурів, що піддавалися впливу олігоєфірів в дозах $1/10$ і $1/100 LD_{50}$. При $1/1000 LD_{50}$ ксенобіотики не чинили впливу на активність антиоксидантної та прооксидантної системи. Більш конкретно, виявлені підвищення вмісту 2,4-ДНФКГ на 78,5%; 38,9% і 561%; 2,4-ДНФКГ- 100,6%; 52,3% і 73,07%; шифових основ - 43,6%; 20,4% і 28,96%; ДК - 103,5%; 58,3% і 78,2%; малонового діальдегіду - 255,5%; 156,5% і 192,9%; а також активності АсАТ на 285,1%; 192,5% і 235,8%, АлАТ - 333,3%; 229,6% і 296,3% γ -ГТ - 61,7%; 40,1% і 50,3%, відповідно під впливом Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» і Л-1601 -2-50 «Р» у порівнянні з показниками контрольної групи. Дослідження свідчать, що олігоєфіри у $1/10$ та $1/100 LD_{50}$ активують вільнорадикальні процеси, перекисне окислення ліпідів, активність системи анти радикального та антиперекисного захисту на тлі значного напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів. При більш високій дозі $1/10 LD_{50}$ олігоєфіри приводять до інгібіції активності антиоксидантної системи та системи детоксикації ксенобіотиків за умов активації вільно радикальних процесів, перекисного окислення ліпідів. Таким чином, олігоєфіри Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» та Л-1601-2-50 «Р» дозою $1/100 LD_{50}$ в умовах підгострої дії на білих щурів стимулюють в організмі вільнорадикальні (ВР) процеси, перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), активність системи антирадикального та антиперекисного захисту на тлі значної напруги адаптаційних механізмів. При більш високій дозі $1/10 LD_{50}$ олігоєфіри інгібують активність антиоксидантної системи та системи детоксикації ксенобіотиків в умовах активації ВР процесів, ПОЛ, що свідчить про зрив адаптаційних механізмів і дисфункцію системно - антисистемних взаємодій оксидантної та антиоксидантної систем. При $1/1000 LD_{50}$ ксенобіотики не чинили впливу на активність антиоксидантної та прооксидантної системи у крові та сироватці крові білих щурів.

Ключові слова: ксенобіотики, оксидантний та антиоксидантний гомеостаз, білі щури, підгострий дослід.

Данная работа является фрагментом НИР ХНМУ «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища», государственный регистрационный номер 0110U001812.

Введение

В условиях возросшей антропогенной химической нагрузки на биосферу одной из важнейших задач медицинской науки является диагностика ранних нарушений гомеостатической функции организма, обоснование механизмов развития экологически обоснованных патологических состояний и разработка методов

их патогенетической коррекции [1 - 4]. В связи с этим актуальным является изучение патогенеза структурно-метаболических нарушений и выявление ведущих метаболических показателей на основе системно-антисистемной оценки состояния гомеостаза. Необходимость изучения системно-антисистемных взаимодействий диктуется, прежде всего, их важностью в обеспечении постоянства внутренней среды организ-

ма и прогностической оценкой возможного риска развития дисфункции оксидантно-антиоксидантной системы, которые формируют мембранную патологию. Анализ литературы [1 – 4] показал, что новая группа олигоэфиров на основе окиси этилена и пропилена совершенно не изучена, а имеющиеся сведения по параметрам их острой токсичности не раскрывают патофизиологических основ развития структурно-метаболических нарушений гомеостатической функции организма.

Исходя из вышесказанного, целью работы являлось изучение состояния кооперативного взаимодействия оксидантно-антиоксидантной системы у белых крыс, подвергавшихся воздействию олигоэфиров в подостром опыте, и обоснование критериально-значимых показателей диагностики молекулярной патологии.

Материалы и методы исследования

Выбор новой группы олигоэфиров обоснован большими объемами производства, широким использованием и ассортиментом продукции на их основе в различных отраслях народного хозяйства и отсутствием прогностической оценки их потенциальной опасности для теплокровных животных и человека. В работе использовано три марки олигоэфиров: Л-501-2-100 (ацетали монометилового эфира полиоксиэтиленгликоля), Л-1601-2-50 «Б» (бутилаллиловый эфир полиоксипропиленоксиэтиленгликоля) и Л-1601-2-50 «Р» (ацетали монобутилового эфира полиоксипропиленоксиэтиленгликоля) с регламентированными физико-химическими свойствами. Наличие в молекуле олигоэфиров гидрофильных групп и гидрофобных радикалов обеспечивает им поверхностно-активные свойства, что является прогностически значимым при выборе и обосновании методов исследования. На основании результатов острого токсикологического опыта данные олигоэфиры относятся к умеренно- и малотоксичным соединениям, не обладающими кумулятивными свойствами. Среднесмертельные дозы (LD_{50}) для белых крыс были установлены на уровнях: 3,46; 3,85 и 5,17 г/кг массы животного, а коэффициенты кумуляции (K_k) на уровнях: 9,8; 9,17; и 7,13, соответственно для Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601-2-50 «Р».

Программа исследования предусматривала проведение подострого токсикологического эксперимента на половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар массой 0,18-0,20 кг. Находясь в виварии в стандартных условиях содержания и кормления, животным ежедневно утром до кормления на протяжении 45 суток вводили перорально водные растворы изучаемых олигоэфиров внутрижелудочно с помощью металлического зонда. Использовались следующие дозы: 1/10 LD_{50} , 1/100 LD_{50} и 1/1000 LD_{50} . Контрольная группа животных получала соответствующие объемы питьевой воды. В эксперименте использовано 100 крыс. В девяти опытных и одной контрольной группе находилось по 10 животных (всего $N=100$). Эксперименты проводили при соблюдении требований биоэтики и принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Для оценки состояния оксидантно-антиоксидантного гомеостаза после подострого воздействия олигоэфиров определялась интенсивность

свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию конечных и промежуточных продуктов окисления белков и липидов на фоне изучения системы антирадикальной, антиперекисной защиты организма. В сыворотке крови, общепринятыми биохимическими методами [5 – 7], определялись содержания карбонилированных белков – 2,4-динитрофенилальдогидразонов (2,4-ДНФАГ), 2,4-динитрофенил-кетогидразонов – 2,4-ДНФКГ, флюоресцирующих продуктов типа шиффовых оснований; диеновых конъюгатов (ДК); ТБК – активных продуктов; восстановленного глутатиона; сульфгидрильных групп [SH]; гаптоглобина, церулоплазмينا, а также активности ферментов каталазы; супероксиддисмутазы (СОД); глутатионпероксидазы (ГП); глутатионтрансферазы (ГТ); аспарагиновой (АсАТ) и аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), гамма-глутаматтрансферазы (γ -ГТ). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием t -критерия Стьюдента-Фишера. Различия между контролем и опытом считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследование выявило существенные изменения оценочных показателей у крыс, подвергавшихся воздействию олигоэфиров в дозах 1/10 и 1/100 LD_{50} . При 1/1000 LD_{50} ксенобиотики не оказывали влияния на активность антиоксидантной и прооксидантной системы – эта доза оказалась не значима для ниже приведенных выводов. Результаты изучения воздействия олигоэфиров в дозе 1/10 LD_{50} на состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза представлены в таблице 1. Как видим, ксенобиотики в сыворотке крови повышали в целом содержание 2,4 – ДНФАГ, 2,4 – ДНФКГ, шиффовых оснований, ДК, малонового диальдегида и активность ферментов АлАТ, АсАТ, γ -ГТ. На этом фоне отмечалось снижение уровней восстановленного глутатиона, сульфгидрильных групп, гаптоглобина, церулоплазмينا и активности каталазы, СОД, ГП, ГТ. Более конкретно, выявлено повышение содержания 2,4-ДНФКГ на 78,5%; 38,9% и 56,1%; 2,4-ДНФКГ – 100,6%; 52,3% и 73,07%; шиффовых оснований – 43,6%; 20,4% и 28,96%; ДК – 103,5%; 58,3% и 78,2%; малонового диальдегида – 255,5%; 156,5% и 192,9%; а также активности АсАТ на 285,1%; 192,5% и 235,8%, АлАТ – 333,3%; 229,6% и 296,3%; γ -ГТ – 61,7%; 40,1% и 50,3%, соответственно под влиянием Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601-2-50 «Р» по сравнению с показателями контрольной группы.

При этом концентрации восстановленного глутатиона снижались на 69,24%; 58,9% и 51,3%; сульфгидрильных групп – 57,1%; 44,9% и 38,5%; гаптоглобина – 54,9%; 36,4% и 47,9%; церулоплазмينا – 60%; 31,15% и 42,8%; уменьшались активности каталазы на 46,6%; 30,15% и 42,5%; СОД – 56,96%; 26,8% и 45,24%; ГП – 45,75%; 23,94% и 33,6%; ГТ – 60,03%; 45,13% и 55,24%, соответственно под влиянием Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601-2-50 «Р».

Анализ полученных результатов обнаружил, что олигоэфиры в дозе 1/10 LD_{50} оказывают значительное воздействие на активацию свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, белков и ингибирование системы антирадикальной и антиперекисной защиты организма. Изучаемые ксенобиотики приводят к истощению активности антиоксидант-

ной системы и нарушению функции органов их детоксикации, в первую очередь, печени, что свидетельст-

вует о срыве защитно-приспособительных механизмов обеспечения гомеостаза.

Таблица 1
Подострое воздействие олигоэфиров при дозе 1/10 LD₅₀ на показатели оксидантно-антиоксидантного гомеостаза в организме белых крыс

Показатели (сыворотка, кровь)	Группа наблюдения, М±m			
	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
2,4-ДНФАГ (ед.опт.плотн/1г белка, λ=370нм), сыворотка	26,5±2,4	47,30±3,5*	36,82±1,73*	41,35±2,68*
2,4-ДНФКГ (ед.опт.плотн/1г белка, λ=370нм), сыворотка	22,8±1,7	45,74±3,2*	34,73±2,65*	39,46±3,17*
Шиффовые основания (мкмоль/л), сыворотка	270,4±9,5	388,3±17,6*	325,6±12,8*	348,7±15,3*
Диеновые конъюгаты (мкмоль/л), сыворотка	20,3±1,6	41,32±3,60*	92,14±2,63*	36,18±2,74*
Малоновый диальдегид (мкмоль/л), сыворотка	4,95±0,53	17,6±1,4*	12,7±0,96*	14,5±1,23*
Восстановленный глутатион (мкмоль/л), кровь	2,340,16	0,72±0,05*	0,96±0,06*	1,14±0,12*
Сульфгидрильные группы (мкмоль/л), сыворотка	24,7±1,8	10,6±1,4*	13,6±1,7*	15,2±1,2*
Гаптоглобин (г/л), сыворотка	1,73±0,16	0,78±0,06*	1,1±0,08*	0,9±0,05*
Церулоплазмин (мкмоль/л), сыворотка	2,15±0,23	0,86±0,05*	1,48±0,13*	1,23±0,10*
Каталаза (мкат/г Нв), кровь	7,3±0,62	3,9±0,25*	5,1±0,46*	4,2±0,35*
СОД (ЕД/ мл сыворотки-мин)	1,68±0,05	0,74±0,04*	1,23±0,07*	0,92±0,05*
ГП (мкмоль/мл сыворотки-мин)	9,4±0,58	5,10±0,48*	7,15±0,68*	6,24±0,53*
ГТ (нмоль/мл сыворотки-мин)	38,6±2,8	15,43±0,97*	21,18±1,14*	17,28±1,32*
АсАТ (мкмоль/л·час), сыворотка	0,67±0,05	2,58±0,32*	1,96±0,12*	2,25±0,18*
АлАТ (мкмоль/л·час), сыворотка	0,540,63	2,34±0,26*	1,78±0,16*	2,14±0,21*
γ-ГТ (мкмоль/л·час), сыворотка	1,75±0,14	2,83±0,32*	2,45±0,22*	2,63±0,19*

*Примечание:** – различия с контролем достоверные, $p < 0,05$.

При токсификации животных дозой 1/100 LD₅₀ наблюдалась иная динамика оценочных показателей: все вещества усиливали свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов и активность системы антиоксидантной защиты (табл.2). Так, выявлено в сыворотке крови повышение содержания 2,4-ДНФАГ на 42,64%; 33,6% и 23,4%; 2,4-ДНФКГ – 52,26%; 35,1% и 41,6%; шиффовых оснований – 21,4%; 14,8% и 22,2%; ДК – 64,5%; 41,4% и 30,54%; малонового диальдегида – 145,9%; 93,9% и 136,4%; восстановленного глутатиона – 14,53%; 19,2% и 23,07%; сульфгидрильных групп – 19,43%; 15,8% и 27,5%; гаптоглобина – 46,8%; 52,02% и 60,1%; церулоплазмينا – 44,2%; 27,9% и 33,02%; активность каталазы повышалась на 21,9%; 24,6% и 27,9%, СОД –

36,9%; 54,15% и 47,02%, ГП – 35,3%; 54,6% и 47,4%; ГТ – 17,4%; 20,5% и 16,13%, АсАТ – 101,5%; 117,9% и 135,8%, АлАТ – 118,5%; 127,7% и 150% и γ-ГТ – 36%; 39,4% и 28,6%, соответственно под воздействием Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601-2-50 «Р» по сравнению с показателями референтной группы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне усиления свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов в организме опытных животных активированы антиокислительные механизмы и система детоксикации ксенобиотиков под влиянием дозы 1/100 LD₅₀, в то время, как при дозе 1/10 LD₅₀ олигоэфиры вызывают ингибирование антиоксидантной и активацию прооксидантной систем.

Таблица 2
Влияние олигоэфиров на показатели оксидантно-антиоксидантного гомеостаза белых крыс в условиях подострого эксперимента при дозе 1/100 LD₅₀

Показатели (сыворотка, кровь)	Группа наблюдения, М±m			
	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
2,4-ДНФАГ (ед.опт.плотн/1г белка, λ=370нм), сыворотка	26,5±2,4	37,8±2,2	35,4±1,6*	32,7±2,1*
2,4-ДНФКГ (ед.опт.плотн/1г белка, λ=370нм), сыворотка	22,8±1,7	35,4±1,9*	30,8±2,4*	32,3±1,7*
Шиффовые основания (мкмоль/л), сыворотка	270,4±9,5	328,3±12,5*	310,4±15,6*	330,4±10,8*
Диеновые конъюгаты (мкмоль/л), сыворотка	20,3±1,6	33,4±2,8*	28,7±1,4*	26,5±2,10*
Малоновый диальдегид (мкмоль/л), сыворотка	4,95±0,53	10,7±0,84*	9,6±0,73*	11,7±1,3*
Восстановленный глутатион (мкмоль/л), кровь	2,34±0,16	2,68±0,14*	2,79±0,16*	2,88±0,21*
Сульфгидрильные группы (мкмоль/л), сыворотка	24,7±1,8	29,5±1,3*	28,6±1,10*	31,5±2,15*

Гаптоглобин (г/л), сыворотка	1,73±0,16	2,54±0,18*	2,63±0,21*	2,77±0,17*
Церулоплазмин (мкмоль/л), сыворотка	2,15±0,23	3,10±0,24*	2,75±0,15*	2,86±0,27*
Каталаза (мкат/г Нв), кровь	7,3±0,62	8,9±0,56*	9,10±0,74*	9,34±0,68*
СОД (ЕД/ мл сыворотки·мин)	1,68±0,05	2,73±0,24*	2,59±0,18*	2,47±0,22*
ГП (мкмоль/мл сыворотки·мин)	9,4±0,58	12,72±0,83*	14,53±0,95*	13,86±0,73*
ГТ (нмоль/мл сыворотки·мин)	38,6±2,8	45,32±2,4*	46,51±2,72*	44,83±1,97*
АсАТ (мкмоль/л·час), сыворотка	0,67±0,05	1,35±0,09*	1,46±0,13*	1,58±0,16*
АлАТ (мкмоль/л·час), сыворотка	0,54±0,03	1,18±0,07*	1,23±0,09*	1,35±0,14*
γ-ГТ (мкмоль/л·час), сыворотка	1,75±0,14	2,38±0,17*	2,44±0,21*	2,25±0,19*

Примечание: * – различия с контролем достоверные, $p < 0,05$.

Выводы

1. Результаты проведенных исследований позволяют судить, что олигоэфиры Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601-2-50 «Р» в дозе 1/100 LD₅₀ в условиях подострого воздействия на белых крысах способствуют стимуляции свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, активности системы антирадикальной и антиперекисной защиты на фоне значительного напряжения адаптационно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение гомеостатической функции организма.

2. При более высокой дозе 1/10 LD₅₀ олигоэфиры приводят к ингибированию активности антиоксидантной системы и системы детоксикации ксенобиотиков в условиях активации свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, что свидетельствует о срыве адаптационных механизмов и развитии мембранной патологии при дисфункции системно-антисистемных взаимодействий оксидантной и антиоксидантной систем.

3. При 1/1000 LD₅₀ ксенобиотиков не оказывали влияния на показатели активности антиоксидантной и

прооксидантной системы в крови и сыворотке крови белых крыс.

Литература

1. Щербань Н.Г., Жуков В.И., Мясоєдов В.В., Капустник В.А. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ. – Харьков: «Раритеты Украины», 2012. – 120 с.
2. Жуков В.И., Зайцева О.В., Пивень В.И. и др. Фториды: биологическая роль и механизм действия. – Белгород, 2006. – 220 с.
3. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. и др. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов. – Белгород, 2001. – 442 с.
4. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов. – Харьков: «Торнадо», 2000. – 438 с.
5. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови человека. Методы ее определения / Е.Е. Дубинина [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т.41, №1. – С. 24-26.
6. Rice-Evans C.A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C.A. Rice-Evans, A.T. Diplock, M.C.R. Symons. – London. N. Y.: Acad. Press, 1991. – 346 p.
7. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник под ред. проф. В.В. Мешкова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

ENGLISH VERSION: PAIRING ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT SYSTEMS IN WHITE RATS AT SUBACUTE EFFECT OF OLIGOETHERS

Bagmut I. Yu.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

New oligoethers group on the basis of oxide ethylene and propylene is absolutely unstudied and available data on acute toxicity parameters do not open pathophysiological fundamentals of structural and metabolic violations of homeostatic functions of the organism. The need to study the systemic anti-systemic interactions is dictated primarily by their importance in ensuring the stability of the internal environment of the body and prognostic assessment of possible risk of dysfunction of the oxidant-antioxidant system, which form the membrane pathology. The purpose of the work was to study the status of cooperative interaction oxidant-antioxidant system in white rats exposed to subacute oligoethers experience and justification criterion-relevant indicators diagnostic molecular pathology. In the work of 100 white rats (9 experiment groups and 1 control group, total N = 100) in the subacute experience was study action small subtoxic doses a new chemical substances, to simple polyethers - L-501-2-100, L-1601-2-50 "B" and L-1601-2-50 "P". The following doses were used: 1/10 LD₅₀, 1/100 LD₅₀ and 1/1000 LD₅₀. The control group received the appropriate volume of drinking water. In blood and blood sera improving activity of antioxidant and prooxidant system was detected. Statistical processing of the results was carried out using Student's - Fisher t test. The differences between control and experience are significant on level significance at p < 0.05. Investigations showed significant changes experiments indicators in rat, was influence impact oligoethers doses 1/10 and 1/100 LD₅₀. In 1/1000 LD₅₀ xenobiotic does not effect on the activity of antioxidant and prooxidant system. More specifically, an increase content was revealed 2,4-DNFKG 78,5%; 38,9% and 56,1%; 2,4 DNFKG-100,6%; 52,3% to 73,07%; Schiff bases - 43,6%; 20,4% to 28,96%; DK - 103,5%; 58,3% and 78,2%; malondialdehyde - 255,5%; 156,5% and 192,9%; and AST activity by 285,1%; 192,5% and 235,8%, ALT - 333,3%; 229,6% and 296,3%; γ-HT - 61,7%; 40,1% and 50,3%, respectively, under the influence of L-501-2-100, L-1601-2-50 "B" and L-1601-2-50 "P" as compared with the control group. Investigations showed that under dose of 1/10 LD₅₀ oligoethers inhibit activation of antioxidant system and xenobiotics detoxification system, and activate freeradical processes, lipid peroxidation, that is evidence of adaptic mechanisms frustration and dysfunction of systemic-antisystemic interactions of oxidant and antioxidant systems. With higher than dose of 1/10 LD₅₀ oligoethers have inhibition activity of antioxidant system and detoxification system in terms of xenobiotic activation of freeradical processes, lipid peroxidation. Conclusions: oligoethers L-501-2-100, L-1601-2-50 "B", and A-1601-2-50 "R" in dose of 1/100 LD₅₀ under subacute effect on white rats stimulate in organism freeradical processes, lipid peroxidation, antiradical and anti-peroxide defense system activation against a background of significant stress of adaptic mechanisms. With higher dose of 1/10 LD₅₀ oligoethers have inhibition activity of antioxidant system and detoxification system in terms of xenobiotic activation of freeradical processes, lipid peroxidation, wich indicates antiperoxide defense system activation against a background of significant stress of adaptic mechanisms. In 1/1000 LD₅₀ xenobiotic does not affect the activity of antioxidant and prooxidant system in the blood and blood sera of white rats.

Key words: xenobiotics, oxidant and antioxidant homeostasis, white rats, subacute experiment.

This work is a fragment of research KhNMU "Study of mechanisms of biological action of simple polyethers simple due to problems of environmental control", state registration number 0110U001812.

Introduction

In the face of increased anthropogenic chemical load on the biosphere one of the most important tasks of medical science is the early diagnosis of disorders of homeostatic functions of the body, the rationale for the development of environmentally sound mechanisms of pathological conditions and methods for their pathogenetic correction [1 - 4]. In this regard, relevant is the study of the pathogenesis of structural and metabolic disorders and metabolic identifying leading indicators on the basis of systemic anti-system estimates a state of homeostasis. The need to study the systemic anti-systemic interactions is dictated primarily by their importance in ensuring the stability of the internal environment of the body and prognostic assessment of possible risk of dysfunction of the oxidant-antioxidant system, which form the membrane pathology. Analysis of the literature [1 - 4] showed that the new group oligoethers based on ethylene and propylene oxide has not been studied, and the available data on acute toxicity parameters do not reveal the pathophysiological basis of the structural and metabolic disturbances of homeostatic functions of the body. Based on the above, the purpose of the work was to study the status of cooperative interaction oxidant-antioxidant system in white rats exposed to subacute oligoethers ex-

perience and justification criterion-relevant indicators diagnostic molecular pathology.

Materials and methods of research

Selection of new group oligoethers justified by large volumes of production, a wide range of products and use on the basis of various sectors of the economy and the lack of prognostic assessment of potential risks to warm-blooded animals and humans. In this work three new chemicals with regulated physico-chemical properties and related oligoethers following grades were used: L-501-2-100 (polyoxyethylene glycol monomethyl ether acetals), L-1601-2-50 "B" (polyoxypropyleneoxyethylene glycol butylalilov ether) and L-1601-2-50 "P" (acetals monobutyl ether polyoxypropylene oxyethylene glycol) with regulated physicochemical properties. The presence in the molecule oligoethers hydrophilic groups and hydrophobic radicals gives them surface-active properties, which is a prognostic significance in the selection and justification of research methods. Based on the results of acute toxicological data oligoethers are moderate and low-toxic compounds, with no cumulative properties. The mean lethal dose (LD₅₀) for white rats were set at 3.46; 3.85 and 5.17 g/kg body weight, and the coefficients of cumulation (CK) levels: 9.8; 9.17; and 7.13, respectively,

for the L-501-2-100, L-1601-2-50 "B" and the L-1601-2-50 "P".

The research program included a subacute toxicological experiment on mature white male rats of Wistar weighing 0.18-0.20 kg. While in vivarium under standard conditions and feeding the animals. Were administered the studied oligoethers intragastrically with aqueous solutions, using a metal probe daily in the morning before feeding for 45 days. We used the following doses: 1/10 LD₅₀, 1/100 LD₅₀ and 1/1000 LD₅₀. A control group of animals received corresponding volumes of drinking water. In the experiments, 100 rats were used. Nine experimental and one control group, there were 10 animals in each of them (total N = 100). Experiments were carried out in compliance with the requirements and principles of bioethics "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986).

To assess the state of the oxidant-antioxidant homeostasis after subacute exposure oligoethers we determined the intensity of free radical processes and lipid peroxidation (LPO) on the content of the final and intermediate products of oxidation of proteins and lipids on the background of the study of antiradical, antiperoxide defense. In the blood serum by conventional biochemical methods [5 - 7] we determined the content of carbonylated proteins - 2,4- dinitrophenyl-aldoigidrazonov (2,4-DNFAG), 2,4-dinitrophenyl-ketogidrazonov - 2,4 DNFKG, fluorescent product type schiff bases; dienes conjugates (DC); TBA - active products; reduced glutathione; sulfhydryl groups [SH]; haptoglobin; ceruloplasmin, and the enzyme activity of catalase; superoxide dismutase (SOD); glutathione peroxidase (GP); glutathione transferase (GT); aspartic (AST) and alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (γ-HT). Statistical processing of the results of research was carried out using Student - Fisher t-test. The differences between the control

and experiment were considered significant at the level of $p < 0.05$.

Results and discussion

The study revealed significant changes of performance indicators in rats exposed to oligoethers in doses 1/10 and 1/100 LD₅₀. At 1/1000 LD₅₀ xenobiotics do not effect on the activity of the antioxidant and prooxidant system - this dose was not significant for the below mentioned conclusions. The results of the study of the impact of oligoethers at a dose of 1/10 LD₅₀ on state of the oxidant-antioxidant homeostasis are presented in Table 1. As we can see, xenobiotics in serum increased in general content of 2,4 - DNFKG 2,4 - DNFKG, schiff bases, DC, malondialdehyde and activity of enzymes ALT, AST, γ-HT. Against this background, a decrease of levels of reduced glutathione, sulfhydryl groups, haptoglobin, ceruloplasmin and catalase activity, SOD, GP, GT. More specifically, the observed increase in the content of 2,4-DNFKG by 78.5%; 38.9% and 561%; 2,4 DNFKG-100.6%; 52.3% and 73.07%; Schiff bases - 43.6%; 20.4% and 28.96%; DK - 103.5%; 58.3% and 78.2%; malondialdehyde - 255.5%; 156.5% and 192.9%; and AST to 285.1%; 192.5% and 235.8%, ALT - 333.3%; 229.6% and 296.3%; γ-GT - 61.7%; 40.1% and 50.3%, respectively, under the influence of L-501-2-100, L-1601-2-50 "B" and L-1601-2-50 "P" as compared with the control group.

The concentrations of glutathione were reduced by 69.24%; 58.9% and 51.3%; sulfhydryl groups - 57.1%; 44.9% and 38.5%; haptoglobin - 54.9%; 36.4% and 47.9%; ceruloplasmin - 60%; 31.15% and 42.8%; decreased catalase activity by 46.6%; 30.15% and 42.5%; SOD - 56.96%; 26.8% and 45.24%; GP - 45.75%; 23.94% and 33.6%; GT - 60.03%; 45.13% and 55.24%, respectively, under the influence of L-501-2-100, L-1601-2-50 "B" and the L-1601-2-50 "P".

Table 1
Subacute effects oligoethers at a dose of 1/10 LD₅₀ on oxidant-antioxidant homeostasis in the body of white rats

Indicators (serum, blood)	Monitoring Group, M ± m			
	Control of	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
2,4-DNFAG (ed.opt.plotn/1g protein, λ = 370nm), serum	26,5±2,4	47,30±3,5*	36,82±1,73*	41,35±2,68*
2,4-DNFKG (ed.opt.plotn/1g protein, λ = 370nm), serum	22,8±1,7	45,74±3,2*	34,73±2,65*	39,46±3,17*
Schiff Base (mkmol / L), serum	270,4±9,5	388,3±17,6*	325,6±12,8*	348,7±15,3*
Diene conjugates (mkmol / L), serum	20,3±1,6	41,32±3,60*	92,14±2,63*	36,18±2,74*
Malondialdehyde (mol/L), serum	4,95±0,53	17,6±1,4*	12,7±0,96*	14,5±1,23*
Reduced glutathione (mkmol/L), blood	2,340,16	0,72±0,05*	0,96±0,06*	1,14±0,12*
Sulfhydryl groups (mkmol/L), serum	24,7±1,8	10,6±1,4*	13,6±1,7*	15,2±1,2*
Haptoglobin (g/l), serum	1,73±0,16	0,78±0,06*	1,1±0,08*	0,9±0,05*
Ceruloplasmin (mkmol / l), serum	2,15±0,23	0,86±0,05*	1,48±0,13*	1,23±0,10*
Catalase (MAB/g Hb), blood	7,3±0,62	3,9±0,25*	5,1±0,46*	4,2±0,35*
SOD (U/ml serum • min)	1,68±0,05	0,74±0,04*	1,23±0,07*	0,92±0,05*
SE (mkmol/ml serum • min)	9,4±0,58	5,10±0,48*	7,15±0,68*	6,24±0,53*
HT (nmol/ml of serum • min)	38,6±2,8	15,43±0,97*	21,18±1,14*	17,28±1,32*
AST (mol/L • h), serum	0,67±0,05	2,58±0,32*	1,96±0,12*	2,25±0,18*
ALT levels (mmol/L • h), serum	0,540,63	2,34±0,26*	1,78±0,16*	2,14±0,21*
γ-HT (mkmol/L • h), serum	1,75±0,14	2,83±0,32*	2,45±0,22*	2,63±0,19*

Note: * - the differences with control reliable, $p < 0,05$.

Analysis of the results found at the higher doses of oligoethers 1/10 LD₅₀ have a significant effect on the activation of free radical processes, lipid peroxidation, protein and inhibition of antiradical and antiperoxide de-

fense. Studied xenobiotic lead to depletion of antioxidant and organ dysfunction of their detoxification, primarily the liver, indicating the failure of protective-adaptive mechanisms of homeostasis.

At toxification of animals with 1/100 LD₅₀ dose different dynamics of performance indicators was observed, all substances intensified free radical processes, lipid peroxidation and activity of antioxidant defense system (Table 2). Thus, increase of 2,4-DNFAG at 42.64%; 33.6% and 23.4%; DNFKG 2.4 - 52.26%; 35.1% and 41.6%; schiff bases - 21.4%; 14.8% and 22.2%; DK - 64.5%; 41.4% and 30.54%; malondialdehyde - 145.9%; 93.9% and 136.4%; reduced glutathione - 14.53%; 19.2% to 23.07%; sulfhydryl groups - 19.43%; 15.8% and 27.5%; haptoglobin - 46.8%; 52.02% and 60.1%; ceruloplasmin - 44.2%; 27.9% and 33.02%; catalase activity was increased by 21.9%; 24.6% and 27.9%, SOD - 36.9%; 54.15% and 47.02%, SE - 35.3%; 54.6% and 47.4%, HT

- 17.4%; 20.5% and 16.13%, AST - 101.5%; 117.9% and 135.8%, ALT - 118.5%, 127.7% and 150% and γ - HT - 36%; 39.4% and 28.6%, respectively, under the influence of L-501-2-100, L-1601-2-50 "B" and the L-1601-2-50 "P" was found in the serum as compared with the reference group. The data obtained indicate that despite the enhancement of free-radical processes and lipid peroxidation in experimental animal body antioxidant mechanisms are activated and the system is influenced by detoxification of xenobiotics dose 1/100 LD₅₀, whereas at a dose of 1/10 LD₅₀ oligoethers cause inhibition of antioxidant and activation of prooxidant systems.

Table 2
Influence of oligoethers on oxidant-antioxidant homeostasis in white rats under subacute experiment at a dose 1/100 LD₅₀

Indicators (serum, blood)	Monitoring Group, M ± m			
	Control of	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
2,4-DNFAG (ed.opt.plotn/1g protein, λ = 370nm), serum	26,5±2,4	37,8±2,2	35,4±1,6*	32,7±2,1*
2,4-DNFKG (ed.opt.plotn/1g protein, λ = 370nm), serum	22,8±1,7	35,4±1,9*	30,8±2,4*	32,3±1,7*
Schiff Base (mkmol / L), serum	270,4±9,5	328,3±12,5*	310,4±15,6*	330,4±10,8*
Diene conjugates (mkmol / L), serum	20,3±1,6	33,4±2,8*	28,7±1,4*	26,5±2,10*
Malondialdehyde (mol/L), serum	4,95±0,53	10,7±0,84*	9,6±0,73*	11,7±1,3*
Reduced glutathione (mkmol/L), blood	2,34±0,16	2,68±0,14*	2,79±0,16*	2,88±0,21*
Sulfhydryl groups (mkmol/L), serum	24,7±1,8	29,5±1,3*	28,6±1,10*	31,5±2,15*
Haptoglobin (g/l), serum	1,73±0,16	2,54±0,18*	2,63±0,21*	2,77±0,17*
Ceruloplasmin (mkmol / l), serum	2,15±0,23	3,10±0,24*	2,75±0,15*	2,86±0,27*
Catalase (MAb/g Hb), blood	7,3±0,62	8,9±0,56*	9,10±0,74*	9,34±0,68*
SOD (U/ml serum • min)	1,68±0,05	2,73±0,24*	2,59±0,18*	2,47±0,22*
SE (mkmol/ml serum • min)	9,4±0,58	12,72±0,83*	14,53±0,95*	13,86±0,73*
HT (nmol/ml of serum • min)	38,6±2,8	45,32±2,4*	46,51±2,72*	44,83±1,97*
AST (mol/L • h), serum	0,67±0,05	1,35±0,09*	1,46±0,13*	1,58±0,16*
ALT levels (mmol/L • h), serum	0,54±0,03	1,18±0,07*	1,23±0,09*	1,35±0,14*
γ -HT (mkmol/L • h), serum	1,75±0,14	2,38±0,17*	2,44±0,21*	2,25±0,19*

Note: * - the differences with control reliable, $p < 0,05$.

Conclusions

1. The results of these studies allow us to judge that the oligo-L-501-2-100, L-1601-2-50 "B" and A-1601 -2-50 "P" in a dose of 1/100 LD₅₀ in a subacute exposure to white rats promotes stimulation of free radical processes, lipid peroxidation and antiradical activity of antiperoxide protection against significant stress adaptive mechanisms aimed at ensuring the homeostatic functions of the body.

2. At the higher dose 1/10 LD₅₀ oligoethers lead to inhibition of the activity of the antioxidant system and detoxification of xenobiotics in terms of activation of free radical processes, lipid peroxidation, indicating a failure of adaptive mechanisms and the development of membrane pathology in systemic dysfunction of anti-systemic interactions oxidant and antioxidant systems.

3. 1/1000 LD₅₀ xenobiotics do not have any effect on the activity of the antioxidant and prooxidant system in the blood and serum of albino rats.

References

1. Scherban N.G., Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Kapustnik V.A. Biochemical mechanisms radiomimetic effects of surfactants. - Kharkov: "Rarities of Ukraine", 2012. - 120 p.
2. Zhukov V.I., Zaitseva O.V., Piven V.I. et al. Fluorides: biological role and mechanism of action. - Belgorod, 2006. - 220 p.
3. Tsiganenko A.Y., Zhukov V.I., Scherban N.G. et al. Scientific basis of justification forecast potential danger detergents in connection with regulation of water reservoirs. - Belgorod, 2001. - 442 p.
4. Zhukov V.I., Popova L.D., Zaitseva O.V., Kratenko R.I. et al. Simple and macrocyclic ethers: Scientific basis for the protection of water bodies. - Kharkov, Tornado, 2000. - P. - 438.
5. Dubinin E.E. Oxidative modification of proteins in human blood plasma. Methods of determining / Dubinin E.E. [et al.] // Questions honey. Chemistry. - 1995. - T.41, №1. - P. 24-26.
6. Rice-Evans C.A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C.A. Rice-Evans, A.T. Diplock, M.C.R. Symons. - London. N. Y.: Acad. Press, 1991. - 346 p.
7. Laboratory Methods in the clinic. Handbook ed. prof. V.V. Meshkov. - M.: Medicine, 1987. - 368 p.

Матеріал надійшов до редакції 25.12.2014

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Гулиев Н.Д., Надирли З.О., Масталиев Я.К.
УДК 616.2

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гулиев Н.Д., Надирли З.О., Масталиев Я.К.

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии им.К.Я.Фараджевой, г. Баку, Азербайджан

У статті аналізується зміст цитокінів у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес синдромом (РДСН). Стаття дитини відіграє важливу роль у розвитку захворювання (з 38 хворих - 22 хлопчика, 16-дівчаток). Перебіг РДСН характеризувався різною динамікою вмісту ІЛ-6 та ФНО-α в сироватці крові. У початковому періоді визначається їх високий вміст ($p < 0.01$), на тлі терапії відбувається зниження зазначених показників ($p < 0.05$). Визначення ІЛ-4 свідчить про достовірне зниження його концентрації в початковому періоді захворювання ($p < 0.05$). Відмічено підвищення показника ІЛ-10 в початковому періоді з подальшим зниженням на тлі проведеної терапії ($p < 0.01$). Виявлені порушення свідчать про важливу роль цих цитокінів в патогенезі дихальних розладів у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес синдромом.

Ключові слова: респіраторний дистрес синдром, прозапальні інтерлейкіни, протизапальні інтерлейкіни, недоношені діти

Известно, что неонатальный период является одним из наиболее критических в жизни ребенка, когда происходит серьезная перестройка его функциональных систем, прежде всего дыхания и кровообращения, начиная с внутриутробной жизни [4].

Среди респираторных нарушений наиболее частой причиной перинатальной заболеваемости и смертности является респираторный дистресс-синдром [7].

РДС является наиболее частой причиной возникновения дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде. Встречаемость его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении [2,3,10].

Респираторные нарушения развиваются преимущественно у недоношенных детей. Развитие респираторного дистресс-синдрома (РДСН) способствуют морфофункциональные особенности дыхательной системы недоношенного ребенка [16,20,22,24].

РДС является причиной смерти примерно 25% всех умерших новорожденных, а у детей, родившихся на 26-28-й неделе гестации, эта цифра достигает 80% [3,11]. В связи сохраняющейся высокой летальностью от РДСН, в течение нескольких десятилетий изучению данного заболевания уделяется большое внимание [1,5,15].

Разработаны меры антенатальной профилактики РДСН, однако, частота развития заболевания остается высокой [6,12,25]. Недоношенные, для которых характерно это заболевание, в общей популяции новорожденных составляют 6-12% [3].

Заболевание полиэтиологично. Помимо нарушения функции оксигенации и вентиляции легких, при

РДСН страдают недыхательные функции, в частности выработка биологически активных веществ цитокинов [13]. Наибольшее значение среди них играют интерлейкины. В настоящее время доказано усиление продукции провоспалительных интерлейкинов в организме матери при запуске родовой деятельности. Кроме того, цитокины являются одним из ведущих механизмов в защите новорожденного ребенка в период ранней адаптации [8,21].

Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма, это эндогенные локальные медиаторы межклеточных коммуникаций. Секреция цитокинов является краткосрочным процессом. Основная биологическая роль цитокинов- регуляция иммунного ответа на всех этапах развития заболевания [8].

В связи с этим цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции функций организма, существующую наряду с нервной и гормональной регуляцией [13].

Одним из основных регуляторов иммунного ответа и гемопоза является ИЛ-6. Кроме того, он выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекции и повреждения тканей. Преждевременные роды ассоциированы с высоким синтезом ИЛ-6 [9,19]. В ответ на внедрение патогенов начинается мощная экспрессия ИЛ-6 плацентарными макрофагами.

Также известно, что ФНО-α является плюрипотентным цитокином, который в основном продуцируется моноцитами и макрофагами и выполняет важнейшие функции [18].

Противовоспалительными свойствами отличается ИЛ-4. Он представляет собой димер с определенными

ми молекулярними масами и является одним из регуляторов иммунных реакций. Его продукция регулируется другими цитокинами. Он обладает иммуномодулирующим эффектом [8]. Ключевым регулятором иммунного ответа является ИЛ-10, обладающий мощным противовоспалительным эффектом.

Течение РДСН характеризуется различной динамикой интерлейкинов.

Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных представляет большой интерес и привлекает внимание клиницистов – неонатологов [23].

Целью настоящего исследования является анализ содержания сывороточных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Материал и методы исследования

В тематические карты были включены сведения об ante- и интранатальных факторах риска, сведения о новорожденном, результаты клинического наблюдения, данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

Образцы сыворотки крови хранили при температуре -4°C не более месяца. Результаты исследования регистрировали в лабораторном журнале.

Критерий включения в исследование: недоношенные новорожденные с респираторным дистресс-синдромом.

(ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10, ИЛ-4)

В исследование включены дети с гестационным возрастом от 27 недель до 36 недель и массой тела при рождении от 1120 г до 2350 г (табл.1).

Количественное определение содержания интерлейкинов в сыворотке крови (ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10, ИЛ-4) проводилось иммуноферментным методом у 38 недоношенных новорожденных.

Пол ребенка играет важную роль в развитии заболевания (из 38 больных - 22 мальчика, 16 - девочек). РДСН достоверно чаще болеют мальчики ($p < 0.05$).

В исследовании 13% новорожденных с РДСН были от многоплодной беременности.

Статистическая обработка полученных результатов проводили методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), среднеквадратичного отклонения (σ).

Таблица 1
Общая характеристика обследованных недоношенных новорожденных при рождении.

Показатель	Значения показателей по группам	
	РДСН	Группа здоровых недоношенных детей
Масса тела при рождении (грамм)	1792 \pm 199.1	2065.2 \pm 432.1
Рост(см)	41.6 \pm 1.74	45.5 \pm 2.3
Срок гестации (недель)	33.0 \pm 1.8	34.7 \pm 1.3
Оценка по шкале АПГАР (балл) на 1-й мин. жизни	5.2 \pm 1.3	6.7 \pm 0.6
На 5-й мин. жизни	6.3 \pm 0.9	7.3 \pm 0.4

Результаты и их обсуждение

Клинические признаки РДСН проявляются дыхательной недостаточностью у детей в сроки гестации до 36 недель сразу после рождения, или через 2-8 часов отмечается учащение дыхания, раздувание крыльев носа, участие в акте дыхания податливых мест грудной клетки, разлитой цианоз.

Недоношенные новорожденные из подгруппы без дыхательных расстройств после стабилизации состояния в ОРИТН переведены на выхаживание в отделение патологии, главным образом, в связи с расстройствами питания: низкой или очень низкой массой тела при рождении.

Дети из подгруппы с тяжелой ДН находились в ОРИТН, затем были переведены в ОПН для долечива-

ния и выхаживания. На основании клинической картины и данных обследования всем пациентам из этой подгруппы был выставлен диагноз респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных. Всем недоношенным новорожденным по клиническим показаниям проводились инфузионная терапия, парентеральное питание и посиндромная терапия.

Гестационный возраст так же, как и масса тела, является одним из прогностических параметров у новорожденных детей: чем меньше ГВ, тем выше вероятность неблагоприятного исхода.

Распределение недоношенных новорожденных в зависимости от ГВ в нашем исследовании выглядело следующим образом (табл.2).

Таблица 2.
Распределение подгрупп недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста.

Гестационный возраст (недель)	Группа здоровых недоношенных детей		РДСН	
	абс	%	Абс	%
27-33 (ранее преждевременные роды)	12	60	21	55.3
34-37 (поздние преждевременные роды)	8	40	17	44.7
Всего	20	100	38	100

Как видно из приведенной таблицы, подгруппы здоровых недоношенных детей и больных РДСН были сопоставимы по распределению в подгруппах ранних и поздних преждевременных родов, поскольку анализ показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0.05$).

В 90% случаев признаки острой дыхательной недостаточности появились сразу после рождения, у 10% детей в ближайшие часы после рождения. В

первые сутки после рождения у 33 больных (86.6%) детей имелись признаки тяжелой дыхательной недостаточности, что являлись показанием к проведению ИВЛ.

У 5 (13.4%) недоношенных детей клинические симптомы заболевания были диагностированы более чем через 24 часа после рождения.

Важную роль в оценке состояния новорожденного играет акушерско-гинекологический анамнез матери:

данные о состоянии ее здоровья, условия наступления и особенности течения беременности. Появление неблагоприятных условий для антенатального развития плода влекут за собой наступление преждевременных родов, что способствует ante- и интранатальному повреждению легких ребенка и развитию РДСН.

В результате проведенного исследования выявлены неблагоприятные факторы, влияющие на внутриутробное развития плода и способствующие преждевременным родам.

У матерей группы РДСН акушерский анамнез отягощен: настоящей беременностью предшествовали медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, что на ранних сроках создавало пред-посылки угрозы прерывания беременности, способствовало развитию тяжелых форм гестоза второй половины беременности, наступлению преждевременных родов. В этой группе достоверно ($p<0.05$) чаще выявили: гинекологические и соматические заболевания, хронические очаги инфекции.

Состояние таких факторов, как угроза прерывания, тяжелая форма гестоза и оперативные роды неблагоприятно влияют на состояние недоношенных непосредственно после рождения. Новорожденные находятся в группе высокого риска по развитию острой интранатальной гипоксии и ДН.

В большинстве случаев дети родились с низкой оценкой по шкале Апгар 4.5 ± 0.9 балла. У новорожденных были выражены симптомы ДН, проявляющиеся разлитым цианозом, одышкой с активным участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры (табл.3).

Таблица 3
Показатели дыхательной функции легких при рождении у недоношенных новорожденных с РДСН.

Показатель	Значения показателей
pH	7.29 ± 0.43
pCO ₂ мм.рт.ст.	50.5 ± 11.8
pO ₂ мм.рт.ст.	53.5 ± 13.2
%SO ₂	78.9 ± 9.61
Насыщение крови O ₂ %	86.2 ± 3.13

Важным фактором является отсутствие при рождении эффективного самостоятельного дыхания, что препятствует перестройке фетального кровообращения и нормализации легочного кровотока.

Высокое содержание ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови определяется у 27.2% недоношенных новорожденных с РДСН и 18.3%- здоровых недоношенных, что связано с его возросшей внутриутробной продукцией.

Развитию РДСН способствуют морфологическая незрелость легких, аспирация околоплодных вод, способствующая ante- и интранатальному повреждению альвеолярного и бронхиального эпителия.

В связи с этим, в группе РДСН у 82.2% недоношенных новорожденных при рождении развивается ДН, что является показанием для проведения ИВЛ.

Клиническим признакам ДН соответствуют лабораторные критерии нарушения дыхательной функции легких.

У остальных детей группы РДСН (17.8%) клинические признаки ДН появляются в течение 8 часов жизни.

Как видно из таблицы 4 течение РДСН характеризовалось различной динамикой ИЛ-6.

Таблица 4
Содержание ИЛ-6 в крови у недоношенных новорожденных с РДСН

Показатели	Значение показателей		
	РДСН		Группа здоровых недоношенных детей
	В начале	При выписке	
ИЛ-6 в пг/мл	21.30 ± 0.05	14.21 ± 3.18	5.19 ± 0.16

В начальном периоде отмечается высокое содержание ИЛ-6 ($p<0.01$). На фоне проводимой комплексной терапии происходит снижение данного показателя ($p<0.05$), но полной нормализации не достигает.

По данным литературы повышенная продукция ФНО-α вызывает нарушение регуляции клеточного энергообмена и метаболизма, у глубоко недоношенных новорожденных на первой неделе жизни отмечается значительное повышение уровня его, что является прогностически неблагоприятным фактором развития бронхолегочной дисплазии. В этой группе детей длительно сохраняются признаки ДН и время проведения ИВЛ значительно увеличивается [14].

Как видно из таблицы 5 течение РДСН характеризовалось различной динамикой ФНО-α. В начальном периоде отмечается высокое содержание ФНО-α ($p<0.001$). На фоне проводимой комплексной терапии происходит снижение данного показателя ($p<0.01$), но до полной нормализации не достигает.

Таблица 5
Содержание ФНО-α в крови у недоношенных с РДСН

Показатели	Значение показателей		
	РДСН		Группа здоровых недоношенных детей
	В начале	При выписке	
ФНО-α пг/мл	40.6 ± 0.51	23.1 ± 0.47	4.50 ± 1.57

При исследовании уровня противовоспалительного ИЛ-4 выявлены следующие изменения (табл. 6).

