

- Слобожанський науково-спортивний вісник. — Харків ХАФК. — 2004. — № 7. — С. 168 — 170.
7. Elfering A Risc Factors for lumbar disc degustation: a 5-years prospective MRI stady in asymptotic individuals / A. Elfering, N. Semmer, D. Birkhofer, M. Zami, J. Hodler, N. Boos // Spine. — 2002. — № 27 (2). — P. 125 — 134.
 8. Морберт У. Клиническое руководство по лабораторным тестам / У. Морберт, Е. Тиц // — М., Юнимед-пресс, 2003. — 335 с.
- References**
1. Alekseev V.V. Algorithm for diagnosis and treatment of patients with pain in the lumbosacral region / V.V. Alekseev, E.V. Podchufarova, N.N. Yahno // Pain. - 2016. - № 2. - p. 29-37.
 2. Graevskaya N.D. Sports medicine: [teaching aid] / ND Graevskaya, T.I. Dolomatova // - М.: Soviet Sport. - 2004. - v.2. - 360 s.
 3. Efimenko P.B. Diferentsiy pidkhid to masazhu hvoryh on osteochondrosis transversely - krizhovogo v_ddilu ridge / P.B. Efimenko // Slobozhansky Sports Science Bulletin: [Scientific Science Journal]. - Kharkov: HDAFC. - 2013. - № 3. - p. 115 - 118.
 4. Kleshkina OA No osteochondrosis / O.A. Kleshkina, T.V. Gitun // - Rostov-on-Don: Phoenix. —2003. - 256 s.
 5. Mukhin V.M. Фізична реабілітація / В.М. Mukhin - Kiev. - Olimpik Literature. - 2009. - 488 s.
 6. Peshkova O.V. Comprehensive physical rehabilitation of patients with lumbosacral spinal osteochondrosis / OV Peshkova, KamilZhenerzi // Slobozhansky Science-Sports Bulletin. - Kharkiv HAFC. - 2004. - № 7. - p. 168 - 170.
 7. Elfering A Risc Factors for lumbar disc degustation: a 5-year prospective MRI / A. Elfering, N. Semmer, D. Birkhofer, M. Zami, J. Hodler, N. Boos // Spine. - 2002. - No. 27 (2). - P. 125 - 134.
 8. Morbert U. Clinical Guide to Laboratory Tests / U. Morbert, E. Tits // M., Unimed Press, 2003. - 335 p.
- Впервые поступила в редакцию 27.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 618. 11-006-037 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525786>

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОЇ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ

Рибін А.І., Демідчик Р.Я.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

Рыбин А.И. Демидчик Р.Я.

Одесский национальный медицинский университет, г.. Одесса

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER AFTER CYTOREDUCTIVE SURGERY AND CHEMOTHERAPY

Rybin A.I., Demidchik R. Ya.

Odessa National Medical University, Odessa

Резюме (Summary)

Метою даного дослідження є оцінка впливу на показники якості життя гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії і циторедуктивної хірургії в лікуванні хворих на РЯ. Наприкінці третього року після проведеного лікування у групі, де

були застосовані циторедуктивні технології були одержані кращі результати за шкалами фізичного та емоційного функціонування, а також болю. Так, за субшкалою РФФ в основній групі оцінка в середньому дорівнювала $53,8 \pm 1,8$ балів, РЕФ — $52,4 \pm 1,6$ балів, а за субшкалою Б — $53,4 \pm 1,4$ балів. Показано, що використання HIPEC дозволяє досягти кращих функціональних результатів при лікуванні хворих на РЯ

Ключові слова: рак яєчників, якість життя, лікування, циторедуктивні технології

Целью данного исследования является оценка влияния гипертермической интраперитонеальной химиотерапии и циторедуктивной хирургии в лечении больных раком яичников на показатели качества жизни. В конце третьего года после проведенного лечения в группе, где были применены циторедуктивные технологии, были получены лучшие результаты по шкалам физического и эмоционального функционирования, а также боли. Так, по субшкале РФФ в основной группе оценка в среднем равнялась $53,8 \pm 1,8$ баллов, РЭФ - $52,4 \pm 1,6$ баллов, а по субшкале Б - $53,4 \pm 1,4$ баллов. Показано, что использование HIPEC позволяет достичь лучших функциональных результатов при лечении больных раком яичников.

Ключевые слова: рак яичников, качество жизни, лечение, циторедуктивная технологии

The study was aimed to assess the impact on the quality of life of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery in the treatment of patients with ovarian cancer.

Material and methods of research. During 2015-2018 37 surgical interventions using hyperthermal intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) were performed at the bases of the Department of Surgery No. 4 with the oncology course of the Odessa National Medical University. All patients were diagnosed with serous adenocarcinoma of the ovaries of stage IIIA-IIIC. The age of patients varied from 21 to 59 years, the volume of surgical intervention was evaluated as a suboptimal cytoreductive operation. A comparative analysis was performed with 25 patients (control group) with ovarian cancer of similar stages after surgery without using the HIPEC technique. Subsequently, the patients of both groups received 4-6 courses of adjuvant PCT. The HIPEC procedure was performed using the Perfomer LRT apparatus. The quality of life of the patients was evaluated using the Quality Outcome Method of the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). The statistical processing of the obtained results was carried out using the methods of dispersion and correlation analysis using the software Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., USA).

Results. Due to the randomized selection of patients in the study group, it should be noted that of 37 patients in the main group of 29 patients with IIIC stage disease, 5 women had IIIA stage and 3 patients had IIIB stage of ovarian cancer. The distribution of patients in the control group in stages was as follows. Of the 25 patients in the second group, 13 had IIIC-stage disease, 12 women had IIIA-stage, and IIIB-stage ovarian cancer was detected in 2 patients. The index of peritoneal canceromatosis in the main group was LS-1 (28.0 %) and LS-2 (72.0 %). In the control group, a similar figure was unlikely to fluctuate to 36.0 % (LS-1) and 64.0 % (LS-2). The cytoreduction

completeness index also did not differ between groups and was in the main group CC-1 (28.0 %) and CC-2 (72.0 %), without differing from the same indicator in the control group (CC-1 — 36.0 %, CC-2 — 64.0 %).

At the end of the third year after treatment, in the group where cytotoxic technologies were applied, the best results were obtained on the scales of physical and emotional functionalization, as well as pain.

Thus, for the subfamily of the RPF in the main group, the average score was 53.8 ± 1.8 points, the REF was 52.4 ± 1.6 points, and for the subscriber B — 53.4 ± 1.4 points. It has been shown that the use of HIPEC can allow to achieve better functional results in the treatment of patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, quality of life, treatment, cytoreductive technologies

Незважаючи на те, що у більшості хворих на рак яєчників (РЯ), патологія діагностується запізно, значна частка пацієнтів живе протягом багатьох років після встановлення діагнозу та початку лікування. Жінки з хворобою III стадії мають 5- та 10-річні показники виживання 36 % та 23 %, відповідно — 17 % та 8 % [1, 8, 9]. Навіть при виконанні оптимальної циторедуктивної операції з подальшим призначенням хіміотерапії препаратами платини (хіміотерапія первинної лінії) з досягненням ефекту повної регресії і нормалізації рівнів пухлинних маркерів, 5-ти річне виживання хворих РЯ III стадії складає 20-25 %, а IV стадії — не перевищує 10 %. Нещодавно були описані клінічні предиктори довготривалого виживання [5, 6]; однак відомості про якість життя (ЯЖ) у цієї категорії хворих залишаються обмеженими [7].

Попередні дослідження, проведені серед хворих на рак яєчників протягом перших кількох років після встановлення діагнозу, показали високу частоту тривожних станів, епізодів депресії, сексуальної дисфункції, порушення соціальної адаптації, загального зниження функціональних резервів [3, 4]. Ці негативні наслідки розглядаються як результат поєднання патоморфологічних та функціональних змін притаманних РЯ та побічних ефектів від застосованих лікарських засобів. З іншого боку, окремі особи, що вижили після поста-

новки діагнозу протягом п'яти років, відзначають особистий ріст і посилення соціальних зв'язків [7].

У одному дослідженні жінок із неперервним стаціонарним захворюванням, середнім за 6 років після діагностики, 64 % осіб, що залишилися в живих, повідомили про психічне здоров'я в межах або вище амбулаторних норм, а більшість (71,4 %) повідомили про сильну жагу життя [7, 8]. Втім, кожна третя жінка з тих, що вижила повідомила про почуття депресії, а 45,2 % повідомляли про значну тривогу [1, 3, 6, 9].

Методологічна та організаційні складнощі довготривалого спостереження за ЯЖ хворих на РЯ на віддаленому етапі після застосованого лікування роблять актуальними дослідження того, як циторедуктивні технології комплексного лікування впливають на якість життя у довгостроковій перспективі.

Метою даного дослідження є оцінка впливу на показники якості життя гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії і циторедуктивної хірургії в лікуванні хворих на РЯ.

Матеріал і методи дослідження

На протязі 2015-18 рр. на базах кафедри хірургії №4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету виконано 37 оперативних втручань з використанням гіпертерміч-

ної інтраперитонеальної хіміотерапії (HIPEC). У всіх хворих була діагностована серозна аденокарцинома яєчників стадії IIIA-IIIС. Вік пацієнок коливався від 21 до 59 років, об'єм оперативного втручання був оцінений як субоптимальна циторедуктивна операція. Порівняльний аналіз проводився з 25 пацієнками (група контролю) з РЯ аналогічних стадій після оперативного втручання без використання методики HIPEC. В подальшому пацієнки обох груп отримували 4-6 курсів ад'ювантної ПХТ. Процедура HIPEC виконувалась за допомогою апарату Perfomer LRT.

Якість життя хворих оцінювали за допомогою методики оцінки якості життя Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Статистична обробка одержаних результатів проведена методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США) [2].

Результати дослідження

З огляду на рандомізований відбір пацієнок у досліджувані групи, слід зазначити, що з 37 пацієнок основної групи 29 хворих були з IIIС-стадією захворювання, 5 жінок мали IIIА-стадію й у 3 пацієнок була виявлена IIIВ-стадія раку яєчників. Розподіл пацієнок контрольної групи по стадіях було наступним. З 25 пацієнок другої групи 13 хворих були з IIIС-стадією захворювання, 12 жінок мали IIIА-стадію й у 2 пацієнок була виявлена IIIВ-стадія раку яєчників. Індекс перитоніального канцероматозу в основній групі був LS-1 (28,0 %) та LS-2 (72,0 %). У групі контролю аналогічний показник вірогідно не відрізнявся та склав 36,0 % (LS-1) та 64,0 % (LS-2). Індекс повноти циторедукції також

не відрізнявся між групами і склав у основній групі СС-1 (28,0 %) та СС-2 (72,0 %), не відрізняючись від аналогічного показника у контрольній групі (СС-1 — 36,0 %, СС-2 — 64,0 %).

Порівняльний аналіз показників якості життя у досліджуваних групах через 12 місяців після закінчення лікування не показав статистично достовірні розходження (рис. 1)

Втім, наприкінці третього року після проведеного лікування у групі, де були застосовані циторедуктивні технології, були одержані кращі результати за шкалами фізичного та емоційного функціонування, а також болю. Так, за субшкалою РФФ в основній групі оцінка в середньому дорівнювала $53,8 \pm 1,8$ балів, РЕФ — $52,4 \pm 1,6$ балів, а за субшкалою Б — $53,4 \pm 1,4$ балів.

Звичайні кінцеві точки, такі як виживання, час до прогресування, і рівень відповіді на лікування вже давно є основою для дослідження ефективності лікування злоякісних новоутворень, в тому числі РЯ. У якості додаткових кінцевих точок в онкології нерідко розглядають показники ЯЖ, в тому числі її фізичні, соціальні, психологічні, фінансові та психологічні аспекти, а також побічні ефекти хіміотерапії.