Таблица 6
Содержание ИЛ-4 в крови у недоношенных новорожденных с РДСН

Показатели	Значение показателей		
	РДСН		Группа здоровых недоношенных детей
	В начале	При выписке	
ИЛ-4 в пг/мл	1.89 ± 0.20	2.97 ± 2.05	2.18 ± 0.32

При исследовании уровня ИЛ-4 (ингибирующего дифференцировку Т-хелперов 1 типа и угнетающего синтез провоспалительных цитокинов макрофагами) свидетельствует о достоверном снижении в начальном периоде заболевания ($p<0.05$). В дальнейшем в крови содержание ИЛ-4 изменяется -увеличивается при улучшении, но отмечаемые изменения являются недостоверными ($p>0.05$).

Как видно содержание ИЛ-4 в плазме крови недоношенных новорожденных с РДСН не имело значимых статистически достоверных изменений на протяжении всего времени исследования. Экспрессия этого интерлейкина была стабильной и обеспечивала необходимый баланс иммунной системы.

В дальнейшем происходит полноценная респираторно-гемодинамическая адаптация недоношенных новорожденных.

При исследовании уровня противовоспалительного ИЛ-10 выявлены следующие изменения (табл 7).

Таблица 7
Содержание ИЛ-10 в крови у недоношенных новорожденных с РДСН.

Показатели	Значение показателей		
	РДСН		Группа здоровых недоношенных детей
	В начале	При выписке	
ИЛ-10 пг/мл	14.02±0.37	9.28±0.38	5.51±1.06

Как видно, при исследовании уровня ИЛ-10 в первые сутки жизни у новорожденных недоношенных с РДС отмечается повышение данного показателя ($p < 0.001$). В дальнейшем в крови содержание ИЛ-10 изменяется значительно снижается, но отмечаемые результаты пока являются достоверными ($p < 0.01$). Это свидетельствует о несомненной важной роли ИЛ-10 в развитии легочной патологии новорожденных.

В этой связи, по мнению авторов (17), он играет роль в регуляции иммунитета, поскольку инициирует реакции подавления воспаления.

Таким образом, значительное доминирование секреции провоспалительного цитокина ИЛ-6 привело к развитию более тяжелого воспалительного процесса у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Выявленные нарушения свидетельствуют в большей степени о важной роли провоспалительных (ИЛ-6), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в патогенезе дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных респираторным дистресс-синдромом.

Итак, проведенное исследование выявило особенности ранней постнатальной иммунной адаптации у недоношенных новорожденных с РДСН. Наибольшие изменения характерны для ФНО-α.

Уровень ИЛ-10 повышался в начале и оставался завышенным в середине патологического процесса, свидетельствующего о благоприятном течении заболевания.

Выводы

1. При респираторных нарушениях обусловленных РДС, выявлены высокие уровни ИЛ-6, ФНО-α в сыворотке крови.

2. Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови зависит от гестационного возраста. Степень снижения ИЛ-4 в сыворотке крови недоношенных новорожденных прямо пропорциональна сроку гестации.

3. Изменения в крови содержания ИЛ-10 свидетельствуют о важной роли данного показателя в развитии дыхательных расстройств при РДСН.

Литература

- Байбарина Е.Н. Проблемы общения медицинских работников с родителями новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - Т.51, №1. - С. 58-61.
- Виктор В.Х. Респираторные расстройства у новорожденных (перевод с английского Персица Б.П.)-М., Медицина, 1989.
- Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии – М., Издательский дом, ГЭОТАР-мед 2004
- Геппе Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии // Пульмонология – 2007. - №4. - С. 6.
- Голубев А.М. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных / А.М.Голубев, С.А.Перепелица, Е.Ф.Смердова, В.В. Мороз // Общая реаниматология. -2008. - Т.4, №3. - С.49-55

- Гребенников В.А. Респираторный дистресс –синдром у новорожденных : заместительная терапия синтетическим сурфактантом. Exosurf Neonatae / В.А.Гребенников, О.Б. Миленин, И.И.Рюмина-М.:Вестн.мед., 1995- 136с.
- Дементьева Г.М. Современные проблемы пульмонологии в неонатологии / Г.М.Дементьева, И.И.Рюмина / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: сб.Материалов. - М, 2001. - Вып.1.- С. 16-22.
- Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление. – 2003. –Т.2, №3. – С.225.
- Ле Фук Фат Состояние сурфактанта в сопоставлении с морфологическими особенностями в легких при их незрелости. //Дисс.... Канд.мед.наук-Симферополь, 1988.
- Пестрикова Т.Ю. и соавт. Перинатальные потери резервы снижения- М. изд. «Литтера», 2008
- Сафонов И.В., Гребенников В.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика, методы терапии-Росс.журн.анест.и интенс. Терапии-2000,-М.-с 69-70;76-78.
- Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок /В.М.Сидельникова, А.Г.Антонов.-М: ГЭОТАР-Медиа, 2006,-448с.
- Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление. – 2002. Т. 1, №3. – С. 9-17
- Фомичев М.В.Респираторная поддержка в неонатологии // М.В.Фомичев-Екатеринбург:Уральское книжное изд-во, 2002-134с.
- Шабалов Н.П.-Неонатология-Москва «МЕДпресс-информ» 2007, т.1.
- Avery M.E. Surfactant replacement therapy /M.E.Avery, T.A.Merritt //N.Enge.j.med.-1991.-Vol 324.- P.910-912.
- Beresford M.W., Detectable IL-8 and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome /Beresford M.W., Shaw N.// Pediatr. Res.- 2002.- Vol.52 - P.973-978.
- J.H.S. Association between necrosis factor-α gene polymorphism and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. J of the Korean Society of Neonatology. – 2011. – Vol.18(1). –P. 42-48.
- Liechty R.D., Koenig J.M., Mitchell M.D., et al., Production of interleukin-6 by fetal and maternal cells in vivo during in traamniotic infection and in vitro after stimulation with interleukin -1/ Pediatr Res.-1991.Vol.29.-P.1-4.
- Nogee L.M. Genetic mechanisms of surfactant deficiency/ L.M.Nogee // Biol.Neonate – 2004 - Vol.85. - №4 - P.314-318.
- RochaG Cord blood levels of IL-6;IL-8 and IL-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in oretm newborns small for gestational age // Disease Markers. – 2012.-Vol.33 (1). – P. 51-60.
- Sessions C.F.,Genetic disorders of neonatal Respiratory Function/C.F.Sessions,A.Hamvas, M. Nogee // Pediatr.Res. – 2001 -Vol.50.- P. 157-162.
- Varvarigon A.A. Respiratory distress syndrome (RDS) in premature infants is and underscored by the magnitude of the cytokine polarization // Cytokine. – 2012. – Vol. 58(3). – P. 355-360
- Wauer R.R. Respiratory Distress syndrome. In:Wauer R.R.,editor. Surfactant therapy: basic principles, diagnosis, therapy. Stuttgart-New York:Thieme, 1998.
- William M. Callaghan et.al. The Contribution of preterm Birth to infant Mortality Rates in the United States//Pediatrics-2006.-Vol.118.-.P.1566-1573.

ENGLISH VERSION: THE CONTENT OF INTERLEUKINS AT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS

Guliev N.D., Nadirli Z.O., Mastaliev Ya.K.

K.Ya. Faradzheva Research Institute of Pediatrics, Baku, Azerbaijan.

The aim of this study is to analyze the contents of cytokines in preterm infants with respiratory distress syndrome. The child's gender plays an important role in the development of the disease (total patients - 38, boys-22 and girls-16). The different dynamics of IL-6 and TNF- α in the initial period of the high content of their ($p < 0.01$) was characterized for Neonatal respiratory distress syndrome. The indicators reduce on the background of the therapy ($p < 0.05$), full normalization is not achieved. Determination of IL-4 shows the authentic decrease in the initial stage of the disease ($p < 0.05$). Later in the blood content of IL-4 is changed - increased by improving but unreliable indicators are observed ($p > 0.05$). IL-10 levels in the initial period rise, during therapy they are decreasing, but the results so far are reliable ($p < 0.01$). Identified violations testify to a great extent about the important role of these cytokines in the pathogenesis of respiratory disorders in premature infants with respiratory distress syndrome.

Key words: respiratory distress syndrome, pro-inflammatory interleukins, anti-inflammatory interleukins, premature infants

Introduction

It is known that neonatal period is one of the most critical in a child's life, when there is a major restructuring of its functional systems, especially breathing and circulation, starting with fetal life [4].

Among the respiratory disorders, respiratory distress syndrome is the most common cause of perinatal morbidity and mortality [7].

RDS is the most common cause of respiratory failure in the early neonatal period. The lower the gestational age and weight at birth are, the higher its occurrence is [2, 3, 10].

Respiratory disorders develop primarily in preterm infants. Development of neonatal RDS is promoted by morphofunctional features of the respiratory system in a premature infant [16, 20, 22, 24].

RDS is the cause of death in about 25% of all deceased infants and in infants born at 26-28 weeks of gestation, this figure rises to 80% [3, 11].

Due to the continuing high mortality from neonatal RDS, the study of this disease has received much attention during several decades [1, 5, 15].

Measures of antenatal prophylaxis of neonatal RDS have been developed, however, the incidence of the disease remains high [6, 12, 25]. Premature infants, who are characterized by this disorder, in the general population are 6-12% [3].

The disease is polygenic. In addition to the functions of oxygenation and ventilation, non-respiratory lung functions are impaired at RDS, in particular, the production of biologically active substances of cytokines [13]. Interleukins play the most important role among them. Currently, the increased production of pro-inflammatory interleukins in the mother's body with onset of labor has been proven. In addition, cytokines are one of the leading mechanisms to protect the newborn infant during the early adaptation [8, 21].

Cytokines are regulatory peptides produced by cells of the body. Cytokines are endogenous local mediators of intercellular communication. The secretion of cytokines is a short-term process. Regulation of the immune response at all stages of the disease is the main biological role of cytokines [8].

Therefore, cytokines may be distinguished as a new independent system of regulation of body functions, along with existing neural and hormonal regulation [13].

IL-6 is one of the main regulators of the immune response and hematopoiesis. Furthermore, it performs the function of mediator of protective processes against in-

fection and tissue damage. Preterm birth is associated with a high synthesis of IL-6 [9, 19].

In response to the introduction of pathogens, a powerful expression of IL-6 by placental macrophages begins.

It is also known that TNF- α is a pluripotent cytokine which is produced mainly by monocytes and macrophages and it fulfills most important functions [18].

IL-4 is characterized by anti-inflammatory properties. It is a dimer with a certain molecular weight and a regulator of immune responses. Its products are regulated by other cytokines. It has an immunomodulatory effect [8]. The anti-inflammatory IL-10 is a key regulator of the immune response. It has a powerful anti-inflammatory effect.

The course of neonatal RDS is characterized by different dynamics of interleukins.

The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of respiratory distress syndrome in premature infants is of great interest, attracting the attention of clinicians and neonatologists [23].

The purpose of this study is to analyze the content of serum pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in preterm infants with respiratory distress syndrome.

Material and methods

Information about ante- and intrapartum risk factors, information on the newborn, the results of clinical observation, laboratory data and instrumental methods have been included in thematic records.

The serum blood samples were stored at - 4° C no more than one month. Results of the study were recorded in the laboratory journal.

The inclusion criteria: preterm infants with respiratory distress syndrome.

The study included children with a gestational age from 27 weeks to 36 weeks and birth weight from 1120 to 2350 g (Table 1).

The quantitative determination of serum interleukin (TNF- α , IL-6 and IL-10, IL-4) was conducted by immunoenzyme method in 38 preterm infants. Sex of the infant plays an important role in the development of the disease (out of 38 infants 22 patients turned out to be boys, 16 – girls). Neonatal RDS is significantly more likely to develop in boys ($p < 0.05$).

13% of infants with neonatal RDS were born from multiple pregnancies.

Static processing of the results was performed by variational statistics with calculation of the arithmetic mean value (M), standard error of the arithmetic mean (m), standard deviation (σ).

Table 1
General characteristic of the examined preterm infants at birth

Parameter	Values in groups	
	Neonatal RDS	Group of healthy preterm infants
Birth weight (grams)	1792±199.1	2065.2±432.1
Length (cm)	41.6±1.74	45.5±2.3
Term of gestation (weeks)	33.0±1.8	34.7±1.3
Evaluation according to the Apgar score at the 1st min. of life	5.2±1.3	6.7±0.6
At the 5th min. of life	6.3±0.9	7.3±0.4

Results and discussion

Clinical signs of neonatal RDS are manifested by respiratory failure in children of gestational age up to 36 weeks immediately after birth, or in 2-8 hours one can observe hurried respiration, swelling of the nose wings, participation of complaint regions of chest in the act of breathing, diffuse cyanosis.

Premature newborns from the subgroup without respiratory disorders after the stabilization in the NICU were transferred into the patient's management in the Department of pathology, mainly in connection with diet disorders: a low or very low body weight at birth.

Children from the subgroup with severe RF were in the NICU, and then were transferred to the NPD for aftercare and nursing. On the basis of clinical and survey data, all patients in this subgroup were diagnosed with respiratory distress syndrome. According to the clinical indications, all infants from this subgroup underwent infusion therapy and parenteral nutrition.

Gestational age, as well as body weight, is one of the prognostic parameters in newborns: the lesser GA, the higher is the likelihood of unfavorable outcome.

The distribution of premature newborns according to GA in our study was as follows (Table 2).

Table 2
The distribution of subgroups of premature newborns according to gestational age

Gestational age (weeks)	Group of healthy preterm infants		Neonatal RDS	
	abs	%	abs	%
27-33 (early preterm birth)	12	60	21	55.3
34-37 (late premature birth)	8	40	17	44.7
Total	20	100	38	100

As can be seen from the table, the subgroup of preterm of healthy preterm infants patients and neonatal RDS was comparable to the distribution in the subgroups of early and late preterm birth, because the analysis showed no statistically significant differences ($p>0.05$).

In 90% of cases of acute respiratory failure, the symptoms appeared immediately after birth, in 10% of children – in the next few hours after birth. In the first day after birth, 33 patients (86.6%) had evidence of severe respiratory failure, which was an indication for AR.

In 5 (13.4%) of premature infants clinical symptoms of the disease were diagnosed in more than 24 hours after birth.

The obstetric history plays an important role in the assessment of the newborn condition: the data about the state of her health and characteristics of the pregnancy. Adverse conditions for antenatal fetal development entail the occurrence of preterm birth, which contributes to ante- and intrapartum-related damage to the lungs of the child and the development of neonatal respiratory distress syndrome.

The research results reveal the adverse factors affecting fetal development that contribute to premature birth.

The mothers of the "neonatal RDS" group had burdened obstetrical history: the present pregnancy was preceded by medical abortion, miscarriage, premature birth, that in the early stages created preconditions of threatened abortion, contributed to the development of severe gestosis of the second half of pregnancy, preterm birth. In this group gynecological and somatic diseases, chronic foci of infection were revealed significantly more often ($p<0.05$).

Condition of such factors as the threat of the abortion, a severe form of gestosis and operational labor adversely

affect the condition of premature immediately after birth. Newborns are at high risk of developing acute intrapartum hypoxia and RF.

In most cases, children are born with low points at Apgar score (4.5 ± 0.9). Neonates had expressed symptoms of RF, manifested diffuse cyanosis, dyspnea with active participation of accessory muscles in the act of respiration.

Table 3
Parameters of respiratory function of the lungs at birth in preterm infants with neonatal RDS.

Parameter	Rates
pH	7.29±0.43
pCO ₂ mm hg	50.5±11.8
pO ₂ mm hg	53.5±13.2
% SO ₂	78.9±9.61
blood saturation O ₂ %	86.2±3.13

The absence of effective spontaneous respiration at birth is an important factor that disrupts the alteration of fetal blood circulation and normalization of pulmonary blood stream.

High content of IL-6 in rudimentary funicular blood is determined in 27.2% of premature newborns with neonatal RDS and in 18.3% of healthy premature newborns, which is related to its increased intrauterine output.

Morphological dismaturity of lungs, aspiration of amniotic fluid, contributing to the antenatal and intranatal trauma of alveolar and bronchial epithelium contribute the development of neonatal RDS.

In this context, in the group of neonatal RDS, 82.2% of premature newborns develop RF at birth, which is an indication for AR. The laboratory criteria of lungs respiratory function correspond to the clinical signs of RF.

For other children of neonatal RDS group (17.8%), the clinical signs of DN appear during the first 8 hours of life. As

we can see in the Table 4, the course of neonatal RDS was characterized by the dissimilar dynamics of IL-6.

Table 4
Content of IL-6 in blood of premature newborns with Neonatal RDS

Parameters	The values of parameters		
	Neonatal RDS		Group of healthy pre-term infants
	At the beginning	At discharge	
IL-6 in pg/ml	21.30±0.05	14.21±3.18	5.19±0.16

High content of IL-6 ($p < 0.01$) is registered at the initial period. Against the background of the complex therapy that was conducted, the decrease of this index ($p < 0.05$) is observed, but it does not reach complete normalization.

From the data of literature it can be observed that the increased products of TNF- α cause regulation abnormalities of cellular energy exchange and metabolism, in premature newborns, the considerable increase of its level is noted on the first week of life, that is an unfavorable factor of bronchopulmonary dysplasia development. In this group of children the signs of RF are preserved and time of AR leading is considerably increased [14].

As Table 5 demonstrates, clinical course of neonatal RDS has been characterized by various dynamics of TNF- α . In the initial period, high levels of TNF- α ($p < 0.001$) have been indicated. Against the background of complex therapy, this parameter has been decreasing ($p < 0.01$), but has not reached full normalization.

Table 5
Content of TNF- α in blood of premature newborns with neonatal RDS

Parameters	The values of parameters		
	Neonatal RDS		Group of healthy pre-term infants
	At the beginning	At discharge	
TNF- α pg/ml	40.6±0.51	23.1±0.47	4.50±1.57

In the investigation of the level of anti-inflammatory IL-4, the following changes have been revealed (Table 6).

Table 6
The content of IL-4 levels in preterm infants with neonatal RDS

Parameters	The values of parameters		
	Neonatal RDS		Group of healthy pre-term infants
	At the beginning	At discharge	
IL-4 pg/ml	1.89±0.20	2.97±2.05	2.18±0.32

The investigation of the level of IL-4 (inhibiting differentiation of T-helper type 1 and synthesis of pro-inflammatory cytokines by macrophages) indicates a significant decrease in the initial period of the disease ($p < 0.05$). Later levels of IL-4 in the blood have been changing – they are increasing while improving, but changes noted are unreliable ($p < 0.05$).

As it can be seen, the content of IL-4 in the blood plasma of preterm infants with neonatal RDS did not have any statistically significant changes throughout the study period. Expression of interleukin has been stable and provided the necessary balance of the immune system.

Further, there is a full respiratory-hemodynamic adaptation of preterm infants.

In the investigation of the level of anti-inflammatory IL-10, the following changes have been revealed (Table 7).

Table 7
The content of IL-10 levels in preterm infants with neonatal RDS

Parameters	The values of parameters		
	Neonatal RDS		Group of healthy pre-term infants
	At the beginning	At discharge	
IL-10pg/ml	14.02 ± 0.37	9.28± 0.38	5.51±1.06

As one can observe, there is an increase in this index ($p < 0.001$) during the investigation of IL-10 level in the first day of life in premature infants with respiratory distress syndrome. In future, the content of IL-10 level is changed and significantly decreased, but marked results are still reliable ($p < 0.01$). It indicates about important role of IL-10 in the development of pulmonary pathology in infants.

In that context, in the opinion of the authors [17], it plays an important role in the regulation of immunity, because it activates reactions of inflammation's interference.

Thus, considerable dominance of secretion of pro-inflammatory cytokines IL-6 led to the development of more serious inflammatory process in premature infants with respiratory distress syndrome.

The detected problems testify in a greater degree about important role of pro-inflammatory IL-6, anti-inflammatory cytokine (IL-4) in pathogenesis of respiratory problems in premature infants with respiratory distress syndrome.

Thus, the performed investigation detected special aspects of early postnatal immune acclimation in premature infants with neonatal RDS. The major changes are characteristic for TNF-alpha.

At first IL-10 level increased and kept overstated in the middle of pathological process. It testified about favorable course of the disease.

Conclusions

1. High levels of IL-6, TNF- α in the blood serum are detected, when there are respiratory disorders associated with RDS.

2. IL-4 level depends on fetal age. Amount of IL-4 decrease in the blood serum of premature infants is directly proportional to gestation period.

3. Changes in the blood of IL-10 level testify about important role of this indicant in the development of respiratory disorders when there is neonatal RDS.

References

1. Baybarina E.N. Problemy obscheniya meditsinskikh rabotnikov s roditel'nyami novorozhdennykh. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii-2006.-T.51,N 1.- S. 58-61.
2. Viktor V.Ch. Respiratornyy rasstroystvo u novorozhdennykh (perevod s angliyskogo Persiza B.P.) - M., Medizina,1989.
3. Volodin N.N. Aktual'nye problemy neonatologii – M., Izdatel'skiy dom, GEOTAR-med 2004
4. Geppe N.A., Volkov I.K. Perspektivy razvitiya i problemy detskoy pul'monologii // Pul'monologiya – 2007. – N 4. – S-6.
5. Golubev A.M. Kliniko-morfologicheskie osobennosti dychatel'nykh rasstroystv u nedonoshennykh novorozhdennykh (A.M.Golubev, S.A.Perepeliza, E.F.Smerdova, V.V. Moroz) // Obschaya reanimatologiya – 2008 - T.4, N3. - S.49-55.
6. Grebennikov V.A. Respiratornyy distress –sindrom u novorozhdennykh : zamestitel'naya terapiya sinteticheskimi surfaktantom. Exosurf Neonatae / V.A.Grebennikov, O.B. Milenin, I.I.Ryumina-M.:Vestn.med.,1995-136 s.
7. Dement'eva G.M. Sovremennye problemy pul'monologii v neonatologii /G.M.Dement'eva, I.I.Ryumina//Pulmonologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya: sb.Materialov.-M,2001.- Vyp.1. - S.16-22.

8. Dem'yanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirzev A.S. Zitokiny i vospalenie - 2003. - T.2, N3. - S. 225.
9. Le Fuk Fat Sostoyanie surfaktanta v sopostavlenii s morfologicheskimi osobennostyami v legkikh pri ich nezrolosti //Diss.... Kand.med.nauk-Simferapol', 1988.
10. Pestrikova T.Yu. i soavt. Perinatal'nye poteri rezervy snizheniya- M. izd. «Littera»,2008
11. Safonov I.V., Grebennikov V.A. Respiratornyy distress-sindrom novorozhdennykh: profilaktika, metody terapii Ross.zhurn.anest.i intens. Terapii-2000,-M.-s 69-70;76-78.
12. Sidel'nikova V.M. Prezhdevremennyye rody. Nedonoshenny rebenok / V.M.Sidel'nikova, A.G.Antonov.-M: GEOTAR-Media, 2006,-448s.
13. Simbirzev A.S. Zitokiny i vospalenie. - 2002. - T.1, N 3. - S.17
14. Fomichev M.V.Respiratornaya podderzhka v neontologii // M.V.Fomichev-Ekaterinburg:Ural'skoe knizhnoe izdvo,2002-134s.
15. Shabalov N.P.-Neonatologiya-Moskva «MEDpress-inform» - 2007, T.1.
16. Avery M.E. Surfactant replacement therapy /M.E.Avery,T.A.Merritt //N.Enge.j.med.- 1991. - Vol. 324. - P. 910-912.
17. Beresford M.W., Detectable IL-8 and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome /Beresford M.W.,Shaw N.// Pediatr. Res. - 2002. - Vol.52 - P. 973-978.
18. J.H.S. Association between necrosis factor- α gene polymorphism and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.J of the Korean Society of Neonatology. - 2011. - Vol.18(1). - P. 42-48.
19. Liechty R.D., Koenig J.M., Mitchell M.D.,et al., Production of interleukin-6 by fetal and maternal cells in vivo during in traamniotic infection and in vitro after stimulation with interleukin -1/ Pediatr Res.-1991. - Vol.29. - P.1-4.
20. Nogee L.M. Genetic mechanisms of surfactant deficiency/ L.M.Nogee // Biol.Neonate - 2004 - Vol.85. - №4 - P.314-318.
21. RochaG Cord blood levels of IL-6;IL-8 and IL-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in oreterm newborns small for gestational age // Disease Markers. - 2012. - Vol.33 (1). - P. 51-60.
22. Sessions C.F.,Genetic disorders of neonatal Respiratory Function/C.F.Sessions,A.Hamvas, M. Nogee // Pediatr.Res. - 2001 -Vol.50. - P. 157-162.
23. Varvarigon A.A. Respiratory distress syndrome (RDS) in premature infants is and underscored by the magnitude of the cytokine polarization // Cytokine. - 2012. - Vol. 58(3). - P. 355-360
24. Wauer R.R. Respiratory Distress syndrome. In:Wauer R.R.,editor. Surfactant therapy: basic principles, diagnosis, therapy. Stuttgart-New York:Thieme,1998.
25. William M. Callaghan et.al. The Contribution of preterm Birth to infant Mortality Rates in the United States//Pediatrics-2006.-Vol.118.-P. 1566-1573.

Матеріал надійшов до редакції 19.02.2015

ОСОБЛИВОСТІ ТА ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Перцева Т. О. Конопкіна Л. І. Губа Ю. В.

Державна установа «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ,

В последние годы все больше внимания уделяется экстрапульмональным эффектам при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), в частности тревоге и депрессии. До настоящего времени не изучались средства выявления депрессии у больных ХОЗЛ. Цель исследования – определение информативности и диагностической значимости анкет BDI-SF и PHQ-9 в сравнительном аспекте. Обследовано 33 больных ХОЗЛ в стабильной фазе. Обследование включало общеклинические методы, спирометрию, оценку психического статуса с помощью анкет PHQ-9 и BDI-SF. Полученные результаты анкетирования по обоим анкетам имели существенные отличия. Одними из них являются разные критерии оценки степени выраженности симптома, что может быть одной из причин различных результатов по приведенным анкетам у больных ХОЗЛ. Другим отличием является характер вопросов в анкетах, восприятие которых может быть неоднозначным с учетом основного заболевания. Кроме того, разные формулировки похожих по сути вопросов и утверждений в анкетах могут приводить к разному их восприятию, а следовательно и к различным ответам. Важным аспектом является интерпретация полученных результатов анкетирования относительно каждой анкеты. Так, инструкция к интерпретации результатов, полученных с помощью анкеты PHQ-9 является достаточно сложной, в отличие от инструкции к интерпретации результатов, полученных с помощью анкеты BDI-SF, которая проста и учитывает лишь общую сумму баллов. Таким образом, использование различных анкет для диагностики депрессии у больных ХОЗЛ может привести к получению различных результатов по выявлению депрессии и определению степени ее тяжести. В связи с чем, использование анкет PHQ-9 и BDI-SF для выявления депрессии у больных ХОЗЛ возможно лишь в качестве скрининга.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), депрессия, анкетирование, интерпретация результатов, диагностическая значимость.

В останні роки все більше уваги приділяється екстрапульмональним ефектам при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), які обтяжують та модифікують перебіг хвороби. Найчастішими проявами коморбідності при ХОЗЛ вважаються дисфункція скелетної мускулатури, кахексія, рак легень, легенева гіпертензія, ішемічна хвороба серця, остеопороз, анемія, порушення психічного стану тощо [4, 5, 10].

Останнього часу у клінічних проявах при ХОЗЛ все більше уваги привертають до себе такі психологічні аспекти, як тривога й депресія [5, 11]. Вони значущо погіршують як перебіг захворювання, так і прогноз для пацієнтів [10, 11, 12, 14]. Поширеність депресії при ХОЗЛ за даними різних джерел коливається від 10 до 42 %, що значно вище за показник у загальній популяції [8, 18, 26]. Не дивлячись на високу поширеність депресії при ХОЗЛ та велику кількість доказів того, що корекція психічних порушень у хворих на ХОЗЛ може покращити якість життя останніх, цей супутній стан часто не діагностується та не лікується [12, 15, 21]. Крім того, депресія при ХОЗЛ, як психічний наслідок хвороби, її вплив на якість життя хворих на сьогоднішній день залишається маловивченим, принаймні серед пульмонологів [1, 12].

На жаль, на сьогоднішній день жодна з інструкцій по веденню хворих на ХОЗЛ не пропонує ані детального плану скринінгу їх стосовно наявності/відсутності супутньої депресії, ані методів діагностики й лікування депресії у цієї категорії хворих [11]. До теперішнього часу не досліджувалися можливі засоби виявлення депресії у хворих на ХОЗЛ [25]. З одного боку, різними дослідниками використовуються різні методи виявлення депресивних розладів у хворих на ХОЗЛ, а отже, відповідно до цього, результати дещо відрізняються. З іншого боку, зазвичай кожний дослідник використовує лише один метод для виявлення депресії.

Так, за допомогою шкали Зунга у хворих на ХОЗЛ II стадії депресія була виявлена у 18,8 % випадків [20]. Шляхом використання анкети депресії Бека (Beck

Depression Inventory (BDI)) у хворих з тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ депресію було діагностовано у 37 % випадків, а у хворих з помірною тяжкістю перебігу – у 22 % [24]. За допомогою Госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) у пацієнтів з ХОЗЛ незалежно від стадії захворювання депресію було виявлено у 28 % випадків [8]. При використанні Шкали депресії центру епідеміологічних досліджень (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)) у фазу загострення хвороби депресію було діагностовано у 60 % хворих [23]. За допомогою анкети CES-D у пацієнтів з ХОЗЛ, що були госпіталізовані для проведення легеневої реабілітації, депресія була виявлена у 48,6 % випадків [13]. Шляхом використання анкети HADS у хворих на ХОЗЛ I-II стадій було діагностовано депресію у 23 % випадків, у хворих на ХОЗЛ III стадії – у 25,3 % випадків, у хворих ХОЗЛ IV стадії – у 34,2 % пацієнтів [15]. За допомогою анкети CES-D у пацієнтів з ХОЗЛ II-IV стадій було виявлено депресію у 26 % осіб [11]. За допомогою Опитувальника здоров'я пацієнта-9 (Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)) у хворих на ХОЗЛ клінічних груп А, В, D було виявлено депресію у 28 % випадків, із них 5 % пацієнтів були віднесені до категорії – А, 37 % – до категорії В, 58 % – категорії D [1]. При використанні анкети CES-D у хворих на ХОЗЛ незалежно від стадії захворювання було діагностовано депресію у 21,6 % пацієнтів, при цьому у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ депресію було виявлено у 25 % випадків, а у хворих із легким та помірним перебігом ХОЗЛ – у 19,6 % випадків [19]. За допомогою анкети HADS у хворих на ХОЗЛ I-IV стадій було діагностовано депресію у 20,8 % випадків [7].

Враховуючи відмінності даних по виявленню депресивних розладів у хворих на ХОЗЛ та рекомендації «Глобальної Ініціативи з ХОЗЛ» (GOLD 2013) щодо оцінки депресії й тривоги у хворих на ХОЗЛ, видається доцільним вивчити порівняльну діагностичну зна-

чуєність різних методик виявлення депресії, що можуть використовуватися у хворих на ХОЗЛ [10, 21, 25].

У зв'язку із вищезазначеним, а також із тим, що анкети Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF)) та PHQ-9 є одними з найкоротших та найзручніших для використання, метою нашого дослідження було визначення інформативності та діагностичної значущості саме цих анкет BDI-SF та PHQ-9 у порівняльному аспекті.

Матеріали і методи дослідження.

Нами було обстежено 33 хворих на ХОЗЛ (чоловіків – 30 (90,9 %), жінок – 3 (9,1 %), середній вік (Med [25-75]) – 66 [62-68] років, об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) (Med [25-75]) – 56,2 [45,7-62,2] % належної величини). Усі хворі знаходились у стабільній фазі ХОЗЛ і отримували базисну терапію відповідно до клінічної групи згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [2].

Формулювання клінічного діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [2].

Усі хворі підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Обстеження хворих включало загальноклінічні методи, спірометрію методом комп'ютерної спірометрії за допомогою апарату *MasterScreen Body/Diff* (E. Jaeger, Німеччина).

Обстеження психічного статусу проводилося за допомогою анкет PHQ-9 [16, 17, 22] та BDI-SF [6], яка є прийнятною заміною повного варіанту BDI [24] і може використовуватися для виявлення депресії [9], до того ж скорочений варіант є більш простим та зручним для використання лікарем-терапевтом або пульмонологом.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням методів біометричного аналізу за допомогою програми STATISTICA 6.0. Оцінка достовірності відмінностей проводилась за критерієм Пірсона.

Результати та їх обговорення.

За даними анкети PHQ-9 депресія була виявлена у 8 хворих ($24,2 \pm 7,5$ %), тоді як за анкетною BDI-SF – у 12 пацієнтів ($36,6 \pm 8,4$ %) ($p = 0,3$). При цьому за обома анкетами депресію було виявлено у 7 хворих, лише за анкетною PHQ-9 – у 1 хворого, лише за анкетною BDI-SF – у 5 хворих.

Значні відмінності були виявлені при оцінці ступеня тяжкості депресії за обома анкетами. Так, якщо за анкетною PHQ-9 легку депресію мали 2 хворих (25 %), помірну – 4 хворих (50 %), а помірно тяжку депресію – 2 осіб (25 %), то за анкетною BDI-SF легку і помірну депресію мали по 6 пацієнтів (тобто по 50 %), тяжку депресію – жоден з пацієнтів.

У зв'язку з тим, що отримані результати анкетування за обома анкетами мали суттєві відмінності, нам видалося доцільним ретельно проаналізувати структуру кожної анкети, відповіді хворих на кожне із запитань та отримані результати у балах з урахуванням клінічних особливостей хворих на ХОЗЛ.

Однією з найсуттєвіших відмінностей анкети PHQ-9 та анкети BDI-SF є різні критерії оцінки ступеня виразності симптому. Так, у анкеті PHQ-9 за основу взятий принцип тривалості симптому (рис. 1), тоді як у анкеті BDI-SF в основі оцінки тяжкості симптому лежить його виразність (табл. 1). Ця відмінність може бути однією з причин різних результатів за наведеними анкетами у хворих на ХОЗЛ.

Опитувальник про стан здоров'я (PHQ-9)				
Як часто за останні 2 тижні Вас турбували будь-які з наступних проблем? (Обрану відповідь відмітьте позначкою "✓")	Зовсім не турбувал и	Деякі ка днів	Більш полови ни всіх днів	Майже щоденно
1. Вам було не дуже цікаво або подобалось чимось займатись	0	1	2	3
2. Ви почувалися сумними, пригніченими або безнадійними	0	1	2	3
3. Вам було важко засянути або не прокидатись, або Ви спали надто довго	0	1	2	3
4. Ви відчували втому або мало сил	0	1	2	3
5. У Вас був поганий апетит, або Ви переїдали	0	1	2	3
6. Ви погано про себе думали — або Ви почувалися невдахою, або ж розчаровувались у собі, або думали, що підвели родину	0	1	2	3
7. Вам було важко зосередитись, наприклад, на читанні газети або перегляді телепередач	0	1	2	3
8. Ви рухались або розмовляли настільки повільно, що інші люди могли б це помітити? Або ж навпаки, Ви були настільки метушливі або неспокійні, що пересувались набагато більше, ніж зазвичай	0	1	2	3
9. У Вас були думки, що Вам краще б померти, або Ви думали про те, щоб заподіяти собі яку-небудь шкоду	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING: 0 + _____ + _____ + _____ = Total Score: _____

Якщо Ви відповіли позитивно на деякі пункти, оцініть, наскільки важко Вам було працювати, займатись домашніми справами або взаємодіяти з іншими людьми через ці проблеми?

Зовсім не важко <input type="checkbox"/>	Деяко важко <input type="checkbox"/>	Дуже важко <input type="checkbox"/>	Надзвичайно важко <input type="checkbox"/>
---	---	--	---

Розроблено: Д-рами Робертом Л. Шпітцером, Джанет Б. Вільямс, Куртом Кренке (Drs. Robert L. Spitzer, Janet B. Williams, Kurt Kroenke) та колегами при підтримці освітнього гранту компанії "Пфайзер Інк." (Pfizer Inc.). Відтворення, переклад, демонстрація і розповсюдження дозволяються без попередньої згоди власників авторського права.

Рис. 1. Анкета PHQ-9 [3, 22].

Проблеми екології та медицини

При анкетуванні за допомогою анкети PHQ-9 $4,7 \pm 1,2$ % позитивних відповідей на запитання анкети відповідали максимальному балу, що свідчить про максимальну тривалість симптому. В той же час, при оцінці виразності симптомів за анкетой BDI-SF було відмічено, що результати, які відповідали максимальній виразності

симптому, зустрічалися у незначній кількості відповідей ($0,9 \pm 0,5$ %). На нашу думку, цей аспект повинен враховуватися при діагностиці депресії, а також визначенні ступеня тяжкості депресії у хворих на ХОЗЛ, адже симптоматика ХОЗЛ є постійною і може тривало впливати на психічний стан пацієнтів.

Таблиця 1
Анкета BDI-SF

№ групи тверд- жень	Твердження	Відповідний- бал
1.	Мені не сумно.	0
	Мені сумно (тужливо, журливо).	1
	Мені постійно сумно, і я не можу від цього відірватися.	2
	Мені так тужливо, що я не можу цього витерпіти.	3
2.	Я не втратив зацікавленість до людей.	0
	Люди цікавлять мене менш, як раніше.	1
	Я майже повністю втратив інтерес до людей та став байдужим до них.	2
	Я зовсім втратив інтерес до людей і не думаю про них.	3
3.	Я не особливо похмуро дивлюсь на майбутнє.	0
	Я похмуро дивлюсь на майбутнє.	1
	Я відчуваю, що мені нема чого очікувати в майбутньому.	2
	Я відчуваю, що в майбутньому мене не очікує нічого доброго і ніщо не можна змінити.	3
4.	Я приймаю рішення так само легко, як і раніше.	0
	Я намагаюсь відкладати прийняття рішень.	1
	Мені вкрай важко будь-що вирішити.	2
	Я втратив здатність приймати будь-які рішення.	3
5.	Я не відчуваю себе невдахою.	0
	Я відчуваю, що в мене невдач більше, ніж в інших людей.	1
	Іноді, коли я оглядаюсь на своє життя, воно здається мені сплетінням невдач.	2
	Я відчуваю себе абсолютною невдахою (як батько, чоловік, дружина...)	3
6.	Я не відчуваю, що виглядаю гірше, ніж раніше.	0
	Мене непокоїть те, що я виглядаю постарілим і непривабливим.	1
	Я відчуваю, що моя зовнішність погіршується, що робить мене все більш непривабливим.	2
	Я відчуваю, що виглядаю потворним або відразливим.	3
7.	Я не зазнаю особливої невдоволеності.	0
	Я нудькую більшу частину часу.	1
	Я ані від чого не отримую такого задоволення, як раніше.	2
	Я всім невдоволений.	3
8.	Я можу працювати так само легко, як і раніше.	0
	Мені доводиться прикладати певні зусилля, щоб взятися за будь-що.	1
	Мені дуже важко себе примусити взятися за будь-що.	2
	Я зовсім нічого не можу робити.	3
9.	Я не відчуваю себе особливо винним.	0
	Більшу частину часу я відчуваю себе поганою або негідною людиною.	1
	Я відчуваю за собою певну провину.	2
	Я відчуваю, що я дуже погана, негідна людина.	3
10.	Я втомлююсь не більше, ніж звичайно.	0
	Я втомлююсь швидше ніж раніше.	1
	Я втомлююсь від усього.	2
	Втома не дає мені нічого зробити.	3
11.	Я не розчарований у собі.	0
	Я розчарований у собі.	1
	Я огидний собі.	2
	Я ненавиджу себе.	3
12.	Апетит у мене не гірше, ніж раніше.	0
	Апетит у мене не такий добрий, як раніше.	1
	Апетит у мене зрівнявся набагато гіршим.	2
	У мене зовсім немає апетиту.	3
13.	Мені приходить на думку нанести собі шкоду.	0
	Я відчуваю, що краще було б мені померти.	1
	У мене є певний план здійснення самогубства.	2
	Я наклав би на себе руки, якщо б мені це вдалося.	3

Наступним важливим моментом для аналізу результатів анкетування у хворих на ХОЗЛ видається характер запитань у анкетах, сприйняття яких може бути неоднозначним з урахуванням перебігу основного захворювання. Внаслідок того, що при оцінці результатів опитування хворих за анкетами PHQ-9 та BDI-SF у нас виникли деякі

питання, ми вважали за необхідне ретельно проаналізувати відповіді кожного хворого.

Так, за анкетой PHQ-9 (рис. 1) хворі повинні були відповісти на дев'ять запитань шляхом визначення балу у залежності від тривалості симптому – від 0 (проблема взагалі не турбувала хворого) до 3 (проблема турбувала майже щоденно) (табл. 2).

Таблиця 2

Дані аналізу відповідей хворих, отриманих шляхом анкетування їх за допомогою PHQ-9

Номер запитання	Суть запитання	Кількість хворих, що дали ствердну відповідь, n (% ± m)
1.	Зацікавленість своєю діяльністю	11 (33,3 ± 8,2)
2.	Відчуття пригніченості та безнадійності	12 (36,4 ± 8,4)
3.	Порушення сну	19 (57,7 ± 8,6)
4.	Відчуття підвищеної втоми	28 (84,6 ± 6,2)
5.	Порушений апетит	6 (18,2 ± 6,7)
6.	Розчарування у собі	8 (24,3 ± 7,5)
7.	Порушення концентрації уваги	6 (18,2 ± 6,7)
8.	Уповільнені рух та мова	11 (33,3 ± 8,2)
9.	Думки про бажання померти	4 (12,1 ± 5,7)

Найбільша кількість позитивних відповідей (від 1 до 3 балів) була дана хворими на два запитання: на четверте (стосується підвищеної втоми) та на третє (щодо порушення сну). Найменша кількість позитивних відповідей була дана хворими на п'яте запитання (про порушений апетит), шосте (про порушення концентрації уваги) та на дев'яте (щодо думок про бажання померти).

Аналогічний аналіз відповідей хворих був проведений нами за результатами опитування анкетою BDI-SF (табл. 1). Анкета містить 13 груп тверджень. У кожній з них хворому потрібно було обрати одне твердження, яке найкращим чином відповідає його стану на даний момент. Кожному твердженню у групі відповідає бал від 0 (у пацієнта відсутній даний симптом) до 3 (симптом виражений максимально) (табл. 3).

Таблиця 3

Дані аналізу відповідей хворих, отриманих шляхом анкетування їх за допомогою BDI-SF

Номер запитання	Суть запитання	Кількість хворих, що дали ствердну відповідь, n (% ± m)
1.	Відчуття смутку	5 (15,2 ± 6,3)
2.	Зацікавленість іншими людьми	7 (21,2 ± 7,1)
3.	Розчарування у майбутньому	10 (30,3 ± 8,0)
4.	Відкладання прийняття рішень	10 (30,3 ± 8,0)
5.	Відчуття себе невдахою	3 (9,1 ± 5,0)
6.	Занепокоєння погіршенням зовнішнього вигляду	8 (24,3 ± 7,5)
7.	Вдоволення будь-чим	7 (21,2 ± 7,1)
8.	Знижена працездатність	23 (69,7 ± 8,0)
9.	Відчуття особистої провини	3 (9,1 ± 5,0)
10.	Відчуття підвищеної втоми	31 (93,9 ± 4,2)
11.	Розчарування у собі	2 (6,1 ± 4,2)
12.	Порушений апетит	11 (33,3 ± 8,2)
13.	Бажання померти	0

Найчастіше хворі обрали бали від 1 до 3 у двох групах тверджень: у десятій (щодо підвищеної втоми) та у восьмій (про знижену працездатність). Найменша кількість ствердних відповідей спостерігалась у п'ятій групі тверджень (про відчуття себе невдахою), у дев'ятій (про відчуття особистої провини) та в одинадцятій (про розчарування у собі). У тринадцятій групі тверджень щодо бажання померти не було жодної ствердної відповіді.

Таким чином, при детальному вивченні відповідей кожного хворого на ХОЗЛ на запитання анкет нами було встановлено, що певні симптоми зустрічаються у хворих особливо часто, тоді як інші – дуже рідко або взагалі не зустрічаються. Так, за обома анкетами найчастіше зустрічалися ствердні відповіді на запитання щодо підвищеної втоми; лише за анкетою PHQ-9 – на запитання про порушення сну; лише за анкетою BDI-SF – на запитання про знижену працездатність. Останнє може пояснюватися тим, що саме основне захворювання (тобто ХОЗЛ) або похилий вік хворих (а хворими на ХОЗЛ найчастіше є саме особи похилого віку) можуть бути причиною вищезазначених симптомів, отже вони не завжди є наслідком психічних порушень як таких.

Крім того, привертає до себе увагу те, що різне формулювання схожих по суті запитань і тверджень в анкетах може призводити до різного їх сприйняття, а

отже і до різних відповідей. Так, схожі запитання про бажання померти у анкеті PHQ-9 та у анкеті BDI-SF звучать дещо по-різному, що, напевно, призводить до різної кількості позитивних відповідей, що має бути враховано під час виявлення депресії у хворих на ХОЗЛ для запобігання отримання псевдопозитивних або псевдонегативних результатів.

Особливу увагу привертає інтерпретація отриманих результатів анкетування відносно кожної анкети. Так, інструкція до оцінки результатів для анкети PHQ-9 [14, 16, 17, 22] є досить складною. Вона вимагає враховувати не просту суму балів, а й оцінювати кількість балів по кожному запитанню, особливе значення надається відповідям на запитання № 1 та № 2. У залежності від цих аспектів результати анкетування розподіляються (згідно з інструкцією до оцінки результатів) на три групи: «депресивний розлад», «великий депресивний розлад» та «кінший депресивний розлад». Крім цього, проводиться визначення ступеня тяжкості депресії шляхом підрахунку загальної суми балів.

Так, за нашими даними у 8 пацієнтів, у яких згідно із результатами анкетування за допомогою PHQ-9 була виявлена депресія, дійсно були виявлені різні типи депресивних розладів, при цьому найрідше зустрічався великий депресивний розлад (табл. 4).

Таблиця 4
Результати діагностики депресії у хворих на ХОЗЛ за допомогою анкети PHQ-9

Критерії розподілу хворих згідно з інтерпретацією анкети PHQ-9	Висновок за даними анкети PHQ-9	Кількість хворих, n (% ± m)	Результат у балах (відповідна йому ступінь тяжкості депресії за PHQ-9)
Наявні не менше, як 5 відповідей у затемнених полях анкети, одна з яких на питання № 1 або № 2	Великий депресивний розлад	1 (12,5 ± 11,7)	16 (помірно тяжка депресія)
Наявні не менше, як 4 відповіді у затемнених полях анкети, які включають питання № 1 та № 2	Депресивний розлад	4 (50,0 ± 17,7)	19 (помірно тяжка депресія) 14 (помірна депресія) 12 (помірна депресія) 11 (помірна депресія)
Наявні від 2 до 4 відповідей у затемнених полях анкети, одна з яких на питання № 1 або № 2	Інший депресивний розлад	3 (37,5 ± 17,1)	10 (помірна депресія) 7 (легка депресія) 5 (легка депресія)

Що стосується інструкції до інтерпретації результатів, отриманих за допомогою анкети BDI-SF [6, 9], вона є простою і враховує лише загальну суму балів, отриманих за анкету, що визначає наявність депресії і її ступінь (див. табл. 1).

Так, згідно із критеріями інтерпретації BDI-SF при отриманні в результаті анкетування від 0 до 4 балів діагностується відсутність депресії або мінімальний ступінь її виразності (за нашими даними такий стан був відсутній); при отриманні від 5 до 7 балів – депресія легкого ступеня (за нашими даними – 6 хворих, середній бал – $5,8 \pm 0,4$); при отриманні від 8 до 15 балів – депресія середньої тяжкості (за нашими даними – 6 хворих, середній бал – $9,5 \pm 0,8$); при отриманні 16 балів і вище – тяжка депресія (нами вона виявлена не була) [6].

Таким чином, інтерпретація результатів при використанні двох анкет PHQ-9 та BDI-SF значно відрізняється за методологією. Крім того, аналіз результатів, отриманих за допомогою анкети PHQ-9, є більш складним та потребує більше часу, тоді як аналіз результатів, отриманих за допомогою BDI-SF, провести значно легше шляхом простого підрахунку балів. Жодна з анкет не враховує наявності ХОЗЛ як основного захворювання, що дозволяє використовувати анкетування хворих лише на етапі скринінгу для виявлення ознак депресії та визначення тих осіб, що потребують додаткового консультативного огляду лікарем-психіатром.

Висновки.