Хоча функціональний статус і

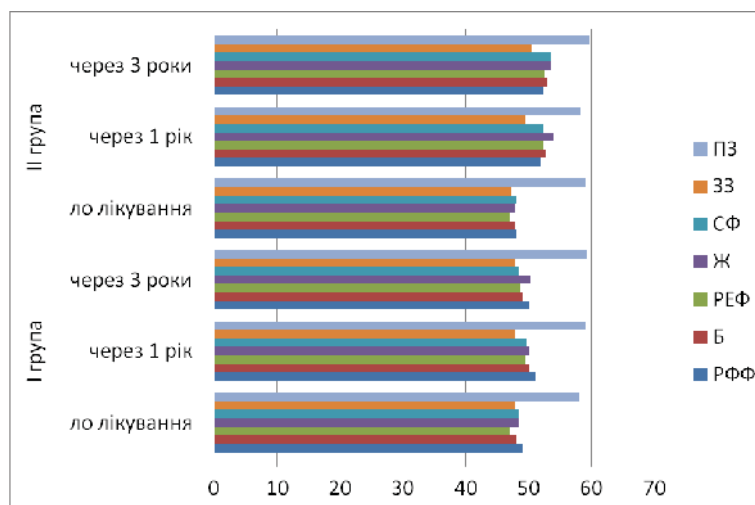


Рис. 1. Динаміка показників якості життя хворих на РЯ

якість життя були квантифіковані в онкологічній практиці з моменту виникнення клінічної шкали, розробленої Карнофським ще у 1949 р, втім, лише з появою стандартизованих, засобів оцінки ЯЖ, як інструментів визначення ефективності та переносимості лікування. Інформація щодо різних аспектів ЯЖ допомагає визначити необхідність зміни схем лікування, які могли ігноруватися в іншому випадку і можуть допомогти вирішити, коли потрібно продовжувати комплексне лікування, а коли вдатися до паліативної допомоги.

Продовження життя, безвідносно до ЯЖ, це не загальноприйнята мета. Оцінка ЯЖ може допомогти пацієнтам з РЯ підтримувати автономію, коли треба приймати складним рішенням між вибором агресивних процедур, які продовжують життя та заходами, які покращують якість життя.

На нашу думку, кращі рівні ЯЖ у групі хворих, де були застосовані циторедуктивні технології, свідчать про переваги цього методу. Водночас, з огляду на невисоку чисельність клінічних груп, доцільне проведення більш широкого обсерваційного проспективного дослідження.

Висновки

1. Застосування циторедуктивних технологій дозволяє покращити рівень ЯЖ хворих на РЯ, найбільш виражені зміни спостерігаються за субшкалами РЕФ, РФФ та Б.
2. Використання HIPEC дозволяє досягти кращих функціональних результатів при лікуванні хворих на РЯ

Література/References:

1. Ивченко А.Л. Рак яичников: современные аспекты диагностики. Харьковская хирургическая школа. 2015. 4 (73): 147-51; [Ivchenko A.L. Ovarian cancer: modern aspects of diagnosis. Harkivska school of surgery. 2015. 4 (73): 147-51].

2. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян М.: ООО «Бином- Пресс», 2008; — 512 с. [Khalafyan A.A. Statistica 6. Statistical analysis of data / A.A. Khalafyan M.: Binom-Press LLC, 2008; — 512 s.]
3. Lutgendorf SK, Shinn E, Carter J, et al. Quality of life among long-term survivors of advanced stage ovarian cancer: A cross-sectional approach. *Gynecol Oncol.* 2017; 146 (1): 101-108.
4. The Added Value of Analyzing Pooled Health-Related Quality of Life Data: A Review of the EORTC PROBE Initiative. / Zikos E, Coens C, Quinten C [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* — 2015 — Vol. 108 (5) — P. 39-41.
5. Teng FF, Kalloger SE, Brotto L, McAlpine JN. Determinants of quality of life in ovarian cancer survivors: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Aug; 36 (8): 708-715.
6. Son JH, Kong TW, Paek J, Song KH, Chang SJ, Ryu HS. Clinical characteristics and prognostic inflection points among long-term survivors of advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Dec; 139 (3): 352-357.
7. Phippen NT, Secord AA, Wolf S, Samsa G, Davidson B, Abernethy AP, Cella D, Havrilesky LJ, Burger RA, Monk BJ, Leath CA 3rd. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: An ancillary data analysis of the NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study. *Gynecol Oncol.* 2017 Oct; 147 (1): 98-103.
8. Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep; 126 (3): 491-7.
9. Greimel E, Daghofer F, Petru E. Prospective assessment of quality of life in long-term ovarian cancer survivors. *Int J Cancer.* 2011 Jun 15; 128 (12): 3005-11.

Впервые поступила в редакцию 18.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.65

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525768>

ХРОНОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ПРОСТАТИТУ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

**Новіков М. В.¹, Гойдик Н. С.², Гойдик В. С.³, Шухтін В. В.⁴,
Гоженко А. І.⁴**

¹ Міська поліклініка № 20, м. Одеса, ² КНП «Одеський обласний центр боротьби з соціально значущими хворобами», м. Одеса, ³ Кафедра клінічної імунології, генетики та медичної біології ОНМедУ, ⁴ ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОСТАТИТА ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Новиков М. В.¹, Гойдик Н. С.², Гойдик В. С.³, Шухтин В. В.⁴,
Гоженко А. И.⁴**

¹ Городская поликлиника № 20 м. Одеса, ² КНС «Одесский областной центр по борьбе с социально значимыми болезнями», г. Одесса, ³ Кафедра клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии ОНМедУ, ⁴ ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса

CHRONOBIOLOGICAL FEATURES OF MANIFESTATIONS OF VIRUS PROSTATITIS

Novikov M.V.¹, Goydyk N. S.², Goidyk V.S.³, Shukhtin V. B.⁴, Gozhenko A. I.⁴

¹ City Polyclinic № 20, Odessa, ² KNP "Odessa Regional Center for Combating Socially Significant Diseases", Odessa, ³ Department of Clinical Immunology, Genetics and Medical Biology, ONMedU, ⁴ State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine", Odessa

Резюме (Summary)

Урогенітальні інфекції є важливою медичною проблемою сучасного світу. Поєднання загального «постаріння» населення і покращення діагностичних можливостей призвели до сплеску виявлення захворювань урогенітальної сфери, значна частина яких має вірусну етіологію. Збільшення навантаження на лікарів урологічного профілю, особливо поліклінічної ланки, диктує необхідність підвищення ефективності їх роботи. Використання методів математичного моделювання при дослідженні медичної документації 600 чоловіків із урогенітальними захворюваннями дозволило з'ясувати сезонність звернень по медичну допомогу, а також створити прогностичну модель, використання якої дозволяє передбачати вірогідну кількість звертань пацієнтів, хворих на простатит, протягом будь-якого місяця наступного року.

Ключові слова. Урогенітальні інфекції, математичне моделювання, гаусівський розподіл, поліном другого ступеня.

Урогенитальные инфекции является важной медицинской проблемой современного мира. Сочетание общего «старения» населения и улучшения диагностических возможностей привели к всплеску выявления заболеваний урогениталь-

ной сферы, значительная часть которых имеет вирусную этиологию. Увеличение нагрузки на врачей урологического профиля, особенно поликлинического звена, диктует необходимость повышения эффективности их работы. Использование методов математического моделирования при исследовании медицинской документации 600 мужчин с урогенитальными заболеваниями позволило выявить сезонность обращений за медицинской помощью, а также создать прогностическую модель, использование которой позволяет предполагать возможную количество обращений пациентов с простатитом в течение любого месяца следующего года.

Ключевые слова. Урогенитальные инфекции, математическое моделирование, гауссовское распределение, полином второй степени.

Urogenital infections are an important medical problem in the modern world. The combination of general “aging” of the population and improvement of diagnostic capabilities led to a surge in the detection of diseases of the urogenital sphere, much of which have a viral etiology. An increase in the load on doctors of the urological profile, especially outpatients, dictates the need to improve the efficiency of their work. The use of mathematical modeling methods in the study of medical records of 600 men with urogenital diseases made it possible to ascertain the seasonality of requests for medical help, as well as to create a prognostic model, the use of which suggests the possible number of referrals for patients with prostatitis during any month of the next year.

Keywords. Urogenital infections, mathematical modeling, Gaussian distribution, second degree polynomial.

Актуальність

Проблема формалізації медичних задач урологічного профілю на сьогоднішній день залишається однією з найбільш актуальних. Значення її особливо зростає в умовах застосування принципів і методів доказової медицини (evidens — based medicine) не тільки для своєчасної ідентифікації стану хворого а й, відповідно, для достовірної і точної постановки діагнозу в урологічній практиці.

У сучасній медицині спостерігаються дві важливі тенденції. Завдяки подовженню тривалості життя збільшується масова частка хвороб, притаманних особам старшого віку. Водночас, спостерігається зростання частки цих захворювань, виявлених, через покращення діагностичних можливостей, у більш молодому віці [1]. Вказані тенденції стосуються і такої

значної за спектром захворювань га-лузі, як урологія. Захворювання сечостатевої системи стають все більш поширеними, і враховуючи їх вплив на якість життя пацієнта, формують нові виклики для лікарів усіх ланок. Відтак, нові дані, що дозволяють прискорити діагностичний і лікувальний процес, є вельми актуальними.

Серед інфекційних захворювань сечостатевої системи важливу роль за поширеністю і частотою звернень до лікаря відіграють ураження її нижніх відділів, так звані урогенітальні інфекції (УГІ). Діапазон збудників УГІ надзвичайно широкий, включає бактерії, гриби, найпростіші, віруси [2, 3]. Проте саме вірусні ураження виходять на перший план, у тому числі, завдяки поширенню сучасних методів досліджень. Вони можуть бути як самостійним етіологічним чинником, так і тригерним механі-

змом для розвитку захворювання, викликаного умовно-патогенною флорою [4]. Як результат, в першу чергу страждають найбільш уразливі відділи сечостатевої системи, виникають уретрити і простатити — найпоширеніші форми урогенітальних захворювань [5]. З усього різноманіття вірусів, відомих як етіологічний чинник при ураженні сечостатевої системи, важливе місце посідають герпесвіруси [6, 7].

Загалом, герпесвірусні ураження привертають все більшу увагу наукової спільноти. Доведено їх роль у розвитку хвороб багатьох органів і систем. Різноманітність проявів захворювання, схильність до тривалого перебігу та постійного рецидивування визначають необхідність удосконалення знань про родину *Herpesviridae* представників практично всіх спеціальностей [8, 9, 10].

У загальній структурі урологічних захворювань хронічний простатит (ХП), згідно з даними різних авторів, займає 2 — 3 місце за частотою проявів. Серед дорослих чоловіків віком 20 — 50 років на нього страждає майже половина, а у чоловіків, старших 50 років, близько 30 % захворювань припадає на ХП чи його поєднання із доброякісними або злоякісними новоутвореннями простати [11, 12]. При цьому постійне рецидивування захворювання, мікросимптоматика, яка зберігається тривалий час, значно погіршують якість життя, аж до розвитку психосоматичних розладів, неврозів і депресій [13, 14].

Враховуючи складність етіології урогенітальних інфекцій (УГІ), а також надзвичайне різноманіття перебігу патогенезу, для подальшого вивчення і формалізації отриманих даних необхідне більш широке використання різних вірогіднісно-статистичних методів, які ефективно застосовуються для коректного і достовірного опису масових явищ [15, 16].

Разом із вдосконаленням методів діагностики і лікування урологічних захворювань, в загальній проблемі оцінки і прогнозування захворюваності на УГІ більш чітко вимальовується системна задача швидкого, надійного і точного встановлення діагнозу, що вимагає не лише спеціального лікарського, але й загальносистемного опрацювання [17].

Специфіка подібних завдань полягає у взаємному зв'язку безлічі умовних і безумовних факторів, що ускладнює їх формалізацію і знаходження адекватної моделі діагностичного обстеження, а також істотно діє на результати формування керуючих впливів на пацієнта у вигляді відповідних лікарських дій [18].

З метою кількісної оцінки впливу і виявлення якісно значущих етіологічних чинників проявів урологічних захворювань нами було проведено експертне опитування серед фахівців-урологів. В результаті одним з найбільш інформативних факторів суттєвого впливу, що отримав високий коефіцієнт конкордації в даній групі експертів (рівний 0,85), був названо хронобіологічний, а саме — сезонність захворювання.

Задля вивчення, встановлення і кількісної оцінки найбільш значущих факторів, що впливали на прояви УГІ герпесвірусної етіології, нами раніше було проведено дослідження, яке показало, що важливим діючим чинником є сезонність, що представляє тенденцію, в динаміці якої чітко проглядається виражена і певна періодичність проявів загострення урологічних захворювань [19]. Незважаючи на окремі наявні в літературі публікації, ця тема, на наш погляд, ще недостатньо глибоко досліджена стосовно урологічної тематики.

Метою даного дослідження було вивчення хронобіологічних особливостей (сезонної повторюваності) проявів і загострень простатитів вірусної етіології

при зверненні пацієнтів до уролога амбулаторної ланки.

Матеріали та методи

Дане дослідження проводилося протягом 2011 — 2015 і 2017 рр. на базі поліклініки № 20 м. Одеса за результатами роботи уролога амбулаторної ланки. В ході дослідження було проаналізовано результати обстеження й лікування 600 пацієнтів. Враховуючи представлені дані про супутні захворювання і результати обстеження, із початкової кількості пацієнтів частину було виключено.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність урогенітальної патології з домінуючими проявами іншого етіологічного чинника;
- важкі соматичні захворювання;
- печінково-клітинна недостатність;
- значущі відхилення лабораторних показників: трансаміназ, рівня креатиніну, порушення електролітного балансу та ін.;
- гіперчутливість до будь-якого препарату.