1. Використання різних анкет для діагностики депресії у хворих на ХОЗЛ може призвести до отримання різних результатів по виявленню депресії та визначенню ступеня її тяжкості.

2. Різні методологічні підходи у розробці анкет PHQ-9 та BDI-SF є однією з причин, що призводять до різних результатів анкетування хворих. Для виявлення депресії у хворих на ХОЗЛ більш прийнятним є використання анкети BDI-SF, у якій тяжкість кожного симптому оцінюється не за його тривалістю, а за його виразністю.

3. Особливо часте підтвердження деяких симптомів депресії хворими на ХОЗЛ при анкетуванні за допомогою обох анкет може свідчити про неоднозначне походження цих симптомів. Вони можуть бути наслідком не стільки психічних порушень, а й наявності самого ХОЗЛ та/або похилого віку хворого.

4. Методологія інтерпретації результатів анкетування хворих за допомогою анкет PHQ-9 та BDI-SF значно відрізняється за рівнем складності. Оцінка результатів, отриманих за допомогою BDI-SF, на наш погляд, є більш простою та зручною у використанні,

що особливо важливо при первинному обстеженні хворих та виявленні депресії у хворих на ХОЗЛ сімейним лікарем, терапевтом або пульмонологом.

5. Використання анкет PHQ-9 та BDI-SF для виявлення депресії у хворих на ХОЗЛ можливе лише у якості скринінгу з метою окреслення тієї категорії пацієнтів, яким необхідне додаткове обстеження у лікаря-психіатра.

Література:

1. Алгоритм діагностики хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з депресією [Текст] : інформаційний лист / Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України. – Київ, 2013. – 4 с.
2. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [Текст] / Київ, 2013. – 146 с.
3. Опитувальник про стан здоров'я PHQ-9 [Електронний ресурс] – Режим доступу : http://www.phqscreeners.com/pdfs/02_PHQ-9/PHQ9_Ukrainian%20for%20Ukraine.pdf.
4. Островський М. М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ / М. М. Островський, П. Р. Герич // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 19–24.
5. Barnes P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // European respiratory journal. – 2009. Vol. 33. – P. 1165–1185.
6. Cappeliez P. Depression and the Social Environment: Research and Intervention with Neglected Populations / P. Cappeliez, R. J. Flynn. – Available at : http://books.google.com.ua/books?id=vzyzDj1Z8MC&pg=PA306&lpg=PA306&dq=bdi+short+form+0-4,+5-7&source=bl&ots=AEHmx_e8AD&sig=XBg8Yu89w3ZhE_mevQ9CBNxxqAs&hl=ru&sa=X&ei=PjPdU9bhLsXMyAPKq_oCgDQ&ved=0CCsQ6AEwAw#v=onepage&q=bdi%20short%20form%200-4%2C%205-7&f=false.
7. Cleland J. A. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients / J. A. Cleland, A. J. Lee, S. Hall [et al.] // Family practice. – 2007. – Vol. 24. – P. 217–223.
8. Dowson C. The use of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study / C. Dowson, R. Laing, R. Baraclough [et al.] // New Zealand medical journal. – 2001. – Vol. 114. – P. 447–449. – Available at :
9. Furlanetto L. M. The validity of the Beck Depression Inventory-Short Form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients / L. M. Furlanetto, M. V. Mendlowicz, J. R. Bueno // Journal of affective disorders. – 2005. – Vol. 86, N 1. – P. 87–91.
10. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2013. – P. 50 – Available at : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.

11. Hanania N. A. Determinants of Depression in the ECLIPSE Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort / N. A. Hanania, H. Müllerova, N. W. Locantore [et al.] // American journal respiratory critical care medicine. – 2011. – Vol. 183, N 5. – P. 604–611. – Available at : <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201003-0472OC>.
12. Hill K. Anxiety and depression in end-stage COPD / K. Hill, R. Geist, R.S. Goldstein // European respiratory journal. – 2008. – Vol. 31. – P. 667–677.
13. Iguchi A. Relationship between depression in patients with COPD and the percent of predicted FEV1, BODE Index, and Health-Related Quality of Life / A. Iguchi, H. Senju, Y. Hayashi [et al.] // Respiratory care. – 2013. – Vol. 58, N 2. – P. 334 – 339.
14. Instruction manual: instructions for patient health questionnaire (PHQ) and GAD-7 measures – Available at : <http://www.phqscreeners.com/instructions/instructions.pdf>.
15. Janssen D. J. A. Symptoms of anxiety and depression in COPD patients entering pulmonary rehabilitation / D. J. A. Janssen, M. A. Spruit, C. Leue [et al.] // Chronic respiratory disease. – 2010. – Vol. N 3. – P. 147–157.
16. Kroenke K. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure / K. Kroenke, R. L. Spitzer // Psychiatric annals. – 2002. – Vol. 32. – P. 509– 521.
17. Kroenke K. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure / K. Kroenke, R. L. Spitzer, J. B. Williams // Journal of general internal medicine. – 2001. – Vol. 16, N 9. – P. 606–613.
18. Kunik M. E. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders / M. E. Kunik, K. Roundy, C. Veazey [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P.1205–1211.
19. Manen J. G. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants / J. G. van Manen, P. J. E. Bindels, F. W. Dekker [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P.412–416.
20. Marcoa F. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity [Text] / F. Di Marcoa, M. Vergaa, M. Reggentea [et al.] // Respiratory medicine. – 2006. – Vol. 100. – P. 1767–1774.
21. Maurer J. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs / J. Maurer, V. Rebbapragada, S. Borson [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 134, Suppl. 4. – P. 43S–56S.
22. Patient health questionnaire (PHQ-9) – Available at: <http://www.integration.samhsa.gov/images/res/PHQ%20-%20Questions.pdf>.
23. Quint J. K. Relationship between depression and exacerbations in COPD / J. K. Quint, R. Baghai-Ravary, G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha // European respiratory journal. – 2008. – Vol. 32. – P. 53–60.
24. Wagena E. J. Are patients with COPD psychologically distressed? / E. J. Wagena, W. A. Arrindell, E. F. M. Wouters, C. P. van Schayck // European respiratory journal. – 2005. – Vol. 26. – P. 242–248. <http://journal.nzma.org.nz/journal/114-1141/2219/content.pdf>.
25. Wilson I. Depression in the patient with COPD / I. Wilson // International journal of COPD. – 2006. – Vol. 1, N 1. – P. 61–64.
26. Yohannes A.M. Prevalence of sub-threshold depression in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Yohannes, R. C. Baldwin, M. J. Connolly // International journal of geriatric psychiatry. – 2003. – Vol. 18. – P. 412–416.

ENGLISH VERSION: SPECIAL ASPECTS AND CHALLENGES OF DIAGNOSIS OF DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Pertseva T. O., Konopkina L. I., Huba Yu. V.

State establishment "Dnipropetrovsk medical academy of the Health ministry of Ukraine",

Department of therapy and endocrinology, Dnipropetrovsk, 13 Batumska str.

Over the past years, increasingly greater attention has been paid to extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that aggravate its progression such as anxiety and depression. No studies of methods of depression detection in COPD patients have been conducted to date. Based on the foregoing and because the Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF) and the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) are some of the most convenient tests, in our study we aimed to assess the informative and diagnostic value of the BDI-SF and PHQ-9 tests in a comparative perspective. The study involved 33 patients with COPD in the stable phase. We used the generally accepted clinical methods, spirometry and mental status assessment by using the PHQ-9 and BDI-SF questionnaires. The results for both surveys of COPD patients were significantly different. Different criteria for assessing severity of symptoms are one of the major differences between the PHQ-9 and BDI-SF questionnaires, which can be a reason for different results for COPD patients. The next important thing for analysis of the results of surveying of COPD patients seems to be the nature of the questions which can be perceived controversially given the course of the underlying disease. Besides, different formulations of essentially similar questions and statements in the surveys can lead to different perceptions and therefore different answers. Interpretation of the survey results for each of the questionnaires is very important. The guidelines for interpretation of the PHQ-9 results are rather complicated as opposed to the guidelines for interpretation of the BDI-SF results, which are simple and only require taking into account the total questionnaire score. These results led us to the conclusion that the use of different surveys for diagnosis of depression in COPD patients can give different results for detection of depression and measurement of its severity. This means that the PHQ-9 and BDI-SF scales can be only used for diagnosis of depression in COPD patients at the screening stage.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diagnostic significance, depression, questionnaire survey, interpretation of results

Over the past years, increasingly greater attention has been paid to extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that aggravate and modify its progression. The most common comorbidities observed in COPD patients include skeletal muscle dysfunction, cachexia, lung cancer, pulmonary hypertension, coronary heart disease, osteoporosis, anemia, mental disturbance, etc. [4, 5, 10].

Scientists studying clinical symptoms of COPD are being increasingly focused on the psychological aspects of the disease such as anxiety and depression [5, 11]. These signs significantly worsen both the course and prognosis of the disease [10, 11, 12, 14]. According to different sources, prevalence of depression caused by COPD varies from 10% to 42%, which is a significantly higher level than that in the general population [8, 18,

26]. Despite the high prevalence of COPD-related depression and plenty of evidence suggesting that correction of mental disorders in COPD patients can improve the quality of their life, this concomitant condition often remains undiagnosed or untreated [12, 15, 21]. Besides, COPD-related depression as a mental consequence of the disease and its impact on the quality of life is understudied, at least by pulmonary specialists [1, 12].

Unfortunately, the current COPD patient management instructions offer no detailed screening plan for establishing presence/absence of any concomitant depression or methods of diagnosis and treatment of depression in such patients [11]. Potential approaches to detection of depression in COPD patients have not been investigated yet [25]. On the one hand, various researchers use different methods for detection of depressive disorders in COPD patients, so the results are somewhat different. On the other hand, each researcher generally uses only one method to detect depression.

For instance, depression was detected in 18.8% of cases by using the Zung Self-Rating Depression Scale for patients with stage II COPD [20]. The Beck Depression Inventory (BDI) used for patients with severe and very severe COPD helped diagnose depression in 37% of cases, and in 22% among patients with moderately severe COPD [24]. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) allowed diagnosing depression in 28% of COPD patients regardless of the disease stage [8]. The Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) used in the exacerbation phase of COPD detected depression in 60% of patients [23]. The CES-D test conducted with COPD patients who were admitted to hospital for pulmonary rehabilitation allowed detecting depression in 48.6% of cases [13]. The HADS test with patients in COPD stages I-II diagnosed depression in 23% of cases, 25.3% among patients with COPD stage III and 34.2% among those with COPD stage IV [15]. The CES-D scale that screened patients with COPD stages II-IV detected depression in 26% of cases [11]. The Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) used for patients with COPD A, B, D clinical groups diagnosed depression in 28% of cases, of them 5% were categorised as group A, 37% as group B and 58% as group D [1]. The CES-D test that screened patients with COPD regardless of the disease stage diagnosed depression in 21.6% of patients; among severe COPD patients depression was detected in 25% of cases, and in 19.6% of cases among patients with mild to moderate COPD [19]. The HADS test with COPD stages I to IV patients diagnosed depression in 20.8% of cases [7].

Given these differences in the data on depressive disorders in COPD patients and the guidelines of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2013) for assessment of depression and anxiety in COPD patients, it seems appropriate to examine the relative diagnostic significance of various methods of depression detection that can be used in COPD patients [10, 21, 25].

Based on the foregoing and taking into account that the Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF) and PHQ-9 are some of the shortest and most convenient tests, this study was aimed to establish the informative

and diagnostic value of the BDI-SF and PHQ-9 in a comparative perspective.

Materials and methods

We have examined 33 COPD patients (30 (90.9%) men and 3 (9.1% women); average age (Med [25-75]) — 66 [62-68] years, forced expiratory volume in 1 second (FEV1) (Med [25-75]) — 56.2 [45.7-62.2]% of the predicted value). All patients were in a stable phase of COPD and received basic therapy according to their clinical groups pursuant to Order No.555 of the Ministry of Health of Ukraine dated June 6, 2013 [2].

A clinical diagnosis of COPD was formulated in accordance with Order No.555 of the Ministry of Health of Ukraine dated June 27, 2013 [2].

All patients signed informed consent forms for participation in the study.

The screening tests included the generally accepted clinical methods, computer-assisted spirometry with MasterScreen Body/Diff system (E. Jaeger, Germany).

The mental status examination was performed with PHQ-9 [16, 17, 22] and BDI-SF [6] tests, an acceptable substitute for the full version of BDI [24] that can be used for detection of depression [9]; the short version is also more simple and easy to use by therapists or pulmonary specialists.

For statistical analysis of the results we used biometric analysis methodology supported by STATISTICA 6.0 software. Significance of differences was assessed with the Pearson's chi-squared test.

Results and discussion

According to the PHQ-9 test, depression was found in 8 patients (24.2 ± 7.5%), while the BDI-SF test detected 12 patients with the disorder (36.6 ± 8.4%) (p=0.3). Both tests helped diagnose depression in 7 patients: 1 with the PHQ-9 test and 5 patients with the BDI-SF scale.

Significant differences were found when assessing the severity of depression by using both tests. While according to the PHQ-9 mild depression was present in 2 patients (25%), moderate depression in 4 patients (50%) and moderately severe depression in 2 (25%) of cases, the BDI-SF detected mild to moderate depression in 6 patients (i.e. 50%), and none of the patients had severe depression.

Since the results of the two tests were significantly different, we thought it was appropriate to carefully analyse the structure of each questionnaire, patients' answers to each of the questions and calculate the scores taking into account special clinical aspects of COPD patients.

Criteria for assessing the severity of symptoms are one of the major differences between the PHQ-9 and BDI-SF questionnaires. While the PHQ-9 is based on the principle of symptom duration (Fig. 1),

PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9 (PHQ-9)				
Over the <u>last 2 weeks</u> , how often have you been bothered by any of the following problems? (Use "✓" to indicate your answer)				
	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
1. Little interest or pleasure in doing things	0	1	2	3
2. Feeling down, depressed, or hopeless	0	1	2	3
3. Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much	0	1	2	3
4. Feeling tired or having little energy	0	1	2	3
5. Poor appetite or overeating	0	1	2	3
6. Feeling bad about yourself — or that you are a failure or have let yourself or your family down	0	1	2	3
7. Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television	0	1	2	3
8. Moving or speaking so slowly that other people could have noticed? Or the opposite — being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual	0	1	2	3
9. Thoughts that you would be better off dead or of hurting yourself in some way	0	1	2	3
<p>FOR OFFICE CODING <u>0</u> + _____ + _____ + _____ =Total Score: _____</p>				
<p>If you checked off <u>any</u> problems, how <u>difficult</u> have these problems made it for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people?</p>				
Not difficult at all <input type="checkbox"/>	Somewhat difficult <input type="checkbox"/>	Very difficult <input type="checkbox"/>	Extremely difficult <input type="checkbox"/>	
<p>Developed by Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke and colleagues, with an educational grant from Pfizer Inc. No permission required to reproduce, translate, display or distribute.</p>				

Fig. 1. The PHQ-9 questionnaire [3, 22].

the BDI-SF test is aimed to measure the severity of symptoms by their intensity (Table 1). This difference can be one of the reasons for the different results of the above tests of COPD patients.

For the PHQ-9 scale, $4.7 \pm 1.2\%$ of positive answers to the questions totalled to maximum score, a value indicating maximum duration of a symptom. However, measurement of the severity of symptoms by using the BDI-SF

questionnaire showed that the results denoting maximum severity of symptoms could be only found in a few answers ($0.9 \pm 0.5\%$). We believe that this should be taken into account in diagnosis of depression and assessing the severity of depression in COPD patients because COPD symptoms are constant and can have long-term effects on the mental state of patients.

Table 1
BDI-SF Scale

Statement No.	Statement	Points
1.	I do not feel sad.	0
	I feel sad (depressed).	1
	I feel constantly sad and depressed and feel unable to snap out of it.	2
	I feel so sad or unhappy that I cannot stand it.	3
2.	I have lost all of my interest in other people.	0
	I am less interested in other people than before.	1
	I have lost most of my interest in other people and have little feeling for them.	2
	I have lost all my interest in other people and I don't care about them at all.	3
3.	I'm not particularly discouraged about the future.	0
	I feel discouraged about the future.	1
	I feel I have nothing to look forward to.	2
	I feel that the future is hopeless and that things cannot improve.	3
4.	I make decisions about as well as ever.	0
	I try to put off making decisions.	1
	I have great difficulty in making decisions.	2
	I cannot make any decisions at all anymore.	3
5.	I do not feel like a failure.	0
	I feel I have failed more than the average person.	1
	As I look back on my life, all I can see is a lot of failures.	2
	I feel I am a complete failure (as a father, husband, wife, etc.)	3
6.	I don't feel that I look any worse than I used to.	0
	I am worried that I am looking old or unattractive.	1
	I feel there are permanent changes in my appearance that make me look unattractive.	2
	I believe that I am ugly or repulsive looking.	3
7.	I am not particularly dissatisfied.	0
	I feel bored most of the time.	1
	I don't enjoy things the way I used to.	2
	I'm dissatisfied with everything.	3
8.	I can work about as well as before.	0
	It takes an extra effort to get started at doing something.	1
	I have to push myself very hard to do anything.	2
	I can't do any work at all.	3
9.	I don't feel particularly guilty.	0
	I feel guilty or unworthy a good part of the time.	1
	I feel quite guilty.	2
	I feel as though I am very bad or worthless.	3
10.	I don't get more tired than usual.	0
	I get tired more easily than I used to.	1
	I get tired from doing anything.	2
	I am too tired to do anything.	3
11.	I don't feel disappointed in myself.	0
	I am disappointed in myself.	1
	I am disgusted with myself.	2
	I hate myself.	3
12.	My appetite is no worse than usual.	0
	My appetite is not as good as it used to be.	1
	My appetite is much worse now.	2
	I have no appetite at all anymore.	3
13.	I have thoughts of harming myself.	0
	I feel I would be better off dead.	1
	I have definite plans about committing suicide.	2
	I would kill myself if I could.	3

The next important thing for analysis of the results of surveying of COPD patients seems to be the nature of the questions which can be perceived controversially given the course of the underlying disease. We faced some challenges when assessing the results of the PHQ-9 and BDI-SF testing, so we decided to carefully analyse the answers of each patient.

When completing the PHQ-9 questionnaire (Fig. 1) patients were asked to answer nine questions by choosing points depending on the duration of their symptoms — from 0 (the problem did not cause any trouble to the patient) to 3 (the problem caused trouble to the patient almost every day) (Table 2).

Table 2
Results of Analysis of Patients' Answers to the PHQ-9 Statements

Statement No.	Short Identifier	Number of patients who answered affirmatively, n (% ± m)
1.	Patient's interest in their activities	11 (33.3 ± 8.2)
2.	Sense of depression and hopelessness	12 (36.4 ± 8.4)
3.	Insomnia	19 (57.7 ± 8.6)
4.	Fatigability	28 (84.6 ± 6.2)
5.	Loss of appetite	6 (18.2 ± 6.7)
6.	Self-dislike	8 (24.3 ± 7.5)
7.	Loss of concentration	6 (18.2 ± 6.7)
8.	Slower movements and speech	11 (33.3 ± 8.2)
9.	Death wish	4 (12.1 ± 5.7)

Most affirmative answers (from 1 to 3 points) were given to two statements: the fourth (fatigability) and the third (insomnia) ones. The smallest number of affirmative answers were given to the fifth (loss of appetite), seventh (loss of concentration) and ninth (death wish) statements.

We made a similar analysis of patients' answers by the results of the BDI-SF survey (Table 1). The question-

naire contains 13 groups of statements. Each patient was asked to choose one statement that best describes their then current condition. Each statement in the group was scored from 0 (no symptom) to 3 (a most pronounced symptom) (Table 3).

Table 3
Results of Analysis of Patients' Answers to the BDI-SF Scale

Statement No.	Short Identifier	Number of patients who answered affirmatively, n (% ± m)
1.	Sense of sadness	5 (15.2 ± 6.3)
2.	Interest in others people	7 (21.2 ± 7.1)
3.	Pessimism	10 (30.3 ± 8.0)
4.	Indecisiveness	10 (30.3 ± 8.0)
5.	Sense of failure	3 (9.1 ± 5.0)
6.	Body image change	8 (24.3 ± 7.5)
7.	Dissatisfaction	7 (21.2 ± 7.1)
8.	Work difficulty	23 (69.7 ± 8.0)
9.	Sense of guilt	3 (9.1 ± 5.0)
10.	Fatigability	31 (93.9 ± 4.2)
11.	Self-dislike	2 (6.1 ± 4.2)
12.	Loss of appetite	11 (33.3 ± 8.2)
13.	Death wish	0

Most patients chose points from 1 to 3 in two groups of statements: the tenth (fatigability) and the eighth (work difficulty). Fewest affirmative answers were given in the fifth (sense of failure), ninth (sense of guilt) and eleventh (self-dislike) groups of statements. In the thirteenth group of statements none of the patients chose the death wish option.

A detailed study of each COPD patient's choices in the surveys showed that some symptoms developed very often while others were rare or absent at all. For example, in both tests the most common choices were those of the fatigability statements; in the PHQ-9 only the most common choice was about loss of sleep; in the BDI-SF only it was the one about work difficulty. The latter can be explained by the fact that the underlying disease (COPD) or elderly age of patients (COPD is generally developed in elderly patients) can cause the above symptoms and therefore they are not always resulted from mental disorders.

It should be also noted that different formulations of essentially similar questions and statements in the surveys can lead to different perceptions and therefore dif-

ferent answers. For instance, similar statements about death wish in the PHQ-9 and BDI-SF look somewhat different, which obviously gives different numbers of affirmative answers and should be taken into account while detecting depression in COPD patients to prevent false positive or false negative results.

Interpretation of the survey results for each of the questionnaires is of particular importance. The guidelines for interpretation of the PHQ-9 results [14, 16, 17, 22] are rather complicated. They require calculating both the points for each statement and the total score; special attention is paid to choices for statements 1 and 2. These aspects are used to divide the results (in accordance with the guidelines) into three groups: "depressive disorder", "major depressive disorder" and "other depressive disorder". The degree of severity of depression is measured by calculating the total score.

According to our data, 8 patients, who were diagnosed with depression after they have completed the PHQ-9 survey, actually had various types of depressive disorders, where major depressive disorders were the least common (Table 4).

Table 4
Results of Diagnosis of Depression in COPD Patients by Using the PHQ-9 Scale

Criteria of patient diagnose based upon interpretation of the PHQ-9 results	PHQ-9 data conclusion	Number of patients, n (% ± m)	Result in points (severity of depression according to the PHQ-9)
At least 5 answers in the shaded sections of the questionnaire, one of which was to statement 1 or statement 2	Major depressive disorder	1 (12.5 ± 11.7)	16 (moderately severe depression)
At least 4 answers in the shaded sections of the questionnaire, including to statements 1 and 2	Depressive disorder	4 (50.0 ± 17.7)	19 (moderately severe depression) 14 (mild depression) 12 (mild depression) 11 (mild depression)
From 2 to 4 answers in the shaded sections of the questionnaire, one of which was to statement 1 or statement 2	Other depressive disorder	3 (37.5 ± 17.1)	10 (mild depression) 7 (mild depression) 5 (mild depression)

On the other hand, guidelines for interpretation of the BDI-SF results [6, 9] are simple and only require taking into account the total questionnaire score that determines the presence of depression and its severity (see Table 1).

For example, according to the BDI-SF interpretation criteria, where the score is from 0 to 4 points, depression is not diagnosed at all or there is the lowest degree of severity (our data showed that this state was absent); 5 to 7 points correspond to mild depression (our data suggested that this state was present in 6 patients, mean score was 5.8 ± 0.4); 8 to 15 points correspond to moderately severe depression (according to our data, this state was detected in 6 patients, mean score was 9.5 ± 0.8); 16 or more points correspond to severe depression (we have not detected any cases) [6].

Obviously, interpretations of the results by using both the PHQ-9 and BDI-SF tests differ from each other considerably by methodology. Analysis of the PHQ-9 results is also more complicated and time-consuming while analysis of the BDI-SF results is much easier to perform by a simple calculation of the score. Neither of the surveys takes into account COPD as an underlying disease which means that the tests can only be used at the screening stage for signs of depression and detecting persons who need further consultative examination by a psychiatrist.

Conclusions

1. The use of different surveys for diagnosis of depression in COPD patients can give different results for detection of depression and measurement of its severity.

2. One of the reasons for different patient results is different methodological approaches used in the development of the PHQ-9 and BDI-SF tests. It is better to use the BDI-SF scale for detection of depression in COPD patients because the test measures each symptom by its intensity rather than duration.

3. Particularly frequent confirmation of certain symptoms of depression in COPD patients who complete both questionnaires can indicate ambiguous nature of these symptoms. They can be caused by COPD and/or elderly age of patients rather than their mental disorders.

4. Methodologies of interpretation of the PHQ-9 and BDI-SF patient results are very different by their complexity. We believe that analysis of the BDI-SF results is more simple and easy to use, which is especially important during the baseline examination of patients and detection of depression in COPD patients by a family doctor, GP or pulmonary specialist.

5. The PHQ-9 and BDI-SF scales can be only used for diagnosis of depression in COPD patients as a

screening step to find the patients who need further examination by a psychiatrist.

References:

1. Algoritm diagnostiki hronichnogo obstruktyvnogo zahvoryuvannya legen u poednanni z depresieyu [Tekst] : Informatsiyniy list / Institut fiziolatriyi i pulmonologiyi Im. F. G. Yanovskogo AMN Ukrainy. – Kyiv, 2013. – 4 s.
2. Nakaz MOZ Ukrainy № 555 vid 27.06.2013 r. «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizatsiyi medichnoyi dopomogi pri hronichnomu obstruktyvnomu zahvoryuvanni legen» [Tekst] / Kyiv, 2013. – 146 s.
3. Opituvalnik pro stan zdorov'ya PHQ-9 [Elektronniy resurs] – Rezhim dostupu : http://www.phqscreeners.com/pdfs/02_PHQ-9/PHQ9_Ukrainian%20for%20Ukraine.pdf.
4. Ostrovskiy M. M. Do pitannya pollmorbldnostl ta komorbldnostl u hvori na HOZL / M. M. Ostrovskiy, P. R. Gerich // Ukrainiyskiy pulmonologichniy zhurnal. – 2011. – № 4. – C. 19–24.
5. Barnes P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // European respiratory journal. – 2009. Vol. 33. – P. 1165–1185.
6. Cappeliez P. Depression and the Social Environment: Research and Intervention with Neglected Populations / P. Cappeliez, R. J. Flynn. – Available at : http://books.google.com.ua/books?id=vzyznyDj1Z8MC&pg=PA306&lpg=PA306&dq=bdi+short+form+0-4,+5-7&source=bl&ots=AEHmx_e8AD&sig=XBq8Yu89w3ZhzE_mevuQQ9CBNqAs&hl=ru&sa=X&ei=PjPdU9bhLsXMYAPKqoCqDQ&ved=0CCsQ6AEwAw#v=onepage&q=bdi%20short%20form%200-4%2C%205-7&f=false.
7. Cleland J. A. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients / J. A. Cleland, A. J. Lee, S. Hall [et al.] // Family practice. – 2007. – Vol. 24. – P. 217–223.
8. Dowson C. The use of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study / C. Dowson, R. Laing, R. Baraclough [et al.] // New Zealand medical journal. – 2001. – Vol. 114. – P. 447–449. – Available at :
9. Furlanetto L. M. The validity of the Beck Depression Inventory-Short Form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients / L. M. Furlanetto, M. V. Mendlowicz, J. R. Bueno // Journal of affective disorders. – 2005. – Vol. 86, N 1. – P.87–91.
10. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2013. – P. 50 – Available at : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.
11. Hanania N. A. Determinants of Depression in the ECLIPSE Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort / N. A. Hanania, H. Müllerova, N. W. Locantore [et al.] // American journal respiratory critical care medicine. – 2011. – Vol. 183, N 5. – P. 604–611. – Available at : <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201003-0472OC>.

12. Hill K. Anxiety and depression in end-stage COPD / K. Hill, R. Geist, R.S. Goldstein // European respiratory journal. – 2008. – Vol. 31. – P. 667–677.
13. Iguchi A. Relationship between depression in patients with COPD and the percent of predicted FEV1, BODE Index, and Health-Related Quality of Life / A. Iguchi, H. Senjyu, Y. Hayashi [et al.] // Respiratory care. – 2013. – Vol. 58, N 2. – P. 334 – 339.
14. Instruction manual: instructions for patient health questionnaire (PHQ) and GAD-7 measures – Available at : <http://www.phqscreeners.com/instructions/instructions.pdf>.
15. Janssen D. J. A. Symptoms of anxiety and depression in COPD patients entering pulmonary rehabilitation / D. J. A. Janssen, M. A. Spruit, C. Leue [et al.] // Chronic respiratory disease. – 2010. – Vol., N 3. – P. 147–157.
16. Kroenke K. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure / K. Kroenke, R. L. Spitzer // Psychiatric annals. – 2002. – Vol. 32. – P. 509– 521.
17. Kroenke K. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure / K. Kroenke, R. L. Spitzer, J. B. Williams // Journal of general internal medicine. – 2001. – Vol. 16, N 9. – P. 606–613.
18. Kunik M. E. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders / M. E. Kunik, K. Roundy, C. Veazey [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P.1205–1211.
19. Manen J. G. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants / J. G. van Manen, P. J. E. Bindels, F. W. Dekker [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P.412–416.
20. Marcoa F. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity [Text] / F. Di Marcoa, M. Vergaa, M. Reggentea [et al.] // Respiratory medicine. – 2006. – Vol. 100. – P. 1767–1774.
21. Maurer J. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs / J. Maurer, V. Rebbapragada, S. Borson [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 134, Suppl. 4. – P. 43S–56S.
22. Patient health questionnaire (PHQ-9) – Available at: <http://www.integration.samhsa.gov/images/res/PHQ%20-%20Questions.pdf>.
23. Quint J. K. Relationship between depression and exacerbations in COPD / J. K. Quint, R. Baghai-Ravary, G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha // European respiratory journal. – 2008. – Vol. 32. – P. 53–60.
24. Wagena E. J. Are patients with COPD psychologically distressed? / E. J. Wagena, W. A. Arrindell, E. F. M. Wouters, C. P. van Schayck // European respiratory journal. – 2005. – Vol. 26. – P. 242–248. <http://journal.nzma.org.nz/journal/114-1141/2219/content.pdf>.
25. Wilson I. Depression in the patient with COPD / I. Wilson // International journal of COPD. – 2006. – Vol. 1, N 1. – P. 61–64.
26. Yohannes A.M. Prevalence of sub-threshold depression in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Yohannes, R. C. Baldwin, M. J. Connolly // International journal of geriatric psychiatry. – 2003. – Vol. 18. – P. 412–416.

Матеріал надійшов до редакції 02.02.2015

© Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Яковлєва В. Г.
УДК: 616.24–007.272–036.1:616.155.2/5–005.3

СТАН ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНКОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Яковлєва В. Г.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

В статті представлені результати изучения тромбоцитарно-сосудистых і коагуляційних порушень у больних хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в стабільну фазу патологічного процесу. Определены параметри агрегаційної здатності тромбоцитів методом оптичної агрегатометрії при використанні в якості індукторів агрегації аденозиндифосфата (АДФ) і колагену. Для характеристики коагуляційного звена гемостазу були оцінені показники основних маркерів коагулограми. Виявлено, що у больних ХОБЛ в стабільну фазу захворювання з не тяжелою бронхообструкцією, приймаючих стандартну бронхорасширяющую терапію на фоні зниження агрегаційної здатності тромбоцитів виникають порушення коагуляційного звена гемостазу в сторону гіперкоагуляції по зовнішньому шляху згортання крові. У больних ХОБЛ з тяжелою бронхообструкцією, терапія яких включала інгаляційні глюкокортикостероїди, показники агрегатометрії указували на схильність до гіперагрегації по порівнянню з практично здоровими людьми. При цьому порушень коагуляційного звена гемостазу виявлено не було. Полученные данні можуть бути основою для індивідуального підбору протизапальної терапії у больних ХОБЛ, которая может впливати на тромбоцитарно-сосудисті і коагуляційні показники гемостазу.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гемостаз, агрегація тромбоцитів, коагуляція.

На даний час загальноновизнаним є факт виникнення порушень гемостазу у хворих з хронічною бронхолегеневою патологією. Особливу категорію становлять хворі на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), у яких порушення гемореологічного статусу зустрічаються досить часто – у 35–52% випадків [5, 9, 16], при цьому відбуваються порушення як тромбоцитарно-судинної, так і коагуляційної ланок гемостазу.

Тромбоцитарно-судинні зміни у хворих на ХОЗЛ, найбільш імовірно, відбуваються у результаті розвитку запального процесу в легеневій тканині за рахунок підвищення продукції прозапальних цитокінів і медіаторів запалення [4, 9, 14, 15, 17], що, зрештою, стимулює посилення адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до судинного ендотелію та призводить до підвищення їх агрегаційних властивостей [22]. У фазу загострення ХОЗЛ ці порушення, з одного боку, зустрічаються досить часто – більш ніж у третини хворих, а, з іншого, – є досить виразними [17, 21]. Втім, і у стабільну фазу патологічного процесу може відбуватись посилення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Так, за даними Е. А. Меренкової та Н. Е. Моногарової вищезазначені порушення зустрічаються у 12,5% хворих [9], а за даними J. D. Macclay із співавторами – аж у 25% пацієнтів [21].

Привертає увагу той факт, що у деяких хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу можуть відбуватись і гіпокоагуляційні порушення. Так, вітчизняними авторами було показано, що майже у чверті пацієнтів агрегаційна здатність тромбоцитів є нижчою, ніж у практично здорових осіб [9]. Аналогічні результати були отримані і зарубіжними дослідниками які встановили, що у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання, при оцінці показників агрегатометрії для виконання якої у якості індукторів агрегації використовувались аденозиндифосфат (АДФ) та колаген, агрегаційні властивості тромбоцитів достовірно були нижчими порівняно з показниками практично здорових осіб [10].

Коагуляційні порушення у хворих на ХОЗЛ можуть бути обумовлені саме бронхіальною обструкцією, яка є основною патогенетичною ланкою захворювання та може призводити до артеріальної гіпоксії, у відповідь на яку виникає компенсаторна стимуляція еритропоезу та посилення викиду катехоламінів у кров. Гіпокаліємія і респіраторний ацидоз, котрі супроводжують цей процес, наряду із системними запальними реакціями сприяють активації факторів коагуляції, що, зрештою, призводить до дестабілізації коагуляційної ланки гемостазу [1, 2, 7, 13, 18].

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу відбуваються певні зміни плазмових показників (рівнів фібриногену, антитромбіну III, активності еуглобулінових фракцій крові тощо) у бік гіперкоагуляції на фоні нормальних показників антикоагуляційної ланки гемостазу [3, 5, 19, 20]. Так, у роботі Я. А. Дзюблика і співавторів було показано, що у хворих на ХОЗЛ старшої та літньої вікових категорій показник етанолового тесту, а також рівні розчинного фібрину і фібриногену були достовірно вищими порівняно з показниками практично здорових осіб [5].

Результати досліджень останніх років вказують на те, що існує певний зв'язок між ступенем порушення коагуляційної ланки гемостазу, з одного боку, та тяжкістю перебігу захворювання за функціональними показниками і напругою вуглекислого газу у крові, з іншого [20].

Зовсім мало робіт присвячено вивченню обох механізмів порушення гемостазу у їх поєднанні [5, 9], у зв'язку з чим нами була поставлена мета вивчити характер і особливості тромбоцитарно-судинного і коагуляційного стану гемостазу у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

Матеріали та методи досліджень

Нами було обстежено 30 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання (середній вік – 62,7±6,4 роки; чоловіків було 27 (90,0%), жінок – 3 (10,0%)), які склали основну групу. Усі хворі були активними кур-

цями у минулому або на теперішній час, індекс «пачка/рік» склав $40,8 \pm 24,5$. Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року [11].

Усі хворі дали письмову згоду на проведення дослідження.

У дослідження не включались хворі з тяжкою серцево-судинною патологією в анамнезі та на момент обстеження, тяжкою серцевою недостатністю, тромбоемболіями в анамнезі, онкологічними захворюваннями в анамнезі або на момент обстеження, ожирінням.

У залежності від виразності вентиляційних порушень усі хворі були розподілені на 2 підгрупи. До підгрупи 1 увійшло 16 осіб з нетяжкою бронхообструкцією, тобто з рівнем об'єму форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) у пост-пробі більш як 50% належної величини ($ОФВ_1 = 65,9 \pm 10,6\%$ належн.), чоловіків було 15 (93,8%), жінок – 1 (6,2%), середній вік склав $61,9 \pm 6,4$ рік; базисна терапія проводилась згідно із стадією захворювання (β_2 -адреноміметик тривалої дії та/або холінолітик тривалої дії та короткодійний β_2 -адреноміметик за потребою). До підгрупи 2 увійшло 14 хворих з тяжкою бронхообструкцією, тобто з рівнем $ОФВ_1$ у пост-пробі менш як 50% належної величини ($ОФВ_1 = 40,8 \pm 7,2\%$ належн.), чоловіків було 12 (85,7%), жінок – 2 (14,3%), середній вік – $63,8 \pm 8,8$ роки; пацієнти отримували інгаляційний глюкокортикостероїд (ІГКС) та β_2 -адреноміметик тривалої дії та/або холінолітик тривалої дії, а також короткодійний β_2 -адреноміметик за потребою.

До контрольної групи увійшло 10 практично здорових осіб, співставимих за віком та статтю (середній вік – $55,3 \pm 4,0$ років; чоловіків було 8 (80,0%), жінок – 2 (20,0%)).

Виразність вентиляційних порушень оцінювалась за показником $ОФВ_1$ у відсотках належної величини та рівнем співвідношення $ОФВ_1$ /форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) при виконанні комп'ютерної спірометрії вранці натще. Для проведення спірометрії використовувався апарат «Master Screen Body/Diff» («Jaeger», Німеччина). Зворотність бронхообструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення $ОФВ_1$ (мл) після проби із застосуванням короткодійного β_2 -адреноміметика (інгалювання 400 мкг сальбутамолу).

Для оцінки тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу була проведена оптична агрегатометрія, яка дозволяє визначити ступінь (у %), час (с) та швидкість (%/хв. за перші 30 с) агрегації тромбоцитів.

Збір венозної крові у пацієнтів проводився у закриті вакуумні системи з розчином цитрату натрію (3,8% розчин) за стандартною методикою. Для запобігання впливу преаналітичного етапу на результати дослідження пацієнти перебували у стані спокою не менше 30 хв. до забору крові. Вимірювання виконувалися протягом двох годин після забору зразків.

Агрегатометрія проводилась оптичним методом на агрегометрі AP 2110 («Солар», Білорусь) із застосуванням слабого індуктора агрегації (АДФ у концентрації 2,0 мкМ) та сильного індуктора агрегації (колаген у концентрації 2,0 мкМ), що дозволило оцінити загальну агрегаційну спроможність тромбоцитів. На вибір дози індуктора вплинула необхідність оцінити здатність тромбоцитів виділяти вміст гранул для участі у коагуляційному каскаді. Також була проведена комплексна оцінка агрегатограм з урахуванням усіх показників агрегатометрії.

Для оцінки коагуляційної ланки гемостазу визначались основні показники коагулограми: протромбінів індекс (ПІ), підвищення рівня якого вказує на порушення коагуляційних властивостей крові у бік гіперкоагуляції на рівні зовнішнього шляху згортання крові [4]; протромбінове відношення (ПВ), порушення якого також характеризує зовнішній шлях коагуляційного каскаду; міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), рівень якого є одним з основних параметрів, що характеризує стан коагуляційної системи і зовнішній шлях зсідання крові та є стандартом ефективності згортальної системи крові; активований частковий тромбoplastичний час (АЧТЧ), який характеризує стан внутрішньої та спільної ланок коагуляційного каскаду крові [4].

Зважаючи на те, що концентрація тромбоцитів може впливати на коагуляційні властивості крові, цей показник також визначався у всіх обстежених.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 та STATISTICA 6.0 [8, 12]. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Комплексна оцінка агрегатограм з АДФ у якості індуктора агрегації виявила, що порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів спостерігалось в обох підгрупах хворих на ХОЗЛ. Проте, якщо у більшості хворих підгрупи 1 (14 (87,5%)) порушень агрегації не відбувалось, а у 2 (12,5%) хворих було виявлено зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів, то у більшості хворих підгрупи 2 (8 (57,1%)) була виявлена гіперагрегація, у 5 (35,7%) хворих – агрегація порушена не була, а у 1 (7,2%) хворого спостерігалась гіпоагрегація.

Щодо агрегатограм, для запису яких у якості індуктора агрегації використовувався колаген, у більшості хворих підгрупи 1 (11 (68,8%)) спостерігалась гіпоагрегація, у третини хворих (5 (31,2%)) показники були у межах норми. У підгрупі 2 лише 3 (21,4%) хворих не мали порушень агрегації, а у 11 (78,6%) осіб була виявлена гіперагрегація тромбоцитів.

Слід пам'ятати, що агрегатометрія з АДФ у якості індуктора агрегації дає можливість детально вивчити першу (зворотну) хвилю агрегації, коли виникають зміни форми тромбоцитів без реакції визволення, та другу (незворотну) хвилю агрегації, коли виникає вихід вмісту активних речовин з гранул тромбоцитів, а під впливом сильних індукторів, таких як колаген, агрегація клітин проходить з великою швидкістю, що дає змогу оцінити загальну спроможність тромбоцитів до агрегації [4]. Отже, хворі підгрупи 1 не мали порушень раннього етапу агрегації, але загальна агрегаційна здатність тромбоцитів була порушена в бік гіпоагрегації, імовірно, за рахунок пізніх етапів агрегаційного каскаду. Тоді як, хворі підгрупи 2 мали порушення на рівні усіх етапів агрегації тромбоцитів.

Рівні всіх показників агрегації тромбоцитів з обома індукторами агрегації між хворими основної та контрольної груп достовірно не відрізнялись, але у хворих підгрупи 2 зміни цих параметрів вказують на схильність тромбоцитів до підвищення здатності до агрегації, тоді як у хворих підгрупи 1, навпаки, свідчать про відсутність такої схильності (табл. 1).

Таблиця 1
Показники агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ ($M \pm m$)

Групи та підгрупи обстежених	Індуктори					
	АДФ			Колаген		
	ступінь (%)	час (с)	швидкість (%/хв)	ступінь (%)	час (с)	швидкість (%/хв)
Основна група (n=30)	64,2 \pm 21,8	557,9 \pm 45,9	33,2 \pm 21,4	56,2 \pm 29,8	542,1 \pm 119,7	39,6 \pm 26,8
підгрупа 1 (n = 16)	52,5 \pm 14,1#	562,5 \pm 29,5	24,1 \pm 10,6	34,2 \pm 17,3*#	517,5 \pm 157,3	23,6 \pm 15,9*
підгрупа 2 (n = 14)	77,8 \pm 7,6#	552,6 \pm 60,3	43,6 \pm 26,0	81,6 \pm 18,6*#	570,5 \pm 41,9	58,0 \pm 25,3
Контрольна група (n = 10)	65,3 \pm 9,9	526,0 \pm 75,1	38,4 \pm 11,9	65,9 \pm 6,9	459,3 \pm 84,6	56,5 \pm 10,5

Примітки: * – достовірна різниця показника ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою;
– достовірна різниця показника ($p < 0,05$) між підгрупами хворих.

Так, ступінь агрегації при АДФ-індукованій агрегатометрії у хворих підгрупи 1 був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у хворих підгрупи 2, хоча ступені агрегації в обох підгрупах достовірно не відрізнялись від показника контрольної групи ($p > 0,05$).

При проведенні колаген-індукованої агрегатометрії було визначено, що ступінь агрегації у хворих підгрупи 1 був достовірно нижчим, ніж ступені агрегації у хворих підгрупи 2 та контрольної групи, тоді як у хворих підгрупи 2 він був достовірно вищим, ніж у хворих контрольної групи. Підвищення ступеня агрегації у підгрупі 2 свідчить про зростання агрегаційних властивостей тромбоцитів, зменшення ж параметра у підгрупі 1 – про зниження властивостей тромбоцитів до агрегації. Зростання ступеня агрегації тромбоцитів при індуції цього процесу колагеном свідчить про посилення схильності клітин брати участь у «реакції вивільнення», а також про високий потенціал здатності до визволення специфічних речовин, що містяться в їх гранулах, в той час як зниження цього показника – про зворотній ефект [4].

Час агрегації тромбоцитів у підгрупі 1 достовірно не відрізнявся від показника підгрупи 2 та контрольної групи при використанні обох індукторів агрегації, що виключає порушення періоду від формування моношару тромбоцитів до початку активації тромбоцитарного каскаду з АДФ чи колагеном [6].

Швидкість агрегації за перші 30 с реєстрації агрегограм у підгрупі 1 достовірно не відрізнялась від показника у підгрупі 2 (при використанні у якості індуктора агрегації АДФ), а показники обох підгруп достовірно не відрізнялись від показника контрольної групи ($p > 0,05$).

При індукції колагеном швидкість агрегації тромбоцитів у хворих підгрупи 1 була достовірно нижчою за показник контрольної групи, хоча й не відрізнялась від показника підгрупи 2 ($p > 0,05$), який в свою чергу також не відрізнялась від показника контрольної групи. Зниження цього параметра при зниженні темпів агрегації тромбоцитів віддзеркалює послаблення властивості клітин до агрегації [4].

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ХОЗЛ з нетяжкою бронхіальною обструкцією відбувається виснаження тромбоцитарної секреції і зниження функціональної відповіді тромбоцитів.

Зазначені зміни відбувались на фоні гіперкоагуляційних порушень по зовнішньому шляху згортання крові у коагуляційній ланці гемостазу. Так, хоча рівні усіх показників коагуляційного гемостазу у основній групі достовірно не відрізнялись від рівнів показників у контрольній групі ($p > 0,05$), рівень ПІ у підгрупі 1 був достовірно вищим порівняно з рівнем показника контрольної групи ($p < 0,05$), хоча й достовірно не відрізнявся від рівня показника у підгрупі 2 (табл. 2).

Таблиця 2
Показники коагулограми у обстежених хворих на ХОЗЛ ($M \pm m$)

Групи та підгрупи обстежених	Показники			
	ПІ (%)	ПВ	МНВ	АЧТЧ (с)
Основна група (n=30)	107,3 \pm 12,4	0,94 \pm 0,14	0,94 \pm 0,16	21,8 \pm 4,3
підгрупа 1 (n=16)	113,7 \pm 7,4*	0,87 \pm 0,06*	0,86 \pm 0,07*	20,8 \pm 4,0
підгрупа 2 (n=14)	99,7 \pm 12,8	1,02 \pm 0,17	1,02 \pm 0,20	22,9 \pm 4,5
Контрольна група (n=10)	94,8 \pm 2,04	1,05 \pm 0,02	1,07 \pm 0,03	25,7 \pm 2,4

Примітка. * – достовірна різниця показника ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою.

Рівень ПВ у підгрупі 1 був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), та достовірно не відрізнявся від рівня показника у підгрупі 2.

Щодо рівня МНВ, у підгрупі 1 він був також достовірно нижчим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), та достовірно не відрізнявся від такого у підгрупі 2 ($p > 0,05$). Зниження рівнів ПВ та МНВ та підвищення рівня ПІ вказує на схильність до гіперкоагуляції у хворих підгрупи 1.

Рівні АЧТЧ ані в основній групі, ані у підгрупах хворих статистично достовірно не відрізнялись від рівня АЧТЧ у контрольній групі.

Низький рівень МНВ на фоні незміненого рівня АЧТЧ у підгрупі 1 вказує на порушення коагуляційної

ланки гемостазу по зовнішньому шляху згортання крові.

Рівні тромбоцитів у периферійній крові хворих на ХОЗЛ у основній групі ($248,1 \pm 47,3 \times 10^9/\text{л}$) і у підгрупах 1 та 2 ($257,3 \pm 44,4 \times 10^9/\text{л}$ та $220,9 \pm 38,9 \times 10^9/\text{л}$ відповідно) не відрізнялись від рівня показника у контрольній групі ($236,5 \pm 53,1 \times 10^9/\text{л}$) ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать про уповільнення пізніх етапів формування тромбоцитарного тромбу у хворих підгрупи 1, що, ймовірно, пов'язано або із зниженням кількості гранул у тромбоцитах, або з порушенням тромбоцитарної секреції та проявом компенсаторної реакції гемостазу на зміни в бік гіперкоагуляції на рівні плазмової ланки гемостазу [10].

Тоді як, хворі підгрупи 2, які мали більш тяжкі порушеннями вентиляційної функції легень, ніж хворі підгрупи 1 ($p < 0,05$), та приймали ІГКС, достовірних змін коагуляційної ланки гемостазу у порівнянні з контрольною групою не мали, хоча у більшості хворих спостерігалась гіперагрегація тромбоцитів з обома індукторами.

Такі зміни, ймовірно, свідчать про нормалізацію коагуляційної ланки гемостазу на тлі прийому ІГКС за рахунок впливу лікарського засобу на виразність локальної запальної реакції у бронхо-легеневій системі, що призводить до зниження викиду прокоагуляційно активних речовин. Втім, терапія ІГКС, спрямована на покращення бронхіальної прохідності і зниження виразності хронічного запалення, безпосередньо не впливає на процеси пошкодження й репарації ендотелію, що підтверджується і літературними даними [10, 12].

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу порушення згортальних властивостей крові можуть відбуватись як на рівні коагуляційної, так і на рівні тромбоцитарно-судинної ланок гемостазу.

2. Порушення коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ відбувається по зовнішньому шляху згортання крові та супроводжується зниженням агрегаційних властивостей тромбоцитів.

3. Погіршення вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ асоціюється з посиленням агрегаційної активності тромбоцитів.

4. ІГКС, ймовірно, можуть впливати на коагуляційну ланку гемостазу, але здебільшого не впливають на тромбоцитарно-судинний гемостаз.

Література

1. Гаврисюк, В. К. Хроническое легочное сердце [Текст] / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. – Киев, 1997. – 96 с.
2. Гуменюк, Н. И. Влияние реосорблякта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Н. И. Гуменюк, В. Ю. Лишневская // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 38–40.
3. Дзюблик, Я. А. Особенности нарушений системы гемостаза у больных пожилого возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких [Текст] / Я. А. Дзюблик, Н. А. Морозова, Т. В. Яхница [та ін.] // Укр. пульмон. журн. – 2002. – № 4. – С. 58–61.
4. Дзяк, Г. В. Практичні навички з питань гемостазіології : навчально-методичний посібник [Текст]. – Дніпропетровськ, 2011. – 380 с.
5. Добрянський, Д. В. Гемореологічні та імунні порушення та їх медикаментозна корекція фенспіридом у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Д. В. Добрянський // Астма та алергія. – 2011. – №1. – С. 28–31.
6. Долгов, В. В. Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза [Текст]. – М. : Триада, 2005. – 227 с.
7. Ковальчук, Т. А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина II у пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] / Т. А. Ковальчук, М. А. Шохова // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2. – С. 204–208.

8. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
9. Меренкова, Е. А. Состояние агрегационной способности тромбоцитов при патологии легких у больных различных нозологических групп [Текст] / Е. А. Меренкова, Н. Е. Моногарова // Укр. пульмон. журн. – 2006. – № 1. – С. 39–43.
10. Привалова, Е. В. Современные возможности мониторинга и подбора антиагрегантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е. В. Привалова, Н. А. Кузубова, Т. В. Вавилова, О. Н. Титова // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 59–63.
11. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень // Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 – К., 2013. – 83 с.
12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
13. Синяченко, О. В. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетаниях [Текст] / О. В. Синяченко, Ю. М. Гольденберг, В. Н. Костина // Кровообращение и гемостаз. – 2006. – № 3. – С. 54–57.
14. Тодоріко, А. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому і старечому віці [Текст] / А. Д. Тодоріко // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 2. – С.107–112.
15. Фещенко, Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмон. журн. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
16. Якушева, Э. В. Гемокоагуляционные сдвиги при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Э. В. Якушева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Т. В. Прокофьева // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 160.
17. Bansal, R. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Clinical Implications [Text] / R. Bansal, H. L. Gupta, A. Goel [et al.] // JIACM. – 2002. – Vol. 3 (2). – P. 169–172.
18. Cella, G. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension [Text] / G. Cella, F. Belloto, F. Tona // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 1226–1230.
19. Fogarty, A. W. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study [Text] / A. W. Fogarty, S. A. Lewis, T. M. McKeever [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5 (11). – P. 15014 (5).
20. Lekka, A. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Lekka [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. 409.
21. Maclay J. D. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD [Text] / J. D. Maclay [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 769–774.
22. Verma, S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein [Text] / S. Verma [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105 (16). – P. 1890 – 1896.

ENGLISH VERSION: PLATELET-VESSEL WALL INTERACTION COMPONENT AND COAGULATION COMPONENT OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Pertseva T.O., Konopkina L.I., Yakovlieva V.H.

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"

This article presents the results of a study of platelet-vessel wall interaction and coagulation disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the stable phase of the pathological process. Parameters of platelet aggregation properties were measured by using optical platelet aggregation test and aggregation inducers such as adenosine diphosphate (ADP) and collagen. The key markers of coagulation profile were measured to assess the coagulation part of hemostasis. It has been established that patients with COPD in the stable phase and mild bronchial obstruction, treated with standard bronchodilators and showing lower platelet aggregation ability have disorders in the coagulation component of hemostasis towards hypercoagulability in the extrinsic coagulation pathway. In COPD patients with severe airflow obstruction taking inhaled glucocorticosteroids, the measurement of the platelet aggregation test indicated a tendency to hyperaggregation versus healthy subjects. No disorders of the coagulation component of hemostasis have been found. These data can be used for individual adjustment of anti-inflammatory therapy in COPD patients to influence the platelet-vessel wall interaction and coagulation parameters of hemostasis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, platelet aggregation, coagulation.

It is presently commonly recognised that hemostasis disorders develop in patients with chronic bronchopulmonary disease. A special category are patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who often suffer from abnormal hemorheological status — in 35 to 52% of cases [5, 9, 16] — with disorders in both platelet-vessel wall interaction and coagulation parts of hemostasis.

Platelet-vessel wall interaction changes in COPD patients seem to be the result of the inflammatory process in the lung tissue due to increased production of proinflammatory cytokines and inflammatory mediators [4, 9, 14, 15, 17] ultimately contributing to leukocyte and platelet adhesion to vascular endothelium and enhancing their aggregation properties [22]. In the acute phase of COPD, these disorders, on the one hand, are common as they are observed in more than a third of patients, and, on the other hand, they are quite pronounced [17, 21]. However, platelet aggregation properties can be enhanced in the stable phase of the pathological process. According to Ye. O. Merenkova and N. Ye. Monoharova, these disorders are observed in 12.5% of patients [9], and in up to 25% of patients, according to J. D. Maclay et al. [21].

It is noteworthy that some patients with COPD can develop incoagulability disorders in the stable phase of the pathological process. So, Ukrainian researchers have shown that platelet aggregative ability nearly in a quarter of patients is lower than that of healthy individuals [9]. Similar results were obtained by foreign researchers who found that patients with COPD in the stable phase, when assessed in a platelet aggregation test that used adenosine diphosphate (ADP) and collagen as aggregation inducers, had significantly lower platelet aggregation properties than virtually healthy subjects [10].

Coagulation disorders in COPD patients can be caused by bronchial obstruction, a major pathogenetic element of the disease, and can lead to arterial hypoxia resulting in compensatory stimulation of erythropoiesis and increased release of catecholamines into the blood. Hypokalemia and respiratory acidosis that occur in this process along with systemic inflammatory reactions activate coagulation factors which ultimately destabilise coagulation part of hemostasis [1, 2, 7, 13, 18].

It has been found that patients with COPD in the stable phase of the pathological process experience changes in plasma parameters (such as fibrinogen levels, antithrombin III, euglobulin blood fractions activity,

etc.) towards hypercoagulability while parameters of the anticoagulation component remain normal [3, 5, 19, 20]. For example, Ya. A. Dzyublyk et al. showed that ethanol test results and soluble fibrin and fibrinogen levels in older and elderly COPD patients were significantly higher than that of virtually healthy individuals [5].

The recent studies indicate that there is a correlation between the degree of coagulation hemostasis disorders and severity of the disease by functional sings and carbon dioxide tension in the blood [20].

Very few studies have been conducted to research both mechanisms of hemostatic disorders in their combination [5, 9], so we aimed to investigate the nature and peculiarities of the platelet-vessel wall interaction and coagulation status of hemostasis in patients with COPD in the stable phase of the pathological process.

Materials and methods

We have examined 30 patients with COPD in the stable phase of the disease (mean age: 62.7 ± 6.4 years; including 27 (90%) men and 3 (10%) women) who were assigned to the study group. All patients had past or present active smoking history with a pack year factor 40.8 ± 24.5 . COPD was diagnosed in accordance with Order No.555 of the Ministry of Health of Ukraine dated June 27, 2013 [11].

All patients gave their written informed consent to participate in the study.

The study excluded patients with severe cardiovascular disorders in the past and/or at the time of screening, severe heart failure, a history of thromboembolism, cancer history or obesity at the time of screening.

All patients were divided into 2 subgroups depending upon the severity of their ventilation disorders. Subgroup 1 included 16 people with mild bronchial obstruction, i. e. with the level of forced expiratory volume in one second (FEV1) during the post-test higher than 50% of the predicted value ($FEV1 = 65.9 \pm 10.6\%$ pred.); there were 15 (93.8%) men, 1 (6.2%) woman; mean age was 61.9 ± 6.4 years; basic therapy was performed according to the stage of the disease (a long-acting β_2 -adrenergic agonist and/or a long-acting anti-cholinergic drug and a short-acting β_2 -adrenergic agonist, as required). Subgroup 2 included 14 patients with severe bronchial obstruction, i. e. with FEV1 post-test level lower than 50% of the predicted value ($FEV1 = 40.8 \pm 7.2\%$ pred.); there were 12 (85.7%) men, 2 (14.3%) women; mean age was 63.8 ± 8.8

years; patients received an inhaled glucocorticosteroid (IGCC) and a long-acting β_2 -adrenergic agonist and/or a long-acting anti-cholinergic drug and a short-acting β_2 -adrenergic agonist, as required.

The control group included 10 healthy subjects of comparable age and sex (average age was 55.3 ± 4.0 years; there were 8 (80.0%) men and 2 (20.0%) women).

The severity of ventilation disorders was assessed by FEV1 percentage of the predicted value and FEV1/forced vital capacity (FVC) ratio in morning fasting computer-based spirometry. For spirometry we used Master Screen Body/Diff system (Jager, Germany). Reversibility of bronchial obstruction was evaluated by a post-test change in the absolute FEV1 value (mL) by using a short-acting β_2 -adrenergic agonist (400 μ g of inhaled salbutamol).

To assess the platelet-vessel wall interaction component of hemostasis we performed optical platelet aggregation test that measures the extent (%), time (s) and rate (%/min in the first 30 seconds) of platelet aggregation.

Venous blood samples were collected in a closed vacuum system with a 3.8% solution of sodium citrate by following standard methodology. To prevent the influence of the pre-analytical stage on the test results patients rested for at least 30 minutes prior to blood sample collection. Measurements were done within two hours after sampling.

Optical platelet aggregation testing by using AR 2110 (Solar, Belarus) system, a weak aggregation inducer (ADP at a concentration of 2.0 mCU) and a strong aggregation inducer (collagen at a concentration of 2.0 mCU), which allowed us to estimate the total platelet aggregation ability. The inducer dose was selected by the need to assess platelets ability to secrete granule contents for involvement in the coagulation cascade. A comprehensive assessment of the platelet aggregation measurements was made by all indicators.

To assess the coagulation part of hemostasis the following key indicators of coagulation profile were measured: prothrombin index (PI) which, if increased, indicates disorders of coagulation properties of the blood towards hypercoagulability in the extrinsic coagulation pathway [4]; prothrombin ratio (PR), which abnormal measurements also describe the extrinsic pathway of the coagulation cascade; international normalised ratio (INR), an important parameter of the state of the coagulation system and the extrinsic pathway of blood clotting, and a standard factor of coagulation efficiency of the blood clotting system; activated partial thromboplastin time (aPTT) that characterises the intrinsic and common pathways of the coagulation cascade [4].

Since the levels of platelets can affect coagulation properties of the blood this parameter was also measured in all patients.

Statistical analysis of the results was performed by using biometric methods of analysis implemented in EXCEL-2003 and STATISTICA 6.0 software packages [8, 12]. The difference between comparable values was deemed reliable where $p < 0.05$.

Results and discussion

The comprehensive assessment of platelet aggregation measurements with ADP as an aggregation inducer allowed finding out that abnormal platelet aggregation properties were present in both subgroups of COPD patients. However, while the majority of patients in subgroup 1 (14 (87.5%)) did not show any disorders of platelet aggregation, and 2 (12.5%) patients had decreased platelet aggregation properties, the majority of patients in subgroup 2 (8 (57.1%)) had hyperaggregation, 5 (35.7%) patients had normal aggregation, and 1 (7.2%) patient had hypoaggregation of platelets.

As to the platelet aggregation measurements recorded by using collagen as an aggregation inducer, most patients in subgroup 1 (11 (68.8%)) had hypoaggregation, and for a third of patients (5 (31.2%)) the values were within normal limits. In subgroup 2 only 3 (21.4%) patients had no aggregation disorders while 11 (78.6%) patients showed hyperaggregation of platelets.

It should be remembered that the platelet aggregation test with ADP as an aggregation inducer enables to study in detail the first (reversible) wave of aggregation when changes occur in the form of platelet without any release reaction, as well as the second (irreversible) wave aggregation when active substances are released from platelet granules, and under the influence of strong inducers such as collagen cell aggregation occurs at high speed, which makes it possible to assess the total platelet aggregation capacity [4]. Patients in subgroup 1 had no disorders at the early stage of aggregation, however, the total platelet aggregation capacity changed towards hyperaggregation probably at the later stages of the aggregation cascade, while patients in subgroup 2 had disorders at all stages of platelet aggregation.

The levels of all parameters of platelet aggregation with both inducers for patients of the study and control group were not significantly different, but patients in subgroup 2 changes in these parameters indicated the tendency of platelets to increase their ability to aggregate, while the results of the test for patients in subgroup 1 did not show any presence of such tendency (Table 1).

Table 1
Parameters of Platelet Aggregation in COPD Patients ($M \pm m$)

Groups and subgroups of patients	Inducers					
	ADP			Collagen		
	degree (%)	time (s)	rate (%/min)	degree (%)	time (s)	rate (%/min)
Study group (n=30)						
subgroup 1 (n=16)	64.2 \pm 21.8	557.9 \pm 45.9	33.2 \pm 21.4	56.2 \pm 29.8	542.1 \pm 119.7	39.6 \pm 26.8
subgroup 2 (n=14)	52.5 \pm 14.1#	562.5 \pm 29.5	24.1 \pm 10.6	34.2 \pm 17.3*#	517.5 \pm 157.3	23.6 \pm 15.9*
Control group (n=10)	77.8 \pm 7.6#	552.6 \pm 60.3	43.6 \pm 26.0	81.6 \pm 18.6*#	570.5 \pm 41.9	58.0 \pm 25.3
	65.3 \pm 9.9	526.0 \pm 75.1	38.4 \pm 11.9	65.9 \pm 6.9	459.3 \pm 84.6	56.5 \pm 10.5

Note: * — parameter significant difference ($p < 0.05$) vs the control group;

— parameter significant difference ($p < 0.05$) between the patient subgroups

The degree of ADP-induced platelet aggregation in patients from subgroup 1 was significantly lower ($p < 0.05$) than that observed in patients from subgroup 2 though

degrees of aggregation in both subgroups were not significantly different from the control group ($p > 0.05$).

The collagen-induced platelet aggregation test allowed establishing that the degree of aggregation in patients from subgroup 1 was significantly lower than that measured in patients from subgroup 2 and the control group while this parameter in patients from subgroup 2 was significantly higher than in patients from the control group. The higher degree of aggregation in subgroup 2 indicates an increase in platelet aggregation properties, while lower parameter in subgroup 1 means that platelets reduced their ability to aggregation. The higher degree of platelet aggregation when induced by collagen suggests that cells tend to be more actively involved in the release reaction and that there is a high potential for release of specific substances contained in platelet granules, while the lower degree of aggregation has the opposite effect [4].

Platelet aggregation time in subgroup 1 was not significantly different from that of subgroup 2 and the control group for both aggregation inducers, which excludes the period break-up from platelet monolayer formation to the beginning of activation of the platelet cascade induced by ADP or collagen [6].

The aggregation rate within the first 30 seconds of measurements recording in subgroup 1 did not significantly differ from that observed in subgroup 2 (for ADP-induced aggregation), and the values of both subgroups were not significantly different from the control group ($p>0.05$).

Collagen-induced platelet aggregation rate in patients from subgroup 1 was significantly lower than the rate measured in the control group but not different from the value recorded in subgroup 2 ($p>0.05$), which was not different from the control group. The decrease in the rate of platelet aggregation indicates that cells have weaker aggregation properties [4].

These data suggest that COPD patients with mild bronchial obstruction experience depletion of platelet secretion and reduction of platelet functional response. These changes were affected by hypercoagulability disorders in the extrinsic coagulation pathway in the coagulation element of hemostasis.

The levels of all coagulation hemostasis parameters in the study group were not significantly different from those of the control group ($p>0.05$) (Table 2).

Table 2
Coagulation Profile Parameters in Examined COPD Patients ($M\pm m$)

Groups and Subgroups of patients	Parameters			
	PI (%)	PR	INR	aPTT (s)
Study group (n=30)	107.3 \pm 12.4	0.94 \pm 0.14	0.94 \pm 0.16	21.8 \pm 4.3
subgroup 1 (n=16)	113.7 \pm 7.4*	0.87 \pm 0.06*	0.86 \pm 0.07*	20.8 \pm 4.0
subgroup 2 (n=14)	99.7 \pm 12.8	1.02 \pm 0.17	1.02 \pm 0.20	22.9 \pm 4.5
Control group (n=10)	94.8 \pm 2.04	1.05 \pm 0.02	1.07 \pm 0.03	25.7 \pm 2.4

Note: * — parameter significant difference ($p<0.05$) vs the control group

However, PI level in subgroup 1 was significantly higher than that of the control group ($p<0.05$) but not statistically different from the level measured in subgroup 2 ($p>0.05$).

PR level in subgroup 1 was significantly lower than in the control group ($p<0.05$) and was not significantly different from the PR level in subgroup 2.

INR level in subgroup 1 was also significantly lower than that in the control group ($p<0.05$) and was not significantly different from that of subgroup 2 ($p>0.05$). The lower PR and INR levels and increased PI value indicate a predisposition to hypercoagulability in patients from subgroup 1.

aPTT levels in the study group or in the subgroups of patients were not significantly different from aPTT levels in the control group.

The low INR level and unchanged aPTT value in subgroup 1 indicate disorders of the coagulation element of hemostasis in the extrinsic coagulation pathway.

The peripheral blood platelet levels in COPD patients in the study group (248.1 \pm 47.3x10⁹/L) and in subgroups 1 and 2 (257.3 \pm 44.4x10⁹/L and 220.9 \pm 38.9x 10⁹/L, respectively) did not differ from the value measured in the control group (236.5 \pm 53.1x10⁹/L) ($p>0.05$).

The results indicate a slowdown at the later stages of platelet thrombi formation in patients from subgroup 1, which may be due to either a decrease in the number of platelet granules or abnormal platelet secretion and expression of a compensatory response to changes in hemostasis towards hypercoagulability at the plasma level of hemostasis [10].

Meanwhile, patients from subgroup 2, whose ventilatory function of the lungs was more severely impaired than in patients from subgroup 1 ($p<0.05$) and were taking IGCC, did not have any significant changes in the coagulation element of hemostasis vs the control group

though hyperaggregation of platelets with both inducers was observed in most patients.

These changes are likely to indicate normalisation of the coagulation element of hemostasis in patients taking IGCC due to the effects the medication has on severity of the local inflammatory reaction in the bronchopulmonary system, which cause a decrease in the release of substances with high coagulation potential. However, IGCC therapy aimed at improving airway conductance and reducing chronic inflammation cannot directly affect the processes of endothelial damage and repair, as evidenced by the literature [10, 12].

Conclusions

1. In patients with COPD in the stable phase of the pathological process, blood coagulability disorders can develop in both the coagulation and platelet-vessel wall interaction elements of hemostasis.

2. The coagulation component of hemostasis in COPD patients is disturbed in the extrinsic coagulation pathway with a decrease in platelet aggregation properties.

3. Impaired ventilation function of the lungs in COPD patients is associated with increased platelet aggregation activity.

4. IGCCs are likely to affect the coagulation component of hemostasis but have nearly no effect on the platelet-vessel wall interaction part of hemostasis.

References

- Gavrisyuk, V.K. Khronicheskoe legochnoe serdtse [Tekst] / V. K. Gavrisyuk, A. I. Yachnik. — Kiev, 1997. — 96 s.
- Gumenyuk, N.I. Vliyanie reosorbilakta na reologicheskie svoystva krovi u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i khronicheskim obstruktyvnym bronkhitom [Tekst] / N. I. Gumenyuk, V. Yu. Lishnevskaya // Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal. — 2003. — № 3. — S. 38–40.

3. Dzyublik, Ya.A. Osobennosti narusheniy sistemy gemostaza u bol'nykh pozhilogo vozrasta, stradayushchikh khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami legkikh [Tekst] / Ya. A. Dzyublik, N. A. Morozova, T. V. Yakhnitsa [ta in.] // Ukr. pul'monol. zhurn. – 2002. – № 4. – S. 58–61.
4. Dzyak, G.V. Praktichni navichki z pitan' gemostaziologii : navchal'no-metodichnyi posibnik [Tekst]. – Dnipropetrovs'k, 2011. – 380 s.
5. Dobryans'kiy, D.V. Gemoreologichni ta imunni porushennya ta ikh medikamentozna korektsiya fenspiridom u khvorikh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen' [Tekst] / D. V. Dobryans'kiy // Astma ta alergia. – 2011. – №1. – S. 28–31.
6. Dolgov, V.V. Svirin P. V. Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza [Tekst]. – M. : Triada, 2005. – 227 s.
7. Koval'chuk, T.A. Effektivnost' primeneniya antagonista retseptorov angiotenzina II u patsientov s professional'nym bronkhitom i soputstvuyushchey arterial'noy gipertenziei [Tekst] / T. A. Koval'chuk, M. A. Shokhova // Ukr. pul'monol. zhurn. – 2003. – № 2. – S. 204–208.
8. Lapach, S.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel / S. N. Lapach, A. V. Gubenko, P. N. Babich. – K. : Morion, 2000. – 320 s.
9. Merenkova, E.A. Sostoyanie agregatsionnoy sposobnosti trombocytov pri patologii legkikh u bol'nykh razlichnykh nozologicheskikh grupp [Tekst] / E. A. Merenkova, N. E. Monogarova // Ukr. pul'monol. zhurn. – 2006. – № 1. – S. 39–43.
10. Privalova, E.V. Sovremennye vozmozhnosti monitoringa i podbora antiagregantnoy terapii u bol'nykh khronicheskoy obstruktyvnoy boleznyu legkikh [Tekst] / E. V. Privalova, N. A. Kuzubova, T. V. Vavilova, O. N. Titova // Pul'monologiya. – 2011. – № 3. – S. 59–63.
11. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tehnologichnykh dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomogi pri khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legen' // Nakaz MOZ Ukraini vid 27.06.2013 № 555 – K., 2013. – 83 s.
12. Rebrova, O.Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA / O. Yu. Rebrova. – M. : MediaSfera, 2002. – 312 s.
13. Sinyachenko, O. V. Narusheniya svoystv krovi pri khronicheskoy bronkhite, gipertonicheskoy bolezni i ikh sochetanii [Tekst] / O. V. Sinyachenko, Yu. M. Gol'denberg, V. N. Kostina // Krovoobrashchenie i gemostaz. – 2006. – № 3. – S. 54–57.
14. Todoriko, A.D. Patogenetichna kharakteristika progresuvannya sistemnogo zapalennya pri khronichnikh obstruktyvnykh zakhvoryuvannyakh legen' u litn'omu i starechomu vitsi [Tekst] / A. D. Todoriko // Ukr. terapevt. zhurn. – 2010. – № 2. – S.107–112.
15. Feshchenko, Yu.I. Problemy khronicheskikh obstruktyvnykh zabolevaniy legkikh [Tekst] / Yu. I. Feshchenko // Ukr. pul'monol. zhurn. – 2002. – № 1. – S. 5–10.
16. Yakusheva, E.V. Gemokoagulyatsionnye sdvigi pri khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh [Tekst] / E. V. Yakusheva, O. S. Polunina, L. P. Voronina, T. V. Prokofeva // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. – 2008. – № 5. – S. 160.
17. Bansal, R. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Clinical Implications [Text] / R. Bansal, H. L. Gupta, A. Goel [et al.] // JIACM. – 2002. – Vol. 3 (2). – P. 169–172.
18. Cella, G. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension [Text] / G. Cella, F. Belloto, F. Tona // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 1226–1230.
19. Fogarty, A.W. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study [Text] / A. W. Fogarty, S. A. Lewis, T. M. McKeever [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5 (11). – P. 15014 (5).
20. Lekka, A. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Lekka [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. 409.
21. Maclay J.D. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD [Text] / J. D. Maclay [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 769–774.
22. Verma, S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein [Text] / S. Verma [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105 (16). – P. 1890 – 1896.

Матеріал надійшов до редакції 02.02.2015

© Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.

УДК 616.857 + 616.811 – 009.7] – 085.214

ЛІКУВАННЯ АБУЗУСНОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІГРЕНЬ ТА ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НАПРУГИ

Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Медикаментозна головная боль занимает третье место в структуре головной боли, уступая лишь мигрени и головной боли напряжения. За информацией исследователей США и Европы в специализированных клиниках по изучению головной боли абюзусная головная боль диагностируется у 40% пациентов. На сегодняшний день проблема развития и лечения этой головной боли активно интересует врачей всего мира. Особенно остро этот вопрос становится в странах, где обезболивающие препараты возможно приобрести без рецепта врача. В этой статье авторы предлагают современную схему лечения абюзусной головной боли.

Ключевые слова: абюзусная головная боль, хроническая мигрень, головная боль напряжения, лечение антидепрессантами и антиконвульсантами.

Назва даного больового синдрому має походження від англійського слова «to abuse» – зловживати, що в загальному відображає причину виникнення даного виду головного болю. Раніше використовувалися такі терміни: «рикошетний головний біль», «медикаментозний головний біль», «анальгетик-залежний головний біль», «головний біль відміни». Як це не дивно, але навіть лікарські засоби, що використовуються для лікування больового синдрому і безпосередньо головного болю, при їх неправильному використанні можуть провокувати головний біль [1, 3].

Вперше АГБ був зареєстрований при зловживанні препаратом фенацитін, що використовується для зняття головного болю. Наступним у ланцюжку провокаторів АГБ став препарат ерготамін. Ерготамін досить повільно виводиться з організму, при частому використанні до 3-х разів на тиждень може акумулюватися і стати причиною медикаментозного головного болю. Одне з провідних місць у виникненні АГБ мають препарати групи триптанів. Найбільш частою причиною АГБ є хронічне зловживання анальгетиками для зняття головного болю різного ґенезу. Практично всі препарати групи нестероїдних протизапальних засобів характеризуються здатністю викликати цей стан. Проведений аналіз більше 300 історій хвороб пацієнтів Клініки головного болю (Росія) вказує на те, що частіше всього АГБ провокується надлишковим вживанням цитрамону (17%), седалгіну (13%), пенталгіну (10%), солпадеїну (7%), при поєднанні декількох анальгетиків (38%) [2, 5].

Можемо прослідкувати типову історію захворювання наших пацієнтів за декілька місяців чи років до розвитку АГБ. Основою є епізодичний головний біль, частіше мігрень чи головний біль напруги, що турбує пацієнтів і з приводу чого вони приймають знеболюючі засоби. З часом головний біль, як і застосування анальгетиків почастишали і практично стали щоденними. Ключовим фактором розвитку АГБ є превентивне застосування препарату в очікуванні наступного цефалгічного нападу. АГБ має багато варіабельних та гетерогенних характеристик і сильно турбує пацієнтів.

Слід відмітити, що при АГБ зустрічаються наступні коморбідні порушення: депресія, дистимія, тривожність, соматоформні розлади, порушення сну, міофасціальні больові синдроми та ін [4, 6].

Мета дослідження – комплексне порівняння перебігу АГБ у хворих на хронічну мігрень та у хворих на

головний біль напруги на фоні лікування антидепресантами та антиконвульсантами.

Матеріали та методи дослідження

У своїй роботі ми досліджували пацієнтів хворих на хронічну мігрень ускладнену абюзусним головним болем 41 особу (31 жінку та 10 чоловіків, вік пацієнтів складав від 20 до 51 року), а також хворих на головний біль напруги з проявами абюзусного головного болю загалом 28 осіб (20 жінок та 8 чоловіків, вік пацієнтів складав від 23 до 48 років). АГБ у пацієнтів був пов'язаний з надмірним та безконтрольним вживанням нестероїдних протизапальних препаратів та їх комбінації з кодеїном і барбітуратами. Пацієнти обов'язково підлягали критеріям діагностики АГБ:

- головний біль, що був присутній більше 15 днів на місяць;

- надмірне та неконтрольоване вживання комбінованих анальгетиків більше 3 місяців;

- головний біль, що виникає чи значно посилюється при надлишковому застосуванні анальгетиків [1].

Всі пацієнти пройшли критерії відбору, які дозволяють проводити амбулаторне лікування абюзусного головного болю, сюди входить:

- а) високий рівень самодисципліни та мотивації, так як головним методом у лікуванні АГБ є категорична відміна абюзусного препарату;

- б) відсутність інших типових симптомів побічної дії медикаментозного зловживання (пептична виразка, ерготизм, диссомнія);

- в) тривожність та депресія хворих на АГБ підлягає амбулаторному лікуванню [3, 4].

За медикаментозним лікуванням пацієнти були поділені на чотири групи.

Перша група 20 осіб – хворі на хронічну мігрень + АГБ, які отримували лікування антидепресантом есциталопрам «Есцитам» по 20 мг на добу, у комбінації з антиконвульсантом прегабалін «Неогабін» по 75 мг двічі на добу. Термін лікування 12 тижнів.

Друга група 21 особа – хворі на хронічну мігрень + АГБ, які отримували лікування антидепресантом есциталопрам «Есцитам» по 20 мг на добу, у комбінації з антиконвульсантом карбамазепін 200 мг двічі на добу. Термін лікування 12 тижнів.

Третя група 16 осіб – хворі на головний біль напруги + АГБ, які отримували лікування антидепресантом есциталопрам «Есцитам» по 20 мг на добу, у

комбінації з антиконвульсантом прегабалін «Неога-бін» по 75 мг двічі на добу. Термін лікування 12 тижнів.

Четверта група 12 осіб – хворі на головний біль напруги + АГБ, які отримували лікування антидепресантом есциталопрам «Есцитам» по 20 мг на добу, у комбінації з антиконвульсантом карбамазепін 200 мг двічі на добу. Термін лікування 12 тижнів.

Для оцінки інтенсивності больового синдрому використовувалася Візуальна аналогова шкала (ВАШ), що являє собою механічний пристрій у вигляді відрізка довжиною 10 см, на відрізу рухається курсор. Хворий пересуває курсор від 0 балів (відсутність больового синдрому) до 10 балів (нестерпний біль) і відмічає цифру, що на його думку, відповідає інтенсивності больового синдрому. 1 та 3 бали – біль слабкої інтенсивності, 4 та 6 – середньої інтенсивності, 7 та 9 – сильний біль [7].

Якісні та кількісні характеристики болю оцінювалися за допомогою МакГілловського больового опитувальника, який на сьогоднішній день є найбільш об'єктивним. Дескриптори, що використовуються у опитувальнику і що визначають якісні характеристики болю розділені на три класи: сенсорна шкала, що характеризує біль у відповідності з термінами механічного впливу, просторового та часового сприйняття; афективна шкала – відображає емоційну складову болю та його вегетативних проявів; евалюативна (кількісна) шкала, дає змогу провести суб'єктивну оцінку больового синдрому. Вираховувався ранговий індекс болю (РІБ) – сума порядкових номерів дескрипторів у всіх субшкалах та індекс числа вибраних дескрипторів (ІЧВД) [7].

Також у пацієнтів проводилася оцінка ступеню депресивного розладу за допомогою психометричної шкали Монтгомері-Асберга (MADRS), яка дозволяє виявити депресивні розлади, від найменших до найбільш виражених. Оцінюється в балах від 0 до 60. При рівні сумарного балу від 0 до 16 депресія відсутня, від 16 до 25 – легка депресія, від 26 до 30 – середній ступінь депресії, від 30 і вище – тяжка депресія [7].

Рівень реактивної і особистісної тривожності оцінювали за шкалою Спілбергера – Ханіна. Реактивною вважається тривожність пацієнта на момент обсте-

ження. Низький рівень реактивної тривожності за шкалою від 0 до 30 балів, від 31 до 44 – середній рівень, більше 45 – високий рівень. Особиста тривожність вказує на готовність пацієнта до тривожних реакцій, що властиві його особистості. 30 балів і менше – низький рівень особистої тривожності, від 31 до 44 – середній рівень, від 45 і вище – високий [7].

Результати та їх обговорення

Основними клінічними проявами у пацієнтів усіх чотирьох груп є АГБ. Найчастіше епізоди АГБ починаються одразу після пробудження, головний біль двобічний, стискаючого чи розпираючого характеру, що виражено посилюється при фізичній чи інтелектуальній роботі. Проведене обстеження за допомогою ВАШ свідчить, що у пацієнтів першої групи до лікування біль оцінювався як помірний у 5 пацієнтів (25,0%), як виражений у 15 пацієнтів (75,0%) і в середньому становив $7,72 \pm 0,22$ бала; у пацієнтів другої групи до лікування біль оцінювався як помірний у 8 пацієнтів (38,1%), як виражений у 13 пацієнтів (61,9%) і в середньому становив $7,66 \pm 0,12$ бала; у пацієнтів третьої групи до лікування біль оцінювався як помірний у 7 пацієнтів (43,7%), як виражений у 9 пацієнтів (56,3%) і в середньому становив $7,62 \pm 0,11$ бала; у пацієнтів четвертої групи до лікування біль оцінювався як помірний у 3 пацієнтів (25,0%), як виражений у 9 пацієнтів (75,0%) і в середньому становив $7,83 \pm 0,31$ бала.

Після проведеного лікування у пацієнтів усіх чотирьох груп відмічалася активне зменшення проявів клінічної симптоматики, а саме АГБ (табл.1).

Відповідно до даних, наведених в табл.1, терапія антидепресантом в поєднанні з антиконвульсантом призводить практично до зникнення АГБ. Більш виражено це спостерігалось у пацієнтів першої та третьої груп які отримували есциталопрам у поєднанні з прегабаліном.

Серед багатьох коморбідних проявів, які є невід'ємною складовою клінічної картини АГБ, у 100% пацієнтів, були тривожні та депресивні порушення, які ми оцінювали за тестами Спілбергера-Ханіна та шкалою MADRS. Динаміка показників тривожності та депресії у пацієнтів чотирьох груп наведена у таблиці 2.

Таблиця 1
Показники інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою у пацієнтів до та після лікування (%)

Показники	Хворі на хронічну мігрень + АГБ				Хворі на головний біль напруги + АГБ			
	Перша група, n=20 (есциталопрам 20 мг на добу та прегабалін 75 мг двічі на добу)		Друга група, n=21 (есциталопрам 20 мг на добу та карбамазепін 200 мг двічі на добу)		Третя група, n=16 (есциталопрам 20 мг на добу та прегабалін 75 мг двічі на добу)		Четверта група, n=12 (есциталопрам 20 мг на добу та карбамазепін 200 мг двічі на добу)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Інтенсивність болю за ВАШ: - відсутній	0	67	0	49	0	54	0	43
- легкий	0	33	0	48	0	46	0	45
- помірний	25	0	38	3	44	0	25	12
- виражений	75	0	62	0	56	0	75	0
- нестерпний	0	0	0	0	0	0	0	0

Згідно з даними, відображеними у таблиці 2, після проведеного лікування антидепресантом та антиконвульсантом досить вірогідно зменшився рівень реактивної тривожності у пацієнтів другої та четвертої груп, а у пацієнтів першої та третьої груп реактивна

тривожність зменшилася до мінімуму. Депресивні розлади у пацієнтів усіх чотирьох груп достовірно зменшилися з помірно вираженого до слабого і навіть до повного зникнення депресії.

Таблиця 2
Динаміка показників тривожності та депресії у пацієнтів до та після лікування, бали ($M \pm m$)

Показники	Хворі на хронічну мігрень + АГБ				Хворі на головний біль напруги + АГБ			
	Перша група, n=20 (есциталопрам 20 мг на добу та прегабалін 75 мг двічі на добу)		Друга група, n=21 (есциталопрам 20 мг на добу та карбамазепін 200 мг двічі на добу)		Третя група, n=16 (есциталопрам 20 мг на добу та прегабалін 75 мг двічі на добу)		Четверта група, n=12 (есциталопрам 20 мг на добу та карбамазепін 200 мг двічі на добу)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тест Спілбергера-Ханіна: - реактивна тривожність - особиста тривожність	46,31±0,23	29,61±1,15*	45,28±1,44	31,08±0,76	45,23±1,65	30,13±0,80*	46,01±0,89	32,52±0,41*
	44,76±1,72	28,98±1,11	44,53±1,81	32,09±0,32	43,83±1,21	29,12±0,41	42,22±1,09	31,15±0,77
Шкала MADRS	21,01±0,33	9,31±1,75	19,69±1,91	10,73±0,59	20,09±0,68	8,58±0,34*	20,64±0,88	10,90±0,75

Примітка: * – статистично вірогідні розбіжності між показниками ($p < 0,05$)

При оцінюванні якісної та кількісної характеристик больового синдрому використовували опитувальник МакГілла (табл. 3).

Таблиця 3
Динаміка показників больового синдрому за опитувальником МакГілла до та після лікування, бали ($M \pm m$)

Показники	Хворі на хронічну мігрень + АГБ				Хворі на головний біль напруги + АГБ			
	Перша група, n=20 (есциталопрам 20 мг на добу та прегабалін 75 мг двічі на добу)		Друга група, n=21 (есциталопрам 20 мг на добу та карбамазепін 200 мг двічі на добу)		Третя група, n=16 (есциталопрам 20 мг на добу та прегабалін 75 мг двічі на добу)		Четверта група, n=12 (есциталопрам 20 мг на добу та прегабалін 75 мг двічі на добу)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс числа вибраних дескрипторів: - сенсорна шкала - афективна шкала - евалюативна шкала	3,75±0,11	3,02±0,13*	3,98±0,21	3,01±0,51	4,01±0,05	3,22±0,07*	3,88±0,66	3,07±0,37*
	3,41±0,13	3,06±0,22*	3,55±0,54	3,11±0,23*	3,67±0,40	3,20±0,11	3,56±0,39	3,11±0,24
	2,71±0,06	2,03±0,32	2,42±0,53	2,08±0,01	2,89±0,03	2,45±0,30	2,97±0,40	2,48±0,08
Сумарний ІЧВД	7,16±0,38	6,08±0,28*	6,53±0,21	6,12±0,60	7,68±0,35	6,42±0,09*	7,44±0,59	6,18±0,42*
Сумарний РІБ	16,03±0,41	14,19±0,34*	15,48±0,44	14,32±0,40	18,25±0,77	15,29±0,64	17,85±0,53	14,84±0,22*

Примітка: * – статистично вірогідні розбіжності між показниками ($p < 0,05$)

Як свідчать дані, що наведені у табл. 3, на фоні лікування у всіх чотирьох групах зменшувалося сумарне число виділених слів. Після лікування есциталопрамом та карбамазепіном сумарний ІЧВД та сумарний РІБ зменшилися в першу чергу за рахунок сенсорної шкали. В той час як при лікуванні есциталопрамом та прегабаліном зменшення сумарних РІБ та ІЧВД відбулося і у сенсорній, і у афективній шкалах, що може свідчити про вплив на емоційну складову болю.

Висновки

Застосування комбінації препаратів антидепресантів та антиконвульсантів у лікуванні хворих на АГБ призводило до зменшення проявів больового синдрому, рівня реактивної та особистої тривожності, інтенсивності болю та його якісних показників, зменшення депресії та покращення якості життя пацієнтів.

Застосування комбінації препаратів есциталопраму 20 мг на добу та прегабаліну по 75 мг двічі на добу у пацієнтів з АГБ та різним первинним головним болем свідчить про більш ефективне зменшення больового синдрому, рівня особистої та реактивної тривожності, інтенсивності болю та його якісних характеристик.

Зменшення депресивної симптоматики та покращення рівня життєдіяльності пацієнтів.

Література

1. Филатова Е.Г. Абузусная головная боль / Е.Г. Филатова // Головная боль. – М., 2007. – С.119-169.
2. Дюкс М.Н. Побочные действия лекарственных средств / М.Н. Дюкс. – М.: Медицина, 1983. – 560 с.
3. Жулев Н.М. Цефалгии. Головная боль (диагностика и лечение) / Н.М. Жулев. – СПб.: Изд. дом СПб МАПО, 2005. – 136 с.
4. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли: практическое руководство. Пер. с нем / под ред. Н.А.Осиповой, А.Б.Данилова, В.В.Осиповой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005 – 304 с.
5. Табеева Г.Р. Принципы лечения мигрени / Г.Р. Табеева // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 15 (10). – С.802-807.
6. Морозова О.Г. Мигрень. Постановка диагноза согласно Международной классификации головных болей второго пересмотра / О.Г. Морозова // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 5 (27). – С.84-93.
7. Захаров В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В.Захаров, Т.Г.Вознесенская. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.

ENGLISH VERSION: TREATMENT OF ABUSE HEADACHE IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE AND TENSION HEADACHE

Fysun Yu. O., Fysun S.. Yu.

Ukrainian Medical Stomatological Academi, Poltava

Drug headache ranks third in the structure of headaches, and second only to tension headaches and migraines. According to information from US and European researchers in specialized clinics abuse headache is diagnosed in 40% of patients. Nowadays, the problem of this headache is actively interested doctors all over the world. This is particularly an issue becomes in countries where painkillers can be bought without a prescription. In this article, the authors offer a modern treatment regimen abuse headache.

Key words: abuse headache, chronic migraine, tension headache, antidepressants and anticonvulsants

Name of the pain originating from the English word «to abuse» - abused, that generally reflects the cause of this type of headache. Previously, the following terms: "rebound headache", "drug-induced headache", "analgesic-dependent headache", "withdrawal headache". Ironically, even drugs used to treat pain and directly headaches at their misuse can trigger headaches [1, 3].

For the first time abuse headache (AH) was reported at the abuse of Phenatcytin drug used to relieve headaches. The next drug in the chain of provocateurs of AH was ergotamine. Ergotamine is very slowly excreted, with frequent use up to 3 times a week can accumulate and cause medical headaches. One of the leading places in the AH occurrence be longs to triptans. The most common cause of headache is chronic abuse of analgesics to relieve headaches of various origins. Virtually all drugs of NSAIDs are characterized by the ability to cause this condition. The analysis of 300 case histories of patients Headache Clinic (Russia) indicates that more often AH is triggered by excessive use of Tcitramon (17%), Sedalhin (13%), Pentahlin (10%), Solpadeyin (7%) a combination of several analgesics (38%) [2, 5].

We can trace the history of typical diseases of our patients for months or years to develop AH. The basis is an episodic headache, migraine or more tension headache that troubles patients and for what they take painkillers. Over time, headache, as well as frequent use of analgesics and become almost daily. A key factor in the development of abuse headache is preventive use of the drug waiting for the next headache attack. AH has many variable and heterogeneous characteristics and significantly troubles patients.

It is necessary to note that at AH the following comorbid disorders occur: depression, dysthymia, anxiety, somatoform disorders, sleep disorders, myofascial pain syndromes, etc. [4, 6].

The aim is a comprehensive comparison of AH flowing of patients with chronic migraine and patients with tension headache during treatment with antidepressants and anticonvulsants.

Materials and methods

In our work, we studied patients with chronic migraine complicated by AH in 41 people (31 women and 10 men, age of the patients ranged from 20 to 51 years) and patients with tension headache with manifestations of AH total of 28 people (20 women and 8 men, age of the patients ranged from 23 to 48 years). Patients's AH was associated with excessive and uncontrolled use of NSAIDs and their combination with codeine and barbiturates. Patients had to be subject to diagnostic criteria of abuse headache:

- Headache, which was present for more than 15 days a month;
- Excessive and uncontrolled use of combined analgesics more than 3 months;

- Headache that occurs or is significantly enhanced by excessive use of analgesics [1].

All patients underwent selection criteria, which allow for outpatient treatment of AH, this includes:

- a) a high level of self-discipline and motivation as the main method of treatment of AH is categorical cancellation of drug abuse;

- b) the absence of other typical symptoms of side effects of drug abuse (peptic ulcer, Ergotism, dyssomnia);

- c) patients's anxiety and depression caused by AH under outpatient care [3, 4].

For medical treatment, patients were divided into four groups.

The first group of 20 people - patients with chronic migraine + AH treated with antidepressant escitalopram "Estsytm" 20 mg daily in combination with an anticonvulsant pregabalin "Neohabin" 75 mg twice daily. Duration of is treatment 12 weeks.

The second group of 21 people - patients with chronic migraine + AH treated with antidepressant escitalopram "Estsytm" 20 mg daily in combination with an anticonvulsant carbamazepine 200 mg twice daily. Duration of treatment 12 weeks.

The third group of 16 people - patients with tension headache + AH treated with antidepressant escitalopram "Estsytm" 20 mg daily in combination with an anticonvulsant pregabalin "Neohabin" 75 mg twice daily. Duration of treatment is 12 weeks.

The fourth group of 12 people - patients with tension headache + AH treated with antidepressant escitalopram "Estsytm" 20 mg daily in combination with an anticonvulsant carbamazepine 200 mg twice daily. Duration of treatment is 12 weeks.

To evaluate the intensity of pain Visual analogue scale (VAS) was used, which is a mechanical device in the form of a segment length of 10 cm, the cursor moves on the interval. The patient moves the cursor from 0 points (no pain) to 10 points (unbearable pain) and notes the figure that in his opinion is responsible for intensity of pain. 1 and 3 points - the pain of low intensity, 4 and 6 - medium intensity, 7 and 9 - severe pain [7].

Qualitative and quantitative characteristics of pain were assessed using McGill pain questionnaire which is by far the most objective. The descriptors used in the questionnaire and determining the quality characteristics of pain are divided into three classes: sensory scale characterizes pain in accordance with the terms of the mechanical impact of spatial and temporal perception; affective scale reflects the emotional component of pain and its vegetative manifestations; quantitative scale, allows for subjective assessment of pain. Rank index of pain (RIP) was calculated in amount of sequence numbers in all subscales descriptors and index number of selected descriptors (INSD).

Also, patients were evaluated for the degree of depressive disorder using psychometric Montgomery-

Asberg (MADRS) scales, which can detect depressive disorder, from the smallest to the most severe. It is evaluated on a scale from 0 to 60. When the level of the total score is from 0 to 16 - no depression, 16 to 25 - mild depression, 26 to 30 - the average degree of depression of 30 and above - severe depression [7]. The level of reactive and personal anxiety was assessed on a scale of Spielberger – Hanin. Reactive anxiety the patient is considered at the time of the survey. The low level of reactive anxiety on a scale of 0 to 30 points, from 31 to 44 - average, more than 45 - a high level. Personal anxiety indicates the willingness of the patient to anxious reactions characteristic of his personality. 30 points or less - low level of personal anxiety, from 31 to 44 - the average level, 45 and above - high [7].

Results and discussion

The main clinical manifestation in patients of all four groups is AH. Most episodes of AH begin immediately after waking, headache is bilateral, or of compressive arching nature, there are expressed increases with physical or intellectual work. Examination using VAS

shows that in the first group of patients before treatment pain rated as moderate in 5 patients (25.0%), as expressed in 15 patients (75.0%) and averaged $7,72 \pm 0,22$ points; in the second group of patients pain rated as moderate in 8 patients (38.1%), as expressed in 13 patients (61.9%) and averaged $7,66 \pm 0,12$ points; in the third group of patients pain rated as moderate in 7 patients (43.7%), as expressed in 9 patients (56.3%) and averaged $7,62 \pm 0,11$ points; in the fourth group of patients pain rated as moderate in 3 patients (25.0%), as expressed in 9 patients (75.0%) and averaged $7,83 \pm 0,31$ points.