Таким чином, було відібрано 178 пацієнтів-чоловіків, у яких було діагностовано простатит вірусної етіології (герпесвірусної, цитомегаловірусної або їх поєднання). Досліджувана група складалася із 150 осіб, віком від 18 до 65 років (середній вік $33,0 \pm 2,7$), які в плановому режимі завершили амбулаторний курс лікування (2011 — 2015 рр.). Не було виявлено переважання певного соціального прошарку. Контрольна група пацієнтів, співставна з основною за віком ($p > 0,05$) становила 28 осіб (2017 р.).

Всі пацієнти пройшли загальне клініко-лабораторне обстеження: збір скарг та анамнезу, фізикальні дані, загальний аналіз крові та сечі, визначення біохімічних показників сироватки

крові (рівнів загального білку, білірубину, креатиніну, сечовини, глюкози), дослідження для підтвердження герпесвірусної етіології захворювання (ІФА, ПЦР), УЗД органів черевної порожнини та сечостатевої системи.

Основним підходом при оцінці матеріалів була умова, згідно якої проводився відбір даних з повністю заповнених форм, встановлених відповідно до керівних документів. Так, первинний аналіз даних починався з вивчення інформації, представленій у формі № 074/0 (затвердженої наказом МОЗ України №110 від 14.04.2012 г.). - Повний масив даних мав мінімальну кількість пропущених записів і становив 80 — 100 % свого заповнення.

Ця обставина дозволяє вважати обстежувану вибірку репрезентативною та придатною для подальшого статистичного аналізу. Визначення критеріальних значень та основні обчислення проводилися за допомогою статистичного пакету демо-версії програми Statistica-12 [1, 2, 13, 14].

Результати дослідження і їх обговорення

Було проаналізовано дані, отримані в результаті клінічного обстеження, що характеризували масив пацієнтів, а саме вік хворих та середню тривалість захворювання ($p < 0,05$).

Розподіл досліджуваної групи пацієнтів за віком наведений у таблиці 1. Вивчення представленої таблиці показує, що найбільша група пацієнтів, яка становить майже половину хворих, що звернулася за допомогою до уролога, була у віці від 20 до 29 років. Це найбільш мобільна і соціально активна група населення. Наступна за частотою звертань вікова група, від 30 до 39 років, склала майже чверть хворих.

Досить високий відсоток хворих старшої вікової групи (50 — 65 років) може пояснюватись звертанням за до-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком (n = 150)

Вікова група	Чисельність, ос.	%
до 20	8	5,3
20 — 29	69	46,0
30 — 39	32	21,3
40 — 49	24	16,0
50 — 59	10	6,7
> 60	7	4,7
Всього	150	100

Таблиця 2

Усереднена тривалість захворювання (років) у різних вікових групах

Вікова група, роки	Мінімальне значення	Максимальне значення
до 20	0,5	1,5
20 — 29	0,5	3
30 — 39	1,5	5
40 — 49	1,5	7
50 — 59	2	10 — 12
> 60	2	9 — 12

помогою через рецидивування за давнених, недостатньо пролікованих захворювань.

Наступна таблиця (табл. 2) дозволяє оцінити тривалість захворювання до моменту звертання за медичною допомогою окремо за кожною віковою групою. За даними анамнезу, ці значення варіюються від 0,5 до 10 — 12 років.

Одразу видно, що із зростанням вікової категорії збільшується і максимальна тривалість захворювання ($p < 0,05$). Це пов'язане з переважним інфікуванням герпесвірусами у молодому віці, тривалим перебігом захворювання, що супроводжується рецидивами. Пацієнти, тривалість захворювань яких становить 1,5 і більше років, вказують на те, що раніше вже проходили обстеження і отримували лікування, але без позитивного результату. Рецидиви захворювання, які не супроводжуються виразними клінічними проявами, в багатьох випадках не

бралися хворими до уваги, що також стало однією із причин переходу хвороби в хронічну форму.

Враховуючи, що нами отримано значний об'єм вимірювань у практично однакових умовах і вони не залежні один від одного, водночас характеризуються впливом багатьох факторів порівняно невеликої інтенсивності, то,

згідно до закону великих чисел, вони мають гаусів або наближений до нього, розподіл. Тому наступним кроком дослідження параметрів вибірки була перевірка на нормальність розподілу числа пацієнтів (рис. 1).

Перевірка вибірки за критерієм Шапіро-Уїлка показала, що значення критерію становить 0,9, $p = 0,21 > 0,05$, тобто вірною є нульова гіпотеза H_0 (розподіл отриманих значень не супе-

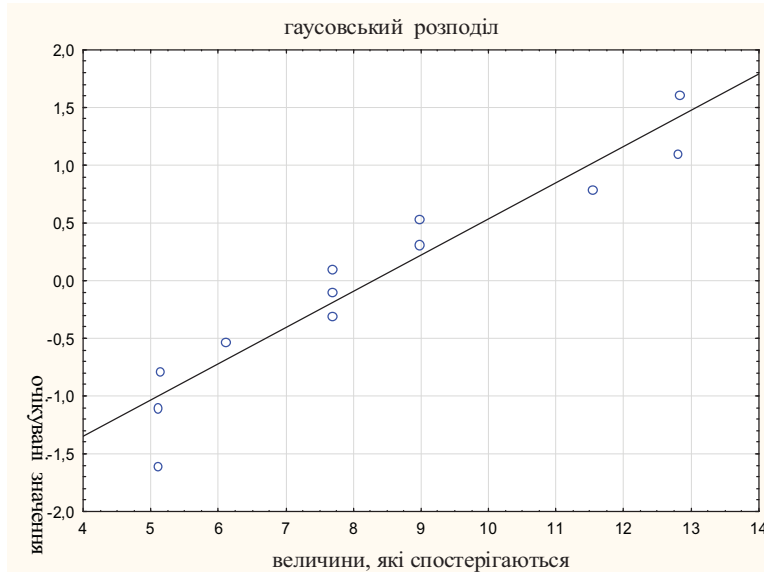


Рис. 1. Графік перевірки нормального розподілу числа пацієнтів (довірча вірогідність 0,1).

речить гаусівсько-му).

Таблиця 3

Розподіл у відсотках по місяцях пацієнтів з простатитом, що звернулися за допомогою до уролога протягом 2011 — 2013 рр.

Місяць \ Рік	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2011	6,9	5,5	5,5	8,3	11,2	12,5	12,8	8,3	8,3	6,9	8,3	5,5
2012	5,1	6,1	5,1	7,7	9,1	11,5	12,8	12,8	9,2	7,8	7,7	5,1
2013	5,5	5,3	5,8	7,9	11,9	12,1	12,8	9,1	8,4	8,2	7,4	5,6

Оскільки розподіл пацієнтів за кількісною (віковою) ознакою не є в точності гаусівським, але достатньо задовільно апроксимується ним, то застосувати стандартні методи математичної статистики для подальшого опису тенденцій, які спостерігаються, необхідно з деякою обережністю. Проте, є дані, що відхилення на 20 — 25 % не є фатальним, що відповідає нашим результатам (відхилення у межах 10 %). Таким чином, ми можемо, не здійснюючи методичної помилки, скористатися методами параметричної статистики.

В цілому, якщо не враховувати першу групу пацієнтів у віці 18 — 20 років і з урахуванням перевірки на нормальність, спостерігається стійка вікова тенденція зниження числа хворих, яка за отриманими експериментальними даними з використанням стандартних статистичних програм може бути апроксимована експонентою виду $Y = Ae^{-kt}$, де t — час.

За нашими спостереженнями, частка звернень до уролога амбулаторної ланки з приводу простатиту становить від 46,2 % до 58,0 % щомісяця від загальної кількості, причому це досить стійка тенденція, що повторюється з місяця у місяць і рік у рік, що характеризується високим значенням коефіцієнта кореляції, що коливається у межах від 0,78 до 0,94 (середній коефіцієнт кореляції за весь досліджуваний період 0,85). Розподіл загальної кількості звер-

тань пацієнтів з простатитом протягом року, виражений у відсотках, представлено у таблиці 3.

З даних таблиці випливає, що ці показники протягом року розподілені нерівномірно. Так, найбільша кількість звернень припадає на літні місяці ($p < 0,05$). Візуалізація результату процесу ідентифікації даних, представлених в табл. 3, показана на рис. 2. На осі абсцис відкладені часові інтервали спостереження (в місяцях), а на осі ординат — відсоток відвідувань уролога).

Звертання пацієнтів до уролога протягом року з довірчою ймовірністю, що дорівнює рівню 0,95, ми апроксимували статистичною моделлю у вигляді полінома другого ступеня (показник відвідувань лікаря у відсотковому відношенні).

Показник відвідуваності (%) = 1,6

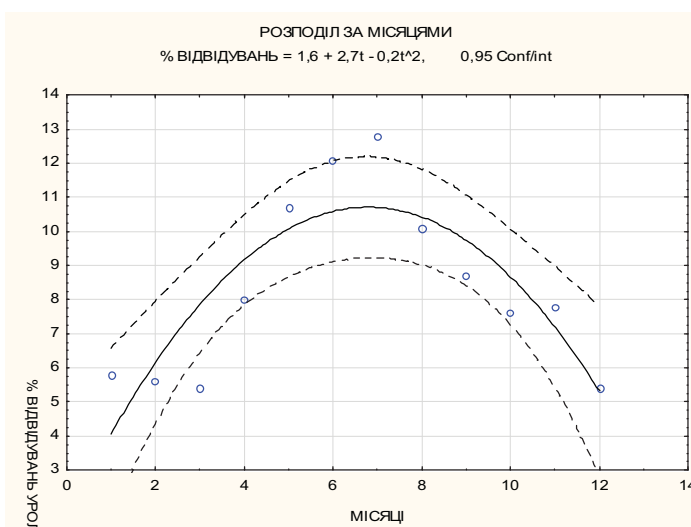


Рис. 2 Залежність відсотка відвідувань уролога хворих на простатит від місяця у річному обрахуванні (довірчий інтервал 0,95).

+ 2,7*t — 0,2*t² (1), де t — номер місяця у році.

З метою побудови прогнозуючої моделі ми провели структурну та параметричну ідентифікацію моделі звертань до уролога. За даними перших трьох років, включених у дослідження, ми побудували наближену модель (з довірчим інтервалом 0,95) звернень до уролога (за формулою 1), а на даних 2017 року ми її перевіряємо. Коефіцієнти моделі були отримані у демо-версії пакету Statistica-12 за стандартним методом найменших квадратів за вибіркою 2011 — 2015 рр.

Попередній статистичний аналіз показав, що отримана модель адекватна, позаяк реальні дані знаходяться у межах довірчого інтервалу отриманої моделі. Це свідчить про те що загальна тенденція звернень пацієнтів з простатитом за допомогою до уролога суттєво не змінюється з року в рік. Для порівняння, прогнозовані значення, розраховані на 2017 р., і реальні дані представлені у таблиці 4.

Досліджувана модель була отримана на основі проведення структурної і параметричної ідентифікації моделі зміни числа захворювань у залежності від календарного місяця. Її перевірку було проведено на контрольній вибірці (на даних про захворюваність 28 пацієнтів) за критерієм Уїлка і доведено адекватність. Максимальна помилка прогнозу склала 12 %.

Внаслідок цього, отримана модель, у припущенні справедливості гіпотези К. Шеннона, може бути використана для попереднього прогнозування при плануванні роботи урологічного кабінету за даним типом захворювання, на довільний період часу, оскільки виз-

начена загальна тенденція захворюваності на хронічний простатит протягом року.

Як видно з рис. 2, залежність числа захворювань носить коливальний характер, з яскраво вираженим макси-

Таблиця 4

Порівняння розрахованих і реальних показників звернень пацієнтів у 2017 р. (у відсотках)

Місяць Показник	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Прогнозовані значення	4,1	6,2	7,9	9,2	10,1	10,6	10,7	10,4	9,7	7,6	7,1	5,2
Реальні дані	5,4	5,3	5,9	7,4	11,2	12,9	13,3	9,2	8,1	7,6	7,2	6,5

мумом, що припадає на літній період. - Цей факт підтверджує справедливість висунутої гіпотези — про наявність періодичності і сезонності для даного виду урологічних захворювань.

Оскільки було з'ясовано, що існує певна закономірність у зверненні пацієнтів за медичною допомогою протягом року, надалі, з метою знаходження періоду в досліджуваному масиві даних, ми, з урахуванням перевірки на нормальність, застосували спектральний метод (Фур'є-аналіз) і отримали періодограму, представлену на рис. 3. По суті, вказаний графік є інтегральним узагальненням всієї сукупності даних, отриманих за три роки, так би мовити, «згортькою». Завдяки тому, що він не розтягнутий на весь період дослідження, а тричі «складений», ми можемо чітко вирізнити головні закономірності процесу. Зсув максимумів періодів відбувається у межах «шуму» вимірювань.