After treatment in patients of all four groups the decrease of active clinical symptoms such as AH was observed (Table 1).

According to the data presented in Table 1, antidepressant therapy in combination with an anticonvulsant leads to near extinction of AH. More pronounced it was observed in patients of first and third groups treated with escitalopram in combination with pregabalin.

Table 1
Indicators of pain intensity on a visual analogue scale patients before and after treatment (%)

Indicators	Patients with chronic migraine + AH				Patients with tension headache + AH			
	The first group, n = 20 (escitalopram 20 mg daily and pregabalin 75 mg twice daily)		The second group, n = 21 (escitalopram 20 mg daily and carbamazepine 200 mg twice daily)		The third group, n = 16 (escitalopram 20 mg daily and pregabalin 75 mg twice daily)		The fourth group, n = 12 (escitalopram 20 mg daily and carbamazepine 200 mg twice daily)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Pain intensity on VAS:								
- missing	0	67	0	49	0	54	0	43
- light	0	33	0	48	0	46	0	45
- temperate	25	0	38	3	44	0	25	12
- intense	75	0	62	0	56	0	75	0
- unbearable	0	0	0	0	0	0	0	0

Among the many comorbus symptoms, which are an integral part of the clinical picture of AHB, 100% of patients had anxiety and depressive disorders, which we assessed by tests of Spielberger-Hanin and scale MADRS. The evolution of anxiety and depression in patients four groups is listed in the table. 2

According to the data displayed in the Table.2, after antidepressant and anticonvulsant treatment the level of

reactive anxiety in patients of second and fourth groups quite significantly decreased, and in patients of first and third groups reactive anxiety was reduced to a minimum. Depressive disorders in patients of all four groups was significantly reduced with moderate to low and even complete disappearance of depression.

Table 2
The evolution of anxiety and depression in patients at pre- and post-treatment scores ($M \pm m$)

Indicators	Patients with chronic migraine + AH				Patients with tension headache + AH			
	The first group, n = 20 (escitalopram 20 mg daily and pregabalin 75 mg twice daily)		The second group, n = 21 (escitalopram 20 mg daily and carbamazepine 200 mg twice daily)		The third group, n = 16 (escitalopram 20 mg daily and pregabalin 75 mg twice daily)		The fourth group, n = 12 (escitalopram 20 mg daily and carbamazepine 200 mg twice daily)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Test Spielberger-Hanin:								
- reactive anxiety	46,31±0,23	29,61±1,15*	45,28±1,44	31,08±0,76	45,23±1,65	30,13±0,80*	46,01±0,89	32,52±0,41*
- personal anxiety	44,76±1,72	28,98±1,11	44,53±1,81	32,09±0,32	43,83±1,21	29,12±0,41	42,22±1,09	31,15±0,77
MADRS scale	21,01±0,33	9,31±1,75	19,69±1,91	10,73±0,59	20,09±0,68	8,58±0,34*	20,64±0,88	10,90±0,75

Note: * - statistically significant differences between the indices ($p < 0,05$)

In evaluating the qualitative and quantitative characteristics of pain McGill questionnaire was used (Table. 3).

Table 3
The evolution of pain on McGill questionnaire before and after treatment scores ($M \pm m$)

Indicators	Patients with chronic migraine + AH				Patients with tension headache + AH			
	The first group, n = 20 (escitalopram 20 mg daily and pregabalin 75 mg twice daily)		The second group, n = 21 (escitalopram 20 mg daily and carbamazepine 200 mg twice daily)		The third group, n = 16 (escitalopram 20 mg daily and pregabalin 75 mg twice daily)		The fourth group, n = 12 (escitalopram 20 mg daily and carbamazepine 200 mg twice daily)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
The index number of the selected descriptors:								
- Touch Scale	3,75±0,11	3,02±0,13*	3,98±0,21	3,01±0,51	4,01±0,05	3,22±0,07*	3,88±0,66	3,07±0,37*
- Affective scale	3,41±0,13	3,06±0,22*	3,55±0,54	3,11±0,23*	3,67±0,40	3,20±0,11	3,56±0,39	3,11±0,24
- Evalyuatyvna scale	2,71±0,06	2,03±0,32	2,42±0,53	2,08±0,01	2,89±0,03	2,45±0,30	2,97±0,40	2,48±0,08
Total INSD	7,16±0,38	6,08±0,28*	6,53±0,21	6,12±0,60	7,68±0,35	6,42±0,09*	7,44±0,59	6,18±0,42*
Total RIP	16,03±0,41	14,19±0,34*	15,48±0,44	14,32±0,40	18,25±0,77	15,29±0,64	17,85±0,53	14,84±0,22*

Note: * - statistically significant differences between the indices ($p < 0,05$)

According to the data presented in Table. 3, during treatment in all four groups the total number of allocated words decreased. After treatment with carbamazepine and estsytopramom total INSD and total RIP decreased primarily due to sensory scale. During the treatment with pregabalin and estsytopram reduce of total RIP and INSD happened both in sensory, and afferent scales, which may indicate the impact on the emotional component of pain.

Conclusions

The use of a combination of antidepressants and anticonvulsants drugs in the treatment of patients with AH resulted in a decrease of pain, level of reactive and personal anxiety, pain intensity and its quality indicators, reduce of depression and improving the quality of life of patients.

The use of a combination of estsytopram 20 mg and pregabalin 75 mg twice daily in patients with AH and different primary headache indicates a more effective reduction of pain, level of personal and reactive anxiety, pain intensity and its quality characteristics, the disappearance of depressive symptoms and improving the quality of life of patients.

pearance of depressive symptoms and improving the quality of life of patients.

References

1. Filatova E.G. Abuzusnaya golovnyaya bol' / E.G. Filatova // Golovnyaya bol'. – M., 2007. – S.119-169.
2. Dyuks M.N. Pobochnye deystviya lekarstvennykh sredstv / M.N. Dyuks. – M.: Medizina, 1983. – 560 s.
3. Zhulev N.M. Zefalgii. Golovnyaya bol' (diagnostika i lechenie) / N.M. Zhulev. – SPb.: Izd. dom SPb MAPO, 2005. – 136 s.
4. Shtribel' Ch.V. Terapiya chronicheskoy boli: prakticheskoe rukovodstvo. Per. s nem / pod red. N.A.Osipovoy, A.B.Danilova, V.V.Osipovoy. – M.: GEOTAR-Media, 2005 – 304 s.
5. Tabeeva G.R. Printsipy lecheniya migreni / G.R. Tabeeva // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. – 2007. - № 15 (10). – S.802-807.
6. Morozova O.G. Migren'. Postanovka diagnoza so-glasno Mezhdunarodnoy klassifikazii golovnykh boleiy vtorogo peresmotra / O.G. Morozova // Mizhnarodniy nevrologichniy zhurnal. – 2009. - № 5 (27). – S.84-93.
7. Zacharov V.V. Nervno-psichicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy / V.V.Zacharov, T.G.Voznesenskaya. – M.: MEDpress-inform, 2013. – 320 s.

Матеріал надійшов до редакції 28.01.2015

© Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.
УДК-612.397:613.25

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПІДВИЩЕНОЇ МАСИ ТІЛА У МОЛОДИХ ОСІБ

Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Обследованы лица обоего пола в возрасте 18-25 лет, которые были разделены на две группы по индексу массы тела (ИМТ), 41 человек - с нормальной массой (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²) и - 27 с повышенной массой (ИМТ выше 25 кг/м²). Исследованы показатели общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, уровень глюкозы, инсулина, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. Уровень хронического системного воспаления определяли по уровню фактора некроза опухолей-альфа и церулоплазмину (ЦП). Определяли уровень нейропептидов - Агоути-связанного протеина - AgRP и кокаин- и амфетамин опосредованного транскрипта - CART. В группе лиц с повышенной массой тела были достоверно увеличены уровень инсулина на 47,38%, показатель HOMA-IR на 44,02%, уровень ЦП на 10,98%, нейропептида AgRP на 62,72%. Предположено, что при избыточном поступлении питательных веществ, формировании гиперинсулинемии и инсулинорезистентности инсулин способствует повышенному выделению орексигенного нейропептида AgRP и началу формирования патологического круга.

Ключевые слова: повышенная масса тела, хроническое системное воспаление, нейропептиды, энергетический обмен.

Споживання висококалорійної їжі із значно більшою часткою жирів та вуглеводів, порушення режиму харчування, недостатній по відношенню до кількості спожитої їжі рівень фізичної активності становлять провідні фактори розвитку ожиріння у представників сучасного суспільства. Сприяють переїданню та неухильному зростанню маси тіла зміна значення їжі, коли над її енергетичним значенням починає домінувати релаксуюче і соціальне [26].

Епідемічний ріст поширеності підвищеної маси тіла та ожиріння у всьому світі потребує більш уважного ставлення з боку медичної, наукової спільноти та соціальних інститутів. Стурбованість, зокрема, повинна викликати наявність добре обґрунтованого взаємозв'язку між надмірною масою тіла і такими захворюваннями, як цукровий діабет 2 типу, гіпертонія, остеоартрит [11].

Наразі вважається, що накопичення ліпідів у жировій тканині сполучено з хронічним запальним процесом низької інтенсивності, яке є системним, не пов'язаним з інфекційним процесом [28], але є таким, що сприяє порушенню механізмів регуляції енергетичного гомеостазу та призводить до розвитку дисліпідемії, атеросклеротичного ураження артерій, дисфункції ендотелію.

Висунуто припущення, що розвиток запалення в жировій тканині може бути регуляторним сигналом місцевого локального рівня та системним – для енергетичного обміну, зокрема, витрат енергії [3].

При ожирінні саме жирова тканина є основним джерелом хронічного запалення [27]. Збільшення маси жирової тканини призводить до розвитку місцевої відповіді на гіпоксію [14], що стає основою стресорної відповіді жирової тканини у вигляді оксидативного стресу, стресу ендоплазматичного ретикулу та запального стресу.

В адипоцитах та макрофагах осіб з ожирінням в умовах гіпоксії відбувається активація ядерного фактору транскрипції NF-κB за альтернативним механізмом, що забезпечує таким чином розвиток хронічного запалення у жировій тканині [14].

Взагалі, розвиток та існування хронічного системного запалення є патогенетичною основою формування у майбутньому цілої низки соматичних захворювань. А розвиток ожиріння з наступними проявами хронічного запалення у молодому віці ще більше є загрозливим у зв'язку зі зниженням працездатності та її можливою втратою у працездатному віці. Тому метою нашого дослідження стало визначення механізмів формування та розвитку підвищеної маси тіла у молодих осіб.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети проведено дослідження за участю 68 осіб обох статей, віком 18-25 років. На проведення дослідження отримано дозвіл комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». Перед початком обстеження від усіх учасників отримано добровільну згоду на участь у дослідженні.

Були проведені антропометричні дослідження - визначення маси тіла, зросту, обхвату талії (ОТ), стегон (ОС), їх співвідношення, проведено розрахунок індексу маси тіла (ІМТ, WHO, 1998). За даними ІМТ сформовано дві групи. Контрольну групу становила 41 особа - 20 юнаків та 21 дівчина з нормальною масою тіла (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²), основну - 27 осіб, з них 16 юнаків та 11 дівчат з підвищеною масою тіла (ІМТ вище 25 кг/м²).

Кров для лабораторних досліджень отримували зранку, натщесерце, з кубітальної вени у вакуутайнери («Becton Dickinson», США). Ліпідний обмін оцінювали шляхом визначення у сироватці крові рівня загального холестерину (ХЛ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛ ЛПВЩ) за допомогою тест-систем («Діакон ДС», Росія) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛ ЛПНЩ, «LaChema», Чехія).

Вуглеводний обмін досліджували за концентрацією глюкози («Діакон ДС», Росія) та інсуліну в сироватці крові («DRG», Німеччина). Індекс HOMA-IR

(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) розраховували за формулою: HOMA-IR = глюкоза натщесерце (ммоль/л) × інсулін натщесерце (мкЕд/мл) / 22,5 [16]. Наявність хронічного системного запалення визначали за рівнем фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) імуноферментним методом («Вектор-Бест», Росія) та церулоплазмину (ЦП, «Реагент», Україна).

Рівень нейропептидів Агоуті-пов'язаного протеїну - AgRP («Cloud-Clone Corp», США) та кокаїн- і амфетамін опосередкованого транскрипту - CART («RayBio-tech», США) в сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою аналізатора StatFax 303 Plus.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакету STATISTICA 6.1 (StatSoft

Inc, USA). Розраховували середнє арифметичне (M) та його похибку (m). Кореляційні взаємовідносини показників визначали за допомогою рангової кореляції Спірмена. Статистичну достовірність розраховували за допомогою критерію Манна-Уїтні, відмінності вважали статистично достовірними при вірогідності похибки $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Як показали дослідження, антропометричні показники молодих осіб з підвищеною масою тіла вірогідно відрізнялись від осіб з нормальною масою. Було визначено вірогідні відмінності маси та ІМТ осіб з підвищеною масою тіла від показників групи контролю на 34% та 34,5% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1
Антропометричні показники осіб досліджуваних груп (M±m, нижній та верхній квартилі)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=41	Особи з підвищеною масою тіла n=27
Вік, роки	18,87 ± 0,17 (18,0; 19,0)	19,52 ± 0,44 (18,0; 20,0)
Зріст, см	173,80 ± 0,96 (170,0; 179,0)	173,59 ± 2,08 (168,0; 181,0)
Маса тіла, кг	64,39 ± 1,05 (58,0; 70,0)	86,28 ± 2,72* (75,0; 95,0)
Індекс маси тіла, кг/м ²	21,29 ± 0,25 (20,07; 22,34)	28,63 ± 0,72* (26,24; 29,67)
Обхват талії, см	71,68 ± 0,92 (67,0; 75,0)	87,44 ± 2,0* (80,0; 95,0)
Обхват стегон, см	96,76 ± 0,69 (94,0; 99,0)	111,0 ± 1,79* (104,0; 116,5)
Співвідношення обхвату талії до стегон	0,73 ± 0,02 (0,70; 0,78)	0,79 ± 0,02 (0,75; 0,85)

Примітка: тут і далі в таблицях * - $p < 0,05$ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Для оцінки відносної переваги у відкладенні абдомінальної жирової тканини проведено вимірювання обхвату талії. Середнє значення ОТ у осіб з підвищеною масою тіла перевищували значення групи контролю на 21,9%, а показник ОС на 14,2% ($p < 0,05$).

Дослідження показників ліпідного обміну показало відсутність вірогідних змін показників рівня ХЛ, ТГ, ХЛ ЛПНЩ, ХЛ ЛПВЩ (табл. 2).

Таблиця 2
Показники ліпідного та вуглеводного обмінів у осіб досліджуваних груп (M±m, нижній та верхній квартилі)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=41	Особи з підвищеною масою тіла n=27
ХЛ, ммоль/л	3,46 ± 0,09 (3,1; 3,8)	3,65 ± 0,13 (3,2; 4,1)
ТГ, ммоль/л	0,59 ± 0,03 (0,5; 0,7)	0,63 ± 0,05 (0,4; 0,7)
ХЛ ЛПНП, г/л	1,31 ± 0,04 (1,13; 1,50)	1,38 ± 0,05 (1,15; 1,55)
ХЛ ЛПВП, ммоль/л	1,02 ± 0,04 (0,81; 1,17)	0,90 ± 0,05 (0,72; 1,05)
Інсулін, мкЕд/мл	10,70 ± 0,87 (6,30; 13,70)	15,77 ± 1,55* (9,30; 19,50)
Глюкоза, ммоль/л	4,14 ± 0,11 (3,75; 4,58)	4,29 ± 0,07 (4,12; 4,51)
Індекс HOMA-IR	2,09 ± 0,18 (1,22; 2,75)	3,01 ± 0,30* (1,69; 3,80)

Показники вуглеводного обміну характеризувались наступними змінами. Було визначено вірогідне збільшення рівня інсуліну на 47,38% та показника індексу інсулінорезистентності на 44,02% в групі осіб з підвищеною масою тіла в порівнянні з групою, яка мала нормальну масу. Рівень глюкози натщесерце залишався в обох групах без відмінностей.

Дослідження рівня ЦП показало його збільшення на 10,98% у осіб з підвищеною масою тіла. Рівень ФНП-α залишався без змін (табл. 3). Порівняння значень показників нейропептидів у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла визначило підвищення на 62,72% рівня AgRP ($p < 0,05$). Рівень CART мав тенденцію до зниження, але вірогідних відмінностей між двома групами ми не знайшли (табл. 3).

Таблиця 3

Показники маркерів запалення та нейропептидів у осіб досліджуваних груп (М±т, нижній та верхній квартилі)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=41	Особи з підвищеною масою тіла n=27
ЦП, мг/л	217,67 ± 2,33 (213,50; 220,50)	241,58 ± 7,97* (210,0; 267,70)
ФНП-α, пг/мл	11,26 ± 1,00 (7,50; 12,20)	10,84 ± 0,88 (7,60; 13,70)
CART, пг/мл	20438,11 ± 4178,66 (389,20; 27581,0)	11847,49 ± 4844,98 (525,60; 6359,0)
AgRP, пг/мл	9,79 ± 1,22 (3,50; 13,30)	15,93 ± 2,29* (7,50; 24,0)

З метою встановлення взаємозв'язку між досліджуваними показниками проведено кореляційний аналіз.

У осіб з підвищеною масою тіла відмічено існування позитивних кореляційних зв'язків помірної сили між рівнем ЛПВЩ та ЛПНЩ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), дуже слабкої сили між рівнем ЛПВЩ та ТГ ($r = 0,16$, $p < 0,05$).

Встановлені взаємозв'язки рівню інсуліну та показників ліпідного обміну. У осіб основної групи спостерігались позитивні зв'язки дуже слабкої сили між рівнем інсуліну та ЛПНЩ ($r = 0,0985$, $p < 0,05$), інсуліну та глюкози ($r = 0,058$, $p < 0,05$), негативні зв'язки між рівнем інсуліну та ХЛ ($r = -0,0687$, $p < 0,05$), інсуліну та тригліцеридів ($r = -0,062$, $p < 0,05$). Також було виявлено позитивну слабку кореляційну залежність між рівнем глюкози та ХЛ ($r = 0,275$, $p < 0,05$), дуже слабку між рівнем глюкози та ФНП-α ($r = 0,113$, $p < 0,05$) у осіб основної групи.

У осіб з підвищеною масою тіла визначено наявність дуже слабких позитивних зв'язків між показниками рівня глюкози та відповідно, ФНП-α ($r = 0,11$, $p < 0,05$), інсуліну ($r = 0,14$, $p < 0,05$), ХЛ ($r = 0,033$, $p < 0,05$). Також, при кореляційному аналізі виявлено позитивний дуже слабкий зв'язок рівня ХЛ та ФНП-α ($r = 0,033$, $p < 0,05$), рівня ЦП та ЛПНЩ ($r = 0,131$, $p < 0,05$) у осіб з підвищеною масою тіла.

У осіб контрольної групи визначено наявність позитивних кореляційних зв'язків слабкої сили між рівнем інсуліну та ТГ ($r = 0,198$, $p < 0,05$), дуже слабких зв'язків між рівнем інсуліну та ХЛ ($r = 0,003$, $p < 0,05$), інсуліну та глюкози ($r = 0,04$, $p < 0,05$), негативного зв'язку між рівнем інсуліну та ЛПНЩ ($r = -0,094$, $p < 0,05$).

У осіб групи контролю знайдено дуже слабкі позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ЛПВЩ та ЛПНЩ ($r = 0,084$, $p < 0,05$), ЛПВЩ та ХЛ ($r = 0,04$, $p < 0,05$), ЛПВЩ та глюкози ($r = 0,057$, $p < 0,05$), визначено позитивну слабку кореляційну залежність між показниками рівня глюкози та відповідно: ХЛ ($r = 0,24$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,27$, $p < 0,05$), ЛПНЩ ($r = 0,218$, $p < 0,05$), дуже слабку – між рівнем глюкози та ЦП ($r = 0,148$, $p < 0,05$).

У представників контрольної групи виявлено позитивний дуже слабкий зв'язок між показниками рівня ФНП-α та, відповідно, ЛПНЩ ($r = 0,114$, $p < 0,05$) та ЦП ($r = 0,0529$, $p < 0,05$). Відмічені вірогідні позитивні кореляційні зв'язки помірної сили між рівнем нейропептиду AgRP та інсуліну ($r = 0,317$, $p < 0,05$) у осіб основної групи та рівнем нейропептиду CART і інсуліну ($r = 0,418$, $p < 0,05$) контрольної групи.

Взагалі, нами обстежені молоді особи віком 18-25 років. Особи основної групи мали вірогідно вищі масу тіла, індекс маси тіла та обхвати талії та стегон. Відповідно до класифікації ВООЗ, особи з ІМТ від 25,0 до

29,99 мають підвищену масу тіла, що класифікується як передожиріння [22].

Згідно сучасних поглядів, провідні патогенетичні механізми ожиріння зводяться до порушення енергетичного балансу [13]. Надходження енергії з їжею перевищує її витрати, в результаті чого в організмі накопичується надлишок енергії, якій включається до реакції синтезу тригліцеридів з їх посиленням відкладенням у жирових депо [20]. Накопиченню надлишку тригліцеридів у жировій тканині сприяють порушення збалансованості харчового раціону та, що є надважливим - хронічна гіподинамія, значне зниження фізичної активності. Малорухливий спосіб життя, відсутність фізичних навантажень та занять фізичними вправами - все це зменшує енерговитрати, що у поєднанні з надходженням надлишкової кількості енергії відіграє провідну роль у виникненні надлишкової маси за рахунок відкладень жиру у депо - підшкірний жир, жир черевної порожнини, внутрішніх органів. Практично у 90% випадків ожиріння має провідне значення порушення рівноваги між надходженням енергії з їжею та її витрати на енергетичні потреби [12]. З віком, як правило, рухова активність значним чином знижується і у жінок і у чоловіків, в той час як енергетична цінність їжі залишається поперечною, що створює небажані порушення метаболізму.

Як відомо, особи з підвищеною масою тіла та з ожирінням (ІМТ 25–30) мають підвищений ризик розвитку діабету, серцево-судинної патології, гіпертонії [8, 23].

Нами визначено вірогідно збільшені показники обхвату талії у осіб з підвищеною масою тіла в середньому до $87,44 \pm 2,0$ см. У той же час відповідно до сучасних критеріїв встановлення діагнозу метаболічного синдрому та ризику розвитку серцево-судинних захворювань, граничнодопустимими показниками обхвату талії є для чоловіків ≥ 94 см, для жінок - ≥ 80 см [9], що свідчить про загрозливий стан у обстежених осіб стосовно підвищення маси тіла та подальшому розвитку метаболічного синдрому.

Нашими дослідженнями встановлено, що незважаючи на вірогідне збільшення маси тіла та ІМТ, показники ліпідного обміну у осіб обох груп не відрізнялись, але отримані дані про вірогідне підвищення рівня інсуліну та індексу HOMA-IR, розрахунок якого є найбільш ефективним методом оцінки резистентності до інсуліну у осіб з підвищеною масою тіла.

Надлишок енергії, що надходить, сприяє розвитку гіперінсулінемії, а потім інсулінорезистентності. Навіть невелике збільшення рівня інсуліну в плазмі може викликати важку інсулінорезистентність. Резистентність до інсуліну асоційована з підвищеним ризиком розвитку діабету і серцево-судинних захворювань і є важливим компонентом патофізіологічних механізмів

зв'язку ожиріння з цими видами захворювань, у тому числі при метаболічному синдромі.

За нашими даними на фоні підвищеного рівня інсуліну показники рівня глюкози у осіб основної та контрольної груп майже не відрізнялись. Подібні дані стосовно незміненого рівня глюкози у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням отримано Гопцій О.В. [1].

З іншого боку, одним з ключових пунктів внутрішньоклітинної сигналізації, відповідальних за розвиток інсулінорезистентності є сигнальний шлях NF- κ B [5]. Ядерний фактор транскрипції κ B, як найважливіший внутрішньоклітинний регулятор запальних реакцій, змінює експресію генів цитокінів та молекул адгезії, що веде до посилення і поширення запалення на інші клітини, тим самим сприяючи процесу запалення. На основі досліджень розроблена концепція перманентної активації NF- κ B у якості можливого типового патологічного процесу, коли даний фактор приймає участь у формуванні «порочного кола»: інсулінорезистентність — запалення — атеросклероз [2].

В свою чергу, більшість протизапальних цитокінів підсилюють експресію NF- κ B та викликають реципрокну активацію свого синтезу [7].

Виявлено зв'язок між показниками ліпідного, вуглеводного обміну та маркерами запалення, зокрема підтверджено провідну патогенетичну роль хронічного системного запалення у розвитку інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу [21].

Одним із найбільш чутливих маркерів системного запального процесу може бути ЦП [4], рівень якого був вірогідно вищим у осіб з підвищеною масою тіла. На наш погляд, вірогідне підвищення рівня ЦП є першою ознакою формування процесів хронічного запалення у осіб з підвищеною масою тіла. В той же час, інший прозапальний цитокін - ФНО- α залишався без змін.

Вочевидь, відсутність за нашими даними вірогідних змін рівня ФНО- α може бути пов'язане з ще недостатньо збільшеною масою тіла у респондентів, але є цілком можливим, що поступове збільшення маси тіла услід за ЦП призведе до зміни рівня ФНО- α . Це підтверджується наявністю багаточисленних, в переважній більшості слабких та дуже слабких зв'язків між показниками ліпідного, вуглеводного обмінів та маркерами системного запалення, зокрема, ЦП та ФНО- α .

Подібні результати отримані Чукаєвою І.І. та співавторами, за даними яких виявлено позитивний зв'язок середньої сили рівня стимульованої глюкози з ФНП- α ($r = 0,69$, $p < 0,05$) та інтерлейкіном-4 ($r = 0,64$, $p < 0,05$) [6]. Позитивний зв'язок помірної сили між рівнем глюкози та ФНП- α ($r = 0,31$, $p < 0,05$), тісний зв'язок між рівнем інсуліну та ФНП- α ($r = 0,91$, $p < 0,05$) було виявлено у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням [1].

Результати експериментальних досліджень надали можливість припустити, що сигнальний модуль ядерного фактору транскрипції κ B - IKK β /NF- κ B опосередковує фундаментальний зв'язок між надлишковим надходженням поживних речовин та дисфункцією гіпоталамічної сигналізації [29].

Як відомо, гіпоталамус відіграє провідну роль у регуляції апетиту та енергетичних витрат. Зокрема, аркуатне ядро медіобазального гіпоталамусу, що є критичним для регуляції апетиту, харчового споживання та енергетичного гомеостазу, містить два типи попу-

ляцій нейронів з протилежною дією на харчове споживання [18]. Баланс між активністю цих нейрональних ділянок є критичним для регуляції маси тіла.

Медіальна група NPY/AgRP нейронів експресує орексигенні пептиди нейропептид-Y (NPY) та AgRP, які призводять до збільшення харчового споживання [25].

Агоуті-пов'язаний протеїн (Agouti-Related Protein — AgRP) посідає одне з центральних місць в енергетичному обміні. Під його впливом відбувається модуляція ефективності сигнальної функції гіпоталамічних рецепторів до меланокортину 3 та 4 типів (Melanocortin Receptors — McR), внаслідок чого стимулюється апетит та знижуються енергозатрати [15].

Анорексигенні нейрони латеральної групи експресують альфа-меланоцит-стимулюючий гормон (α -MSH), який є дериватом проопіомеланокортину (POMC) та кокаїн- і амфетамін опосередкований транскрипт (Cocaine and amphetamine regulated transcript — CART). CART є анорексигенним пептидом, що відіграє провідну роль у регуляції харчової поведінки, рівня апетиту, термогенезу та є основним месенджером ноцицептивної системи [10].

Центральний контроль енергетичного балансу залежить від здатності POMC або AgRP нейронів гіпоталамуса відчувати і реагувати на зміни в периферичних енергетичних депо.

В нейронах POMC/CART та NPY/AgRP груп експресується висока щільність рецепторів до периферичних гормонів, включаючи інсулін і лептин. Інсулін інформує центральну нервову систему про стан насичення та ожиріння та разом з лептином опосередковує довготривалу регуляцію енергетичного балансу. Наявні дані свідчать про, що інсулін і лептин діють для мозку як негативні сигнали зворотного зв'язку ожиріння [17]. Центральна дія інсуліну сприяє формуванню анорексії шляхом пригнічення експресії NPY та стимуляції експресії POMC [19]. Інсулін та лептин обидва активують POMC нейрони, але вони по-різному регулюють AgRP, коли лептин пригнічує, а інсулін стимулює його синтез [24].

За нашими даними, саме у осіб з підвищеною масою тіла спостерігалось збільшення рівня інсуліну та рівня нейропептиду AgRP в порівнянні з групою осіб, які мають нормальну масу тіла на 62,72%, а показники рівня CART були вищими в контрольній групі. Слід відзначити чіткий взаємозв'язок показників рівня нейропептидів та інсуліну. Причому, у осіб з підвищеною масою спостерігався вірогідний позитивний кореляційний зв'язок помірної сили між рівнем орексигенного нейропептиду AgRP та інсуліну ($r = 0,317$, $p < 0,05$), а у осіб контрольної групи з нормальною масою - між рівнем анорексигенного нейропептиду CART і інсуліну ($r = 0,418$, $p < 0,05$).

На теперішній час є підтвердженням, що надходження надлишку енергії до організму людини є результатом порушення харчової поведінки. Порушення харчової поведінки, яке супроводжується посиленням та незбалансованим надходженням поживних речовин поряд з гіподинамією стають провідними факторами, які сприяють збільшенню накопичення енергії. Тобто, поняття енергетичного дисбалансу поряд з аліментарними порушеннями включає зниження фізичної активності, коли низька фізична активність створює надлишок енергії при сприяє збільшенню маси тіла. В свою чергу, як результат, відбувається формування двох взаємопов'язаних ланок - формування інсуліно-

резистентності та хронічного запалення, що чітко корелює з початком збою в гіпоталамічній сигналізації.

Ми вважаємо, що за умов надходження помірної кількості поживних речовин рівень інсуліну є достатнім, щоб за принципом зворотного зв'язку, доставляючи в центральні структури сигнал про насичення, пригнічувати виділення орексигенних нейропептидів. Але за умов надлишкового надходження поживних речовин, за умов формування гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, саме інсулін, а не лептин, сприяє підвищеному виділенню нейропептиду AgRP та початку формування патологічного кола. Враховуючи, що нейрони дугоподібних ядер гіпоталамуса, що експресують нейропептид AgRP, стимулюють прийом їжі, надаючи анаболічний вплив, його підвищений рівень сприяє подальшому збільшенню маси тіла.

Зміни на рівні центральних регуляторних механізмів підтримки енергетичного гомеостазу, що визначається в збільшенні продукції орексигенного нейропептиду AgRP, поступовому формуванні інсулінорезистентності та хронічного системного запалення, що відбуваються у молодих осіб з підвищеною масою тіла на наш погляд свідчить про початок формування патогенетичної основи розвитку метаболічного синдрому. Зважаючи на молодий вік респондентів та відсутність у них на даний момент гострих і хронічних запальних захворювань, подібний стан вже потребує обов'язкової фізіологічної корекції шляхом формування основ здорового способу життя, перш за все - збалансованого харчування зі зниженою калорійністю раціону та оптимальної рухової активності.

Література

1. Голцій О.В. ФНП- α , лептинемія, вуглеводний та ліпідний обмін у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Голцій // Проблеми екології та медицини. – 2009. – Т. 13, Вип. 3-4. – С. 10-15.
2. Кайдашев І.П. Активация ядерного фактора κB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И.П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 65-72.
3. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации / И.П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5(97), IX-X. – С. 103-108.
4. Куценко Л.А. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления / Л.А. Куценко, И.П. Кайдашев // Лабораторна діагностика. – 2011. – № 3(57). – С. 59-68.
5. Лавренко А.В. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF- κB -сигнальный путь) / А.В. Лавренко, Н.Л. Куценко, И.П. Кайдашев // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 25-28.
6. Чукаева И.И. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, Н.Н. Хавка [и др.] // Лечебное дело. – 2010. – № 4. – С. 50-56.
7. A. De Siervi. Identification of New Rel: NF- κB regulatory networks by focused genome location analysis / A. De Siervi, P. De Luca, C. Miola [et al.] // Cell Cycle. – 2009. – Vol. 8 (13). – P. 2093-2100.
8. Abdullah A. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies / A. Abdullah, A. Peeters, de Courten M., J. Stoelwinder // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2010. – № 89(3). – P. 309-319.
9. Alberti K. G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S. M. Grundy [et al.] // Circulation. – 2009. – № 120(16). – P. 1640-1645.
10. Battistoni S. Gender differences in Nociceptin / Orphanin FQ-induced food intake in strains derived from rats prone (WOKW) and resistant (Dark Agouti) to metabolic syndrome: a possible involvement of the cocaine- and amphetamine-regulated transcript system / S. Battistoni, I. Kloting, C. Cifani [et al.] // Genes Nutrition. – 2011. – № 6(2). – P. 197-202.
11. Billington C. J. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk / C. J. Billington, L. H. Epstein, N. J. Goodwin [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160(7). – P. 898-904.
12. Bray G.A. Medical consequences of obesity / G.A. Bray // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – № 89. – P. 2583-2589.
13. Guyenet S.J. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity / S.J. Guyenet, M. W. Schwa // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – № 97(3). – P. 745-755.
14. Halberg N. Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue / N. Halberg, T. Khan, M.E. Trujillo [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2009. – Vol. 29. – P. 4467-4483.
15. Madonna M.E. Agouti-related protein segments outside of the receptor binding core are required for enhanced short and long term feeding stimulation / M.E. Madonna, J. Schurdak, Y. Yang [et al.] // ACS Chem. Biol. – 2012. – № 7(2). – P. 395-402.
16. Matthews D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rusenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28 (7). – P. 412-419.
17. Morton G.J. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism / G.J. Morton, M.W. Schwartz // Physiological Reviews. – 2011. – № 91. – P. 389-411.
18. Parkinson J.R.C. PYY3-36 injection in mice produces an acute anorexigenic effect followed by a delayed orexigenic effect not observed with other anorexigenic gut hormones / J.R.C. Parkinson, W.S. Dhillo, C.J. Small [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 294(4). – P. E698-E708.
19. Porte D. Jr. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans / D. Jr. Porte, D.G. Baskin, M.W. Schwartz // Diabetes. – 2005. – № 54(5). – P. 1264-1276.
20. Tchernof A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update / A. Tchernof, J.P. Després // Physiological Reviews. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 359-404.
21. Tilg H. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance / H. Tilg, H. A.R. Moshen // Molecular Medicine. – 2008. – Vol. 14 (3-4). – P. 222-231.
22. World Health Organization Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization. Technical Reports Series; 854. Geneva: World Health Organization, 1995. – 463 p.
23. Wormser D. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies / D. Wormser, S. Kaptoge, Di Angelantonio [et al.] // Lancet. – 2011. – № 377. – P. 1085-1095.
24. Xu A.W. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons / A.W. Xu, C.B. Kaelin, K. Takeda [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2005. – № 115(4). – P. 951-958.
25. Xu Y. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system / Y. Xu, J.K. Elmquist, M. Fukuda // Annals of the New York Academy of Science. – 2011. – № 1243. – P. 1-14.
26. Yanovski S.Z. Obesity / S.Z. Yanovski, J.A. Yanovski // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346(8). – P. 591-602.
27. Ye J. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese / J. Ye, Z. Gao, J. Yin, Q. He // American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 293(4). – P. E1118-E1128.

29. Yuan M. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee [et al.] // Science. – 2001. – № 293(5535). – P. 1673–1677.
30. Zhang X. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity / X. Zhang, G. Zhang, H. Zhang [et al.] // Cell. – 2008. – Vol. 135(1). – P. 61–73.

ENGLISH VERSION: THE DEVELOPMENT MECHANISMS OF OVERWEIGHT IN YOUNG PEOPLE

Shevchenko Yu.S., Mamontova T.V., Baranova A.F., Vesnina L.E., Kaidashev I.P.

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Surveyed individuals of both sexes aged 18-25 years, were divided into two groups according to body mass index (BMI), 41 people - with normal weight (BMI 18,5-24,9 kg/m²) and - 27 with the overweight (BMI above 25 kg/m²). Indicators of total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol, glucose, insulin, insulin resistance index HOMA-IR have been studied. The level of chronic systemic inflammation was determined by the level of tumor necrosis factor-alpha and ceruloplasmin (CP). We determined the levels of neuropeptides - Agouti-related protein - AgRP and cocaine- and amphetamine-regulated transcript - CART. In the group of people with overweight were significantly increased insulin levels by 47,38%, HOMA-IR index by 44,02%, the CP by 10,98%, AgRP neuropeptides by 62,72%. It is suggested that under the conditions of excess uptake of nutrients, the formation of hyperinsulinemia and insulin resistance insulin contributes to increased of AgRP neuropeptide secretion and early formation of pathological range.

Keywords: overweight, chronic systemic inflammation, neuropeptides, energy metabolism.

High-calorie foods with a much larger share of fats and carbohydrates, violations of diet, insufficient, to the amount of eaten food, level of physical activity are key factors for the obesity in the members of modern society. Changing the value of food, when their energy value begins to dominate on the relaxing and social ones, contributes to an overeating and steady growth of body weight [26].

The abnormal growth of prevalence of the weight gain and obesity in the world requires a more careful attention from the medical and scientific community and social institutions. In particular, a well-founded connection between an overweight and such diseases as type 2 diabetes, hypertension, osteoarthritis should cause concern [11].

Currently, it is considered that the accumulation of lipids in the adipose tissue is interfaced to a chronic inflammatory process of low intensity, which is a systemic process, not connected with an infectious one [28]; but it is one that promotes the violation of mechanisms of regulation of energy homeostasis and leads to the dyslipidemia, atherosclerotic lesion of arteries, and endothelial dysfunction.

It has been suggested that the development of inflammation in the adipose tissue may be the regulatory signal of local level and the systemic one as well - for energy metabolism, particularly, for the energy expenditures [3].

With obesity, exactly the adipose tissue is a major source of chronic inflammation [27]. The increase of the adipose tissue mass leads to the local response to hypoxia [14], which is the basis of a stress response of the adipose tissue in the form of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and inflammatory stress.

An activation of nuclear transcription factor NF- κ B happens in the adipocytes and macrophages of persons with an obesity under the hypoxic conditions by an alternative mechanism for ensuring thus the development of chronic inflammation in the adipose tissue [14].

In general, the development and existence of the chronic systemic inflammation is a pathogenetic basis for creating a number of somatic diseases in the future. The development of obesity with the following manifestations

of the chronic inflammation in the young age is even more threatening because of the loss of working capacity and its possible loss during the working age. Thus, the purpose of our study was to determine the mechanisms of formation and development of overweight in the young people.

Materials and methods

Order to solve this goal, we conducted a study involving 68 people of both sexes, aged 18-25 years. We got a permission for the study from a Commission on Bioethics of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy". We received a voluntary consent from all participants before the test to take part in the research.

We have been conducted the anthropometric studies to define the body weight, height, waist girth (WG), hip girth (HG), their ratio, to calculate the body mass index (BMI, WHO, 1998). According to BMI, we formed two groups. The control group consisted of 41 persons (20 males and 21 females) with the normal weight (BMI 18,5-24,9 kg/m²), the main group consisted of 27 persons, (16 males and 11 females) with the overweight (BMI above 25 kg/m²).

Blood for the laboratory tests was given in the morning on an empty stomach from the cubital vein to the vacutainers ("Becton Dickinson", USA). Lipid metabolism was evaluated by determining the level of total cholesterol (CL), triglycerides (TG), HDL cholesterol (HDL CL) in the blood serum using test system ("Diakon DS", Russia), and LDL cholesterol (LDL CL, «LaChema», Czech Republic).

Carbohydrate metabolism was evaluated over the concentration of glucose ("Diakon DS", Russia) and insulin in the blood serum ("DRG", Germany). The HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) index was calculated by the formula: HOMA-IR = glucose on an empty stomach (mmol/l) \times insulin on an empty stomach (mcU/ml) / 22,5 [16]. The presence of a chronic systemic inflammation was determined by the level of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) by ELISA ("Бектор-Бест", Russia) and by the level of ceruloplasmin (CP) using "Peareнт" (Ukraine).

The level of neuropeptides of Agouti-related protein (AgRP) ("Cloud-Clone Corp", USA) and cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART), ("RayBio-tech", USA) in the blood serum was investigated by ELISA using StatFax 303 Plus analyzer.

Statistical analysis of data was performed using STATISTICA 6.1 software package (StatSoft Inc, USA). The arithmetic average (M) and its error (m) was calculated accordingly. The correlation relationship of parameters were determined by the Spearman's rank correlation coefficient. Statistical significance was calculated by the Mann-Whitney criteria; the differences was considered as

statistically significant when the probability of error was $p < 0,05$.

Results and discussion

As shown by the studies, the anthropometric indicators of young people with the overweight are significantly different from the indicators of people with the normal weight. It was determined the probable differences of mass and BMI of people with the overweight from the indicators of people from the control group by 34% and 34,5%, respectively (Table 1).

Table 1
Anthropometric indices of people from the surveyed groups ($M \pm m$, lower and upper quartiles)

Parameters	People with the normal weight n=41	People with the overweight n=27
Age, years	18,87 \pm 0,17 (18,0; 19,0)	19,52 \pm 0,44 (18,0; 20,0)
Height, cm	173,80 \pm 0,96 (170,0; 179,0)	173,59 \pm 2,08 (168,0; 181,0)
Body mass, kg	64,39 \pm 1,05 (58,0; 70,0)	86,28 \pm 2,72* (75,0; 95,0)
BMI, kg/m ²	21,29 \pm 0,25 (20,07; 22,34)	28,63 \pm 0,72* (26,24; 29,67)
Waist girth, cm	71,68 \pm 0,92 (67,0; 75,0)	87,44 \pm 2,0* (80,0; 95,0)
Hip girth, cm	96,76 \pm 0,69 (94,0; 99,0)	111,0 \pm 1,79* (104,0; 116,5)
Ratio between of the waist girth and hip girth	0,73 \pm 0,02 (0,70; 0,78)	0,79 \pm 0,02 (0,75; 0,85)

Note: hereinafter in the tables * - $p < 0,05$ compared with the people with the normal weight.

To evaluate the relative advantage in deposition of the abdominal adipose tissue we measured the waist girth. The average value of WG in people with the overweight exceeded the value of the control group by 21,9%, and the value of HG exceeded by 14,2% ($p < 0,05$).

The study of the lipid metabolism indicators showed no significant alteration of the indicators of CL, TG, LDL CL, HDL CL levels (Table 2).

Table 2
Lipid and carbohydrate metabolism indices in people from the surveyed groups ($M \pm m$, lower and upper quartiles)

Parameters	People with the normal weight n=41	People with the overweight n=27
CL, mmol/l	3,46 \pm 0,09 (3,1; 3,8)	3,65 \pm 0,13 (3,2; 4,1)
TG, mmol/l	0,59 \pm 0,03 (0,5; 0,7)	0,63 \pm 0,05 (0,4; 0,7)
LDL, g/l	1,31 \pm 0,04 (1,13; 1,50)	1,38 \pm 0,05 (1,15; 1,55)
HDL, mmol/l	1,02 \pm 0,04 (0,81; 1,17)	0,90 \pm 0,05 (0,72; 1,05)
Insulin, mcU/ml	10,70 \pm 0,87 (6,30; 13,70)	15,77 \pm 1,55* (9,30; 19,50)
Glucose, mmol/l	4,14 \pm 0,11 (3,75; 4,58)	4,29 \pm 0,07 (4,12; 4,51)
HOMA-IR index	2,09 \pm 0,18 (1,22; 2,75)	3,01 \pm 0,30* (1,69; 3,80)

The indicators of carbohydrate metabolism were characterized by the following changes. It was determined the likely increase in the insulin level by 47,38% and the indicator of insulin resistance index by 44,02% in the group of people with the overweight comparing to the group of people with the normal weight. The glucose level on an empty stomach remained in both groups without differences.

The study of CP level showed its increase by 10,98% in people with the overweight. The level of TNF- α remained unchanged (Table 3). The comparison of values of neuropeptide indicators in people with the normal weight and the overweight determined an increase of AgRP by 62,72% ($p < 0,05$). CART level tended to decrease, but the likely differences between the two groups were not found (Table 3).

Table 3

Indices of inflammatory markers and neuropeptides in people from the surveyed groups ($M \pm m$, lower and upper quartiles)

Parameters	People with the normal weight n=41	People with the overweight n=27
CP, mg/l	217,67 \pm 2,33 (213,50; 220,50)	241,58 \pm 7,97* (210,0; 267,70)
TNF- α , pg/ml	11,26 \pm 1,00 (7,50; 12,20)	10,84 \pm 0,88 (7,60; 13,70)
CART, pg/ml	20438,11 \pm 4178,66 (389,20; 27581,0)	11847,49 \pm 4844,98 (525,60; 6359,0)
AgRP, pg/ml	9,79 \pm 1,22 (3,50; 13,30)	15,93 \pm 2,29* (7,50; 24,0)

In order to establish the relationship between the studied parameters we made a correlation analysis.

We observed the positive correlation of a moderate intensity between the levels of HDL and LDL ($r = 0,32$, $p < 0,05$) in persons with the overweight, and the correlation of a very slight intensity between HDL and TG levels ($r = 0,16$, $p < 0,05$).

We established the relationships of an insulin level and the indicators of lipid metabolism. In the main group, we observed the positive relationships of a very slight intensity between the insulin level and LDL level ($r = 0,0985$, $p < 0,05$), the level of glucose and insulin level ($r = 0,058$, $p < 0,05$), and the negative relationships between the insulin level and CL level ($r = -0,0687$, $p < 0,05$), the level of insulin and triglyceride level ($r = -0,062$, $p < 0,05$). It was also found a slight positive correlation between the glucose level and CL level ($r = 0,275$, $p < 0,05$), and a very slight correlation between the level of glucose and TNF- α level ($r = 0,113$, $p < 0,05$) in people of the main group.

We defined a very slight positive relationship between the indicators of glucose level and the levels of TNF- α ($r = 0,11$, $p < 0,05$), insulin ($r = 0,14$, $p < 0,05$), and CL ($r = 0,033$, $p < 0,05$), accordingly, in people with the overweight. During the correlation analysis, we revealed also a very slight positive relationship between CL level and TNF- α level ($r = 0,033$, $p < 0,05$), and the CP and LDL levels ($r = 0,131$, $p < 0,05$) in people with the overweight.

We identified the positive correlation of slight intensity between the levels of insulin and TG ($r = 0,198$, $p < 0,05$), a very slight relationships between the insulin level and CL level ($r = 0,003$, $p < 0,05$), and the levels of glucose and insulin ($r = 0,04$, $p < 0,05$), as well as the negative relationship between the insulin level and LDL level ($r = -0,094$, $p < 0,05$) in the control group.

Investigating the people from the control group, we found a slight positive correlation between the levels of HDL and LDL ($r = 0,084$, $p < 0,05$), HDL and CL ($r = 0,04$, $p < 0,05$), HDL and glucose ($r = 0,057$, $p < 0,05$), we also defined a slight positive correlation between the indicators of the glucose level and CL ($r = 0,24$, $p < 0,05$), TG ($r = 0,27$, $p < 0,05$), LDL ($r = 0,218$, $p < 0,05$) levels, respectively, and a very slight relationship between the levels of glucose and CP ($r = 0,148$, $p < 0,05$).

The representatives of the control group revealed a very slight positive relationship between the level of TNF- α and LDL ($r = 0,114$, $p < 0,05$) and CP ($r = 0,0529$, $p < 0,05$) levels, respectively. We noticed the likely positive correlations of moderate intensity between the level of AgRP neuropeptide level and insulin level ($r = 0,317$, $p < 0,05$) in people from the main group and the levels of CART neuropeptide and insulin ($r = 0,418$, $p < 0,05$) in the control group.

In general, we surveyed the young people aged 18-25 years. The people from the main group had the significantly higher body weight, body mass index, waist girth and hip girth. According to the WHO classification, a person with a BMI between 25,0 and 29,99 has a overweight that is classified as a pre-obesity [22].

According to the modern views, the leading pathogenetic mechanisms of obesity are reduced to a violation of the energy balance [13]. Energy intake from the food exceeds its exes, resulting the energy excess accumulates in the body and connects to the reaction of triglyceride synthesis with their reinforced deposition in the adipose depot [20]. The violation of a diet balance and, the most important, the chronic hypodynamia and significant reduction in physical activity contributes to the accumulation of triglycerides in the adipose tissue. Sedentary lifestyle, lack of physical activity and exercises reduce the energy consumption that in combination with the exceeded energy intake play a major role in causing the overweight due to the fat deposits such as the subcutaneous fat, abdominal fat, and fat of internal organs. The imbalance between the energy intake from the food and its consumption for energy needs has a prime importance in almost 90% of obesity cases [12]. Usually, the physical activity significantly reduces in women and men with age, while the energy value of the food remains still preliminary, creating undesirable metabolic disorders.

It is known that people with the overweight and obesity (BMI 25-30) have an increased risk of diabetes, cardiovascular disease, and hypertension [8, 23].

We have identified the credibly increased indicators of waist girth in people with the overweight up to $87,44 \pm 2,0$ cm on average. At the same time according to the current diagnostic criteria of metabolic syndrome and risk of development of cardiovascular disease, the maximum allowable rates of waist girth is ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women [9]. That indicates the threatening condition in surveyed persons regarding the overweight and further development of the metabolic syndrome.

During our research we found that despite the probable increase in body weight and BMI, the lipid metabolism indicators in the people of both groups did not differ, but we got the data about the credible increase of the insulin level and HOMA-IR index, which calculation is the most effective method of assessment of insulin resistance in patients with the overweight.

Excess of coming energy contributes to the development of hyperinsulinemia and insulin resistance. Even a small increase of insulin level in plasma can cause a severe insulin resistance. Insulin resistance is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular diseases, and it is an important component of the pathophysiological mechanisms of obesity connection with

these types of diseases, including the metabolic syndrome.

According to our data, on the background of the high insulin level, the indices of glucose level hardly differed in people from the main and control groups. Similar data on the unmodified glucose level in patients with the arterial hypertension with the obesity was received by Goptsyi O.V. [1].

On the other hand, one of the key points of intracellular signaling responsible for the development of insulin resistance is NF- κ B signaling path [5]. The nuclear factor of κ B transcription, as a major intracellular regulator of inflammatory reactions, changes the gene expression of cytokines and adhesion molecules that leads to an increase and spreading of inflammation to other cells, thus contributing to the process of inflammation. Based on the studies, we developed the concept of permanent activation of NF- κ B as a possible typical pathological process, when this factor is involved in the formation of "vicious circle": insulin resistance - inflammation - atherosclerosis [2].

In turn, the majority of the anti-inflammatory cytokines increase the expression of NF- κ B and cause a reciprocal activation of their synthesis [7].

The relation between the indicators of lipid, carbohydrate metabolism and the markers of inflammation was found, in particular, the leading pathogenetic role of chronic systemic inflammation in the development of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes was confirmed [21].

One of the most sensitive markers of systemic inflammation may be CP [4], whose level was credibly higher in people with the overweight. In our opinion, the likely increase of CP level is the first sign of the formation of chronic inflammation processes in people with the overweight. At the same time, other pro-inflammatory cytokine - TNF- α - remained unchanged.

Obviously, our data shows no significant alteration of TNF- α level that may be due to the not enough weight gain in respondents, but it could also be because the gradual weight gain will lead to changes in the level of TNF- α after CP. This is confirmed by the presence of large numbers in the vast majority of slight and very slight connections between the lipid, carbohydrate metabolism and markers of systemic inflammation, including CP and TNF- α .

Similar results were obtained by Chukaeva I.I. and colleagues, according to which a positive correlation of medium strength between the level of stimulated glucose with TNF- α ($r = 0,69$, $p < 0,05$) and interleukin-4 ($r = 0,64$, $p < 0,05$) was found [6]. The positive connection of moderate intensity between the level of glucose and TNF- α ($r = 0,31$, $p < 0,05$), the strong connection between the levels of insulin and TNF- α ($r = 0,91$, $p < 0,05$) were found in people with the arterial hypertension and obesity [1].

The results of the experimental studies have provided the possibility to suggest that the signaling module of nuclear factor of κ B-IKK β /NF- κ B transcription mediates the fundamental connection between the excessive intake of nutritive substances and the dysfunction of the hypothalamic signaling [29].

It is known, the hypothalamus plays a central role in the regulation of appetite and energy expenditure. In particular, the mediobasal hypothalamic arcuate nucleus, which is critical for the regulation of appetite, food intake and energy homeostasis, contains two types of neuron populations with opposite effects on food consumption [18]. The balance between the activity of these neuronal areas is critical for the regulation of body weight.

The medial group of NPY/AgRP neurons expresses the orexigenic peptides, neuropeptide-Y (NPY) and AgRP, which cause an increase in food consumption [25].

Agouti-related protein (Agouti-Related Protein — AgRP) holds a central place in the energy metabolism. It impacts the modulation of efficiency of signaling function of hypothalamic receptors to the type 3 and 4 melanocortin (Melanocortin Receptors - McR), resulting the appetite stimulates and the energy consumption decreases [15].

Anorexigenic lateral neurons express alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH), which is a derivative of proopiomelanocortin (POMC) and cocaine and amphetamine-regulated transcript (Cocaine and amphetamine-regulated transcript - CART). CART is an anorexigenic peptide that plays a central role in the regulation of feeding behavior, level of appetite, thermogenesis and is a major messenger of nociceptive system [10].

The central control of an energy balance depends on the ability of POMC or AgRP hypothalamic neurons to sense and to respond to the changes in the peripheral energy depots.

A high density of receptors to the peripheral hormones expressed in the POMC/CART and NPY/AgRP neurons, including insulin and leptin. Insulin informs the central nervous system on the state of saturation and obesity, and together with the leptin mediate the long-term regulation of energy balance. Available data suggest that insulin and leptin act for the brain as negative feedback signals of obesity [17]. The central action of insulin contributes to anorexia by inhibiting the expression of NPY and stimulating the expression of POMC [19]. Both, insulin and leptin activate POMC neurons, but they regulate AgRP differently, when leptin inhibits, insulin stimulates its synthesis [24].

According to our data, exactly in people with the overweight there was an increase in insulin level and level of AgRP neuropeptide comparing to a group of people with the normal weight by 62,72%, the indices of CART level were higher in the control group. It should be noted a clear correlation of indicators of neuropeptide and insulin levels. Moreover, in people with the overweight was observed a credibly positive correlation of moderate intensity between the level of orexigenic AgRP neuropeptide and insulin ($r = 0,317$, $p < 0,05$), while in people with the normal weight from the control group a correlation between the levels of anorexigenic CART neuropeptide and insulin ($r = 0,418$, $p < 0,05$) was found.

It is confirmed at present that the energy excess intake in the human body is the result of violation of eating behavior. The violation of eating behavior accompanied by an increased and unbalanced supply of nutrients along with the hypodynamia become the major factors that contribute to the increase of energy storage. Thus, the concept of energy imbalance, along with the alimentary disorders includes the physical activity decrease, when the low physical inactivity creates an energy excess and increases the weight gain. In turn, as a result, the formation of two interrelated parts - the formation of insulin resistance and chronic inflammation, which clearly correlates with the beginning of failure in hypothalamic signaling observed.

We believe that due to the intake of moderate intensity of nutrients, the insulin level is sufficient to inhibit the selection of orexigenic neuropeptides according to the feedback principle, delivering a saturation signal to the central structure. But under the conditions of excess uptake of nutrients, due to the formation of hyperinsulinemia

and insulin resistance, exactly the insulin, not leptin, contributes to an increased release of AgRP neuropeptide and early formation of pathological range. Given that, the arcuate nuclei neurons of the hypothalamus expressing the AgRP neuropeptide, stimulate the food intake, providing an anabolic effect, its increased level promotes the further weight gain.

The changes on the level of central regulation mechanisms of energy homeostasis support determined by the increase of orexigenic AgRP neuropeptide production, the gradual formation of insulin resistance and chronic systemic inflammation occurring in the young people with the overweight, indicate the beginning of the formation of pathogenic basis of metabolic syndrome in our view.

Given the young age of the respondents and their lack of acute and chronic inflammatory diseases at the moment, such condition already requires a mandatory physiological correction by the formation of a healthy life-style, especially by the implementing of a balanced diet with a reduced calories and optimal physical activity.

References

- Gopziy O.V. TNF- α , leptinemiya, vuglevodnyi ta lipidnyi obmin u chvorich na arterial'nu gipertenziyu z ozhirinnyam / O.V. Gopziy // Problemi ekologii ta medizini. – 2009. – T. 13, Vip. 3-4. – S. 10-15.
- Kaydashev I.P. Aktivizatsiya yadernogo faktora β kak molekulyarnoy osnovy patogeneza metabolicheskogo sindroma / I.P. Kaydashev // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. – 2013. – № 3. – S. 65-72.
- Kaydashev I.P. Izmenenie obraza zhizni, narushenie energeticheskogo metabolizma i sistemnoe vospalenie kak faktory razvitiya bolezney zivilizatsii / I.P. Kaydashev // Ukr. med. chasopis. – 2013. – № 5(97), IX-X. – C. 103-108.
- Kuzenko L.A. Mesto zeruloplazmina sredi belkov ostroy fazy kak markera sistemnogo vospaleniya / L.A. Kuzenko, I.P. Kaydashev // Laboratorna diagnostika. – 2011. – № 3(57). – S. 59-68.
- Lavrenko A.V. Vliyaniye metformina na produktsiyu provospalitel'nykh zitokinov i insulinorezistentnost' (NF- β -signal'nyy put') / A.V. Lavrenko, N.L. Kuzenko, I.P. Kaydashev // Problemy endokrinologii. – 2012. – № 2. – S. 25-28.
- Chukaeva I.I. Izuchenie faktorov vospaleniya u bol'nykh s metabolicheskim sindromom / I.I. Chukaeva, N.V. Orlova, N.N. Chavka [i dr.] // Lechebnoye delo. – 2010. – № 4. – S. 50-56.
- A. De Siervi. Identification of New Rel: NF-kappa B regulatory networks by focused genome location analysis / A. De Siervi, P. De Luca, C. Miola [et al.] // Cell Cycle. – 2009. – Vol. 8 (13). – P. 2093-2100.
- Abdullah A. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies / A. Abdullah, A. Peeters, de Courten M., J. Stoelwinder // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2010. – № 89(3). – P. 309-319.
- Alberti K. G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S. M. Grundy [et al.] // Circulation. – 2009. – № 120(16). – P. 1640-1645.
- Battistoni S. Gender differences in Nociceptin / Orphanin FQ-induced food intake in strains derived from rats prone (WOKW) and resistant (Dark Agouti) to metabolic syndrome: a possible involvement of the cocaine- and amphetamine-regulated transcript system / S. Battistoni, I. Kloting, C. Cifani [et al.] // Genes Nutrition. – 2011. – № 6(2). – P. 197-202.
- Billington C. J. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk / C. J. Billington, L. H. Epstein, N. J. Goodwin [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160(7). – P. 898-904.
- Bray G.A. Medical consequences of obesity / G.A. Bray // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – № 89. – P. 2583-2589.
- Guyenet S.J. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity / S.J. Guyenet, M. W. Schwa // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – № 97(3). – P. 745-755.
- Halberg N. Hypoxia-inducible factor 1 alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue / N. Halberg, T. Khan, M.E. Trujillo [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2009. – Vol. 29. – P. 4467-4483.
- Madonna M.E. Agouti-related protein segments outside of the receptor binding core are required for enhanced short and long term feeding stimulation / M.E. Madonna, J. Schurdak, Y. Yang [et al.] // ACS Chem. Biol. – 2012. – № 7(2). – P. 395-402.
- Matthews D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rusenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28 (7). – P. 412-419.
- Morton G.J. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism / G.J. Morton, M.W. Schwartz // Physiological Reviews. – 2011. – № 91. – P. 389-411.
- Parkinson J.R.C. PYY3-36 injection in mice produces an acute anorexic effect followed by a delayed orexigenic effect not observed with other anorexic gut hormones / J.R.C. Parkinson, W.S. Dhillo, C.J. Small [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 294(4). – P. E698-E708.
- Porte D. Jr. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans / D. Jr. Porte, D.G. Baskin, M.W. Schwartz // Diabetes. – 2005. – № 54(5). – P. 1264-1276.
- Tchernof A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update / A. Tchernof, J.P. Després // Physiological Reviews. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 359-404.
- Tilg H. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance / H. Tilg, H. A.R. Moshen // Molecular Medicine. – 2008. – Vol. 14 (3-4). – P. 222-231.
- World Health Organization Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization. Technical Reports Series; 854. Geneva: World Health Organization, 1995. – 463 p.
- Wormser D. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies / D. Wormser, S. Kaptoge, Di Angelantonio [et al.] // Lancet. – 2011. – № 377. – P. 1085-1095.
- Xu A.W. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons / A.W. Xu, C.B. Kaelin, K. Takeda [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2005. – № 115(4). – P. 951-958.
- Xu Y. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system / Y. Xu, J.K. Elmquist, M. Fukuda // Annals of the New York Academy of Science. – 2011. – № 1243. – P. 1-14.
- Yanovski S.Z. Obesity / S.Z. Yanovski, J.A. Yanovski // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346(8). – P. 591-602.
- Ye J. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese / J. Ye, Z. Gao, J. Yin, Q. He // American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 293(4). – P. E1118-E1128.
- Yuan M. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee [et al.] // Science. – 2001. – № 293(5535). – P. 1673-1677.
- Zhang X. Hypothalamic IKK β /NF-kB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity / X. Zhang, G. Zhang, H. Zhang [et al.] // Cell. – 2008. – Vol. 135(1). – P. 61-73.

Матеріал надійшов до редакції 14.01.2015

ПРОБЛЕМИ ОНКОЛОГІЇ

© Васько Л. М.

УДК 616.351-006.04-085.849-073.48

РОЛЬ ТРАНСРЕКТАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В НЕОАД'ЮВАНТНОМУ ХІМІОПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Васько Л. М.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Трансректальное ультразвуковое исследование является одним из наиболее информативных методов определения глубины опухолевой инвазии стенки прямой кишки. В работе была исследована возможность применения ТРУЗД в оценке эффективности неоад'ювантной терапии больных на РПК. Оценивалось изменение ультразвукового изображения опухоли до и после химиолучевого лечения. В результате динамического наблюдения было установлено уменьшение размеров опухоли, компонента перифокального воспаления и параректального компонента. Полученные данные подтверждают целесообразность применения ТРУЗД для оценки эффективности проведенного неоад'ювантного лечения больных на РПК.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неоад'ювантное химиолучевое лечение, трансректальная ультразвуковая диагностика.

В даний час рак прямої кишки є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань. Так, в структурі онкологічної захворюваності України, він стабільно посідає 5-те місце, займаючи при цьому 3-тє місце серед новоутворень органів травлення. За даними Українського національного канцер-реєстру, у 29% пацієнтів, при первинному зверненні, діагностують за-недбані випадки захворювання. В результаті протягом року гине 31% хворих на РПК. Щодо Полтавської області, то у 29,7% хворих пухлинний процес діагностується на III-IV стадіях і 37,9 % хворих – не проживають одного року з моменту встановлення діагнозу. [1,2,3]

Висока летальність серед таких хворих протягом першого року після встановлення діагнозу є одним із найбільш об'єктивних параметрів, що відображають стан діагностики та лікування даної категорії хворих. У кожного третього уперше зареєстрованого хворого на РПК пухлина має розповсюдження на суміжні органи, навколишні тканини, регіонарне та віддалене метастазування, що значно погіршує прогноз та не дозволяє використовувати хірургічне втручання на першому етапі лікування. [2,3,5]

В останні роки значно збільшилась кількість досліджень, спрямованих на вдосконалення методик неоад'ювантного, зокрема хіміопроменевого лікування місцевопоширеного раку прямої кишки (МПРПК). Це дає можливість підвищити резектабельність пухлин за рахунок зменшення їх розмірів та відмежування від навколишніх органів, що в подальшому дозволяє виконати органозберігаючі оперативні втручання. В такому випадку, особливо актуальною постає можливість об'єктивного визначення відповіді пухлини на

проведене лікування та оцінка резидуальної пухлини. [2, 3, 13,16]

Аналіз літературних джерел показав, що не всі методи дослідження, які використовуються для первинної діагностики можуть бути придатними для цих цілей. Іригоскопія дозволяє отримати інформацію про локалізацію пухлини, встановити протяжність новоутворення по внутрішній стінці кишки, оцінити її рухомість, визначити форму росту пухлини. Проте дана методика не дозволяє чітко судити про поширеність патологічного процесу за межі кишки і про наявність регіонарних або віддалених метастазів. Ендоскопічне дослідження дозволяє діагностувати колоректальний рак навіть на початкових стадіях. Але використання даного методу з метою оцінки ефективності проведеного лікування не дозволяє складність візуалізації пухлин з інфільтративним типом росту та неможливість оцінки загальних розмірів пухлини. Застосування досить таки затратної та не повсюдно доступної магнітно-резонансної томографії в моніторингу пацієнтів після проведеного лікування практично не використовується. [4, 7, 8, 14].

Щодо ультразвукової діагностики, то традиційне трансабдомінальне дослідження прямої кишки вважалось неперспективним через наявність артефактів викликаних великою глибиною розташування органу, накладення акустичної тіні від лонної кістки, наявності газу в просвіті прямої кишки. Останнім часом, завдяки накопиченню досвіду фахівців, постала можливість використання ультразвукового дослідження прямої кишки трансректальним доступом. Трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) є одним з найбільш інформативних методів визначення глиби-

ни пухлинної інвазії стінки прямої кишки і ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Враховуючи те, що до 50% пухлин локалізуються в середньоампулярному відділі прямої кишки, а також доступність, неінвазивність та відсутність променевого навантаження дану методику доцільно застосовувати і для дослідження пацієнтів в динаміці. [4, 6-16].

Метою нашого дослідження було вивчення можливостей ТРУЗД для діагностування МПРПК та визначення ефективності проведеного неоад'ювантного хіміопроменевого лікування.

Матеріал та методи дослідження

Матеріалом нашого дослідження були результати обстеження 40 хворих на МПРПК (29 чоловіків і 11 жінок), що знаходились на лікуванні у Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері. У 24 хворих пухлина локалізувалась в середньоампулярному, у 16 – в нижньоампулярному відділі прямої кишки. Гістологічно у 97,9% це були аденокарциноми різного ступеню диференціювання.

Після традиційного обстеження та гістологічної верифікації пацієнтам проводили ТРУЗД для візуалізації поширеності пухлини в стінці кишки. Ультразвукове дослідження проводилося на апараті Acuson фірми Siemens з трансректального доступу із застосуванням відповідного датчика з частотою 5,0 МГц.

Згідно рекомендацій, ТРУЗД виконувались тільки після пальцевого обстеження прямої кишки та ректороманоскопії. Дослідження проводились в положенні пацієнта на правому боці з приведеними до живота ногами. Спочатку обстежують анальний канал, сфінктерний апарат, шари стінки прямої кишки, потім суміжні органи.

В нормі при трансректальному скануванні стінка прямої кишки візуалізується товщиною 3-4 мм і диференціюється на п'ять шарів: перший шар (гіперехогенний) являється межею розділу: оболонка датчика – поверхня слизової; другий шар – гіпоехогенний, м'язова пластинка слизової оболонки; третій – гіперехогенний, підслизова основа; четвертий – гіпоехогенний, власне м'язовий шар, п'ятий – гіперехогенний, серозна оболонка [6-9].

Основним критерієм інвазивного росту пухлини є порушення п'ятишарової будови стінки кишки. Прямою ультразвуковою ознакою пухлини є потовщення стінки органу. При виході процесу за межі стінки кишки, порушується чіткість зовнішнього контуру органу. Внутрішній контур стінки, залишається чітким і рівним за рахунок здавлення поверхню датчика [10-12].

Під час ТРУЗД хворих на РПК оцінювали розташування пухлини відносно поперечного зрізу просвіту кишки, стан кишкової стінки, диференціацію шарів кишкової стінки, чіткість зовнішнього контуру кишки, тип росту пухлини, зміни в параректальній клітковині та ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Під час ТРУЗД такі лімфатичні вузли в параректальній клітковині візіалізуються як округлі гіпоехогенні утворення розміром від 0,3см. Слід відмітити, що від наявності метастазів в параректальних лімфатичних вузлах залежить вибір методу комбінованого лікування.

Стадіювання пухлин прямої кишки, здійснювали згідно класифікації TNM. Для визначення особливостей ультразвукової картини була проаналізована частота виявлення кожної ознаки в залежності від стадії захворювання по категорії Т, яка за ультразвуковою класифікацією позначається як «uT». Так, для поши-

реності uT3 характерна інфільтрація пухлиною параректальної клітковини, візуалізувати зовнішній гіперехогенний шар неможливо. При uT4 пухлина проростає в навколишні органи.

Всім пацієнтам була проведена індукційна хімотерапія (цисплатин, 5-фторурацил, лейковорін) з подальшим передопераційним опроміненням в режимі мультифракціонування (СОД 40-44 Гр, РОД 1,2Гр + 1,2Гр) і продовженням введення цитостатиків протягом всього курсу променевої терапії. Після закінчення лікування проводили контрольне ТРУЗД. Всі отримані дані порівнювались з результатами гістологічного дослідження післяопераційного матеріалу.

Результати та їх обговорення.

За даними ТРУЗД, при пухлинному ураженні кишкової стінки на всю глибину при стадії uT3 новоутворення розташовувалося циркулярно у 23 хворого (65,7%), потовщення кишкової стінки спостерігалось у 28 хворих (80%). Зовнішній контур кишки був нерівний у 16 пацієнтів (45,7%), не визначалося його чіткості в 42,9% випадків у 15 хворих. Часткова диференціація шарів кишкової стінки визначалася лише у 3 хворих (8,6%), пухлина інфільтрувала параректальну клітковину у 15 (42,9%) пацієнтів, збільшення ж параректальних лімфатичних вузлів спостерігалось у 25 (80%) пацієнтів. У 5 (14,3%) хворих спостерігалася інвазія пухлини у внутрішній і зовнішній сфінктери, без проростання в поруч розташовані органи - в 100%.

При стадії uT4 у 3 (60%) пацієнта виявлено проростання пухлиною внутрішнього і зовнішнього сфінктера. У всіх цих хворих, в 100% випадків спостерігалася циркулярно розташована пухлина, з потовщеною стінкою, з інфільтрацією параректальної клітковини і проростанням в суміжні органи. Як наслідок, зовнішні контури кишкової стінки не візуалізувались, диференціації шарів кишкової стінки не визначалося, візуалізувались збільшені лімфатичні вузли в параректальній клітковині. За нашими даними, чутливість методу при діагностиці МПРПК склала 94,8%, специфічність - 85,8%.

ТРУЗД проводилось всім досліджуваним пацієнтам через 15-21 день після закінчення хіміопроменевого лікування (в середньому через 18 днів) на етапі стихання клінічних проявів місцевих променевих реакцій.

У більшості (80%) випадків за даними ТРУЗД зменшились тільки розміри пухлини, а інфільтрація шарів стінки кишки залишилась на попередньому рівні. Найкраще візуалізувалась наявність або відсутність інфільтрації параректальної клітковини. Так, проростання пухлини в параректальну клітковину до лікування відмічалось у 15 (42,9%) хворих з uT3, після лікування - у 2 (5,7%).

В результаті динамічного нагляду було встановлено, що зменшення пухлини та глибини її інвазії в стінку прямої кишки обумовлено декількома причинами. Зменшенням компоненту перифокального запалення, який завжди присутній при поширеному пухлинному процесі. Зменшенням параректального компоненту пухлини за рахунок цитостатичного ефекту від лікування. Зменшенням розмірів пухлини за рахунок ущільнення сполучнотканинних структур пухлини.

Таким чином, ТРУЗД хворих на МПРПК дозволяє оцінити ступінь ураження стінки прямої кишки пухлинним процесом, визначити глибину інфільтрації параректальних тканин, метастатичне ураження парарек-

тальних лімфатичних вузлів. Даний метод чітко візуалізує розповсюдження пухлинного процесу на суміжні органи та тканини, що надзвичайно важливо для встановлення стадії поширеності пухлинного процесу та вибору оптимального методу лікування. За нашими даними, чутливість методу при діагностиці МПРПК склала 94,8%, специфічність - 85,8%.

Отримані дані підтверджують можливість застосування ТРУЗД для оцінки ефективності проведеного неoad'ювантного лікування хворих на МПРПК.

Література

1. Федоренко З.П. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 14. „Рак в Україні, 2011-2012“. / [З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін.]. – Київ, 2013. – 120с.
2. Анализ выживаемости больных раком прямой кишки после специализированного лечения / Д. В. Мясников, А. В. Нестеров, Д. В. Никишин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2014. - № 2 (30). - С. 84-95.
3. Чорнобай А. В. Ендолимфатична терапія в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення малого таза : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук : спец. 14.01.07 «Онкологія» / А. В. Чорнобай. – Київ, 2006. – 36 с.
4. Торопов В. Ю. Результаты эндоректальной ультразвуковой томографии в определении степени местного распространения опухолевого процесса у больных раком прямой кишки. / Торопов В. Ю., Шолохов В.Н., Царюк В.Ф. // Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии : Межрегиональная научно-практическая конференция : Мат. конф. Т. 2. - Барнаул, 2003, С. 100-101.
5. Абрамчик Р.Р. Мониторинг состояния больных раком прямой кишки методом сонографии. / Р.Р. Абрамчик, А.И. Кушнеров, Г.Е. Тур [и др.] // Военная медицина. - 2013. - № 1. - С. 37-39.
6. Ефремова И. Ю. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространенности опухолевого процесса при раке прямой кишки / И. Ю. Ефремова // Онкология. Журнал имени П. А. Герцена. - 2012. - № 1. - С. 39-43.
7. Сандриков В. А. Трансректальное ультразвуковое исследование как метод диагностики местнораспространенного рака прямой кишки / В. А. Сандриков, П. В. Царьков, Л. Е. Беляева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2011. - № 4. - С. 131
8. Торопов В. Ю. Возможности эндоректальной ультразвуковой томографии в диагностике и оценке степени местного распространения рака прямой кишки: автореф. дис. на соискание наук. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия». - Москва, 2004 – 83с.
9. Орлова, Л. П. Предоперационная эндоректальная ультразвуковая оценка распространения рака прямой кишки / Л. П. Орлова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2004. - №4. - С. 40–45.
10. Казакевич В.И. Ультразвуковое исследование внутривисцерального датчиком при местно-распространенном раке прямой кишки / В.И. Казакевич, Л.А. Митина, Л.А. Васькович [и др.] // Колопроктология. -2004. - Т.1, №7. - С.11-14.
11. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В.В. Митькова. М.: Издательский дом Видар-М, 2006. - 720 с.
12. Абдуллаев Р.Я. Ультразвуковая диагностика опухолей абдоминальных органов. / [Р.Я. Абдуллаев, Т.С. Головкин, Г.В. Лаврик и др.]. Х.: Нове слово, 2012. – 173 с.
13. Проклов А.А., Затачаев А.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний прямой и ободочной кишки. / А.А. Проклов, А.В.Затачаев // Проблемы колопроктологии. – 2000. – Т.17, №1. - С. 172–174.
14. Стаценко Е. А. Сонография в диагностике колоректального рака / Е. А. Стаценко // Променева діагностика, променева терапія. - 2011. - № 1/2. - С. 123.
15. Beer-Gabel M. A new rectal ultrasonographic method for the staging of rectal cancer / M. Beer-Gabel, Y. Assouline, O. Zmora [et al.] // Diseases of the Colon and Rectum. – 2009. - Vol. 52. - P. 1475-1480. .
16. Halefoglu A.M. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer / A.M. Halefoglu, S. Yildirim, O. Avlanmis [et al] // World Journal of Gastroenterology. - 2008. - №14. - P. 3504-3510

ENGLISH VERSION: THE ROLE OF THE TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHY IN NEOADJUVANT CHEMORADIATION TREATMENT OF PATIENTS WITH THE LOCAL RECTAL CANCER

Vasko L.M.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Transrectal ultrasound (TRUS) is the one of the most informative methods for determining the depth of tumor invasion of the rectal wall. The work investigates the possibility of using TRUS in evaluating the effectiveness of therapy in patients with neoadjuvant therapy of the RC. The changes in ultrasound imaging of the tumor before and after chemoradiotherapy were assessed. As a result, dynamic monitoring established tumor shrinkage, component perifocal inflammation and adrectal component. These data confirm the feasibility of TRUS to assess the effectiveness of the neoadjuvant treatment of patients with RC.

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant chemo radiotherapy, transrectal ultrasound diagnosis.

Currently, colorectal cancer is one of the most common cancers. Thus, in the structure of cancer incidence in Ukraine, it consistently ranked 5th, while taking 3rd place among tumors of the digestive system. According to the Ukrainian National Cancer Registry, in 29% of patients in the primary treatment, there are neglected diagnosed cases. As a result, during the year 31% of patients died of RC. Regarding the Poltava region, in 29.7% of patients neoplastic process is diagnosed on stages III-IV and 37.9% of patients - do not live one year of diagnosis. [1,2,3]

High mortality among these patients during the first year after diagnosis is one of the most objective parameters

that indicate the status of diagnosis and treatment of these patients. Every third patient was first registered on the CSC tumor has spread to adjacent organs, surrounding tissue, regional and distant metastasis, significantly worsens prognosis and prevents the use of surgery in the first stage of treatment. [2,3,5]

In recent years the number of research aimed at improving methods of neoadjuvant, including local chemoradiotherapy for rectal cancer significantly increased. This makes it possible to increase the resections of tumors by reducing their size and separation from surrounding organs, which further allows you to perform organ surgery. In this case, the possibility arises particu-

larly relevant definition of objective tumor response to the treatment and evaluation of residual tumor. [2, 3, 13,16]

The analysis of the literature showed that not all methods used for primary diagnosis may be suitable for this purpose. The Irrigoscopy provides information about the tumor, tumor length set on the inner wall of the intestine, to assess its mobility, determine the shape of tumor growth. However, this method can not accurately judge the incidence of pathological process beyond the intestine and the presence of regional or distant metastases. Endoscopy can diagnose colorectal cancer, even at early stages. But using this method to assess the effectiveness of the treatment complexity does not allow visualization of tumors with infiltrative type of growth and the inability to assess the overall size of the tumor. Application is pretty expensive and not widely available, magnetic resonance imaging in monitoring patients after treatment is almost never used. [4, 7, 8, 14].

As for ultrasound diagnosis, the traditional trans abdominal research of rectum was considered unpromising because of artifacts caused by great depth location of the body imposing an acoustic shadow from pubic bone, the presence of gas in the lumen of the rectum. Recently, due to the accumulation of experience professionals face the possibility of using ultrasound examination of the rectum. Transrectal ultrasound (TRUS) is one of the most informative methods for determining the depth of tumor invasion in rectal wall and regional lymph node lesions. Given that 50% of tumors localized in middle part of the ampulla of the rectum and availability, lack of radiation exposure is advisable to apply this technique to study patients and dynamics. [4, 6-16].

The aim of our study was to explore the possibilities for TRUS LSCRC diagnosis and determine the effectiveness of the neoadjuvant chemoradiotherapy.

Material and methods

The material of our study was the results of examination of 40 patients with RC (29 men and 11 women) who were treated at the Poltava Regional Clinical Oncology Center. In 24 patients the tumors were located in the middle part of ampulla of the rectum, In 16 - in lower part of the ampullar of the rectum. Histologically, in 97.9% it was adenocarcinoma of varying degrees of differentiation.

After the traditional histological examination and verification patients we performed TRUS imaging for prevalence the tumors in the intestinal wall. Ultrasound examination was carried out on the machine Simens Acuson with transrectal access using appropriate sensor with frequency 5.0 MHz.

In accordance with recommendations TRUS was performed only after finger examination of the rectum. The study was carried out with the patient on the right side of the abdomen brought to their feet. First, we examined the anal canal, the sphincter apparatus, rectal wall layers, then adjacent organs.

Normally during transrectal scanning rectal wall thickness of 3-4 mm is visualized and is differentiated to five layers: the first layer (hyperechoic) is the limit section: shell gauge – surface mucosa; the second layer - hypoechoic, muscle plate mucosa; third - hyperechoic, submucosa; fourth - hypoechoic actually muscle layer, the fifth - hyperechoic, serous membrane. [6-9].

The main criterion of invasive tumor growth is a violation of the double-wall structure of the bowel wall. Direct ultrasound evidence of tumor is a thickening of the walls

of the body. Internal circuit wall is clear and smooth due to compression of the sensor surface [10-12].

During TRUS patients with RC were evaluated for the tumor relative cross-section of the lumen of the intestine, the condition of the intestinal wall, differentiating layers of the intestinal wall, the outer contour sharpness of intestine, type of tumor growth, changes in adrectal tissue lesions and regional lymph nodes. During such TRUS lymph nodes in adrectal tissue visualized as rounded hypoechoic formation of 0,3 cm size. Note that the presence of metastases in the adrectal lymph nodes are depends on the choice of the method of combined treatment.

Staging of tumors of the rectum, was by TNM classification. To determine the characteristics of ultrasound pictures incidence of each feature depending on the stage of the disease category T were analyzed, which by ultrasound classification are referred to as "uT".

All patients were managed by chemotherapy (cisplatin, 5-fluorouracil, leycovorin) followed by preoperative irradiation mode multi fractionation (SOD 40-44 Gy, Rhode 1,2Hr 1,2Hr+) and continuation by cytostatics throughout the course of radiation therapy. After the treatment TRUS control was performed. All findings were compared with the results of postoperative histological examination material.

Results and discussion

According to TRUS, with tumors of the intestinal wall to the depth at uT3 stage tumors are located circularly in 23 patients (65.7%), thickening of the intestinal wall was observed in 28 patients (80%). The outer contour of intestine was uneven in 16 patients (45.7%) are not determined by its definition in 42.9% of in 15 patients. Partial differentiation layers of the intestinal wall was determined only in 3 patients (8.6%), the tumor tissue infiltrated adrectal in 15 (42.9%) patients, the increase is adrectal lymph nodes was observed in 25 (80%) patients. 5 (14.3%) patients had tumor invasion in the internal and external sphincters, no germination in adjacent organs - 100%.

At uT4 stage 3 (60%) patients had tumor internal and external sphincter. In all these patients, 100% of the tumors are observed as circular, with thick walls, with infiltration and adrectal fiber spreading to adjacent organs. As a result, the outer contours of the intestinal wall is not visualized, differentiating layers of the intestinal wall were not determined, visualized enlarged lymph nodes in adrectal tissue. According to our data, the sensitivity in the diagnosis LSCRC was 94.8%, specificity - 85.8%.

TRUS was conducted on patients over 15-21 days after chemoradiotherapy (average 18 days) during fading of clinical manifestations of local radiation reactions.

Most (80%) cases, according to TRUS only decreased tumor size and infiltration of the bowel wall layers remained the same.

As a result of dynamic supervision it was found that the decrease in tumor invasion and depth of the wall of the rectum are due to several reasons. Reduction of component perifocal inflammation, which is always present in advanced cancer. Reduction of adrectal component of the tumor by cytostatic effect of treatment. Reducing the size of the tumor by sealing the connective tissue structures of the tumor.

Conclusion. Thus, TRUS allows to assess the extent of lesions of rectal wall tumor, to determine the depth of infiltration, adrectal tissue metastatic lesions of adrectal

lymph nodes. This method clearly visualizes tumor spread to adjacent organs and tissues. It is essential to establish the prevalence of tumor stage and choosing the optimal treatment. According to our data, the sensitivity in the diagnosis MPRPK was 94.8%, specificity - 85.8%.

The data confirm the applicability of TRUS to assess the effectiveness of the neoadjuvant treatment of RC.

References

1. Fedorenko Z.P. Byuleten' nazional'nogo kanzer-reestru Ukraïni № 14. „Rak v Ukraïni, 2011-2012“. / [Z.P. Fedorenko, Yu.Y. Michaylovich, L.O. Gulak ta in.].— Kïiv, 2013.- 120s.
2. Analiz vyzhivaemosti bol'nykh rakom pryamoy kishki posle spezializirovannogo lecheniya / D. V. Myasnikov, A. V. Nesterov, D. V. Nikishin [i dr.] // Izvestiya vysshich uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Medizinskie nauki. - 2014. - № 2 (30). - S. 84-95.
3. Chornobay A. V. Endolimfaticzna terapiya v kompleksnomu likuvanni chvorich na zloyakisni novoutvorenniya malogo taza : avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupnya dok. med. nauk : spez. 14.01.07 «Onkologiya» / A. V. Chornobay. — Kïiv, 2006. — 36 s.
4. Toropov V. Yu. Rezul'taty endorektal'noy ul'trazvukovoy tomografii v opredelenii stepeni mestnogo rasprostraneniya opucholevogo prozessa u bol'nykh rakom pryamoy kishki. / Toropov V. Yu., Sholochov V.N., Zaryuk V.F. // Aktual'nye voprosy onkogastroenterologii : Mezhtselevo-nauchno-prakticheskaya konferenziya : Mat. konf. T. 2. - Bar-naul, 2003, S. 100-101.
5. Abramchik R.R. Monitoring sostoyaniya bol'nykh rakom pryamoy kishki metodom sonografii. / R.R. Abramchik, A.I. Kush-nerov, G.E. Tur [i dr.] // Voennaya medizina. - 2013. - № 1. - S. 37-39.
6. Efremova I. Yu. Ul'trazvukovaya diagnostika v ozenke mestnoy rasprostranennosti opucholevogo prozessa pri rake pryamoy kishki / I. Yu. Efremova // Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena. - 2012. - № 1. - S. 39-43.
7. Sandrikov V. A. Transrektal'noe ul'trazvukovoe issledovanie kak metod diagnostiki mestnorasprostranennogo rakapryamoy kishki / V. A. Sandrikov, P. V. Zar'kov, L. E. Belyaeva // Ul'trazvukovaya i funkzion. diagnostika. - 2011. - № 4. - S. 131
8. Toropov V. Yu. Vozmozhnosti endorektal'noy ul'trazvukovoy tomografii v diagnostike i ozenke stepeni mestnogo rasprostraneniya rakapryamoy kishki: avtoref. dis. na soiskanie nauk. stepeni kand. med. nauk: spez. 14.00.19 «Lu-chevaya diagnostika, luchelevaya terapiya». - Moskva, 2004 - 83s.
9. Orlova, L. P. Predoperazionnaya endorektal'naya ul'trazvukovaya ozenka rasprostraneniya rakapryamoy kishki / L. P. Orlova [i dr.] // Ul'trazvukovaya i funkzionalnaya diagnostika.- 2004. - №4. - S. 40-45.
10. Kazakevich V.I. Ul'trazvukovoe issledovanie vnutriplostnym datchikom pri mestno-rasprostranennom rake pryamoy kishki / V.I. Kazakevich, JI.A. Mitina, JI.A. Vashakmadze [i dr.] // Koloproktologiya. -2004. - T.1, №7. - S.11-14.
11. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike. Obschaya ul'trazvukovaya diagnostika / pod red. V.V. Mit'kova. M.: Izdatel'skiy dom Vidar-M, 2006. - 720 s.
12. Abdullaev R.Ya. Ul'trazvukovaya diagnostika opucholey abdominal'nykh organov. / [R.Ya. Abdullaev, T.S. Golovko, G.V. Lavrik i dr.]. Ch.: Nove slovo, 2012. - 173 s.
13. Proklov A.A., Zatachaev A.V. Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy pryamoy i obodochnoy kishki. / A.A. Proklov, A.V.Zatachaev // Problemy koloproktologii. - 2000. - T.17, №1.- S. 172—174.
14. Stazenko E. A. Sonografiya v diagnostike kolorektal'nogo rakapryamoy kishki / E. A. Stazenko // Promeneva diagnostika, promene-va terapiya. - 2011. - № 1/2. - S. 123.
15. Beer-Gabel M. A new rectal ultrasonographic method for the staging of rectal cancer / M. Beer-Gabel, Y. Assouline, O. Zmora [et al.] // Diseases of the Colon and Rectum. - 2009. - Vol. 52. - P. 1475-1480. .
16. Halefoglu A.M. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer / A.M. Halefoglu, S. Yildirim, O. Avlanmis [et al.] // World Journal of Gastroenterology. - 2008. - №14. - P. 3504-3510

Матеріал надійшов до редакції 18.02.2015

© Жукова Т.О., Почерняєва В.Ф., Лимар Л.О.
УДК 616.22-006.04-08

ОРГАНЗБЕРІГАЮЧЕ ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ

Жукова Т.О., Почерняєва В.Ф., Лимар Л.О.

Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія”

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер. м. Полтава

Рак гортани належить до групи пухолей, которая за последние годы демонстрирует стабильность и растет. Заболеваемость в мире достигает 500 000 случаев на 100 000 населения. В Украине за последние 5 лет (2001 – 2005гг.) происходит стабильный рост числа заболеваний, что составляет 8% от всей онкопатологии. Вместе с этим растет социальное значение этой патологии. Потому сейчас особенно актуально становится проблема органосохраняющего лечения, что возможно только при условии комплексного подхода. Так на сегодняшний день является перспективным сочетание химиотерапии с облучением, как в неоадьювантном режиме, так и в режиме химиолучевой терапии, что дает возможность достичь сохранения гортани у 60% больных.

Ключевые слова: рак, гортань, органосохраняющее лечение, химиолучевая терапия.

Злоякісні новоутворення, це одна з найважливіших проблем охорони здоров'я України та світу, актуальність якої визначається постійним зростанням захворюваності населення. За прогнозами ВООЗ до 2020 року онкопатологія вийде на перше місце. За останніми статистичними даними, локалізація пухлин у щелепно-лицевій ділянці та шиї складає біля 25%. Приріст хворих на рак гортаноглотки (ГГ) за останні 10 років склав у чоловіків 30,7%, у жінок - 17,6%. Рак даної локалізації до теперішнього часу залишається найбільш важким для діагностики та лікування злоякісним новоутворенням верхніх дихальних і травних шляхів, який становить 1,3% від усіх злоякісних новоутворень. Занедбаність в Україні по раку гортані та гортаноглотки складає 57%, а по Полтавській області 59% [Національний канцер-реєстр]. Особливостями раку гортані та гортаноглотки є висока агресивність, швидке інфільтративне зростання, із залученням до процесу навколишніх органів і тканин, високий рівень регіонарного метастазування - 45-80% [5]. Складність лікування раку гортаноглотки обумовлена пізньою діагностикою, яка, в свою чергу, пов'язана як з тривалим прихованим перебігом захворювання, обширним і раннім метастазуванням, так і різноманітним клінічним проявом даної злоякісної пухлини. Більш ніж в 70% випадків лікування починається у III-IV стадіях і приблизно у 60% хворих діагностують регіонарні метастази, причому у 10% - 20% - двосторонні. 80% хворих - зниженого харчування, що дозволило ряду авторів віднести пацієнтів з раком гортаноглотки до групи хірургічного ризику. На цих стадіях показано комбіноване лікування з виконанням операції ларингектомія з різними видами резекції гортаноглотки, що дозволяє радикально видалити пухлину, але неминуче призводить до стійкої втрати працездатності хворих через порушення функції ковтання, дихання, мовлення, втрата соціальної адаптації [2,17]. Все це є основною причиною відмови хворих від хірургічного лікування, навіть коли воно може бути ефективним. Тому методом вибору залишається органозберігаюча тактика із застосуван-

ням хіміопроменевого лікування. Дискусійним залишається питання послідовності проведення променевої та хіміотерапії, ефективності різних схем хіміотерапії, пошуку шляхів подолання радіорезистентності пухлини та захисту здорових тканин.

Метою даного дослідження є покращення результатів лікування хворих на рак гортані та гортаноглотки за допомогою вибору індивідуально обґрунтованих лікувальних заходів.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення мети був проведений ретроспективний аналіз 285 історій хвороб пацієнтів із злоякісними пухлинами гортані, які лікувались в Полтавському обласному клінічному диспансері з 2003 по 2007рр. Серед захворілих чоловіків було 271 (95%), жінок 14 (5%), що повністю корелює з літературними даними де наводиться співвідношення захворюваності жінок та чоловіків 1:20. Середній вік хворих складав 56,3 роки, тобто працездатний вік. Найвища захворюваність відмічена у віці 60 - 69 років - 94 (32,9%). За стадіями пацієнти розподілялись наступним чином: I стадія - 17 (5,9%), II стадія - 87 (30,6%), III стадія - 169 (59,3%), IV стадія - 12 (4,2%). Поширеність первинної пухлини позначали згідно Міжнародної класифікації за системою символів TNM сьомий перегляд і відповідала T2-3N0-1M0. Щодо локалізації процесу, то у 169 (58,9%) пацієнтів зареєстроване ураження надголосникового відділу гортані, у 103 (36,3%) - голосникового відділу та у 13 (4,8%) - підголосникового. Морфологічно - 99,3% пухлин мали будову плоскоклітинного раку. Спостереження проведено з 108 хворими, яким на підставі всебічного комплексного обстеження було констатовано наявність РГГ II – III стадій і вони були розподілені на групи. Хворі включалися в дослідження після одержання інформаційної згоди на проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, які передбачені протоколом дослідження. Критеріями включення були хворі на рак гортані та гортаноглотки T2-3N0-1M0.

Комп'ютерна томографія

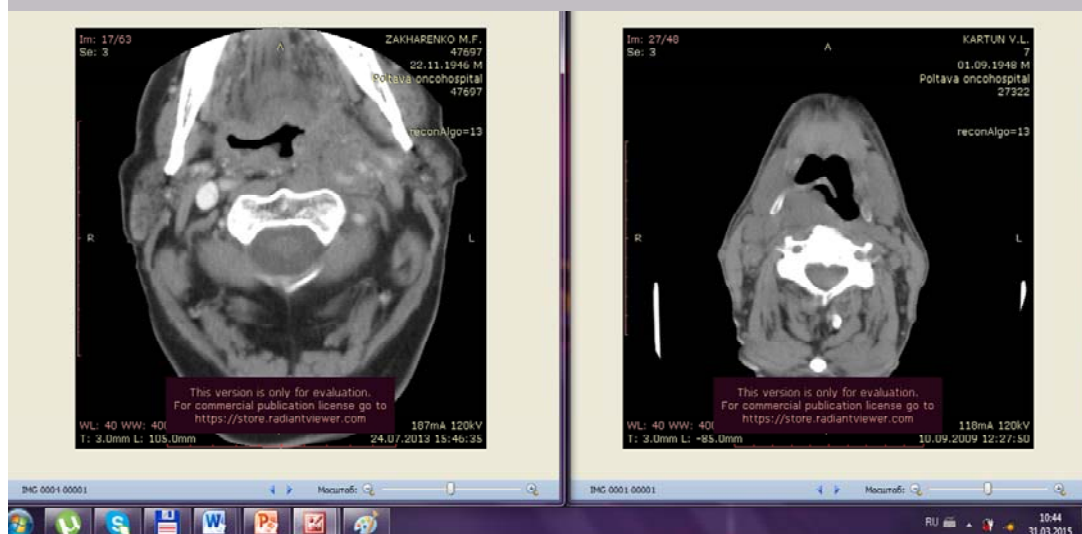


Рис. 1. Комп'ютерна томографія

Проводили комплексне обстеження хворих з використанням діагностичних методів: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ЕКГ, непряма фаринголарингоскопія, пряма фіброфаринголарингоскопія, серединна рентгеномографія, рентгеноконтрастне дослідження глотки, рентгенодослідження ОГК, комп'ютерна томографія (КТ) (рис.1), ультразвукове дослідження ЖКТ, морфологічні методи дослідження, імуногістохімічні методи, апоптоз нейтрофілів.

Результати та їх обговорення

Для порівняльної оцінки ефективності лікування нами розроблених діагностичних і лікувально-тактичних підходів порівняно клінічний перебіг РГ та РГГ II-III ст. в двох групах пацієнтів. Оцінювалась тривалість захворювання до початку спеціалізованого

лікування (після появи клінічних симптомів раку), що є важливим фактором, який впливає на результати лікування.

Дистанційна гама-терапія проводилась за допомогою апарату дистанційного гамма-опромінення TERAGAM K-01. Радіотерапевтична кобальтова установка TERAGAM K-01 призначена для променевої терапії онкологічних захворювань за допомогою пучка гамма-випромінювання. Система управління дозволяє проводити верифікацію встановлених параметрів і режимів опромінювання, симуляцію динамічного режиму (з джерелом в неробочому положенні), роздрук даних проведеного сеансу. Розрахунок параметрів сеансу проводиться за допомогою системи дозиметричного планування.