Вигляд змін на рис. 3 свідчить про повторюваний характер процесу за місяцями (у річному періоді порівняння). Аналізуючи отриману залежність - за часовою віссю (абсцис), слід зазначити два характерних, явно виражених піки, що відповідають 6-ти і 12-ти місячним періодам. Найбільше значення має пік, що відповідає періоду 12 місяців. -

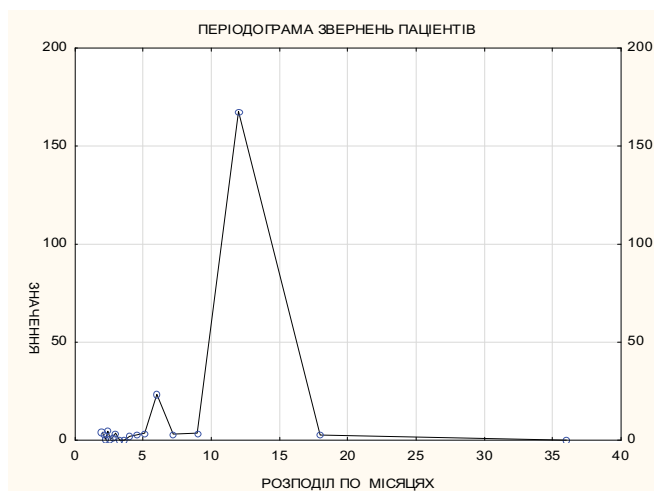


Рис. 3 Періодограма звернень пацієнтів до уролога (у місяцях)

Наявність головного максимуму, відповідного періоду 12 місяців, свідчить про те, що дані, отримані в результаті обробки звернень пацієнтів, мають річну періодичність і явно виражену сезонну складову, а сам часовий ряд є нестационарним.

Висновки

1. Найбільша частка хворих з простатитами вірусної етіології, які звернулися по медичну допомогу, знаходиться у віці від 20 до 29 років, середня тривалість захворювання збільшується із зростанням вікової категорії.
2. Перевірка на нормальність розподілу довела, що до представленої вибірки можна застосовувати методи математичної статистики. Аналіз і візуалізація отриманих даних показує, що захворюваність зростає з травня по серпень, знижується у зимові місяці та на початку осіннього періоду.
3. Звернення пацієнтів до уролога були апроксимовані статистичною моделлю у вигляді полінома другого ступеня. Результати перевірки отриманої моделі довели її дієвість і можливість застосування у якості

прогностичної. Екстраполяційний функціонал — поліном 2 ступеня, обраний за умовами параметричної статистики в якості прогнозуючої моделі, забезпечив досить хороше наближення моделі до емпіричних даних в обраному довірчому інтервалі з рівнем значущості, що дорівнює 0,1.

4. Задля підтвердження сезонності коливань звернень за медичною допомогою хворих на простатит за допомогою спектрального методу було побудовано періодограму, яка підтвердила наявність річної періодичності.

5. Відзначена тенденція повторюється щорічно з високою кореляцією (0,85). Зсув максимумів періодів відбувається у межах «шуму» вимірювань.

Література.

1. The 2013 EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain: Is Management of Chronic Pelvic Pain a Habit, a Philosophy, or a Science? 10 Years of Development / D. S. Engeler, A. P. Baranowski, P. Dinis-Oliveira [et al.] // *Eur. Urol.* — 2013. — Vol. 64 (3). — P. 431 — 439.
2. Нагорный А. Е. Патоморфоз клинических проявлений при генитальном герпесе, хламидиозе и трихомонозе / А. Е. Нагорный // *Дерматология та венерология.* — 2011. — № 3 (53). — С. 34 — 43.
3. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep.* — 2015. — № 64. — P. 1 — 137.
4. Sexually Transmitted Infections: A Medical Update / P. R. Jennings, R. W. Flenner // *Physician Assistant Clinics.* — 2017. — Vol. 2, Issue 2. — P. 207 — 218.
5. Смирнов В. А. Лекарственная терапия хронического простатита / В. А. Смирнов // *ФАРМиндекс-Практик.* — 2006. — № 10. — С. 46 — 55.
6. Казмирчук В. Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека: монография / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев / Национальный

- медицинский ун-т им. А. А. Богомольца; Институт иммунологии и алергологии. — К.: Феникс, 2009. — 248 с.
7. Дуда О. К. Герпетична та герпесвірусна інфекція. Навчальний посібник для лікарів / О. К. Дуда, М. І. Краснов, В. М. Козько. — Київ: НМАПО, 2015. — 96 с.
 8. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борак, Л. Б. Романюк, В. Т. Борак [та ін.] // Актуальна інфектологія. — 2016. — № 2 (11). — С. 53 — 58.
 9. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия): учеб. пособие / Малый В. П., Полукчи А. К., Швайченко А. А. [и др.] / Харьковская медицинская академия последипломного образования [В. П. Малый (общ. ред.), А. К. Полукчи (общ. ред.)]. — Х.: Прапор, 2008. — 208 с.
 10. Мавров Г. И. Влияние вирусов группы герпеса на развитие патологии нервной системы у дерматологических больных: обзор литературы и собственные наблюдения / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Международный неврологический журнал. — 2013. — № 5 (59). — режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36755>.
 11. Простатит / [Под ред. П. А. Щеплева]. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 224 с.
 12. Первинна, загальна захворюваність, смертність від основних хвороб органів сечостатевої системи в аспекті діяльності ДУ «Інститут урології НАМН України» / С. О. Возіанов, Н. О. Сайдакова, В. М. Григоренко [та ін.] // Урологія. — 2015. — Т. 19, № 3. — С. 15 — 28.
 13. Гориловский Л. М. Хронический простатит / Л. М. Гориловский, М. Б. Зингеренко // Лечащий врач. — 2003. — № 7. — С. 4 — 8.
 14. Wagenlehner F. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) Symptom Evaluation in Multinational Cohorts of Patients with Chronic Prostatitis / Chronic Pelvic Pain Syndrome / F. Wagenlehner, O. van Tillb, V. Magric [et al.] // Eur. Urol. — 2013. — V. 63 (5). — P. 953 — 959.
 15. Боровиков В. П. STATISTICA Мистецтво аналізу даних на комп'ютері: для професіоналов. 2-ге видання СД. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
 16. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
 17. Герасевич В. А. Компьютер для лікаря: Самовчитель. Вид. 2-е, испр. і доп. / В. А. Герасевич. — СПб.: БХВ-Петербург, 2004. — 488 с.
 18. Топольник В. Г. Математико-статистичні методи досліджень [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл.] / В. Г. Топольник / Донецький національний університет економіки і торгівлі ім. Михайла Туган-Барановського. Кафедра організації та управління якістю ресторанного господарства. — Донецьк: ДонНУЕТ, 2009. — 176 с.
 19. Новіков М. В. Оцінка сезонності захворюваності на герпесвірусні інфекції урогенітальної сфери у м. Одесі / М. В. Новіков, Ф. І. Костев, В. С. Гойдик // Вісник морської медицини. — 2016. — № 1 (70). — С. 27 — 33.

References

1. The 2013 EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain: Is Management of Chronic Pelvic Pain a Habit, a Philosophy, or a Science? 10 Years of Development / D. S. Engeler, A. P. Baranowski, P. Dinis-Oliveira [et al.] // Eur. Urol. — 2013. — Vol. 64 (3). — P. 431 — 439.
2. Nagorny AE. Pathomorphosis of clinical manifestations in genital herpes, chlamydia and trichomoniasis / AE. Nagorny // Dermatology and venereology. - 2011. - № 3 (53). - p. 34 - 43. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep. — 2015. — № 64. — P. 1 — 137.
3. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep. — 2015. — № 64. — P. 1 — 137.
4. Sexually Transmitted Infections: A Medical Update / P. R. Jennings, R. W. Flenner // Physician Assistant Clinics. — 2017. — Vol. 2, Issue 2. — P. 207 — 218.
5. Smirnov V. A. Drug therapy of chronic prostatitis / V. A. Smirnov // PHARM-Index-Praktik. - 2006. - № 10. - p. 46 - 55.

6. Kazmirchuk V.E. Clinic, diagnosis and treatment of human herpes virus infections: monograph / V.E. Kazmirchuk, D.V. Maltsev / National Medical University. A A Bogomolets; Institute of Immunology and Allergology. - K .: Phoenix, 2009. - 248 p. Дуда О. К.
7. Herpetic and herpesvirus infection. Training Manual for Doctors / O. K. Dud, M. I. Krasnov, V. M. Kozko. - Kyiv: NMAPE, 2015. - 96 p.
8. On the issue of herpetic infection as an actual problem of the present / VPP Borak, L. B. Romanyuk, V.T. Borak [and others] // Actual infectology. - 2016 - No. 2 (11). - P. 53 - 58.
9. Herpes virus infections (clinic, diagnosis and therapy): proc. allowance / Small V.P., Polukchi A.K., Shvaychenko AA [and others] / Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education [V. P. Maliy (commonly ed.), A.K. Polukchi (obshch. Ed.)]. - H .: Prapor, 2008. - 208 p.
10. Mavrov GI. Influence of viruses of the herpes group on the development of the pathology of the nervous system in dermatological patients: a review of the literature and our own observations / GI Mavrov, ME Zapolsky // International Neurological Journal. - 2013. - № 5 (59). - access mode: <http://www.mifua.com/archive/article/36755>.
11. Prostatitis / [Ed. P. A. Shcheleva]. - M .: MEDpress-inform, 2007. - 224 p
12. Primary, general morbidity, mortality from major diseases of the organs of the genitourinary system in the aspect of the activity of the DU "Institute of Urology of NAMS of Ukraine" / S.O. Vozianov, N.O.Saydakov, V.M. Grigorenko [and others] // Urology . - 2015. - T. 19, No. 3. - P. 15 - 28.
13. Gorilovskiy L.M. Chronic prostatitis / L.M. Gorilovskiy, M. B. Zingerenko // Leading doctor. - 2003. - № 7. - p. 4 - 8.
14. Wagenlehner F. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) Symptom Evaluation in Multi-national Cohorts of Patients with Chronic Prostatitis / Chronic Pelvic Pain Syndrome / F. Wagenlehner, O. van Tillb, V. Magric [et al.] // Eur. Urol. — 2013. — V. 63 (5). — P. 953 — 959.
15. Borovikov V.P. STATISTICA Art analysis danih on computers: for professionals. 2nd view SD. - SPb .: Peter, 2003. - 688 p.
16. Lapach S. N. Statistical methods in biomedical research using Excel / S. N. Lapach, A. V. Chubenko, P. N. Babich. - K .: MORION, 2000. - 320 p.
17. Gerasyevich VA Computer for a doctor: Samovichitel. Kind. 2nd, correct And add / V.A. Herasevich. - SPb .: BHV-Petersburg, 2004. - 488 p.
17. Topolnik VG Mathematical-statistical methods of research [taught. manual for studio higher tutor Z.] / V.G. Topolnik / Donetsk National University of Economics and Trade them. Michael Tugan-Baranovsky. Department of organization and quality management of restaurant economy. -Donetsk: DonNUET, 2009. - 176 p.
18. Novikov MV Estimation of the seasonal morbidity of herpesvirus infection of the urogenital sphere in Odessa / MV Novikov, F. I. Kostev, V. S. Goydyk // Bulletin of Marine Medicine. - 2016 - No. 1 (70). - P. 27 - 33.

*Впервые поступила в редакцию 27.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

ЗВ'ЯЗОК ГИПОТИРЕОЗУ З ПЕРЕБІГОМ ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ

Мацегора Н. А., Шпота О. Є

Одеський національний медичний університет

СВЯЗЬ ГИПОТИРЕОЗА С ТЕЧЕНИЕМ ОБОСТРЕНИЯ ХОЗЛ

Мацегора Н. А., Шпота Е. Е

Одесский национальный медицинский университет

THE CONNECTION OF HYPOTHYROIDISM WITH THE EXACERBATION OF COPD

Matsegora N. A., Shpota E. E.

Odessa national medical university

Резюме (Summary)

Ми вивчали вплив тироксину на функціональну тималіновий активність Т-клітинної імунітету. Встановлено, що попередня інкубація Т-лімфоцитів з фізіологічною концентрацією тироксину призводить до вираженої тималінової залежності відміни рецепторного поля модифікації Т-лімфоцитів.