I група (56 осіб) променева терапія	
I підгрупа – порівняння (31 особа)	II підгрупа – дослід (25 осіб)
опромінення за класичною методикою в статичному режимі	променева терапія в режимі мультифракціонування денної дози в статичному режимі.
СВД 65 – 70Гр на пухлину за 35 – 37 фракцій (по 2,2Гр). На першому етапі лікування СВД становить 40 Гр, далі роблять перерву на 3 тижні для вщухання променевих реакцій. Якщо після першого етапу регресія пухлини перевищує 40 – 50%, то ДГТ продовжують до СВД 65 – 70Гр.	СВД 70 – 74Гр в режимі розщепленого курсу в два етапи. Денна доза 2,2 Гр (1,1Гр 2 рази на день з перервою в 4 години). Після закінчення першого етапу вирішенням питання про ефективність лікування або подальше хірургічне лікування.
II група (52 особи) хіміопроменева терапія	
I підгрупа – порівняння (27 осіб)	II підгрупа – дослід (25 осіб)
поліхіміотерапія (ПХТ): цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні). Через три тижні перерви опромінення за класичної методикою в статичному режимі двома етапами.	поліхіміотерапія (ПХТ): цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні) надалі опромінення в режимі мультифракції двома етапами. На першому етапі паралельно проводять третій курс ПХТ.
Перший курс ПХТ: 5-ФУ по 170 мг/м2 до 4500-5000 мг. Цисплатин по 50мг в/в крап. 1,8,15 день. Другий курс ПХТ: 5-ФУ по 170 мг/м2 до 4500-5000 мг. Цисплатин по 50мг в/в крап. 1,8,15 день. Після перерви в три тижня проводять опромінення за класичної методикою в статичному режимі, а саме СВД 65 – 70 Гр. на пухлину за 35 – 37 фракцій РВД по 2,2Гр. На першому етапі лікування СВД становить 40Гр, далі роблять перерву на 3 тижні для вщухання променевих реакцій. Якщо після першого етапу регресія пухлини перевищує 40 – 50% опромінення продовжують.	Перший курс ПХТ: 5-ФУ по 170 мг/м2 до 4500-5000 мг. Цисплатин по 50мг в/в крап. 1,8,15 день. Другий курс ПХТ: 5-ФУ по 170 мг/м2 до 4500-5000 мг. Цисплатин по 50мг в/в крап. 1,8,15 день. Після перерви в три тижня проводять індукційну ПХТ (5-ФУ в дозі 750 мг/м2 в 1-5 день та цисплатин в дозі 0,75 мг/м2 1, 5 день та паралельно розпочинають перший етап опромінення з мультифракціонуванням денної дози 2,4Гр (1,2Гр + 1,2Гр) з перервою між фракціями в 4 години до СВД 40Гр. 5 р/тижд. в режимі розщепленого курсу.

Вивчалася вираженість променевих реакцій у хворих, які отримували променеве лікування в режимі звичайного фракціонування та при мультифракціонуванні дози, а також ознаки інтоксикації хіміопрепаратами при ХПТ. Оцінені як ранні, так і пізні реакції при кожному із зазначених методів лікування з боку шкіри шиї, слизової глотки, гортані і порожнини рота, а також крові: гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити, креатинін, сечовина, ферменти крові. Лікувальний патоморфоз оцінювали за методом В.О. Ольшанського, Е.І. Трофімова (1993). Імуногістохімічне визначення рівня й характеру експресії білків може використовуватися як диференційно-діагностичний критерій між важкими диспластичними (передпухлинними) процесами та, власне, раками. Визначали проліферативну активність маркера Ki – 67. За його допомогою і визначення індексу проліферації (ІП) вивчали проліферативну активність тканин РГГ та РГ. Епітеліальна тканина, що безпосередньо підходила до пухлини мала ознаки гіперплазії і дисплазії. При цьому збільшувалися показники експресії Ki-67. Таким чином визначення ступеня експресії Ki-67 слугує важливим діагностичним, прогностичним маркером що свідчить про чутливість РГГ до хіміопроменевої терапії. Надалі проводили вивчення експресії онкопротеїну p53, з яким пов'язують трансформацію нормальних клітин у пухлинні. За допомогою моноклонального антитіла p53 виявляють онкобілок, що експресується мутантним геном. Значні відмінності в рівні експресії p53 при РГ та РГГ в порівнянні з нормою і дисплазією слизової оболонки гортаноглотки, свідчать про його інформативність, як показника онкотрансформації. Група білків, що регулюють процеси апоптозу, зокрема інгібують, є онкобілок bcl-2. Він подовжує час життя клітини, однак експресується і багатьма пухлинами. У хворих на РГ та РГГ досліджували експресії bcl-2 за допомогою моноклональних антитіл і враховувалося лише специфічне цитоплазматичне забарвлення. Реакції вважалася позитивною за bcl-2 статусом при наявності специфічного забарвлення в 10% і більше клітин пухлини, в інших випадках – негативною. При низькому ефекті від хіміопроменевої терапії кількість bcl-2-позитивних в 1,6 рази вища у порівнянні з раками з достатньою відповіддю на терапію, хоча ці значення і не вірогідні. Позитивний bcl-2 статус пухлини може свідчити про ймовірність розвитку рецидивів захворювання протягом першого року, низьку чутливість до проведення хіміопроменевої терапії. Це дозволяє вважати його важливим прогностичним маркером щодо прогнозу перебігу і ефективності лікування РГГ.

Апоптоз нейтрофілів у тематичних хворих вивчали за допомогою електрофорезу ДНК нейтрофілів.

Для об'єктивізації отриманих результатів проведено морфометричні дослідження згідно рекомендаціям. Одержані результати були піддані статистичній обробці з використанням дисперсійного результату.

Дистанційну – ГТ хворі обох груп перенесли задовільно. Ранні променеві реакції були вірогідно менше виражені у пацієнтів 2-ї підгрупи. (17,25% проти 55,6% $p=0,005$). Ступінь реакції слизової оболонки гортані і глотки пацієнтів був достовірно різний. Ступінь реакції 4 ст. I підгрупа – 40,7% (самостійна ДГТ). II підгрупа – не виявлено. Це свідчить про більш виражений пошкоджуючий ефект при застосуванні традиційної ДГТ. Основним ефектом ДГТ у пацієнтів обох груп можна визнати стабілізацію ракового процесу, яка відзначалась у 44,6%. У той же час в 26,8% випадках наступила часткова регресія пухлини.

Для прогнозування ефективності променевої терапії нами введений штучний інтегрований показник – індекс ефективності променевої терапії (ІЕПТ), який є

прогностичним критерієм, що формується з суми балів відповідних певному індексу досліджуваних параметрів. Показники, які ми брали до уваги надані на таблиці. Таким чином ми одержали інтегральний показник ефективності променевої терапії у хворих на РГГ та РГ. Для вивчення впливу того чи іншого виду ХПТ у хворих на рак гортаноглотки проведено дослідження апоптозу циркулюючих нейтрофільних гранулоцитів. Слід відзначити, що найбільш характерними морфологічними змінами при апоптозі є: агрегація хроматину, конденсація ядра і цитоплазми, а також фрагментація ядра і цитоплазми та наявність покритих плазматичною мембраною везикул, що містять ядерний матеріал, конденсовані мітохондрії та рибосоми. При аналізі гемограми у хворих, до ХПТ і у хворих 1 та 2 підгруп з РГГ після ХПТ встановлено наявність різного ступеня дегенеративні зміни у нейтрофільних гранулоцитах. Рівень спонтанного апоптозу нейтрофілів у мазках, приготованих відразу після взяття крові, серед пацієнтів 1 підгрупи, яким проводили ХТ в поєднанні з традиційною ДГТ, збільшився у 1,4 рази порівняно з таким у пацієнтів до ХПТ. Слід зазначити, що у пацієнтів 2 підгрупи, частота нейтрофілів у стадії апоптозу була на рівні групи пацієнтів до лікування. Таким чином, у мазках крові пацієнтів основної групи 1 (порівняльної) підгрупи частіше зустрічалися нейтрофіли з морфологічними ознаками, характерними для клітин, що піддалися апоптотичним змінам.

Для підтвердження даних, отриманих при морфологічному дослідженні, проводили молекулярно-генетичне визначення наявності процесів спонтанного апоптозу нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові, а саме електрофорез ДНК. Вивчення зв'язку між ефектом хіміопроменевого лікування і послідовністю використання запропонованих методів роздільно дозволило встановити, що поєднання обох агентів перевищувало ефект кожного із них окремо. Одночасне застосування цих методів лікування має перевагу за рахунок синергізму. Ефективність хіміопроменевих методів лікування, прогноз шляхом визначення ступеню експресії Ki-67, p53, bcl-2, також визначення ІЕХПТ (індекс ефективності хіміопроменевого лікування), та встановивши найбільш оптимальний метод терапії, який базується на статаналізі, стало очевидним, що 78% хворих на РГ та РГГ (T2-3N0-1M0) можуть мати прогнозовано високі результати лікування.

Проведений аналіз показав, що обсяг лікувальних заходів визначався в залежності від стадії захворювання. Так, хворим з поширеністю процесу T2-3N0M0 було проведено хірургічне лікування в об'ємі хордектомії. При поширеності процесу T2N0M0 пацієнти отримували комбіноване лікування: радикальну операцію з послідовним опроміненням за класичною методикою та передопераційне опромінення, з наступним хірургічним втручанням (при залишкових пухлинах). При лікуванні місцево розповсюдженого раку гортані T3N0-1M0 використовувався комплексний метод лікування різною послідовністю виконання променевого, хіміотерапевтичного (ХТ) і хірургічного компонентів. При поширеності процесу T4N0-1M0 пацієнти отримали паліативну хіміопроменеву терапію. В результаті проведеного аналізу до уваги було взято 149 (52,3%) пацієнтів з T3N0M0, які розподілились на дві групи. 78 пацієнтам першої групи проводили променеву терапію (по 2 Гр 5 раз на тиждень до 40 Гр) та хіміотерапевтичне лікування із застосуванням препаратів платини, 5-ФУ і блеоміцетину. Друга група (71 пацієнт) отримувала променеву терапію за класичною методикою лікування (по 2 Гр 5 раз на тиждень до 40 Гр). Після закінчення ПТ та ХТ в разі наявності зали-

шкової пухлини вирішувалось питання про хірургічне лікування (ларингектомія). В першій групі один рік прожило 87% пацієнтів, три роки - 71,5% хворих, в другій групі - 76% та 51% відповідно.

Висновки

Поєднання мультифракційною променевої терапії та хіміотерапії може бути самостійним методом лікування РГ та РГГ при II та III стадіях захворювання; Поєднання мультифракційною променевої терапії та хіміотерапії приводить до значно меншого порушення основних показників гомеостазу ніж при застосуванні класичних методик лікування; При хіміотерапії та традиційній ДГТ виявлена більш глибока деструктивна дія на імунотропні клітини, зокрема нейтрофільні гранулоцити, про що інформують дані визначення процесів апоптозу/некрозу останніх, стає очевидним доцільність застосування запропонованої нами схеми хіміотерапії та ДГТ в режимі мультифракціонування; Для прогнозування оптимального вибору методу лікування пацієнтів хворих на рак гортані та гортаноглотки найбільш прогностичне значення мала ступінь експресії Ki-67, p53, bcl-2; Безрецидивний період виживання у пацієнтів, що отримали розроблений нами метод хіміопроменевої терапії був достовірно тривалішим (36 ± 6 міс.) в порівнянні з порівняннями з пацієнтами, що лікувались за традиційними методиками (24 ± 4 міс.)

Література

- Абдурахимов О.Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения рака гортани: автореф. дис. канд. мед. наук. — Ташкент, 2002. - 20 с.
- Абизов Р.А. Сучасні методи діагностики та лікування ЛОР-онкозахворювань / Р.А. Абизов, Я.В. Шкоба // Медичний всесвіт. - 2003. - № 2. - С.12-19.
- Абраменко І.В., Фильченков А. А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии // Вопросы онкологии. 2003. - Т. 49. - №1. - С. 21-30.
- Азизян Р.И. // Компьютерная томография гортани // Вест. рентгенологии и радиологии, №5-6, 1990, Стр. 42.
- Айдарбекова А.А. Современная стратегия лечения регионарных метастазов при раке гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. д-ра мед.наук.-М., 2007.-39с.
- Алиева С.Б. Химиолучевая терапия больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / С. Б. Алиева // Практическая онкология. - 2008. - Т. 9, № 1. - С.27-30.
- Алферов В.С. Злокачественные эпителиальные опухоли головы и шеи // Химиотерапия опухолевых заболеваний: Руководство / Под ред. Н.И. Переводчиковой. - М., 2000. - С. 96-103.
- Блинов Н.Н. Прогностические факторы в онкологии / Н.Н. Блинов // Вопросы онкологии. - 2001. - Т. 47, № 3. - С. 369-371.
- Ваккер А.В. Неоад'ювантна поліхіміотерапія при лікуванні хворих на рак гортаноглотки // Журнал ГУ НИИ ОМР ім. Н.Н. Александрова, Мінськ, Беларусь, 2002р.
- Васильев П.В. // МСКТ семиотика рака гортани // Вестн. Рентгенологии и радиологии, №5, 2007, Стр. 4-8.
- Гладилина И.А., Алиева Б.М., Голдобенко Г.В. Отдаленные результаты мультифракционированного облучения больных раком гортаноглотки III- IV стадии заболевания // Вопросы онкологии. 2000. - №1. - Т. 46. - С. 44-49.
- Горбань Н.А. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика и прогностические критерии плоскоклеточного рака гортани: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Н.А. Горбань - М., 2008. - 25 с.
- Горбань Н.А. Прогностическое значение маркеров пролиферативной активности и регуляции апоптоза в плоскоклеточном раке гортани / Н. А. Горбань, В. П. Тен, В. А. Панкратов // Российский онкологический журнал. -2009.-№3.-С.13-17.
- Гриценко П. А. Плоскоклеточный рак гортани: иммуногистохимический профиль цитокератинов и значение их в диагностике / П. А. Гриценко // Патология. - 2006. - № 3. - С.37-40.
- Евчев Ф. Д. Выживаемость больных раком гортани. Влияние компонентов лечения на выживаемость / Ф. Д. Евчев // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. - 2006. - №3. - С.28-31.
- Канаев С. В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей / С. В. Канаев // Практическая онкология. - 2008. -Т.9,№1.-С.1-8.
- Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.М., Новиков В.А. Тактика лечения рака гортани на современном этапе // Сиб. онкол. журнал. -2003.-№ 2.-С. 3- 12
- Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Юдин А.Л., Васильев П.В., Кушхов О. А-К. // Значение МСКТ с 3D моделированием в оценке распространенности опухоли при планировании лечения по поводу рака гортани // Журнал онкохирургия, №2, 2008, Стр. 88.
- Константинова М. М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи / М. М. Константинова // Практическая онкология. - 2003. - Т. 4, № 1. - С.25 -30.
- Максимов И.А., Демидов В.П., Лебедев В.А. // Значение фиброларингоскопии в ранней и комплексной диагностике рака гортани // ЖУНГБ, №1, 1979, Стр. 1-4.

ENGLISH VERSION: THE ORGAN SAVE TREATMENT OF THE LOCAL LARYNX CANCER AND HYPOPHARYNX

Zhukova T. O., Pochernyayeva V.F., Lyman L.A.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy"

Poltava Regional Clinical Oncology Center, Poltava

The cancer of the larynx belongs to the group of tumors, which in recent years demonstrates the stability and growing. The incidence in the world reached 500 000 cases per 100 000 population. In Ukraine, for the past 5 years (2001 - 2005) there is the steady increase in the number of ill persons, which is 8% of all cancer pathology. Along with this social importance of this pathology is increasing. So now the problem of organ save treatment since this is the only possible integrated approach. So today it is promising to combine chemotherapy and radiation as a neoadjuvant mode and chemoradiotherapy mode, which allows to reach the larynx preservation in 60% of patients.

Key words: cancer, larynx, organ save treatment, chemoradiotherapy.

Introduction

The malignant neoplasm is one of the major health problems in Ukraine and worldwide, the relevance of which is determined by the constant increase -morbidity. According to the WHO 2020 cancer patients come first.

According to recent statistics, the tumor in the maxillofacial area and neck is about 25%. Increase in hypopharynx cancer over the past 10 years was 30.7% in men, women - 17.6%. Cancer localization to date remains the most difficult to diagnose and treat malignant tumors of

the upper respiratory and digestive tracts, which is 1.3% of all malignancies. Neglect in Ukraine for cancer of the larynx and hypopharynx is 57% and 59% of the Poltava region [National Cancer Registry]. The features of cancer of the larynx and hypopharynx are high aggressiveness, rapid infiltrative growth, involving the process of surrounding organs and tissues, high level of regional metastasis - 45-80% [5]. Difficulty of hypopharynx cancer treatment is due to late diagnosis, which in turn is associated with a long latent disease, extensive and early metastasis and variety of clinical manifestations of malignancy. In more than 70% of cases, treatment begins with stage III-IV and approximately 60% of patients diagnosed of regional metastases, and 10% - 20% - bilateral. These stages show combined treatment with performing the laryngectomy with different types of resection hypopharynx, allowing radical removal of the tumor, but inevitably leads to permanent disability due to dysfunction of patients with swallowing, breathing, speech, loss of social adaptation [2,17]. This is the main cause of failure of surgery patients, even when it can be effective. Therefore, the method of choice remains Organ tactics using chemo radiotherapy. The question is the sequence of radiation and chemotherapy, the effectiveness of different chemotherapy regimens, searching for ways to overcome tumor radioresistance and protect healthy tissue.

The purpose of this study is to improve treatment outcomes of patients with cancer of the larynx and hypopharynx by selecting individually grounded treatment.

Materials and methods

To achieve this goal retrospective analysis of 285 case histories of patients with malignant tumors of the larynx treated at the Poltava Regional Clinical Clinic from 2003 to 2007 was made. Among the ill men were 271 (95%), 14 women (5%), completely correlated with the literature value given where the incidence of men and women 1:20. The average age of patients was 56.3 years, that is of working age. The highest incidence noted aged 60 - 69 years old - 94 (32.9%). For patients stages were distributed as follows: Stage I - 17 (5.9%), II stage - 87 (30.6%), III stage - 169 (59.3%), IV stage - 12 (4.2 %). The prevalence of primary tumor is designated by the International classification system of TNM symbols, seventh review and meets T2-3N0-1M0. As to the localization process, in 169 (58.9%) patients we observed lesions larynx, 103 (36.3%) – voice part and in 13 (4.8%) – undervoice part. Morphologically - 99.3% of tumors had the squamous cell carcinoma of the structure. Observations were conducted with 108 patients who, on the basis of a comprehensive integrated entry exam were ascertained the presence of RHH II - III stages and they were divided into groups. Patients were included in the study after receiving information consent for diagnostic and therapeutic manipulations required by study protocol. The criteria for inclusion were patients with cancer of the larynx and hypopharynx T2-3N0-1M0.

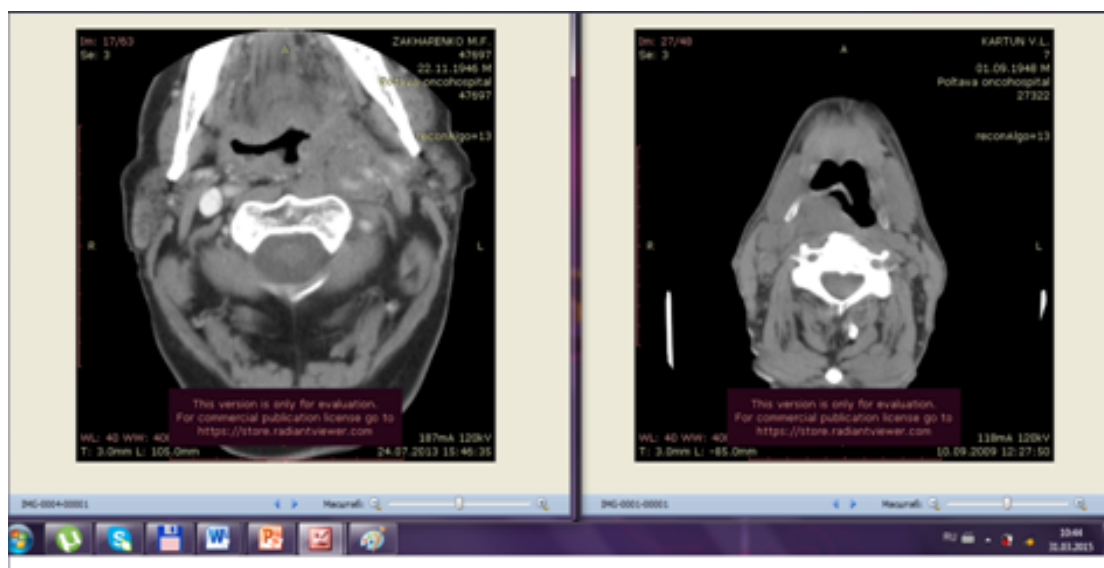


Fig.1. Computed tomography

A comprehensive survey of patients using diagnostic methods was conducted: complete blood count, urinalysis, blood chemistry, ECG, pharyngitis laryngoscopy indirect, direct fibro pharyngitis laryngoscopy, median X-ray tomography, X-ray study of the pharynx, X-ray of OGK, computed tomography (CT) (Fig.1), ultrasound of the digestive tract, morphological methods, immunohistochemical methods, apoptosis of neutrophils.

Results and discussion

For comparative evaluation of treatment effectiveness we developed diagnostic and therapeutic approaches tactical versus clinical course and CL and HP II-III. in two

groups of patients. Estimated duration of disease prior to the specialized treatment (after the onset of clinical symptoms of cancer), which is an important factor that influences the outcome.

Remote gamma therapy was performed using the device remote gamma irradiation TERAGAM K-01. Cobalt radiotherapy setting TERAGAM K-01 is designed for radiation therapy of cancer using a beam of gamma radiation. The control system allows for verification of set parameters and modes of exposure, dynamic simulation mode (with the source in working position), the data printout conducted the session. Calculation of the session is performed using dose-metric system planning.

The first group (56 people)	
I subgroup – comparison (31 person)	II subgroup – research (25 person)
exposure on classic purpose-wild in static mode radiation therapy multifraction daily dose	in static mode.
LED 65 - 70Hr tumor for 35 - 37 fractions (by 2,2Hr). In the first phase of treatment SVD is 40 Gy, then make a break for 3 weeks abatement radiation reactions. If after the first stage of tumor regression than 40 - 50%, DHT continue to LDS 65 - 70Hr.	LED 70 - 74Hr mode Plaines rate in two stages. The daily dose of 2.2 Gy (1,1Hr 2 times a day with an interval of 4 hours). After the first stage of deciding on the effectiveness of treatment or further surgery.
The second group (52 people) chemoradiotherapy	
I subgroup – comparison (27 person)	II subgroup – Research (25 person)
chemotherapy (PCT), cisplatin, 5-FU (two courses repeated at intervals of 3 weeks). Three-weeks irradiation classical-term static method in two stages. chemotherapy (PCT), cisplatin, 5-FU (two courses repeated at intervals of 3 weeks) further exposure mode multifraction i two stages. The first stage is carried out in parallel third year PCTs.	
The first course PCT: 5-FU 170 mg / m2 to 4500-5000 mg. By cisplatin 50 mg / in drops. 1,8,15 day. The second course PCT: 5-FU 170 mg / m2 to 4500-5000 mg. By cisplatin 50 mg / in drops. 1,8,15 day. After a break of three weeks performed irradiation classical method in the static mode, namely LED 65 - 70 Hr. tumor for 35 - 37 fractions by RVD 2,2Hr. In the first phase of treatment SVD hundred-constituted UAH 40gr, then make a break for 3 weeks abatement radiation reactions. If after the first stage of tumor regression than 40 - 50% exposure continues.	The first course PCT: 5-FU 170 mg / m2 to 4500-5000 mg. By cisplatin 50 mg / in drops. 1,8,15 day. The second course PCT: 5-FU 170 mg / m2 to 4500-5000 mg. By cisplatin 50 mg / in drops. 1,8,15 day. After a break of three weeks PCTs (5-FU at a dose of 750 mg / m2 in 1-5 days and cisplatin at a dose of 0.75 mg / m2 1 5 days and simultaneously begin the first phase of a multi-exposure fraction day 2,4Hr dose (1,2Hr 1,2Hr +) with an interval between fractions 4 hours prior to the LED 40gr. 5 g /week. mode split rate.

We studied the expression of radiation reactions in patients treated with radiation therapy using the traditional fractionation and dose at multifraction and signs of intoxication chemotherapy with CRT. We estimated both early and late responses at each of these treatments from the neck skin, mucous pharynx, larynx and oral cavity and blood, hemoglobin, white blood cells, platelets, creatinine, urea, blood enzymes. The Medical pathomorphosis was evaluated by the method V.A Olshansky, E.I Trofimov (1993). Immunohistochemical determination of the level and nature of protein expression can be used as differential diagnostic criteria between severe dysplastic (precancerous) processes and, in fact, crayfish. We determined the proliferative marker Ki activity - 67. This allows determination and proliferation index (PI) studied the proliferative activity of tissues RHH and WG. Epithelial tissue directly matched tumor had signs of hyperplasia and dysplasia. This increased performance expression Ki-67. Thus determining the degree of expression of Ki-67 serves is an important diagnostic, prognostic marker that indicates RHH sensitivity to chemoradiotherapy. Further study was conducted oncoproteins expression of p53, which was associated with the transformation of normal cells into tumor. Using monoclonal antibodies detect p53 oncoproteins ex-pressed mutant. Significant differences in the expression levels of p53 at WP RHH and compared with normal mucosa dysplasia and hypopharynx, show it informative, as an indicator of oncotransformations. The group of proteins that regulate apoptosis, inhibit particular, is oncoproteins bcl-2. It prolongs the life of cells, however expressed, and many tumors. In patients with CL and CH investigated the expression of bcl-2 using monoclonal antibodies and only take into account the specific cytoplasmic staining. The reaction was considered positive for bcl-2 status in the presence of a specific color in 10% or more of tumor cells, in other cases - negative. At low effect of chemoradiotherapy amount of bcl-2-positive 1.6 times higher compared with crayfish with sufficient response to therapy, although these values are not likely. Bcl-2 positive tumor status may indicate a likelihood of recurrence of

the disease within the first year, the low sensitivity of chemoradiotherapy. This suggests its important prognostic markers on prognosis and treatment effectiveness of RHH.

Apoptosis of neutrophils in the case of patients was studied by electrophoresis DNA neutrophils.

For objectification of the results the research was conducted by morphometric recommendations. The results obtained were subjected to statistical analysis using variance results.

Distance - HT patients in both groups underwent satisfactorily. Early radiation reactions were significantly less pronounced in patients of 2nd subgroups. (17.25% vs. 55.6%, $p = 0.005$). The degree of reaction of the mucous membrane of the larynx and pharynx patients was significantly different. The degree of reaction 4. And subgroups - 40.7% (independent DHT). This shows that the damaging effect is more pronounced when using traditional DPT. The main effect of DPT in both groups is that patients could recognize the cancer process stabilization, which was noted in 44.6%. At the same time, in 26.8% of the cases partial regression of the tumor occurred.

To predict the efficacy of radiation therapy we introduced artificial integrated index of the effectiveness of radiation therapy, which is a prognostic criterion that is formed with a certain amount of points corresponding to the studied parameters. Indicators that we take into account are provided in the table. So we got integral indicator of the effectiveness of radiation therapy in patients with WG and PRHH. To study the effect of a particular type of CRT in patients with hypopharynx cancer we studied the apoptosis of circulating neutrophils. It should be noted that the most characteristic morphological changes in apoptosis are: aggregation of chromatin condensation nuclei and cytoplasm and nucleus and cytoplasm fragmentation and the presence of plasma membrane vesicles coated containing nuclear material fused mitochondria and ribosomes. In analyzing hemogram patients to CRT in patients 1 and 2 subgroups with RHH after CRT, the presence of varying degrees of degenerative changes in neutrophil granulocytes. The level of

spontaneous apoptosis of neutrophils in smears prepared immediately after the taking of blood in patients of 1 subgroup undergoing chemotherapy combined with traditional DHT increased 1.4 times as compared with that of patients for CRT. Thus, blood smears of patients of the main group 1 (comparative) were more common for subgroup of neutrophils morphological features characteristic of cells exposed to apoptotic changes.

To confirm the data obtained in the pre-morphological research shows, performed molecular genetic processes determine the presence of spontaneous apoptosis of peripheral blood neutrophils, namely DNA electrophoresis. Exploring the link between the effect of chemoradiotherapy and consistent use of the proposed methods separately revealed that the combination of the two agents exceeded the effect each of them separately. Concomitant use of these treatments has an advantage due to synergy. The effectiveness of chemoradiation treatments, prognosis by determining the level of expression of Ki-67, p53, bcl-2, the definition IEHPT (index efficacy of chemoradiotherapy), and setting the optimal method of therapy based on statistical analysis, it became clear that 78% of patients WG and RHH (T2-3N0-1M0) may be predictably good results of treatment.

The results

The analysis showed that the amount of remedial measures is determined depending on the stage of the disease. With the prevalence of T2N0M0 patients received combination therapy, radical surgery followed by radiation and by the classical method of preoperative radiation followed by surgery (with residual tumors). In the treatment of locally disseminated cancer of the larynx T3N0-1M0 used therapeutic method different sequence of radiation, chemotherapy (XT) and surgical components. With the prevalence of patients received palliative T4N0-1M0 chemoradiotherapy. The analysis has been taken into account in 149 (52.3%) patients with T3N0M0, which were distributed into two groups. 78 patients of the first group underwent radiation therapy (December 5 to 2 times a week to 40 Gy) and chemotherapy using platinum drugs, 5-FU and bleomycin. The second group (71 patients) received radiation therapy by the classical method of treatment (2 December 5 times a week to 40 Hr). After the PA and XT in case of residual tumor was a question of surgical treatment (larynxectomy). In the first group 87% survived of patients one year three years - 71.5% of patients in the second group - 76% and 51%.

The combination of multifraction radiation therapy and chemotherapy may be an independent method of treatment and CL and CH at the stages II and III. The combination of radiotherapy and multifraction chemotherapy leads to much smaller violations of basic indicators of homeostasis than with classical methods of treatment; When chemotherapy and traditional DHT we found deeper destructive effects on immunocompetent cells, in particular neutrophilic granulocytes, which informs that apoptosis / necrosis past is feasible to our proposed chemotherapy and DHT mode multifraction. To predict the optimal choice of treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx most predictive value had the degree of expression of Ki-67, p53, bcl-2; Disease-free survival period in patients who have received chemoradiotherapy method was significantly longer (36 ± 6 months) Compared with compared with patients treated by conventional methods (24 ± 4 months).

Literature

1. AN Abdurahymov Comparative Evaluation of the effectiveness DIFFERENT methods Treatment of cancer of the larynx: Author. Thesis. candidate. honey. NAC. - Tashkent, 2002. - 20 p.
2. Abyzov P.A. Modern methods of diagnosis and treatment of cancer ENT / RA Abyzov, Y. Shkoba // Medical universe. - 2003. - № 2. - S12-19.
3. Abramenko IV, Fylchenkov A. Evaluation parameters apoptosis in diagnostics oncologic diseases, s Forecasts and therapy optimization schemes // Questions Oncology. 2003 - Vol 49. - №1. - P. 21-30.
4. Azizian RI // // Kompyuternaya tomography of the larynx West renthenolohyy and radyolohyy, №5-6,1990, p. 42.
5. Aydarbekova AA Modern Treatment Strategy of regional metastazov in Rake, Kostel larynx, hypopharynx, slyzystoy shell cavity and oropharynx PTA: Avtoref.dys. d Mr. med.nauk.-M., 2007.-39s.
6. SB Alyeva Hymyoluchevaya therapy of patients with cancer mestnorasprostranennym plaskokletochnym holovy and shey / SB Alyeva // Practical Oncology. - 2008 - Vol 9, № 1. - S.27-30.
7. Alferov B.C. Zlokachestvennyye эpytelyalnyye tumor holovy and shey // Hymyoterapyya opuholeyvnyh diseases: MANUAL / Ed. NI Perevodchikovoy. - M., 2000. - P. 96.-103.
8. Blinov NN Prohnostycheskiye factors in Oncology / NN Blinov // Questions Oncology. - 2001. - Vol 47, № 3. - P. 369-371.
9. A. Wacker Neoadjuvant chemotherapy in patients with cancer of hypopharynx Magazine // GU NII Ombre them. NN Alexandrov, Minsk, Belarus, 2002.
10. Vasiliev PV // MSCT semotyka cancer of the larynx // Vestn. Renthenolohyy and radyolohyy, №5, 2007, p. 4-8.
11. Hladylyna IA, Alyeva BM, GV Holdobenko Results Otdalennyye multifraktsyonyrovannoho irradiation of patients hypopharynx cancer III- IV disease stadii // Questions Oncology. 2000. - №1. - T 46 - P. 44-49.
12. Gorban NA Clinical and morfologicheskaya and ymmunohystohymycheskaya characteristics and prohnostycheskiye Criteria plaskokletochnoho larynx cancer: Abstract. Thesis. for obtaining sciences degree candidate. honey. sciences specials. 14.00.15 "Patolohycheskaya Anatomy" / NA Gorban - M., 2008. - 25 p.
13. Gorban NA Prohnostycheskoe importance markers proliferative activity and apoptosis in rehulyatsyy plaskokletochnom Rake, Kostel larynx / NA Gorban, VP Tan, VA Pankratov // Russo oncologic magazine. -2009.-№3.-S.13-17.
14. Gritsenko PA Plaskokletochnyy laryngeal cancer: ymmunohystohymycheskyy Profil tsytokeratynov and s importance in diagnosis / PA Gritsenko // Pathology. - 2006. - № 3. - S.37-40.
15. Evchev FD Vyzyhvaemost of patients cancer of the larynx. Effect component la-ing Treatment for vyzyhvaemost / FD Evchev // Journal of ear, nose and Hor lovyh diseases. - 2006. - №3. - S.28-31.
16. Kanaev S. Principles and justification hymyoluchevoho Treatment zlokachestvennyh tumors / SV Kanaev In / Practical Oncology. - 2008. -T.9. №1.-S.1-8.
17. Kytsmanyuk ZD, Choynzonov E.JL, Musabayev JI.M., VA Novikov Treatment of cancer of the larynx tactics for sovremennom stages // Sib. onkol. magazine. -2003.-№2.-C. 3- 12
18. Kozhanov LG, Sdvyzhkov AM, Yudin AL Vasiliev PV, Kushhov O. A-C. // Value MSCT with 3D modeling in the evaluation of tumor prevalence in Planning Treatment for cancer of the larynx povoduh // Journal onkohyrurhyya, №2, 2008, p. 88.
19. MM Konstantinov Hymyoterapyya plaskokletochnoho cancer holovy and shey / MM Konstantinov // Practical Oncology. - 2003 - Vol 4, № 1. - p.25 -30.
20. Maksimov IA, VP Demidov, VA Lebedev // Value fybrolarynhoskopyy in the early diagnosis of cancer and kompleksnoy larynx // ZHUNHB, №1, 1979, p. 1-4

Матеріал надійшов до редакції 18.02.2015

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Школьник В. М., Науменко Л. Ю., Фесенко Г. Д., Голик В. А., Коваль³ М.Є.
УДК: 616.714+616.831]-001-036.86

НАСЛІДКИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЯК ПРИЧИНА ІНВАЛІДНОСТІ: ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРТИЗИ

¹Школьник В. М., ¹Науменко Л. Ю., ¹Фесенко Г. Д., ²Голик В. А., ³Коваль М.Є.

¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

² ДЗ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»

³ Обласний центр медико-соціальної експертизи м. Херсон

Черепно-мозгова травма является сложной медико-социальной проблемой вследствие своей распространенности, поражения преимущественно трудоспособной части населения и разнообразия возможных последствий. В статье приведен подробный анализ накопленной инвалидности по последствиям черепно-мозговой травмы на основании экспертных дел областного центра медико-социальной экспертизы Херсонской области. Анализ экспертных дел по шифру Т90.5 выявил значительную долю инвалидов (15,6%) с последствиями сотрясения головного мозга, что не совпадает с представлениями об этой клинической форме ЧМТ, как о самой легкой и такой, которая не сопровождается структурными изменениями головного мозга. Следующей проблемой медико-социальной экспертизы больных с последствиями ЧМТ является объективизация имеющихся неврологических синдромов. Это касается прежде всего экспертной оценки посттравматических ликвородинамических расстройств, церебрального арахноидита, посттравматической эпилепсии, вестибулярных и когнитивных расстройств. Оценка этих синдромов, как причин для определения ограничения жизнедеятельности по одной из категорий, должна проводиться только после комплексного обследования.

Ключевые слова: отдаленные последствия черепно-мозговой травмы, инвалидность, медико-социальная экспертиза.

Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми: «Розробка критеріїв медико-соціальної експертизи і реабілітаційного потенціалу хворих та інвалідів з наслідками пошкоджень опорно-рухового апарату у поєднанні з соматичною патологією» (№ держреєстрації – 0112U000541, реєстраційний шифр ІН.01.12) кафедри медико-соціальної експертизи і реабілітації.

Вступ.

Черепно-мозгова травма (ЧМТ) є складною і, на жаль, дуже поширеною медико-соціальною проблемою. Розповсюдженість ЧМТ, особливо її більш легких варіантів – стусу та забою головного мозку легкого ступеню, були влучно названі «епідемією». Так, за даними ВООЗ, частота ЧМТ складає 1,8-5,4 випадка на 100 000 населення і щороку відмічається приріст на 2%. В Україні щорічно отримують ЧМТ близько 100-200 тис. осіб, з них 11,5-13,5 тис. – це діти до 15 років; ці цифри, на жаль, також мають стійку тенденцію до зростання. Ситуація ускладнюється ще і тому, що переважно травмуються особи молодого та середнього віку, тобто найбільш активна в соціальному та трудовому відношенні категорія населення [3, 6]. За даними зарубіжних авторів серед всієї неврологічної патології ЧМТ є причиною 12,1 % госпіталізацій та 22,4 % смертей [7]. Навіть легка ЧМТ відповідальна за зниження мозкового резерву та «стійкості» мозку до різноманітної патології з відстроченим розвитком [5].

Окремою проблемою серед хворих з наслідками ЧМТ стоїть посттравматична епілепсія, захворюваність на яку після ЧМТ знаходиться в діапазоні від

2,1% до 16,7%, і залежить від тяжкості травми та тривалості спостереження [4].

У 50% хворих з наслідками ЧМТ спостерігається прогресування наявних наслідків або поява нових синдромів [1]. Перебіг травматичної хвороби головного мозку багато в чому залежить від ефективності реабілітаційних заходів, що проводяться при тих чи інших наслідках ЧМТ.

Медико-соціальна експертиза хворих постраждалих від ЧМТ проводиться на основі комплексного обстеження з визначенням міри втрати здоров'я, ступеню обмеження життєдіяльності, що викликані стійким порушенням функцій організму. Обмеження життєдіяльності характеризується за наступними категоріями: здатність до пересування, здатність до самообслуговування, здатність до навчання, здатність до трудової діяльності, здатність до спілкування, здатність до орієнтації, здатність до контролю за своєю поведінкою. Критеріями для встановлення групи інвалідності є ступінь втрати здоров'я, що спричиняє обмеження однієї чи декількох категорій життєдіяльності у помірному, вираженому або різко вираженому ступені. Таким чином основним завданням саме «медичної» частини медико-соціальної експертизи є визначення, по-

перше, факту стійкого порушення тієї чи іншої функції організму, по-друге, ступеню її відхилення від норми; це надалі стає підґрунтям для встановлення ступеню обмеження життєдіяльності та відповідної йому групи інвалідності або встановлення відсотків втрати працездатності.

Середньоукраїнські показники первинної інвалідності за наслідками ЧМТ складають 0,84 та 1,17 на 10 тис. для дорослого та працездатного населення відповідно [2]. Код Т90.5, який використовується для шифрування цього діагнозу, не розкриває виду первинної ЧМТ, яка призвела до розвитку інвалідизуючих наслідків. Таким чином, враховуючи розповсюдженість та досить високі показники інвалідності, аналіз накопиченої інвалідності внаслідок ЧМТ є актуальним.

Мета дослідження – проведення детального аналізу накопиченої інвалідності внаслідок ЧМТ в Херсонській області за даними обласного центру МСЕ.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано 45 експертних справ хворих визнаних інвалідами за шифром МКБ-10 Т 90.5 «Наслідки внутрішньочерепної травми» обласного центру МСЕ Херсонської області, з них визнаних інвалідами вперше – 11 (24,4%) хворих, повторно – 34 (75,6%) хворих. За статевим складом чоловіків – 37 (82,2%), жінок – 8 (17,8%). Середній вік на момент отримання травми склав $32,0 \pm 13,69$ року, на момент опосвідчення в 2013 році – $43,36 \pm 9,13$ року. Розподіл хворих за групами інвалідності: 1 (2,1%) хворого було визнано інвалідом I групи; 4 (8,9%) хворих – інвалідами II групи, з них 1 (25%) хворий безстроково; 40 (88,9%) хворих – інвалідами III групи, з них 4 (8,9%) хворих безстроково. За причиною інвалідності: 28 (62,2%) – загальне захворювання, 5 (11,1%) – при виконанні службових обов'язків у співробітників МВС, 4 (8,9%) – інвалідність з дитинства, 3 (6,7%) – трудове каліцтво (середній відсоток втрати працездатності – $43,33 \pm 4,17$), 3 (6,7%) – при виконанні службових обов'язків у військовослужбовців, 2 (4,4%) – при виконанні обов'язків інтернаціонального боргу. Переважна більшість інвалідів – 26 (57,8%) – представлена особами робочих спеціальностей. В 7 (15,6%) інвалідів ЧМТ була повторною. Експертні справи хворих, що перенесли поєднану або комбіновану ЧМТ, в дослідження не включалися.

Результати та їх обговорення

За даними експертних справ, інвалідність була отримана внаслідок перенесеної ЧМТ легкого ступеню важкості – в 10 (22,2%) випадках, середнього ступеню важкості – в 12 (26,7%) випадках, важкої ЧМТ – в 23 (51,1%) випадках. В тому числі в 7 (15,6%) випадках інвалідність була отримана внаслідок струсу головного мозку, хоча згідно діючих методичних рекомендацій судово-медичної експертизи струс головного мозку розглядається як найлегша ЧМТ, при якій розлади здоров'я продовжуються не більше 21 дня. Розлади, які спостерігаються надалі відносяться до психоневрологічних, та трактуються як «посткомоційний синдром», який є об'єктом розгляду психіатричної МСЕК.

Тривалість посттравматичного періоду на момент первинного отримання групи інвалідності склала $69,24 \pm 85,5$ місяці і лише 20 (44,4%) хворих вийшли на інвалідність в гострому та проміжному періодах ЧМТ, що знову таки є свідченням схильності травматичної

хвороби головного мозку до прогресивного перебігу. У 2 (4,4%) хворих група інвалідності була з плином часу змінена на більш важку, та лише у 3 (6,6%) хворих на більш легку.

Нами було проаналізовано домінуючі синдроми, що окремо або в сукупності послуговували підґрунтям для визначення обмеження життєдіяльності. За частотою це стали: епілептичний синдром – 13 (28,9%), вегетативно-судинний синдром кризового перебігу – 13 (28,9%), лікворно-гіпертензійний синдром кризового або перманентного перебігу – 10 (22,2%), дефект кісток черепа заміщений або незаміщений гетеротрансплантатом – 10 (22,2%), вестибулоатаксічний синдром – 8 (17,8%), центральні парези різного ступеню – 6 (13,3%), когнітивні порушення – 3 (6,7%), синкопальні стани, гіперкінези, порушення ходи (поєднання паркінсонізму та парезу), афазія по 1 (2,2%) кожний. В 3 (6,67%) випадках додатковою основою для визначення інвалідності стала супутня хронічна соматична патологія (серцево-судинна патологія, цукровий діабет, оперована виразкова хвороба), в 1 (2,2%) випадку – соціальні обставини.

В неврологічному статусі, вказаному лікарем-експертом при опосвідченні інвалідів, порушення функції черепно-мозкових нервів є найпоширенішим симптомом: недостатність VII та/або XII пар, без диференціації на периферичний та центральний варіант парезу, відмічено в 33 (73,3%) хворих.

Нейроофтальмологічні наслідки ЧМТ були представлені порушенням окорухової іннервації в 3 (6,7%) інвалідів в вигляді недостатності VI (2 випадки) або III (1 випадок) пар, в 5 (11,1%) за даними рутинного офтальмологічного обстеження виявлена часткова атрофія зорових нервів, в 1 (2,2%) – гетеронімна геміопсія. Взагалі, труднощі, які виникають при експертизі хворих з порушенням функції зору внаслідок ЧМТ, полягають в тому, що початок погіршення зору є часто відстроченим, а інформація, щодо стану зорових функцій до травми, відсутня. Більш точно виявити причину порушення зору (а значить і її зв'язок з ЧМТ) дозволяють додаткові методи обстеження (МРТ, КТ орбіт, УЗД орбіт та ретробульбарного простору, біомікроскопія судин кон'юнктиви, оптична когерентна томографія). В аналізованих випадках вони проведені не були (адже в жодному випадку ця патологія не була причиною визначення групи інвалідності).

У 10 (22,2%) інвалідів за даними ЛОР-обстеження присутня нейросенсорна туговухість різних ступенів важкості, в одному випадку в поєднанні з кондуктивною туговухістю, що трапляється при ураженні внаслідок травми середнього вуха, наприклад при поздовжніх переломах піраміди; також в одному випадку зафіксована аносмія (2,2%).

При обстеженні моторних функцій у 32 (71,1%) інвалідів описана одно- або двостороння пірамідна недостатність та у 9 (20%) зафіксовано парези різних ступенів вираженості та розповсюдженості (від легкого геміпареза до вираженого тетрапареза). Вестибуло-мозочковий синдром був присутній в діагнозі супровідних документів у 27 (60%) інвалідів. При цьому в жодному випадку в результатах ЛОР-обстеження стан вестибулярних функцій не згадувався. У 2 (4,4%) інвалідів спостерігалися гіперкінези, що характерно для постраждалих молодого віку, як варіант регресу геміпарезу, котрий розвився в гострому періоді. Також в одному випадку був відмічений акінетико-ригідний синдром. Дефект кісток черепа заміщений або неза-

міщений гетеротрансплантатом за даними рентген-обстеження спостерігався у 10 (22,2%) інвалідів. Порухення мови в вигляді афазії різного ступеню та псевдобульбарний синдром зафіксовані в 4 (8,9%) випадках кожний.

Епілептичний синдром спостерігався в 13 (28,9%) випадках і у переважної більшості хворих був представлений великими судомними нападами, в окремих випадках спостерігалась комбінація великих судомних нападів з комплексними або простими парціальними, в одному випадку в анамнезі був епістатус. В усіх випадках для об'єктивізації епілептичного синдрому хворим було проведено ЕЕГ з функціональними пробами, і лише у 7 (53,8%) хворих з епісиндромом були виявлені ті чи інші епілептичні феномени. Що стосується визначення частоти нападів, то в експертизі, на відміну від клініки, для визначення ступеню обмеження життєдіяльності враховуються передусім напади задокументовані медичними працівниками. За супровідними документами, в діагнозах вказані напади переважно середньої частоти або нечасті, але в первинних документах (виписних епікризах, виписках з амбулаторних карт) у великої частини хворих відсутні описи нападів, зафіксованих медичними працівниками. З одного боку це є логічним наслідком нечастих нападів, але з іншого в цих випадках лікуючі лікарі, а внаслідок цього і експерти, при визначенні ступеня обмеження життєдіяльності вимушені були спиратись лише на слова хворих, що залишає великий люфт для аргументацій. Крім того, для об'єктивізації впливу посттравматичної епілепсії на життєдіяльність хворих необхідно враховувати інтелектуально-мнестичні та характерологічні зміни. Нажаль, в жодному випадку хворі з цієї категорії не були консультовані психіатром, і лише в 8 (61,5%) випадках психологом МСЕК; нейропсихологічні шкали використовувались в одиничних випадках. Враховуючи те, що в усіх випадках (а це майже третина всіх хворих) виявлення епілептичного синдрому саме він став підґрунтям для встановлення групи інвалідності, проблема його об'єктивізації постає дуже гостро.