Синдром низького трийодтироніну у пацієнтів з ХОЗЛ є свого роду "фактором обтяження" перебігу захворювання. Це пов'язано з формуванням більш глибокого порушення репаративної регенерації бронхіального епітелію (включаючи прокоагулянтну та фібринолітичну активність епітеліальних клітин) та загострення імунного дисбалансу.

Ключові слова: тироксин, трийодтиронін, тималін, хронічна обструктивна легенева хвороба (ХОЗЛ)

Мы изучали влияние тироксина на функциональную активность тималин-зависимой иммунитета, связанного с Т-клеткой. Установлено, что преинкубация Т-лимфоцитов с физиологической концентрацией тироксина привела к выраженной тималино-зависимой отмене рецепторного поля модификации Т-лимфоцитов.

Синдром низкого трийодтиронина у пациентов с ХОЗЛ является своего рода «фактором отягощения» в ходе заболевания. Это связано с образованием более глубокого разрушения репаративной регенерации бронхиального эпителия (включая прокоагулянтную и фибринолитическую активность эпителиальных клеток) и обострение иммунного дисбаланса.

Ключевые слова: тироксин, трийодтиронин, тималин, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

We has been studied influence of thyroxine on functional thymalinum-dependence activity of T-cell-bound immunity. It was established that preincubation of T-lympocytes with physiological concentration of thyroxine led to pronounced thymalinum-dependence abolition of receptor field of T-lympocytes modification.

The syndrome of low triiodothyronine in patients with COPD is a kind of “factor of complication” of the course of the disease. It is due to the formation of a deeper disruption of reparative regeneration of the bronchial epithelium (including procoagulant and fibrinolytic activity of epithelial cells) and aggravation of immune disbalance.

Key words: *thyroxine, triiodothyronin, thymalinum, chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) –характеризується персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів (зазвичай прогресуючим) та асоціюється з підвищеною хронічною запальною відповіддю в них на дію шкідливих частинок або газів [3, 5, 8].

За даними Європейського респіраторного товариства тільки 25 % випадків ХОЗЛ діагностується вчасно. За останнє десятиліття відзначено світову тенденцію до збільшення захворюваності на ХОЗЛ на 25 % у чоловіків і 69 % у жінок. Смертність при ХОЗЛ в 3,2 рази вище, ніж при пневмонії і становить 1,1 % і 1,18 % відповідно.[7,9]

У «Європейської білій книзі легень» Україна представлена як одна з країн з найбільш високою смертністю від ХОЗЛ [3]. В останнє десятиліття в північних країнах Європи ця патологія склала 4-6 %. [2, 8] При аналізі особливостей вікової популяції хворих на ХОЗЛ в програмі Глобальної ініціативи (GOLD, 2016) використані наступні діагностичні функціональні критерії: у осіб від 18 років до 71 року співвідношення ОФВ1 / ФЖЄЛ менш 0,7 визначається в 9,8 %, а в популяції 60-74-річних — в 23 % випадків, що дозволило зробити висновок про більш значне поширення ХОЗЛ в старших вікових групах. Старіння організму сприяє гіпофункції щитоподібної залози за рахунок зниження функціональної активності тиреоцитів. Крім того, у осіб певної групи похилого віку підвищується аутоиммунная активність, що супроводжується спочатку гіперфункцією, яка переходить в

гіпофункцію щитоподібної залози у зв'язку із виснаженням її активності. Аналіз літературних джерел свідчить про неухильне зростання саме у старших вікових групах не тільки бронхолегеневої патології, а й частоти дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ). [1, 3, 4,]

ХОЗЛ супроводжується прогресуючим і практично незворотним зниженням функції зовнішнього дихання (ФЗД), що призводить до гіпоксемії та гіпоксії життєво важливих органів і систем, у т.ч. серцево-судинної, травної, ендокринної. Захворювання приймає характер коморбідної патології з явищами поліорганної недостатності. Поряд із тим, в літературі зустрічаються лише поодинокі роботи, присвячені вивченню впливу гормонів ЩЗ на перебіг ХОЗЛ.

Мета дослідження: провести аналіз літературних публікацій, присвячених вивченню наявності та характеру зв'язку між секрецією тиреоїдних гормонів із перебігом загострення ХОЗЛ.

Результати дослідження та їх обговорення

Звісно, що патологічний процес при ХОЗЛ починається в слизовій оболонці бронхів: у відповідь на вплив зовнішніх патогенних факторів відбувається зміна функції секреторного апарату (гіперсекреція слизу, зміни бронхіального секрету), приєднується інфекція, розвивається каскад реакцій, що призводять до пошкодження бронхів, бронхіол і прилеглих альвеол [1, 2].

Експіраторне обмеження повітря-

ного потоку є основним патофізіологічним порушенням у хворих на ХОЗЛ. В його основі лежать як оборотні, так і необоротні компоненти. До необоротних відносяться: фіброз і звуження просвіту дихальних шляхів; втрата еластичної тяги легень внаслідок альвеолярної деструкції; зниження альвеолярної підтримки просвіту малих дихальних шляхів. До оборотних причин відносяться: накопичення запальних клітин, слизу і ексудату плазми в бронхах; скорочення гладкої мускулатури бронхів; динамічна гіпервентиляція (тобто підвищена легкість легких) при фізичному навантаженні [6].

Наявність частих загострень і супутніх захворювань робить істотний негативний вплив на тяжкість ХОЗЛ і його прогноз. Важливу роль на обтяжливий перебіг бронхолегеневої патології запального генезу грають зміни імунної реактивності [5]. Зрушення в ній поділяються на: імунологічні реакції, які мають закономірний, часто тимчасовий характер, та свідчать про здатність імунної системи до відповіді на стимул, який виник (антигенні, хімічні або фізичні дії, стрес), зі зміною функціонального стану імунокомпетентних клітин, активацією неспецифічних факторів захисту та / або перемиканням їх на специфічні (синтез антитіл, клітинна сенсibilізація); імунодефіцитні стани (ІДС), та які обумовлені пошкодженням імунокомпетентних клітин, або виснаженням їх функціональних резервів і мають зазвичай стійкий характер і супроводжуються клінічними проявами ІДС [9]. Роботами [5, 6, 7, 9] визначено зниження функціональної активності Т-лімфоцитів і їх проліферативної відповіді на неспецифічні Т-клітинні мітогени — фітогемаглютинин і конканавалін А, що спостерігається при бронхообструктивних захворюваннях.

Депресія проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на неспецифічні

мітогени у хворих на ХОЗЛ поєднується з підвищенням сенсibilізації лімфоцитів до тканинних і бактеріальних антигенів. Морфологічним відображенням сенсibilізації лейкоцитів до тканин бронхів є інфільтрація еозинофілами, лімфоцитами і нейтрофілами всіх шарів бронхіальної стінки — це закономірно зустрічається в різних кількісних співвідношеннях при ХОЗЛ, а також при бронхіальній астмі (БА) [4].

Відповідно до сучасних тенденцій розвитку науки (Програма GOLD 2016), ХОЗЛ розглядається не тільки як бронхолегенева патологія, а й як системне захворювання [9]. У літературі широко обговорюється вплив ХОЗЛ на органи травлення, серцево-судинну патологію, кістково-м'язову, нервову, ендокринну, імунну та ін. системи [1, 3, 5]. Особливої уваги, як менш вивчений науковий напрямок, заслуговує поєднана патологія щитоподібної залози і ХОЗЛ, яка має загальну аутоімунно-ендокринну природу.

Встановлено [1, 2, 9], що під впливом хронічних запальних процесів в бронхолегеневій системі, а також тривалої антибактеріальної терапії, знижується синтез і функціональна активність гормонів щитоподібної залози. Формується складова поєднана бронхолегенева та тиреоїдна патологія, яка стає толерантною до антибактеріальної та бронхолітичної терапії загострення ХОЗЛ. Дослідження механізму виникнення тиреопатій у пацієнтів пульмонологічного профілю, зокрема при ХОЗЛ, у вітчизняній літературі практично одиначні.

Розробка сучасних лікувальних програм пов'язана з вивченням нових аспектів патогенезу бронхіальної обструкції, патогенетичної ролі інфекційних асоціацій, переглядом проблеми вторинних аутоімунних станів, до яких відносяться захворювання ЩЗ. Так, в останні роки доведено, що дефіцит ти-

реοїдних гормонів сприяє як розвитку, так і підтримці хронічного запалення в бронхах [4, 7]. Непряму протизапальну дію в різних органах і тканинах надають функціональні розлади щитоподібної залози. В останні роки доведено, що дефіцит тиреоїдних гормонів сприяє як розвитку, так і підтримці хронічного запалення в бронхах [3, 8].

Вплив гормонів тиреоїдної лінії на перебіг запального процесу пов'язаний з їх імуноактивною дією. Так, в експериментах на тваринах виявлено стимулюючий дозозалежний вплив Т4 і Т3 на гуморальний імунітет. Цей вплив реалізується, перш за все, на антигенозалежній посттимічній стадії диференціювання Т-клітин [2]. Т4 і Т3 надають інгібуючий вплив на функціональну активність Т-супресорів, стимулюють диференціювання В-лімфоцитів. Низькі дози Т4 і Т3 стимулюють синтез білка і ростові процеси в тканинах і клітинах, а високі дози уповільнюють цю дію. У культуральних експериментальних моделях трийодтиронін активує цитотоксичні функції лімфоцитів і фагоцитарну активність моноцитів.

Крім того, встановлено, що розвиток тиреотоксикозу сприяє формуванню імунопатологічних реакцій гіперчутливості за рахунок порушення метаболізму кортикостероїдів, простагландинів і гістаміну. Навпаки, тиреоїдектомія призводить до уповільнення зростання всіх лімфоїдних органів, зниження гуморальної імунної відповіді при зниженні клітинних реакцій [2, 5, 7]. Тобто, встановлено, що існує взаємозалежність між рівнем секреції гормонів тиреоїдної лінії і розвитком та прогресуванням хронічного неспецифічного запального процесу різної локалізації.

Таким чином, ХОЗЛ — це комплексна та актуальна проблема сучасної пульмонології, що вимагає продовження пошуку нових ефективних шляхів диференційованої терапії, регламен-

тації показань до своєчасного хірургічного лікування, дієвих профілактичних заходів.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ має місце виражений дисбаланс функціональної активності бронхіального епітелію. При цьому вираженість депресії репаративної регенерації бронхіального епітелію визначаються формою (нозологічної приналежністю) хронічного бронхолегеневого захворювання. Прогресування вторинного хронічного бронхіту у хворих на ХОЗЛ характеризується формуванням ендокринного дисбалансу, окремо, синтезу гормонів тиреоїдної лінії.
2. У хворих на ХОЗЛ встановлена залежність морфогенетичної активності лімфоцитів від ендокринного потенціалу крові (рівня тиреоїдних гормонів).
3. Встановлено, що синдром низького трийодтироніну у хворих на ХОЗЛ є своєрідним "чинником обтяження" перебігу захворювання за рахунок формування більш глибокого порушення репаративної регенерації бронхіального епітелію (включаючи прокоагулянтну і фібринолітичну активність клітин епітелію) і посилення імунного дисбалансу.

Література

1. Фещенко Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди): матеріали з'їзду. Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик [та інші] // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — № 3. — Додаток. — с. 7-12.
2. Baty F. Comorbidities and Burden of COPD: A Population Based Case-Control Study / Baty F., Putora P.M., Isenring B. [et al.] // Plos one. — 2013. — Vol.8
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global

Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Updated 2016.

4. Divo M. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Divo, C. Cote, J.P. de Torres, C. Casanova, J.M. Marin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — p. 155–161.
5. Miravittles M. Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, D. Price, K.F. Rabe [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2015. — Vol. 10. — p. 549-564.
6. Овчаренко С.И. Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии / С.И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте // Лечащий врач. — 2014. — №1.
7. Ждан В. М. Використання статинів при коморбідній патології у практиці сімейного лікаря / В. М. Ждан, М. М. Потяженко, Н. Л. Соколюк, Г. С. Хайменова // Сімейна медицина. — 2015. — №3 (59). — С. 145-147.
8. Тодоріко Л. Д. Функціональні зміни щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та дія кортизолу при хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих старшого віку. Буковинський державний медичний університет / Тодоріко Л. Д. // Український пульмонологічний журнал. — 2008 — № 2. — С.113-116.
9. Brashier B.B. Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / B.B. Brashier, R. Kodgule // JAPI. — 2012. — Vol.60 — Suppl. — p.17-21.

References

1. Feshchenko Yu. I. Chronicheskiy obstruktivniy zbolevaniya legkikh: etiologiya, patogenez, klassifikaciya, diagnostika i terapiya [Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy: materials of the congress.] / Yu. I. Feshchenko, L. A. Yashina, O. Ya. Dzyublik [and others] //. — 2013. — No. 3. — Dodatok. — S. 7-12. (in Ukrainian).
2. Baty F. Comorbidities and Burden of COPD:

A Population Based Case-Control Study / Baty F., Putora P.M., Isenring B. [et al.] / Plos one. — 2013. — Vol.8

3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Updated 2016.
4. Divo M. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Divo, C. Cote, J.P. de Torres, C. Casanova, J.M. Marin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — p. 155–161.
5. Miravittles M. Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, D. Price, K.F. Rabe [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2015. — Vol. 10. — p. 549-564.
6. Ovcharenko S.I. Evoluziya po globalnoj iniciative k chronicheskim obstruktivnim zbolevaniyam legkikh i niviy podhod k protivovospalitelnoy terapii [Evolution of the Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease and a New Approach to Anti-Inflammatory Therapy] / C.I. Ovcharenko, Ya. K. Galetskayte // Lechashiy vrach.. — 2014. — №1. — S. 46 — 48. (in Russian).
7. Jdan V.M. Vicoristannya statiniv pri comorbidnoyi patologii u praktici simeynogo lykarya [The use of statins in comorbid pathology in the practice of a family doctor] / Jdan V.M., Potyajenko M.M., Sokoyaymenova G.S. // Simeyna medicina — 2015. — №3 (59). — S. 145-147. (in Ukrainian).
8. Todorko L.D. Diferentsiyne zastosuvannya bronchodilatorov y litnich ludey [Differential application of bronchodilators in the treatment of COPD in older people] / Todorko L.D/ // Clinichna immunologia, allergologia, infectologia — 2011.-No. 3. -S. 83-86. (in Ukrainian).
9. Brashier B.B. Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / B.B. Brashier, R. Kodgule // JAPI. — 2012. — Vol.60 — Suppl. — p.17-21.

*Впервые поступила в редакцию 12.11.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.831-005.8-008.61-053.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2525808>

**ВПЛИВ СТУПЕНЮ ПОРУШЕННЯ КОРТИКОСПІНАЛЬНОЇ
ІННЕРВАЦІЇ НА ЗМІНУ ПОКАЗНИКІВ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЇ
ГЕМІСФЕРИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ПІВКУЛЬНОГО
ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

Черкасов С.Є.

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ» Україна, Київ,
s.e.cherkasov@gmail.com*

**ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ КОРТИКОСПИНАЛЬНОЙ
ИННЕРВАЦИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
КОТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ГЕМИСФЕРЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ
ПЕРЕНЕСЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Черкасов С.Е.

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева» НАМН Украины, Киев

**INFLUENCE OF DEGREE OF IMPAIRMENT OF CORTICOSPINAL
INNERVATION ON THE CHANGE OF PARAMETERS OF
CONTRALATERAL HEMISPHERE IN PATIENTS AFTER
HEMISPHERIC ISCHEMIC STROKE**

Cherkasov S.Y.

*State Enterprise "Institute of Gerontology named after D.F.Chebotaev" NAMS
Ukraine, Kiev*

Резюме (Summary)

В статті представлені дані порівняльного аналізу 63 пацієнтів з півкульним ішемічним інсультом та 21 пацієнта з ДЕ I-II ст. без неврологічного дефіциту, обстежених методом ТМС. Показан різний тип патофізіологічної реакції в залежності від ступеню порушення кортикоспінальної іннервації, у вигляді зміни показників активності неуразженої гемісфери. Так серед пацієнтів першої групи дослідження, з помірним порушенням кортикоспінальної іннервації, зареєстровано зниження основних показників контралатеральної півкулі, як серед пацієнтів із право- так й з лівопівкульною локалізацією інсульту. Серед пацієнтів другої групи, з грубим порушенням кортикоспінальної іннервації, встановлено зниження активності неуразженої півкулі. Серед пацієнтів третьої групи, з повним порушенням кортикоспінальної іннервації, показано що активність контралатеральної гемісфери підвищується серед пацієнтів із лівопівкульним інсультом. У пацієнтів із правопівкульною локалізацією інсульту статистично значимих змін встановлено не було.

Ключові слова: *інсульт, контралатеральна півкуля, ТМС, кортико-спінальна іннервація*

В статье представлены данные сравнительного анализа 63 пациентов с полушарным ишемическим инсультом и 21 пациента с ДЭ I-II ст. без неврологического дефицита, обследованных методом ТМС. Показан различный тип патофизиологической реакции в зависимости от степени нарушения кортикоспинальной иннервации, в виде изменения показателей активности неуразженной гемисферы. Так среди пациентов первой группы исследования, с умеренным нарушением кортикоспинальной иннервации, зарегистрировано снижение основных показателей контралатеральной полушария, как среди пациентов с право- так и с левополушарной локализацией инсульта. Среди пациентов второй группы, с грубым нарушением кортикоспинальной иннервации, установлено снижение активности неуразженной полушария. Среди пациентов третьей группы, с полным нарушением кортикоспинальной иннервации, показано что активность контралатеральной гемисферы повышается среди пациентов с левополушарным инсультом. У пациентов с правополушарной локализацией инсульта статистически значимых изменений установлено не было.

ческого дефицита, обследованных методом ТМС. Показан разный тип патофизиологической реакции в зависимости от степени нарушения кортикоспинальной иннервации, в виде изменения показателей активности непоражённой гемисферы. Так среди пациентов первой группы исследования, с умеренными нарушениями кортикоспинальной иннервации, зарегистрировано снижение основных показателей контралатерального полушария, как среди пациентов с правотак и левополушарной локализацией. Среди пациентов второй группы, с грубым нарушением кортикоспинальной иннервации, установлено снижение активности непораженного полушария. Пациенты третьей группы характеризовались отсутствием кортикального вызванного моторного потенциала, статистически значимые отличия среди этой группы пациентов были зарегистрированы только при левополушарной локализации инсульта, что по всей видимости связано с малым размером выборки. Показано повышение активности контралатерального полушария.

Ключевые слова: инсульт, контралатеральное полушарие, ТМС, кортикоспинальная иннервация

Stroke is the leading cause of longterm disability of the people in the world. Up to 80 % percent of patients have movement disorders. The modern question remains the role of the contralateral hemisphere in recovery after a stroke.

Aim: to study the change of parameters of contralateral, to the affected, hemisphere among patients after a suffered hemisphere ischemic stroke with varying degrees of impairment of corticospinal innervation

In the study we described the results of a examination of 21 patients diagnosed with chronic ischemia I-II stages without a neurological deficiency and 63 patients with the consequences of ischemic stroke with cortical localization and varying degrees of neurological deficiency. As a result of the research carried out by the method of transcranial magnetic stimulation, three type of pathophysiological reaction is shown depending on the degree of corticospinal innervation impairment, in the form of a change in the indices of activity of the unaffected hemisphere.

So among the patients of the first group of the study, was record moderate corticospinal innervation disorders, a decrease in the main indicators of the contralateral hemisphere was recorded both around with right and left hemisphere damage. Among the patients of the second group was record a gross violation of corticospinal innervation, a decrease in the activity of the unaffected hemisphere was established both around with right and left hemisphere damage. Among patients in the third group with complete violation of corticospinal innervation, showed that the activity of the contralateral hemisphere increases around patients with left hemisphere damage. Around patients with right damaged hemisphere we didn't found statistically significant result for indicators of activity of contralateral hemisphere.

Key words: stroke, contralateral hemisphere, TMS, corticospinal innervation

Вступ

Інсульт залишається провідною причиною довготривалої неповносправності [17] та розвивається у 100-110 тис. чоловік щорічно в Україні. До 80 %

пацієнтів, що вижили мають в різному ступені порушення рухових функцій [4, 5].

Відновлення після інсульту починається із завершенням некрозу, апоп-

тозу, набряку та запалення [15, 21, 27], в той час як подальше відновлення головним чином пов'язане із пригніченням патологічних нейронних мереж, залученням функціонально гомологічних шляхів та створенням нових нейронних мереж для відновлення функцій уражених нейронів [6, 22, 25]. В залежності від ступеню ураження первинної моторної кори, процеси нейрональної реорганізації можуть розвиватись у інтактній частині, у навколоінфарктному регіоні, серед представництв іпсілатеральної та контралатеральної гемісфер [9, 16].

Під час виконання руху активність контралатерального представництва первинної моторної кори в нормі пригнічує іпсілатеральне [19]. У пацієнтів після інсульту зареєстровані зміни у паттернах активації асоційованих із рухом, як іпсілатеральної так й контралатеральної гемісфер [25, 29]. Водночас роль контралатеральної до ураження гемісфери, у відновленні рухових функцій неоднозначна [11, 23]. На думку авторів активація контралатеральної до ураженої гемісфери вище при вищій тяжкості порушень [12, 24] та знижується при відновленні [11, 23, 30]. У дослідженні продемонстровано, що при пригніченні моторного представництва контралатерального до ураженої гемісфери, методом транскраніальної електростимуляції у пацієнтів із легким та середнім ступенем парезу рухові функції покращувались, а при грубому та тяжкому парезі — погіршувались [8]. На думку авторів, причиною є порушення міжгемісферного балансу активації та пригнічення [20]. Аномальне міжгемісферне гальмування негативно корелює із відновленням рухового контролю у хворих після інсульту. Цей механізм роглядається, як малоадаптивна пластичність [28].

Міжгемісферна реорганізація функцій представництв первинної мо-

торної кори після захворювань головного мозку є об'єктом сучасних наукових досліджень [7, 17]. У лонгітудінальних дослідженнях показано, що краще функціональне відновлення пов'язано з підвищеною активністю на фМРТ (функціональна магнітно-резонансна томографія) в представництвах навколоінфарктного регіону іпсілатеральної гемісфери [10, 30, 31], також цей факт узгоджується з результатами досліджень методом транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) [14, 18, 29]. Підвищена активація після інсульту дуже розповсюджена, включаючи премоторну кору. У дослідженнях продемонстровано, що підвищена активація ДМК (додаткова моторна кора) та латеральна ПМК (премоторна кора) корелює із вищим ступенем відновлення. У хворих після інсульту у басейні СМА (середня мозкова артерія) із ураженням іпсілатеральної ПМК був гірший рівень відновлення, на відміну пацієнти з підвищеною активацією іпсілатеральної ПМК мали вищий рівень функціонального відновлення [13, 26].

Таким чином, враховуючи недостатню вивченість впливу контралатеральної, до ураженої, гемісфери на відновлення рухових функцій, вважаємо актуальним вивчення питання зміни показників кортикоспінальної іннервації контралатеральної до ураженої гемісфери головного мозку, серед груп пацієнтів із різним ступенем порушення кортикоспінальної іннервації внаслідок перенесеного півкульного ішемічного інсульту.

Мета: вивчити зміну показників контралатеральної, до ураженої, гемісфери головного мозку, серед хворих після перенесеного півкульного ішемічного інсульту із різним ступенем порушення кортикоспінальної іннервації

Матеріал та методи дослідження

На базі відділення «Реабілітації хворих з порушенням мозкового крово-

обігу» клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ» було обстежено 63 хворих після півкульного ішемічного інсульту, що знаходились у відновному періоді захворювання, які склали основну групу дослідження. У групу контролю були включені результати обстеження методом ТМС (транскраніальної магнітної стимуляції) 21 пацієнт, із встановленим діагнозом ДЕ I-II ст.

Всі пацієнти пройшли клініко-неврологічне обстеження, лабораторні дослідження, УЗДС (ультразвукове дуплексне сканування) екстра- та інтракраніальних судин голови та шиї, та ЕЕГ (електроенцефалографія) на предмет виключення епілептичної активності. У дослідженні прийняло участь 45 чоловіків та 18 жінок, середній вік склав $62,5 \pm 5,7$ років.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження було: підтверджений діагноз ДЕ I-II стадії чи ішемічний інсульт півкульної локалізації, атеротромботичного підтипу, у відновному періоді захворювання. Від усіх пацієнтів отримано письмове інформоване погодження на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: наявність імплантованих пристроїв, що намагнічуються (пластин, шурупів, стентів, шунтів та ін.), наявність водія ритму серця та будь-яких інших пристроїв, що керують функціями організму, тяжка загальносоматична патологія, епілепсія чи ознаки судомної готовності на енцефалограмі.

Для оцінювання стану кортикоспінальної іннервації нами проводилось: одноімпульсна ТМС із одночасною електронейроміографічною реєстрацією, на чотирьохканальному комп'ютерному електронейроміографі НейроМВП («Нейрософт», Росія). Досліджували показники кортикального (кВМП) та сегментарного викликаного моторного

потенціалу (сВМП), а саме: латентність м/с, амплітуду мВ, тривалість м/с, площу мВ x м/с, час центрального моторного проведення (ЧЦМП м/с). Тестовим м'язом верхньої кінцівки був *m. abductor digiti minimi* [1, 2].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010 та пакету програм Statistica 6.1 із використанням одновибіркового критерію Колмогорова-Смирнова, визначення медіани та інтерквартильного розмаху, непараметричного U-критерію Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок. Результат вважався статистично значимим, якщо $p < 0,05$ [3].