Деякі складнощі для медико-соціальної експертизи становлять також ліквородинамічні порушення. За даними експертних справ у 33 (73,3%) інвалідів присутній лікворно-гіпертензійний синдром та у 10 (22,2%) інвалідів він сам або в сукупності з іншими синдромами (найчастіше вестибуло-мозочковим або вегетативно-судинним) послугував основою для визначення обмеження життєдіяльності та встановлення інвалідності, тобто мав значущий для експертизи помірний ступінь вираженості. Лікворно-гіпертензійний синдром лікуючими лікарями був встановлений переважно на підставі скарг на вранішній головний біль, що в 9(20%) випадках супроводжувався нудотою або блювотою, втомлюваність та на підставі наявної мікросимптоматики. Що стосується важливої для експертизи об'єктивізації, в жодному випадку його наявність та ступінь не були підтверджені даними люмбальної пункції, при огляді очного дна офтальмологом не було встановлено наявності набряку диску очного нерва або відсутності пульсації центральної вени сітківки. Характерні для цієї ситуації розширення бокових шлуночків зафіксоване у 6 (18,2%) хворих, перивентрикулярний набряк та облітерація субарахноїдальних щілин кожні по 1 (3%) хворому. Частіше за все, лікарі спиралась на ознаки внутрішньочерепної гіпертензії виявлені при проведенні ЕхоЕГ – 9 (27,3%) хворих з

цим синдромом, що є малодостовірним і недостатнім для визначення наявності та ступеню вираженості лікворно-гіпертензійних порушень. Таким чином, в даному випадку ми маємо схожу ситуацію: в частині випадків у хворих з лікворно-гіпертензійним синдромом визначення ступеню обмеження життєдіяльності, яке призвело до отримання групи інвалідності, спиралось на суб'єктивні данні отримані від хворих (опис головного болю та лікворно-гіпертензійних кризів).

Своєрідною проблемою постала гіпердіагностика церебрального арахноїдиту. Найбільш відомі причини його виникнення це проникаюча травма, оперативні втручання, менінгіти та крововиливи. За даними експертних справ ця патологія була вказана, як наслідок ЧМТ в 26 (57,8%) випадках. За сучасними поглядами, арахноїдит є досить рідкісною проблемою, якщо строго підійти до діагностики [8]. В жодному випадку цей діагноз не було підтверджено лікворологічним дослідженням, яке є по суті одним з вирішальних для цього діагнозу: данні люмбальної пункції не згадувались в епікризах. МРТ було проведено лише 6 (23,1%) пацієнтам з цим діагнозом, в усіх випадках виявлені ознаки помірних внутрішньої або регіональної зовнішньої гідроцефалії, тільки в одному випадку згадувались мілкокістозні зміни субарахноїдального простору та атрофічні зміни кори головного мозку.

Синдром вегетативних порушень був присутній в діагнозах супровідних документів у 27 (60%) хворих. При цьому в 15 (33,3%) випадках він мав кризовий перебіг.

Когнітивні порушення різного ступеню були винесені в діагноз в 23 (51,1%) випадках, в неврологічному статусі узагальнюючі характеристики стану пам'яті, уваги або когнітивних функцій в цілому були присутні в 27 (60%) випадках. В той же час, при обстеженні психологом 33 осіб з використанням нейропсихологічного підходу (шкала MMSE, таблиці Шульте, тест 10 слів Лурія), порушення пам'яті та уваги було виявлено в 32 (96,7%) випадків.

Висновки

1. Аналіз накопиченої інвалідності за шифром Т90.5 виявив значну долю інвалідів (15,6%) з наслідками стусу головного мозку, що не співпадає з уявленням про цю клінічну форму ЧМТ, як про найлегшу, та таку, при якій не спостерігається структурних змін головного мозку.

2. Найбільш частою проблемою медико-соціальної експертизи хворих з наслідками ЧМТ є гіпердіагностика лікуючими лікарями деяких станів та недостатня об'єктивізація наявних неврологічних синдромів. Згідно проведеного дослідження, це стосується насамперед експертної оцінки посттравматичних ліквородинамічних розладів, церебрального арахноїдиту, посттравматичної епілепсії, вестибулярних та когнітивних розладів; їх оцінка повинна проводитися лише після комплексного обстеження. Їх діагностика незалежно від ступеню вираженості повинна включати лікворологічне, нейроофтальмологічне дослідження, магнітно-резонансну або комп'ютерну томографію, клінічне та психофізіологічне дослідження. При направленні лікуючими лікарями на МСЕК хворих з посттравматичною епілепсією для визначення ступеню обмеження життєдіяльності крім об'єктивізації судомного синдрому, необхідне докладне дослідження інтелектуально-мнестичних та особистісних розладів, якому нажаль приділяється недостатньо уваги. Для

більш точного встановлення причин нейроофтальмологічних наслідків та їх зв'язку з ЧМТ доцільним є проведення додаткових методів дослідження (МРТ, КТ орбіт, УЗД орбіт та ретробульбарного простору, біомікроскопія судин кон'юнктиви, оптична когерентна томографія). Актуальним є більш широке впровадження ЛОР-обстеження хворих з наслідками ЧМТ, для об'єктивної оцінки вестибулярних функцій.

3. Рідкість випадків зміни групи інвалідності на більш легку та наявність хворих в яких вона навпаки була змінена на більш важку свідчить про необхідність більш активних реабілітаційних заходів у інвалідів з наслідками ЧМТ, потребує уваги та концентрації зусиль як лікуючих лікарів так і медико-соціальних експертних комісій.

Перспективи подальших досліджень

Аналіз накопиченої інвалідності та ефективності медичної реабілітації у контингенту хворих внаслідок ЧМТ є актуальною проблемою і потребує подальших досліджень.

Література

1. Потапов О. О. Травматична хвороба головного мозку: діагностика, перебіг та прогнозування / О. О. Потапов, О. П. Кмита // Вісник СумДУ. Серія «Медицина». – 2012. – №2. – С. 59-67.
2. Сучасні принципи судово-медичної експертизи при травмах головного мозку / В. Г. Бурчинський,

- Є. Г. Педаченко, Т. Г. Хозолева, А. П. Гук // Методичні рекомендації. – К., 2009. – 17 с.
3. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно-мозговых травм в Украине/ Н. К. Хобзей, Е. Г. Педаченко, В. А. Голик, А. П. Гук, Н. А. Гондуленко// Україна. Здоров'я нації. – 2011. – №3 (19). – С. 30-34.
4. Christensen J. Traumatic brain injury: Risks of epilepsy and implications for medicolegal assessment // Epilepsia, 2012. – №53. – P. 43-47.
5. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury / L. Moretti, I. Cristofori, S. M. Weaver, A. Chau, J. N. Portelli, J. Grafman // Lancet Neurology. – 2012. – № 11. – P. 1103-1112
6. Kiraly M. A. Traumatic Brain Injury and Delayed sequelae: A Review - Traumatic Brain Injury and Mild Traumatic Brain Injury (Concussion) are Precursors to Later-Onset Brain Disorders, Including Early-Onset Dementia / M. A. Kiraly, S. J. Kiraly // The Scientific World Journal. – 2007. – №7. – P. 1768-1776.
7. Neurologic disorders, in-hospital deaths, and years of potential life lost in the USA, 1988-2011 [Електронний ресурс] / B. P. Rosenbaum, M. L. Kelly, V. R. Kshetty, R. J. Weil // Journal of Clinical Neuroscience, 2014. – Режим доступу до статті: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012487>
8. Rahmathulla G. Compressive Cervicothoracic Adhesive Arachnoiditis following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Case Report and Literature Review / G. Rahmathulla, K. Kamian // J Neurol Surg Rep. 2014. – №75(1). – P. 56-61.

ENGLISH VERSION: CONSEQUENCES OF TRAUMATIC BRAIN INJURY AS A CAUSE OF DISABILITY: PROBLEMS OF EXPERTISE

¹ Shkolnyk V. M., ¹Naumenko L. Yu., ¹ Fesenko H. D., ²Golyk V. A., ³Koval M. Ye.

¹State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"

²State Establishment "Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability of Health Ministry of Ukraine"

³Kherson Regional center of medical-social expertise.

Current work is a fragment of the research: "Developing of the criteria for medical and social expertise and rehabilitation potential in patients and disabled with the consequences of musculoskeletal system injuries, combined with somatic pathology" (State registration number – 0112U000541, registration code IH.01.12) that is carried out at the Department of Medical-Social Expertise and Rehabilitation.

Traumatic brain injury is a complex medical and social problem because of its high prevalence, involvement of predominantly working-age population and the diversity of the possible consequences. The publication presents a detailed analysis of the cumulative effects of disability due to traumatic brain injury on the basis of review of the expertcase-histories in the regional center of medical-social expertise of the Kherson region. Expert analysis of the cases with code number T90.5 revealed a significant proportion of disabled persons (15.6%) with the consequences of brain concussion, which conflicts with the concept of this clinical form of traumatic brain injury, being the lightest one, and the one that is not accompanied by any structural changes in the brain. Another problem of medical-social expertise of patients with consequences of traumatic brain injury is the objectification of the available neurological post-traumatic disorders. This is especially true for the expert review of the liquorodynamic posttraumatic disorders, cerebral arachnoiditis, post-traumatic epilepsy, vestibular and cognitive disorders. Evaluation of these syndromes, as the reasons for the determination of disability category should be carried out only after thorough examination. The rare change to a mild disability category (6.6%) has been shown, as well as the cases of switching to a more severe disability category (4.4%) have been identified. This is the evidence for the need of more active rehabilitation measures of persons with disabilities due to the consequences of traumatic brain injury.

Keywords: long-term effects of traumatic brain injury, disability, medical-social expertise.

Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is a complex and, unfortunately, very common medical and social problem. Prevalence of TBI, especially of such forms as the brain contusion and concussion, has been aptly called "epidemic". Thus, according to WHO reports, the incidence of TBI is 1,8-5,4 cases per 100 000 population per year and increases annually by 2,0%. In Ukraine about 100-200 thousands of people sustain TBI each year, including

11,5-13,5 thousands of children aged under 15 years; these numbers, unfortunately, also have a strong tendency to increase. The situation becomes even more complicated, because of the young and middle age of the injured persons who comprise the most socially active and hard-working category of the population [3, 6].

According to the foreign authors, craniocerebral injury, among the overall neurological disorders, is the cause of 12,1% of hospitalizations and of 22,4% of

deaths [7]. Even mild TBI is responsible for the reduction of brain reserve and "resistance" to various pathologies with the delayed onset [5]. A separate problem among patients with consequences of TBI is the post-traumatic epilepsy, with the incidence ranging from 2,1% to 16,7%, depending on the severity of the injury and the duration of observation [4].

In 50% of patients with TBI, the progression of existing consequences or the onset of new syndromes is observed [1]. The course of traumatic disease of the brain largely depends on the effectiveness of rehabilitation programs, which are carried out for certain consequences of TBI.

Medical-social expertise of patients after TBI is based on a comprehensive examination with determination of the extent of loss of health, degree of disability caused by persistent dysfunction of the body. Disability is characterized by the following categories: ability to move, to self-service, the learning ability, the ability to work, ability to communicate, ability for orientation, the ability to control one's behavior. The criteria for establishing the degree of disability is the loss of health, causing the mild to severe restriction in one or more categories listed above.

Thus the main objective of the "medical" part of the medical-social expertise is to determine the fact of sustained disturbance of any body function firstly, and secondly, the degree of deviation from the norm; founding the basis for the establishment of the degree of disability and the corresponding disability group or ascertainment of the disability percent.

Average indices of primary disability due to TBI make from 0,84 and 1,17 per 10000 for adult and working population in Ukraine respectively [2]. T90.5 code, which is commonly used to encrypt this diagnosis, does not reveal the type of primary head injury that led to the development of disabling consequences. Thus, taking into account the prevalence and very high rates of disability, the analysis of accumulated disability due to head trauma is important.

Aim: to perform a detailed analysis of accumulated disability due to head trauma in the Kherson region according to the data of the Regional Center of Medical-Social Expertise.

Materials and methods.

45 case histories of patients, recognized as disabled by the medical expert committee at the Kherson regional center under the ICD-10 code T 90.5 "Consequences of intracranial injury" has been analyzed, including 11 (24,4%) patients with the first time acknowledgment of the disability group, and 34 (75,6%) patients with redefined group of disability. Gender composition: 37 (82,2%) male and 8 (17,8%) female persons. The average age at the time of injury was 32,0±13,69 years, at the time of examination at the medical expert committee in 2013 – 43,36±9,13 years.

Distribution of patients by disability group: 1 (2,1%) patient with the group I; 4 (8,9%) patients with group II, 1 (25,0%) of which with permanent II group; 40 (88,9%) patients with group III, 4 (8,9%) of which with permanent III group.

Distribution of the patients by the cause of disability: 28 (62,2%) - a systemic disease, 5 (11,1%) – an injury while serving on duty at Ministry of Home Affairs, 4 (8,9%) – handicapped from birth, 3 (6,7%) - employment injury (average percentage of disability - 43,33±4,17), 3 (6,7%) - on duty at the army forces, 2 (4,4%) - on the per-

formance of international military duty. The vast majority of disabled – 26 (57,8%) persons – are represented by the people of the blue-collar job. In 7 (15,6%) of the cases the craniocerebral injury was recurrent. Expert cases of patients who underwent complex or combined TBI has been excluded from the study.

Results and discussion.

According to the expert cases, disability was ascertained from a previous mild stage TBI – in 10 (22,2%) cases, the moderate stage – in 12 (26,7%) cases, and in 23 (51,1%) cases of severe head trauma. In 7 (15,6%) cases patients had a disability caused by concussion, although, according to the current methodological recommendations of forensic medical examination, concussion is considered be the most volatile TBI at which health problems last up to 21 days.

Disorders that occur further in the course of the disease refer to neuropsychiatric conditions, and are interpreted as "post commotional syndrome", which is examined by psychiatric medical-social expert committee. The duration of post-traumatic period at the time of initial ascertainment of disability was 69,2±85,5 months and only 20 (44,4%) patients had the disability group assigned in acute and intermediate period of TBI, which indicates the progressive course of traumatic brain disease. In 2 (4,4%) patients group of disability was revised over time to more severe, and only in 3 (6,6%) patients the disability group was changed to less severe.

We have analyzed the predominant syndromes that separately or in combination served as the basis for determining the disability. The frequency of these are: epileptic syndrome – 13 (28,9%), vegetative-vascular syndrome with frequent crises – 13 (28,9%), CSF-hypertensive syndrome with crises or permanent course – 10 (22,2%), bone defects of the skull, replaced or not replaced by heterogeneous transplant – 10 (22,2%), vestibular-ataxic syndrome – 8 (17,8%), various degree of central paresis – 6 (13,3%), cognitive impairment – 3 (6,7%), syncope, hyperkinesia, gait disorders (a combination of parkinsonism and paresis), aphasia – 1 (2,2%) for each. In 3 (6,7%) cases additional concomitant chronic somatic pathology (cardiovascular disease, diabetes mellitus, surgery due to duodenal or stomach ulcer) formed the basis for the disability ascertainment, as well as in 1 (2,2%) case – due to social circumstances.

In neurological status indicated by expert neurologist on examination of disabled, cranial nerve dysfunction is the most common symptom: VII pair and/or XII pair of cerebral nerves deficiency without differentiation into peripheral and central paresis, registered in 33 (73,3%) patients.

Neuroophthalmological consequences of TBI were presented as oculomotor innervation abnormalities in 3 (6,7%) persons with disturbances of the VI (2 cases) or III (1 case) cerebral nerves, and in 5 (11,1%) patients routine ophthalmologic examination revealed partial atrophy of the optic nerves, 1 (2,2%) – heteronymous hemianopsia. In general, the difficulties that arise during the examination of patients with ophthalmological problems resulting from TBI, is that the beginning of deterioration is often delayed, and there might be no information about the state of visual function before the injury.

Additional methods of examination (MRI, CT of the orbits, orbital ultrasound and retrobulbar space ultrasound, biomicroscopy of vessels of the conjunctiva, and optical coherence tomography) allow to identify the cause

of blurred vision (and therefore its connection with TBI) more precisely. In the analyzed cases, they have not been performed (because in any case the condition was not the cause for the establishing of disability). Sensorineural hearing loss of varying severity according to ENT examination was established in 10 (22,2%) disabled, including one case in combination with conductive hearing loss, that occurs due to injury of the middle ear, such as longitudinal fractures of the pyramid; and anosmia was recorded in one (2,2%) case. On examination of motor functions in 32 (71,1%) of the disabled one or two-sided pyramidal insufficiency was described and in 9 (20,0%) patients paresis of various degrees of severity and prevalence (from mild hemiparesis to severe tetra paresis) was recorded. In the supporting documents vestibular-cerebellar syndrome was designated in the diagnosis in 27 (60,0%) patients with disabilities.

At the same time, the status of the vestibular apparatus was not mentioned in the results of ENT examination. In 2 (4,4%) patients, predominantly in young adults, hyperkinesis as one of the types of hemiparesis regression (which developed in the acute period) was observed. Also, in one case akinetic-rigid syndrome was observed. Graft substituted or nonsubstituted skull defects according to X-ray examination was observed in 10 (22,2%) persons with disabilities. Varying degrees of aphasia and pseudobulbar syndrome had been recorded in 4 (8,9%) cases each.

Epileptic syndrome was documented in 13 (28,9%) cases and in the majority of patients was represented by grand mal, in several cases a combination of grand mal with complex or petit mal was observed, in one case status epilepticus was recorded. Electroencephalography with functional tests has been performed in all cases for epileptic syndrome objectification and only 7 (53,8%) patients demonstrated certain epileptic phenomena.

As for determining the frequency of attacks, the expertise committee, as opposed to the clinic, determines the degree of disability by the amount of attacks documented by medical personnel. In supporting documents the attacks listed in diagnoses were predominantly of medium frequency or infrequent, but the primary documents (discharge summaries, data from outpatient case-histories), in a large proportion, had had no attacks recorded by medical personnel. On the one hand it is a logical consequence of infrequent attacks, but on the other hand in these cases, the attending physician, and the experts had to rely on patients' words in determining the disability degree, which leaves a big gap for aggravation.

In addition, for objectification of the impact of post-traumatic epilepsy on the vital activity of patients, intellectual, memory and characteristic changes should be considered. Unfortunately, none of the patients in this category were consulted by psychiatrist, and only 8 (61,5%) patients were sent to psychologist; neuropsychological scales have been used in few cases. Epileptic syndrome was detected almost in a third of all patients and became the basis for the establishment of disability, emphasizing the serious problem of objectification of the syndrome.

Liquorodynamic disturbances also cause some difficulties for medical and social expertise. According to the expert cases in 33 (73,3%) patients CSF-hypertensive syndrome was detected. CSF-hypertensive syndrome of moderate severity alone or combined with other syndromes (vestibular-cerebellar or autonomic-vascular) served as a basis for determining disability in 10 (22,2%)

patients. CSF-hypertensive syndrome was established by attending physician mainly on the basis of complaints of morning headache accompanied by nausea or vomiting, fatigue and based on available micro symptoms in 9 (20,0%) cases. Although in any case history, the presence and extent of CSF-hypertensive syndrome were not confirmed by lumbar puncture, presence of the optic nerve disc edema or absence of pulsation of the central retinal vein during the ocular fundus examination has not been established by ophthalmologist. Enlargement of lateral ventricles was observed in 6 (18,2%) patients, periventricular edema and obliteration of the subarachnoid gaps in 1 (3,0%) patient. Most often, doctors relied on signs of intracranial hypertension detected during echoencephalography in 9 (27,3%) patients with CSF-hypertensive syndrome, which is not reliable and insufficient to determine the presence and degree of CSF-hypertensive disorder.

Thus, we have a similar situation: the determination of disability group in some patients with CSF-hypertensive syndrome was based on subjective data, obtained from patients (description of headache and CSF-hypertensive crises).

A peculiar problem is the overdiagnosing of cerebral arachnoiditis. The most remarkable causes of arachnoiditis are penetrating trauma, surgery, meningitis and hemorrhages. According to the expert of cases the condition was listed as a result of TBI in 26 (57,8%) patients. According to present-day opinion, with the strict approach to diagnosis, arachnoiditis is a pretty rare problem [8]. None of the patients had the diagnosis confirmed by spinal puncture, which is in fact one of the most decisive for the diagnosis, data about the investigation is not mentioned in the discharge summaries. MRI was performed only in 6 (23,1%) patients with this diagnosis, showing the signs of moderate internal or local external hydrocephalus in all cases, and only in one case small cystic changes of subarachnoid space and atrophy of the cerebral cortex was mentioned.

In supporting documents the syndrome of autonomic disorders was present in the diagnoses of 27 (60,0%) patients. In the 15 (33,3%) cases, it was the course with frequent crises.

Cognitive disorders of varying degrees were indicated in the diagnosis in 23 (51,1%) patients; general characteristics of memory, attention and cognitive function in neurological status were present in 27 (60,0%) cases. However, after the examination of 33 patients by psychologist using neuropsychological approach (MMSE scale, Schulte tables, and Luria 10 words test), impaired memory and attention were found in 32 (96,7%) cases.

Conclusions

1. Analysis of accumulated disability coded as T90.5 revealed significant portion of disabled (15,6%) with the consequences of concussion, which does not coincide with the concept of this clinical form of mild TBI without any structural changes in the brain.

2. The most common problem of medical-social assessment of patients with the consequences of TBI is overdiagnosis of several conditions and lack of objectification of existing neurological syndromes by attending physician. According to our study, expert evaluation of liquorodynamic posttraumatic disorders, cerebral arachnoiditis, post-traumatic epilepsy, vestibular and cognitive disorders should be performed only after a comprehensive examination. The evaluation, regardless of the se-

verity, should include liquor testing, neuroophthalmological investigation, MRI or CT scan, clinical and psychophysiological study. It is necessary for the physician to perform the objectification of seizures, as well as a detailed study of intellectual, mental and personality disorders, which are unfortunately neglected, in patients with post-traumatic epilepsy before the referral to Medical-Social Expert Committee to determine the degree of disability. Additional methods of examination (MRI, CT of the orbits, orbital ultrasound and retrobulbar space ultrasound, biomicroscopy of vessels of the conjunctiva, and optical coherence tomography) should be used to establish more precise reasons for neuroophthalmologic consequences and their relationship with TBI. The widespread implementation of ENT examination of patients with consequences of TBI for objective evaluation of vestibular function is relevant nowadays.

3. The occasional cases of disability change to mild group and presence of patients with downgrading group urges the need for more active rehabilitation measures in disabled with consequences of TBI, and requires attention and concentration of efforts by primary care physicians and Medical-Social Expert Commissions.

Future prospective.

Analysis of accumulated disability and rehabilitation efficiency in the group of patients after TBI is an urgent problem and requires further investigations.

References

1. Potapov O. O. Traumatic brain disease: diagnostics, course and prognosing / O. O. Potapov, O. P. Kmyta //
2. Visnyk SumDU. Series «Medicine». – 2012. – N 2. – P. 59-67.
3. Modern principles of forensics in brain concussion / V. G. Burchynskyy, Ye. G. Pedachenko, T. G. Khozoleva, A. P. Guk // Guidelines. – K., 2009. – 17 p.
4. Epidemiology of disability due to traumatic brain injury in Ukraine / N. K. Khobzey, Ye. G. Pedachenko, V. A. Golyk, A. P. Guk, N. A. Gondulenko // Ukraine. Health of the Nation. – 2011. – N 3 (19). – P. 30-34.
5. Christensen J. Traumatic brain injury: Risks of epilepsy and implications for medicolegal assessment // Epilepsia, 2012. – N 53. – P. 43-47.
6. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury / L. Moretti, I. Cristofori, S. M. Weaver, A. Chau, J. N. Portelli, J. Grafman // Lancet Neurology. – 2012. – N 11. – P. 1103-1112.
7. Kiraly M. A. Traumatic Brain Injury and Delayed sequelae: A Review – Traumatic Brain Injury and Mild Traumatic Brain Injury (Concussion) are Precursors to Later-Onset Brain Disorders, Including Early-Onset Dementia / M. A. Kiraly, S. J. Kiraly // The Scientific World Journal. – 2007. – N 7. – P. 1768-1776.
8. Neurologic disorders, in-hospital deaths, and years of potential life lost in the USA, 1988-2011 [Electronic resource] / B. P. Rosenbaum, M. L. Kelly, V. R. Kshetty, R. J. Weil // Journal of Clinical Neuroscience, 2014. – Access to the article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012487>
9. Rahmathulla G. Compressive Cervicothoracic Adhesive Arachnoiditis following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Case Report and Literature Review / G. Rahmathulla, K. Kamian // J NeurolSurgRep. 2014. – N 75 (1). – P. 56-61.

Матеріал надійшов до редакції 16.12.2014

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Хурані І.Ф., Ткачук Т.В.
УДК: 616.35-006.6-07

ФАКТОРИ РИЗИКУ І ПИТАННЯ СКРИНІНГУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Хурані І.Ф., Ткачук Т.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Огляд вітчизняної та зарубіжної літератури присвячений вивченню ролі факторів ризику розвитку мультифакторіального захворювання – колоректального раку. Розглянуто модифікуючі (типи дієт, гіподинамія, ожиріння, тютюнопаління та зловживання алкоголем), немодифікуючі (вік, запальні захворювання кишечника, обтяжений сімейний анамнез, успадковані синдроми, расові та етнічні чинники) і фактори з недоведеним або суперечливим ступенем впливу на патологічні процеси (робота в нічну зміну). Проведено аналіз характеру взаємодії генетичних факторів з іншими факторами ризику розвитку колоректального раку.

Ключові слова: колоректальний рак, фактори ризику, скринінг.

Вступ.

Колоректальний рак (КРР) в багатьох країнах світу займає лідируючі позиції в загальній структурі захворюваності злویкісними новоутвореннями і є другим за причиною смерті в країнах Європейського Союзу. Щорічно в світі реєструється більше 1 мільйону нових випадків КРР і майже половина цих хворих гине від прогресування захворювання [3, 4, 5].

В Україні за останні роки відзначений інтенсивний ріст захворюваності КРР. Аналіз захворюваності злویкісними процесами в 2013 році показав, що захворюваність на рак ободової і прямої кишки склала 24,3 ‰ і 21,0 ‰ відповідно [6].

Основна частина.

Етіологія КРР вивчена недостатньо, хоча за останні роки виявлено багато важливих даних стосовно цієї проблеми. Незважаючи на те, що відомі деякі генетично обумовлені синдроми зі схильністю до розвитку цього захворювання, основне значення в його патогенезі належить факторам зовнішнього середовища та ін. [7]. Точні причини розвитку КРР на сьогоднішній день залишаються не відомими, проте існує ряд факторів ризику, що сприяють розвитку даного захворювання [9].

КРР - мультифакторіальне захворювання, у патогенезі якого має значення цілий ряд факторів ризику. На сьогоднішній день відомо, що ризик розвитку КРР в європейській популяції становить 4-5% [10]. В даний час відомі наступні основні фактори ризику захворювання КРР: вік пацієнтів, особливості харчування, генетичні синдроми, запальні і доброякісні пухлинні захворювання товстої кишки [7].

Незважаючи на те, що основна частина КРР відноситься до спорадичних форм, частка хворих з обтяженим онкологічним анамнезом становить 20-30% випадків. Завдяки сучасним науковим дослідженням в галузі молекулярної генетики виявлено ключові гени багатьох злویкісних пухлин, у тому

числі і КРР. Однак, асоціація мутацій різних генів з ризиком розвитку КРР в окремих популяціях різна. Враховуючи те, що КРР відноситься до захворювань, мультифакторіальної природи, асоціативність індивідуальних генотипів з ризиком захворіти багато в чому визначається етнічною приналежністю, типом харчування, віком, способом життя та ін. [13].

Деякі автори вважають, що всі фактори ризику розвитку КРР можна умовно поділити на 3 групи: модифікуючі (на які людина або може вплинути), немодифікуючі та фактори з недоведеним або суперечливим ступенем впливу на патологічні процеси.

До немодифікуючих факторів ризику розвитку колоректального раку відносять: вік, запальні захворювання кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона), обтяжений сімейний анамнез (наявність в роду випадків колоректального раку або аденоматозних поліпів), успадковані синдроми (синдром Турко, синдром Пейтца - Егерса, асоційований з геном MUTYH поліпоз), расові та етнічні чинники, цукровий діабет II типу та ін. [3].

Фактори ризику пов'язані зі способом життя (модифікуючі): певні типи дієт, гіподинамія, ожиріння, тютюнопаління та зловживання алкоголем.

До суперечливих факторів відноситься, наприклад, робота в нічну зміну. Як показали результати одного дослідження, робота в подібному режимі хоча б 3 рази на місяць протягом 15 років може підвищити ризик розвитку КРР раку у жінок. Вчені пов'язують це зі зміною рівня в організмі мелатоніну [12].

Соціальні фактори:

Літній вік. Як правило, КРР страждають пацієнти віком старше 50 років, і ймовірність розвитку цього захворювання зростає з кожним роком. Тим не менш, КРР також зустрічається і в більш молодому віці.

Стать. У більшості країн світу чоловіки мають більш високий ризик захворіти КРР, ніж жінки.

Расова та етнічна приналежність. КРР характеризується колосальними географічними та етнічними коливаннями зустрічаємості [1]. Епідеміологічними

дослідженнями доведено, що вихідці з азіатських та африканських країн з низькою захворюваністю КРР при еміграції в країни Європи і США хворіють цим захворюванням з частотою, характерною для нового місця проживання [7]. Також, євреї проживаючи на території східної Європи (Ашкіназі) мають найбільш високий ризик розвитку КРР у світі.

Фактори способу життя:

Особливості харчування. Дієта, збагачена червоним м'ясом (яловичиною, бараниною, печінкою), хот-догами та ковбасними виробами, може сприяти розвитку КРР. І, навпаки, дієта з переважанням овочів, фруктів та злакових продуктів, регулярне вживання вітамінів А, В6, С, Е, D і фолієвої кислоти сприяє зниженню цього ризику. Передбачається, що це може бути обумовлено виробленням ендogenous інсуліну, який є потужним мітогеном [17]. У цьому аспекті прийнято вважати, що найбільш істотним фактором ризику є високий вміст в калі жовчних кислот, які представляють собою потужний ендogenous канцероген. Контакт ендogenous і екзогенних канцерогенів з епітелієм призводить до пошкодження слизової оболонки товстого кишечника, в результаті чого розвивається вторинна запальна реакція. Як наслідок, активуються процеси інгібування апоптозу з послідоючою активацією проліферації, гіпертрофії і склерозу стірки кишки. На сьогоднішній день встановлено, що часте вживання жирних, смажених і копчених страв сприяє підвищенню ризику розвитку КРР. Деякі автори пов'язують це з утворенням нітрозамінів і акроліну, що утворюються внаслідок приготування м'ясних продуктів при високих температурах [11].

Тютюнопаління. Тютюновий дим містить більше 4000 хімічних сполук, серед яких більшість відноситься до найсильніших канцерогенів. Встановлено, що тютюнопаління підвищує ризик розвитку КРР. За даними деяких авторів, існує зв'язок між палінням цигарок та смертністю від КРР [16].

Вживання алкоголю. Багато авторів дійшли висновку, що існує тісний і, здебільшого, маловідомий зв'язок між прийомом великих доз алкоголю і ризиком розвитку КРР. Канадські дослідники показали, що розвиток КРР залежить від кількості вжитого пива. Важливо відзначити, що сам по собі етиловий спирт не являється канцерогеном. Канцерогенними властивостями володіє його метаболіт - ацетальдегід [8].

Відсутність фізичної активності та ожиріння. Механізми зниження ризику розвитку КРР при фізичній активності до кінця не вивчені. Проте вважається, що люди з малорухомим способом життя мають підвищений ризик розвитку цього захворювання.

Хронічні запальні захворювання товстого кишечника:

На сьогоднішній день доведено, що наявність хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту в анамнезі підвищує ризик розвитку КРР. Відомо, що ці патологічні процеси мають періоди загострення. Цикли запального ушкодження і загоснення призводять до збільшення швидкості проліферації епітелію з подальшою більш вираженою сприйнятливостю до дії канцерогенів [18].

Генетичні чинники:

Основна частка КРР відноситься до спорадичних форм. За даними літератури, спадкова схильність у хворих з обтяженим онкологічним анамнезом займає близько 30%. Важливо відзначити, що генетичні поліморфізми можуть змінити структуру і функцію білків,

що істотно впливає на більшість біохімічних процесів в організмі. Однак доведено, що в різних популяціях виявлені конкретні асоціації КРР з поліморфізмом певних генів [2, 14].

Канцерогенез КРР є результатом впливу на організм людини ендogenous та екзогенних факторів. Переважна більшість ракових антигенів регулює фізіологічні процеси розвитку і функціонування клітин. Ракові онкогени діляться на гени-супресори, протоонкогени [15].

Процес розвитку КРР відбувається протягом декількох років і характеризується послідовним накопиченням мутацій різних генів. Однак, переважна більшість випадків КРР відноситься до спорадичних форм і не має виявленої спадкової природи. Саме тому, виявлення таких форм викликає великий науково-практичний інтерес.

Таким чином, КРР належить до захворювань, щодо яких, на наш погляд, можна провести профілактичні заходи. Первинна профілактика має бути спрямована на виявлення мутацій, які визначають високий ризик розвитку КРР. Вторинну профілактику слід направити на розробку програм, реалізація яких може бути забезпечена шляхом скринінгу родичів пацієнтів, виявленням сімей з обтяженим спадковим онкологічним анамнезом, медико-генетичне консультування, активну диспансеризацію. Ми вважаємо, що це єдиний шлях для організації та функціонування системи генетичної профілактики КРР.

Література

1. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2005. – Т.60, №2. – С.65-70.
2. Молекулярно-генетические аспекты наследственного неопластического рака толстой кишки / А.В. Корнилов, И.В. Правосудов, А.В. Гуляев и др. // Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран центральной и восточной Европы. – Одесса. – 2011. – С. 135-136.
3. Наврузов С.Н. Методология скрининга колоректальных полипов / С.Н. Наврузов, Д.А. Сапаев // Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран центральной и восточной Европы. – Одесса. – 2011. – С. 168-169.
4. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год (статистические материалы) / К.Ш. Нургазиев, Г.Д. Сейказина, Д.М. Байпеисов и др. – Алматы, 2013. – 104 с.
5. Хурані І.Ф. Фактори ризику розвитку колоректального раку / І.Ф. Хурані, Т.В. Ткачук // Тези міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього». – Дніпропетровськ. – 2014. – С. 114-118.
6. Щепотін І.Б. Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2014. – №15. – 124 с.
7. Євтушенко О.І. Онкологічна проктологія. Навчальний посібник / О.І. Євтушенко. – Київ.: Вістка, 2012. – 392 с.
8. Alcohol, one-carbon nutrient intake, and risk of colorectal cancer according to tumor methylation level of IGF2 differentially methylated region / R. Nishihara, M. Wang, Z. Qian et al. // Am J Clin Nutr. – 2014. – № 6. – С. 1479-1488.
9. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival / A. Phipps, P. Limburg, J. Baron et al. // Gastroenterology. – 2015. – № 148 (1). – С. 77-87.
10. Baena R. Diet and colorectal cancer / R. Baena, P. Salinas // Maturitas. – 2015. – № 80 (3). – С. 258-264.
11. Berjia F. Burden of diseases estimates associated to different red meat cooking practices / F. Berjia, M. Poulsen, M. Nauta // Food Chem Toxicol. – 2014. – № 66. – С. 237-244.

12. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study / K. Aleksandrova, T. Pischon, M. Jenab et al. // BMC Med. – 2014. – № 12 (1). – C. 168.
13. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis / F. Zoratto, L. Rossi, M. Verrico et al. // Tumour Biol. – 2014. – № 35 (7). – C. 6195-6206.
14. Gao X. Genetic variation of ErbB4 confers risk of colorectal cancer in a Chinese Han population / X. Gao, S. Zhang, Z. Zhu // Cancer Biomark. – 2014. – № 14 (6). – C. 435-439.
15. Sameer A. Colorectal cancer: molecular mutations and polymorphisms / A. Sameer // Front Oncol. – 2013. – № 3. – C. 114.
16. Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum / J. Figueiredo, S. Crockett, D. Snover et al. // Cancer Causes Control. – 2014. – № 3. – C. 377-368.
17. The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: case control study in Minia, Egypt / E. Mahfouz, R. Sadek, W. Abdel-Latif et al. // Cent Eur J Public Health. – 2014. – № 4. – C. 215-222.
18. Wardle R. Patient knowledge in inflammatory bowel disease: the Crohn's and Colitis Knowledge Score / R. Wardle, J. Mayberry // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2014. – № 1. – C. 1-5.

ENGLISH VERSION: RISK FACTORS AND PROBLEMS OF COLORECTAL CANCER SCREENING

Hourani I.F., Tkachuk T.V.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The study of domestic and foreign literature is dedicated to the study of the role of risk factors for the multifactorial disease - colorectal cancer. Modifiable factors (types of diets, hypodynamia, obesity, smoking and alcohol abuse), non-modifiable factors (age, inflammatory bowel diseases, bad family history, inherited syndromes, racial and ethnic factors) and factors with unproven or controversial degree of influence on pathological processes (night shift work) were considered. The analysis of the nature of genetic factors interaction with other colorectal cancer risk factors was carried out.

Key words: colorectal cancer, risk factors, screening.

Introduction.

Colorectal cancer (CRC) in many countries is the total malignant neoplasms incidence leader and is the second cause of death in the countries of the European Union. Every year in the world, there are recorded more than 1 million new cases of CRC and almost half of these patients die from disease progression [Nurhaziev, Hourani].

In Ukraine in recent years, the intense incidence of CRC is observed. Analysis of the malignant processes incidence in 2013 showed that the incidence of the colon and rectum cancer was 24.3% and 21.0% respectively [Schepotin].

The main part

The etiology of CRC is insufficiently studied, although in recent years, a lot of important data on this issue were gathered. Although there are known some of genetically determined syndromes with susceptibility to the disease progression, its primary importance in the pathogenesis belongs to environmental factors, etc. [Yevtushenko]. The exact causes of CRC are unknown to the date, but there is a number of risk factors that contribute to the progression of the disease [Phipps].

CRC is a multifactorial disease, in its pathogenesis many of important risk factors are important. Today we know that the risk of CRC in the European population is 4-5% [Baena]. Currently, the following main risk factors for CRC disease are the following: patient age, dietary habits, genetic syndromes, inflammatory diseases and benign colon tumors [Yevtushenko].

Despite the fact that most of the CRC cases belong to sporadic forms, the proportion of patients with complicated cancer history is 20-30% of all cases. Due to modern scientific researches in molecular genetics the key genes of many cancers, including CRC, were identified. However, the associations of different gene mutations with the risk of CRC in some populations are

different. Taking into consideration that the CRC is referred to as a disease of multifactorial nature, the associativity of individual genotypes with the risk of falling ill is largely determined by ethnicity, type of diet, age, lifestyle, etc. [Zoratto].

Some authors consider that all risk factors for CRC can be divided into 3 groups: modifiable (which a person can affect) non-modifiable and factors of unproven or controversial degree of influence on pathological processes.

Nonmodifying risk factors for CRC include: age, inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease), bad family history (presence of colorectal cancer or adenomatous polyps in the lineage) inherited syndromes (Turco syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, MUTYH gene associated polyposis), racial and ethnic factors, type II diabetes and others[....]. Risk factors related to lifestyle (modifiable) are: certain types of diets, lack of exercise, obesity, smoking and alcohol abuse.

Conflicting factors include, for example, work in night shifts. As the results of one research showed, work in such mode at least 3 times a month for 15 years may increase the risk of CRC in women. Scientists attribute this to the change of melatonin level in the body [Aleksandrova].

Social factors:

Old age. Typically, patients suffer from CRC over the age of 50 years, and the likelihood of progression of the disease increases every year. However, the CRC also occurs in a younger age.

Gender. In most countries men have a higher risk of CRC than women.

Race and ethnicity. CRC is characterized by enormous geographical and ethnic occurrence fluctuations [Imyanitov]. Epidemiological studies showed, that immigrants from Asian and African countries with a low incidence of CRC after emigration in Europe and the United States suffer from this disease with a frequency,

characteristic of the new residence [Yevtushenko]. Also, Jews, living in Eastern Europe (Ashkinazi), have the highest risk of developing CRC in the world.

Lifestyle factors:

Eating habits. A diet, rich in red meat (beef, lamb, liver), hot dogs and sausages, can contribute to the development of CRC. Conversely, a diet with predominating of vegetables, fruit and cereal products, regular consumption of vitamins A, B6, C, E, D and folic acid helps to reduce this risk. It is assumed that this may be due to endogenous insulin, which is a strong mitogen [Mahfouz]. In this aspect, it is assumed, that the most significant risk factor is the high contents in the faeces of bile acids, which are the powerful endogenous carcinogen. Contact of endogenous and exogenous carcinogens with epithelium causes damage of the large intestine mucosa, resulting in the secondary inflammatory reaction progression. Consequently, apoptosis inhibition processes with subsequent activation of proliferation, hypertrophy and stroma intestine sclerosis are activated. It is found that frequent consumption of fatty, fried and smoked foods contributes to the risk of CRC progression. Some authors attribute this to the formation of nitrosamines and acrolein, which are formed as a result of cooking meat products at high temperatures [Berjia].

Smoking. Tobacco smoke contains over 4,000 chemical compounds, most of which belong to the strongest carcinogens. It was established that smoking increases the risk of CRC. According to some authors, there is a connection between smoking cigarettes and mortality from CRC [Figueiredo].

Alcohol consumption. Many authors have concluded that there is a close and mostly little-known connection between high doses of alcohol and the risk of CRC. Canadian researchers showed that the development of CRC depends on the amount of beer to take. It is important, that ethanol by itself is not a carcinogen. Carcinogenic properties are possessed by its metabolite - acetaldehyde [Nishihara].

Physical inactivity and obesity. Mechanisms to reduce the risk of CRC in physical activity are not fully understood. However, it is believed that people with sedentary lifestyle are at increased risk of the disease progression.

Chronic inflammatory disease of the colon:

As for today, it is proved that the presence of Crohn's disease and ulcerative colitis in anamnesis increases the risk of CRC. It is known that these pathological processes have periods of exacerbation. Cycles of the inflammatory damage and healing lead to the increasing of the epithelial proliferation rate, followed by a more expressed susceptibility to the carcinogens activity [Wardle].

Genetic factors:

The most of the CRC cases are sporadic forms. According to the literature, genetic predisposition to cancer in patients with complicated history is about 30%. It is important, that genetic polymorphisms can alter the structure and functioning of proteins, and that significantly affects the majority of biochemical processes in the body. However, it was proved, that in different populations the specific CRC associations with polymorphism of certain genes were identified [Gao, Kornilov].

Carcinogenesis of CRC is the result of the influence of endogenous and exogenous factors on the human body. The vast majority of cancer antigens regulates

physiological processes of cells development and functioning. Cancer oncogenes are divided into suppressor genes, protooncogenes [Sameer].

The CRC progresses for several years and is characterized by sequential accumulation of different gene mutations. However, most cases of CRC belong to sporadic forms and do not have the easily identified hereditary nature. Therefore, the study of these forms is of great scientific and practical interest.

Thus, CRC belongs to diseases for which, in our opinion, preventive measures can be carried out. Primary prevention should be aimed at identifying mutations that define high risk of CRC progression. Secondary prevention should be directed to the development of programs, which implementation can be achieved by screening of patient relatives, identifying families with hereditary cancer burdened history, medical and genetic counseling, active clinical examination. We believe that this is the only way for the organization and operating of genetic CRC prevention system.

References

1. Imyaninov E.N. Kliniko-molekulyarnye aspekty kolorektal'nogo raka: etiopatogenez, profilaktika, individualizatsiya lecheniya / E.N. Imyaninov // Prakticheskaya onkologiya. – 2005. – T.60, №2. – S.65-70.
2. Molekulyarno-geneticheskie aspekty nasledstvennogo neopolipoznogo raka tolstoy kishki / A.V. Kornilov, I.V. Pravosudov, A.V. Gulyaev i dr. // Materialy II s'ezda koloproktologov stran SNG, III s'ezda koloproktologov Ukrainy s uchastiem stran zentral'noy i vostochnoy Evropy. – Odessa. – 2011. – S. 135-136.
3. Navruzov S.N. Metodologiya skringinga kolorektal'nykh polipov / S.N. Navruzov, D.A. Sapaev // Materialy II s'ezda koloproktologov stran SNG, III s'ezda koloproktologov Ukrainy s uchastiem stran zentral'noy i vostochnoy Evropy. – Odessa. – 2011. – S. 168-169.
4. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazachstan za 2012 god (statisticheskie materialy) / K.Sh. Nurgaziev, G.D. Seykazina, D.M. Baypeisov i dr. – Almaty, 2013. – 104 s.
5. Churani I.F. Faktori riziku rozvitku kolorektal'nogo raku / I.F. Churani, T.V. Tkachuk // Tezi mizhnarodnoy naukovo-praktichnoy konferentsii «Medichni ta farmazevtichni nauki: analiz suchasnosti ta prognoz maybutn'ogo». – Dnipropetrovsk. – 2014. – S. 114-118.
6. Schepotin I.B. Byuleten' nazional'nogo kanzer-reestru Ukraini. – K., 2014. – №15. – 124 s.
7. Yevtushenko O.I. Onkologichna proktologiya. Navchal'niy posibnik / O.I. Yevtushenko. – Kiiv.: Vistka, 2012. – 392 s.
8. Alcohol, one-carbon nutrient intake, and risk of colorectal cancer according to tumor methylation level of IGF2 differentially methylated region / R. Nishihara, M. Wang, Z. Qian et al. // Am J Clin Nutr. – 2014. – № 6. – C. 1479-1488.
9. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival / A. Phipps, P. Limburg, J. Baron et al. // Gastroenterology. – 2015. – № 148 (1). – C. 77-87.
10. Baena R. Diet and colorectal cancer / R. Baena, P. Salinas // Maturitas. – 2015. – № 80 (3). – C. 258-264.
11. Berjia F. Burden of diseases estimates associated to different red meat cooking practices / F. Berjia, M. Poulsen, M. Nauta // Food Chem Toxicol. – 2014. – № 66. – C. 237-244.
12. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study / K. Aleksandrova, T. Pischon, M. Jenab et al. // BMC Med. – 2014. – № 12 (1). – C. 168.
13. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis / F. Zoratto, L. Rossi, M. Verrico et al. // Tumour Biol. – 2014. – № 35 (7). – C. 6195-6206.
14. Gao X. Genetic variation of ErbB4 confers risk of colorectal cancer in a Chinese Han population / X. Gao, S. Zhang, Z. Zhu // Cancer Biomark. – 2014. – № 14 (6). – C. 435-439.

15. Sameer A. Colorectal cancer: molecular mutations and polymorphisms / A. Sameer // Front Oncol. – 2013. – № 3. – С. 114.
16. Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum / J. Figueiredo, S. Crockett, D. Snover et al. // Cancer Causes Control. – 2014. – № 3. – С. 377-368.
17. The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: case control study in Minia, Egypt / E. Mahfouz, R. Sadek, W. Abdel-Latif et al. // Cent Eur J Public Health. – 2014. – № 4. – С. 215-222.
18. Wardle R. Patient knowledge in inflammatory bowel disease: the Crohn's and Colitis Knowledge Score / R. Wardle, J. Mayberry // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2014. – № 1. – С. 1-5.

Матеріал надійшов до редакції 04.09.2014

Інформація для авторів

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів" на www.icmje.org.

У якості невід'ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов'язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком дослідження пацієнт повинен заповнити і розписатися у формі Заяви про Інформовану Згоду. До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською, російською та англійською мовами (орієнтовно 250 слів), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через два інтервали, на аркушах формату A4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальноновживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях СІ, однак допустимими є й інші загальноновживані позначення та одиниці вимірювання (I, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на

окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Одночасно, автори надають повний переклад тексту, підписуночних підписів і табличних матеріалів англійською мовою. У переліку використаної літератури посилання, наведені кирилицею, транслітеруються із застосуванням програми "Trans 1.02" або подібних програм.

Усі рукописи журналу рецензуються незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції". При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов'язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах". Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в досліджах. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та годування тварин (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набуття тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. інформацію про Права Людини і Тварини).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.

Information for authors

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at www.icmje.org.

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form. The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form. The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in The Medical and Ecological Problems. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is pro-

vided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

At the same time the authors provide full translation of the article's text, picture captions and table materials into English. In the list of references, the Cyrillic positions must be transliterated with the use of "Trans 1.02" or similar programs.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.