Результати дослідження та їх обговорення

До контрольної групи нами включено результати дослідження методом танскраніальної магнітної стимуляції 21 пацієнта із встановленим діагнозом ДЕ I-II ст. без неврологічного дефіциту. При співставленні усереднених показників ТМС правої та лівої півкуль, сегментарної іннервації лівої та правої сторін на рівні шийних сегментів серед пацієнтів КГ, статистично значимі відмінності були відсутні. Для подальшого аналізу ми співставляли показники ураженої та неуразеної півкуль із результатами групи контролю відповідно до латералізації [1, 2]. (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

Для виявлення впливу ступеню ураження кортикоспінального тракту на зміну показників конралатеральної, до ураженої, півкулі нами було розподілено пацієнтів на три групи дослідження відповідно до тяжкості за даними ТМС. (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

В процесі порівняльного аналізу результатів дослідження пацієнтів із лівопівкульною локалізацією, першої групи дослідження із показниками лівої півкулі групи контролю, встановлено статистично значиме зниження наступних показників: амплітуди кВМП до

Таблиця 1

Результати дослідження кортикоспінальної іннервації ураженої гемісфери (верхня кінцівка т. Abductor digiti minimi)

Показник	КГ		1 група ГД		2 група ГД		3 група ГД		Порівняння груп U; р					
	ліва n = 21	права n = 21	ліва n = 17	права n = 4	ліва n = 17	права n = 4	ліва n = 8	права n = 13	КГ- 1 ГД		КГ- 2 ГД		КГ-3 ГД	
	Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		ліва	права	ліва	права	ліва	права
Латентність, мс	21,3; 20,1-22,15	21,14; 19,8-21,95	23,85; 22,2-25,4	21,77; 20,9-22,92	25,75; 22,55-27,75	25,31; 24,2-26,35	—	—	53; 0,002	0; 0,002	39; 0,001	0; 0	—	—
Амплітуда, мВ	3,08; 2,21-3,89	2,98; 2,29-3,56	1,96; 1,43-2,45	1,92; 1,46-2,39	0,32; 0,09-0,56	0,22; 0,1-0,35	—	—	54,5; 0,002	0; 0,002	0; 0	0; 0	—	—
Тривалість, мс	9,5; 8,35-10,3	9,63; 8,31-10,95	9,63; 8,74-10,85	9,29; 8,74-10,81	11,74; 6,21-16,55	15,21; 6,69-21,2	—	—	155; 0,49	34; 0,55	135; 0,95	58; 0,2	—	—
Площа, мВ*мс	13,7; 9,25-16,15	12,6; 9,1-16,2	8,16; 4,35-12,4	7,37; 5,07-10,15	2,31; 0,75-3,6	1,4; 0,55-2,47	—	—	85; 0,006	17; 0,06	3; 0	2; 0	—	—
Неактивний поріг, %	50; 50-55	52,38; 45-57,5	60; 55-60	58,75; 52,5-63,75	79,62; 60-97,5	85,63; 76,25-93,75	—	—	56; 0	21; 0,11	21; 0	0; 0	—	—
A/K %	39; 28,15-45	38,22; 27-48,8	26,34; 14,5-36	30,15; 22,6-37,1	3,1; 1,55-6,8	3,22; 1,4-5,27	—	—	89; 0,009	25; 0,2	0; 0	0; 0	—	—
ЧЦМП, мс	6,81; 6,1-7,15	6,97; 6,32-7,51	7,42; 6,62-7,75	8,04; 7,03-9,86	9,71; 7,04-11	9,88; 9-11	—	—	115; 0,06	32; 0,45	54; 0,003	1; 0	—	—

36,37 %, збільшення часу проходження імпульсу до 11,97 % — до 2,55 м/с (за даними латентності) та підвищення порогу збудливості первинної моторної кори (за даними неактивного порогу), що вказує на помірне порушення кортикоспінальної іннервації. Водночас на фоні зниження показників ураженої гемісфери, зареєстровано зниження показників кВМП й неуразеної гемісфери

— амплітуди до 12,02 % (за даними амплітуди), підвищення часу центрального моторного проведення до 10,13 % (за даними ЧЦМП), та підвищення порогу збудливості первинної моторної кори до 15,3 % (за даними неактивного порогу).

Вивчення ж показників сегментарного викликаного моторного потенціалу (сВМП) досліджених контралате-

Таблиця 2

Результати дослідження кортикоспінальної іннервації неуразеної гемісфери (верхня кінцівка т. Abductor digiti minimi)

Показник	КГ		1 група ГД		2 група ГД		3 група ГД		Порівняння груп U; р					
	ліва n = 21	права n = 21	ліва n = 17	права n = 4	ліва n = 17	права n = 4	ліва n = 13	права n = 8	КГ- 1 ГД		КГ- 2 ГД		КГ-3 ГД	
	Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		ліва	права	ліва	права	ліва	права
Латентність, мс	21,3; 20,1-22,15	21,3; 20,1-22,15	22,9; 21,87-22,12	23,41; 22,3-24,2	21,98; 20,32-23,57	22,62; 21,45-23,45	20,4; 19,2-22	21,15; 20,8-21,7	53; 0,002	146; 0,34	39; 0,001	123,5; 0,64	0; 0	124; 0,65
Амплітуда, мВ	3,08; 2,21-3,89	3,08; 2,21-3,89	2,71; 1,6-4,15	2,71; 1,89-3,49	2,68; 1,15-4,15	2,71; 1,27-4,37	3,88; 3,25-4,45	3,54; 2,66-4,7	54,5; 0,002	48; 0	0; 0	69,5; 0,01	0; 0	95; 0,14
Тривалість, мс	9,5; 8,35-10,3	9,5; 8,35-10,3	9,36; 8,57-10,09	10,12; 9,25-11,3	9,23; 8,59-10,25	9,88; 9,23-11,05	10,25; 9,32-11,45	10,6; 9,68-11,45	155; 0,49	145,5; 0,33	135; 0,95	124,5; 0,67	56,5; 0,17	84,5; 0,65
Площа, мВ*мс	13,7; 9,25-16,15	13,7; 9,25-16,15	6,32; 3,27-8,6	12,58; 7,15-17,3	10,86; 4,55-16,87	12,73; 5,6-20,75	17,75; 15,97-20,75	17,49; 14,9-24,2	85; 0,006	175; 0,91	3; 0	136; 0,98	35,5; ,018	70,5; 0,19
Неактивний поріг, %	50; 50-55	50; 50-55	57,5; 55-62,5	57,65; 52,50-60	61,25; 56,25-65	55,77; 50-62,5	55,00; 50-62,5	51,15; 47,5-55	56; 0	107; 0,03	21; 0	111,5; 0,36	59; 0,2	123; 0,62
A/K %	39; 28,15-45	39; 28,15-45	31,8; 10,77-50,17	33,74; 27,5-41,75	33,43; 17,27-49,65	34,67; 16,6-55,3	39,38; 29,07-45,22	45,33; 29,55-64,7	89; 0,009	141; 0,27	0; 0	116; 0,46	82; 0,92	98,5; 0,17
ЧЦМП, мс	6,81; 6,1-7,15	6,81; 6,1-7,15	7,93; 7,72-8,25	7,5; 7,19-7,88	7,55; 7,09-8,36	7,3; 6,35-7,98	7,18; 6,66-8,01	7,15; 6,46-7,88	115; 0,06	111,5; 0,04	54; 0,003	98; 0,17	63; 0,3	123; 0,63

Таблиця 3

Результати дослідження сегментарної іннервації, контралатерально до ураженої гемісфери (верхня кінцівка m. Abductor digiti minimi)

Показник	КГ		1 група ГД		2 група ГД		3 група ГД		Порівняння груп U; p					
	ліві n = 21	праві n = 21	ліві n = 4	праві n = 17	ліві N = 4	праві N = 17	ліві N = 13	праві N = 8	КГ- 1 ГД		КГ- 2 ГД		КГ-3 ГД	
	Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		ліві	праві	ліві	праві	ліві	праві
Латентність, мс	14,16; 13,1- 14,9	14,13; 12,9- 15,15	14,9; 14- 16,2	15,51; 14,2- 16,5	14,96; 14,27- 15,67	15,71; 14,85- 16,75	14,18; 13,02- 14,9	14,65; 13,3- 15,65	27; 0,26	87,5; 0,007	53,5; 0,13	63; 0,009	104; 0,24	40,5; 0,34
Амплітуда, мВ	3,37; 1,09- 5,33	2,4; 1,51- 3,18	4,085; 2,51- 5,43	3,502; 1,59- 5,17	1,85; 1,02- 2,84	2,214; 1,2- 3,68	3,81; 3,3- 4,67	4,7; 3,57- 5,9	32; 0,45	129,5; 0,15	54; 0,14	124; 0,65	103; 0,23	26; 0,005
Тривалість, мс	6,81; 6,46- 7,43	6,561; 6,37- 7,11	8,65; 8,29- 9,15	8,23; 7,5-9,1	8,25; 6,45- 10,94	7,87; 6,41- 9,75	9,91; 8,33- 10,95	9,81; 8,26- 11,2	0; 0,002	58; 0	62,5; 0,29	81,5; 0,05	122; 0,6	75; 0,66
Площа, мВ*мс	11,03; 3,35- 17,8	8,34; 5,05- 11,8	15,35; 11- 18,9	13,27; 9,2- 18,55	6,91; 3,65- 12,2	8,77; 3,05- 13,3	16,78; 15,02- 18,85	19,7; 14,8- 24,2	27; 0,26	96; 0,01	67; 0,4	136; 1	97; 0,16	20; 0,02
A/K %	41,7; 13,8- 70,1	43,03; 17,45- 68,35	38,67; 18,32- 57	36,17; 16,2- 56,2	27,6; 11,85- 46,2	39,52; 15,55- 59,25	50,9; 28,02- 75,4	58,6; 35,25- 79,5	39; 0,82	157; 0,52	59; 0,22	122; 0,6	97; 0,16	73; 0,59

рально до ураженої гемісфери продемонструвало підвищення активності у вигляді збільшення часу проходження імпульсу до 10,04 % (за даними латентності), підвищення тривалості імпульсу до 26,67 % (за даними тривалості) та збільшення площі імпульсу до 59,9 % (за даними площі). Аналіз показників сВМП досліджених іпсилатерально до ураженої гемісфери дозволив встановити підвищення тривалості імпульсу до 27,2 % (за даними тривалості).

Пацієнти із правопівкульною локалізацією інсульту першої групи дослідження характеризувались зниженням

наступних показників кортикоспінальної іннервації: амплітуди кВМП до 33,8 % та підвищення тривалості проходження імпульсу до 4 % (за даними латентності). В той же час показники кортикоспінальної іннервації неуразеної (лівої) півкулі мали статистично значиме зниження провідникової функції до 16,6 % (за даними ЧЦМП), зниження амплітуди та площі імпульсу до 10 % та 52 % відповідно, та підвищення порогу збудження первинної моторної кори до 15 % у порівнянні із показниками відповідної півкулі пацієнтів КГ. Реакція контралатеральних сегментів спинного мозку, до ураженої півкулі, відобразила

Таблиця 4

Результати дослідження сегментарної іннервації, іпсилатерально до ураженої гемісфери (верхня кінцівка m. Abductor digiti minimi)

Показник	КГ		1 група ГД		2 група ГД		3 група ГД		Порівняння груп U; p					
	Ліві n = 17	Праві n = 4	Ліві n = 17	Праві n = 4	Ліва n = 17	Права n = 4	Ліва n = 13	Права n = 8	КГ- 1 ГД		КГ- 2 ГД		КГ-3 ГД	
	Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Me; IQR		Ліві	Праві	Ліві	Праві	Ліві	Праві
Латентність, мс	14,16; 13,15- 14,9	14,13; 12,9- 15,15	15,65; 14,7- 16,6	15,37; 14,325- 16,2	15,32; 14,4- 15,75	14,43; 13,32- 15,4	13,27; 12,15- 14,15	12,88; 12- 13,32	65; 0,00 1	18,5; 0,08	62,5; 0,00 9	71; ,52	79,5; 0,82	104,5; 0,25
Амплітуда, мВ	3,37; 1,09- 5,33	2,4; 1,51- 3,18	3,51; 2,54- 4,19	5,4; 3,4-7,53	7,25; 1,17- 3,73	2,05; ,718- 3,48	4,44; 2,44- 5,67	4,89; 3-6,49	156; 0,52	12; 0,02	124; 0,65	65; 0,35	69; 0,46	22; 0
Тривалість, мс	6,81; 6,46- 7,43	6,56; 6,375- 7,11	8,06; 7,62- 8,33	7,9; 7,69- 8,22	7,25; 6,28- 7,92	6,52; 5,85- 7,15	7,19; 6,08- 8,04	7,07; 6,1- 8,03	29; 0	42; 1	114; 0,42	76,5; 0,71	69; 0,46	0; 0
Площа, мВ*мс	11,03; 3,35- 17,85	8,34; 5,05- 11,8	12,72; 10,4- 14,25	23,85; 21,7- 27,75	9,76; 3,75- 15,1	6,86; 2,25- 11,8	14,7; 10,2- 16,75	16,6; 11,62- 21,82	154, 5; 0,48	10; 0,01	133; 0,9	65; 0,35	4; 0	2; 0
A/K %	41,77; 13,8- 70,15	43,03; 17,45- 68,35	42,12; 33,2- 49,5	64,97; 64,97- 93,3	37,43; 15,85- 52,35	27,1; 9,87- 45,02	55,09; 37,65- 72,6	47,93; 33,22- 58,3	159; 0,56	36,5; 0,68	131; 0,84	55; 0,15	42,5; 0,04	90,5; 0,1

лась у збільшення часу проходження імпульсу до 10,8 %, збільшенні площі до 60 % та тривалості до 26,15 % сВМП.

За результатами вивчення показників кортикоспінальної іннервації ураженої та неураженої гемісфер та їх сегментарних проєкцій, серед пацієнтів із право- та лівопівкульною локалізацією першої групи дослідження показано, що часткове порушення функції іпсілатеральної, до ураження, первинної моторної кори викликає процес активної реорганізації більше іпсілатеральних кортикальних мереж, та призводить до активного пригнічення контралатеральної гемісфери. (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

Серед пацієнтів другої групи за результатами дослідження показників кВМП ураженої, лівої гемісфери встановлено грубе порушення кортикоспінальної іннервації до залишку мінімальної остаточної функції. Зареєстровано зниження провідникової функції до 42,8 % (за даними ЧЦМП), зниження амплітуди кВМП до 89,62 % (за даними амплітуди), підвищення порогу збудження первинної моторної кори до 59,24 % (за даними неактивного порогу), збільшення часу проходження імпульсу до 20,89 % — до 4,17 м/с (за даними латентності), зменшення площі імпульсу до 83,14 % (за даними площі). При вивченні показників неураженої (правої) гемісфери встановлено статистично значиме зниження амплітуди до 36,37 % (за даними амплітуди).

Функціональний стан кортикоспінальної іннервації правої ураженої гемісфери серед пацієнтів другої дослідження характеризувався грубими порушеннями, у вигляді статистично значимого зниження амплітуди кВМП до 92,5 %, підвищення порогу збудження первинної моторної кори до 64,6 %, підвищення тривалості проходження імпульсу до 43,2 % (за даними ВЦМП), зменшення площі електроміограми до 83,14 % та підвищення часу проходження

імпульсу до 20 % та 4,45 м/с (за даними латентності). При вивченні показників неураженої (лівої) гемісфери встановлено статистично значиме зниження амплітуди до 19,6 % (за даними амплітуди), підвищення часу проходження імпульсу до 11,2 % (за даними ЧЦМП). Статистично значимих змін серед показників сегментарної іннервації не отримано. (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

Пацієнти третьої групи дослідження характеризувались повною відсутністю кВМП в тому числі у пробі із фасілітацією. Показники правих (контралатеральних до ураженої гемісфери) сегментів спинного мозку характеризувались статистично значимим підвищенням амплітуди сВМП та площі електроміограми до 94 % та 246 % відповідно.

Показники функціонального стану правої неураженої гемісфери характеризувались зменшенням часу проходження імпульсу до 4 % (за даними латентності), підвищенням амплітуди до 26 % (за даними амплітуди), та підвищенням площі електроміограми до 29,5 %. Контралатеральні, до правої неураженої гемісфери, сегменти спинного мозку характеризувались підвищенням амплітуди та площі електроміограми до 98 % та 207,5 % відповідно, та тривалості імпульсу до 8,8 % (за даними тривалості) та значимим підвищенням тривалості сВМП іпсілатеральних сегментів до 33,6 % (за даними тривалості). (див. Табл. 1, 2, 3, 4)

Висновки

- 1) Серед пацієнтів першої групи продемонстровано, що помірне порушення кортикоспінальної іннервації супроводжується реорганізацією у структурі ураженої первинної моторної кори та іпсілатеральних моторних мереж, що відображається у пригніченні активності контралатеральної півкулі у вигляді зниження показників кВМП.

- 2) Серед пацієнтів другої групи дослідження, із грубим порушенням кортикоспінальної іннервації, показано зниження показників амплітуди контралатеральної півкулі, водночас зміни у збудливості сегментарного апарату спинного мозку зареєстровані не були, що можливо пов'язано із збереженням інтеркалозального гальмування з боку збережених регіонів ураженої гемісфери, що в свою чергу може бути фактором обмеженого відновлення.
- 3) При повному порушенні кортикоспінальної іннервації встановлено статистично значиме підвищення активації контралатеральної півкулі лише при лівопівкульній локалізації інсульту, що скоріше за все пов'язано із розміром вибірки та потребує подальшого дослідження.

Література

- Кузнецов В. В., Скачкова Н. А. Неинвазивная стимуляция головного мозга: монография. — Киев: Феникс, 2016. — 246 с.
- Никитин С. С. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. — М.: САШКО, 2003. — 378 с.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
- Судинні захворювання головного мозку / спеціальний випуск «всеукраїнський форум нейрореабілітації». К.: УАБІ, 2013. — 32 с.
- Український вісник медико-соціальної експертизи / спец. вип. «3-й Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи». Д: Роял-принт, 2015. — 115 с.
- Ackerley S. J., Stinear C. M., Byblow W. D. Promoting use-dependent plasticity with externally-paced training // Clin. Neurophysiol. — 2011. — Vol. 122. — P. 2462–2468.
- Baron J. C., Cohen L. G., Cramer S. C., Dobkin B. H. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and stroke recovery // Cerebrovasc. Dis. — 2004. — Vol. 18. — P. 260–227.
- Bradnam, L.V., Stinear, C.M., Barber, P.A., Byblow, W.D. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke // Cereb. Cortex. — 2012. — Vol. 22. — P. 2662–2671.
- Buetefisch C. M. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function // Front. Neurol. — 2015. Vol. 6. — P. 210-214.
- Calautti C., Naccarato M., Jones P. S., Sharma N et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study // Neuroimage. — 2014. — Vol. 34. — P. 322-331.
- Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke // Brain. — 2002. — Vol. 125. — P. 773–788.
- Chollet F., DiPiero V., Wise R. J. et al. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography// Ann. Neurol. — 1992. — Vol. 29. — P. 63–71.
- Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review // Am. J. Phys. Med. Rehabil. — 2012. — Vol. 91. — P. 254–270.
- Feydy A, Carlier R., Roby-Brami A et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation // Stroke. — 2004. — Vol. 33. — Vol. 1610–1617.
- Furlan M., Marchal G., Viader F. et al. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra // Ann. Neurol. — 1996. — Vol. 40. — P. 216–226.
- Hoyer E. H., Celnik P. A Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation // Restor. Neurol. Neurosci. — 2011. — Vol. 29. — P. 395–409.
- Hummel F. C., Celnik P., Pascual-Leone A et al. Controversy: noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients // Brain Stimul.

- 2008. — Vol. 1. — P. 370–382.
18. Johansen-Berg H., Rushworth M. F., Bogdanovic M. D. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2002. — P. 14518–14523.
 19. Ocklenburg S., Ball A, Wolf C. C., Genc E., Gunturkun O. Functional cerebral lateralization and interhemispheric interaction in patients with callosal agenesis // *Neuropsychology.* — 2015. — Vol. 29. — P. 806–815.
 20. Kaji R. Direct central action of intramuscularly injected botulinum toxin: is it harmful or beneficial // *J. Physiol.* — 2013. — Vol. 591. — P. 749–749.
 21. Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen L. G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke // *Ann. Neurol.* — 2004. — Vol. 55. — P. 400–449.
 22. Murphy T. H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behavior // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2009. — Vol. 10. — P. 861–872.
 23. Nelles, G., Spiekramann, G., Jueptner, et al. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: A serial positron emission tomographic activation study // *Ann. Neurol.* — 1999. Vol. 46. — P. 901–909
 24. Netz J, Lammers T, Homberg V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke // *Brain.* — 1997. — Vol. 120. — P. 1579–1586.
 25. Rossini P. M., Altamura C., Ferreri F. et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. // *Eura Medicophys.* — 2007. — Vol. 43. — P. 241–254
 26. Seitz RJ, Kleiser R, Вьтефисч CM. Reorganization of cerebral circuits in human brain lesion // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2005. — Vol. 93. — P. 65-70.
 27. Shimizu T., Hosaki A, Hino T. et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke // *Brain.* — 2002. — Vol. 125. — P. 1896–1907.
 28. Takeuchi N, Izumi SI. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches // *Neural Plast.* — 2012. — Vol. 2012. — 359728.
 29. Turton A, Wroe S., Trepte N., Fraser C., Lemon R. N. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1996. — Vol. 101. — P. 316–328.
 30. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study // *Brain.* — 2003. — Vol. 126. — P. 2476–2496.
 31. Ward N. S., Cohen L. G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke // *Arch. Neurol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 1844–1848.

References

1. Kuznetsov V.V., Skachkova N.A. Non-invasive stimulation of the brain: monography. — K.: Phoenix, 2016. — 246 p.
2. Nikitin S.S., Kuren'kov A.L. Magnetic stimulation in diagnosis and treatment of the nervous system disease. — M.: Sashko, 2003. — 378 p.
3. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data: application of package of applied programs statistica — M.: Mediasphera — 2006. — 312 p.
4. Vascular disease of the brain. Special issue: Ukrainian forum of neurorehabilitation // *UABI.* — 2013. — P. 1-32.
5. Ukrainian springers of medico-social expertise. Special issue: Third Ukrainian forum of neurorehabilitation and medico-social expertise // *Royal-print.* — 2015. — P. 1-48.

*Впервые поступила в редакцию 17.10.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

О СОСТОЯНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДЕСКВАМАЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Лукьянчук¹ О.В., Москаленко¹ А.М., Бокал¹ И.И., Гоженко² А.И.

1 Одесский областной онкологический диспансер

2 ГП Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

ПРО СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДЕСКВАМАЦІЇ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Лукьянчук О.В., Москаленко О.М., Бокал І.І., Гоженко А.І.

1 Одеський обласний онкологічний диспансер

2 ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м Одеса

ON THE STATE OF ENDOTHELIAL DESQUAMATION IN CANCER PATIENTS

Lukyanchuk¹ O.V., Moskalenko¹ A.M., Bokal¹ I.I., Gozhenko² A.I.

1. Odessa Regional Oncology Center

2. SE "Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health Care of Ukraine", Odessa.

Резюме (Summary)

Введение. Гиперкоагуляция — одно из важных общих изменений в организме онкологических больных, наличие которого учитывается как при хирургическом, так и при консервативном лечении данной группы пациентов и требует адекватной коррекции в связи с возможностью возникновения тромботических осложнений. **Цель исследования.** Изучить количество циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ) и оценить степени повреждения эндотелия у онкобольных до и после лечения дакарбазином. **Материал и методы исследования.** Изучали содержание ЦЭ у 20 онкобольных до и после лечения дакарбазином. Дакарбазин вводился внутривенно однократно в дозировке 60-75 мг/м² поверхности тела. На 1-3 день после его введения у пациентов исследовали общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму. **Результаты.** Установлено повышенное содержание ЦЭ у ОБ. Химиотерапия сопровождается увеличением последних более, чем в два раза. **Выводы.** Опухолевый процесс увеличивает десквамацию эндотелия, которая возрастает еще больше после сеанса химиотерапии.

Ключевые слова: эндотелиальная десквамация, гиперкоагуляция, циркулирующие эндотелиоциты, онкологические больные, дакарбазин.

Вступ. Гіперкоагуляція — одне з важливих загальних змін в організмі онкологічних хворих, наявність якого враховується як при хірургічному, так і при консервативному лікуванні даної групи пацієнтів і вимагає адекватної корекції в зв'язку з можливістю виникнення тромботичних ускладнень. **Мета дослідження.** Вивчити кількість циркулюючих ендотеліоцитів (ЦЕ) і оцінити ступінь пошкодження ендотелія у онкохворих до і після лікування дакарбазином. **Матеріал і методи**

дослідження. Вивчали вміст ЦЕ у 20 онкохворих до і після лікування дакарбазіном. Дакарбазін вводився внутрішньовенно одноразово в дозі 60-75 мг/м² поверхні тіла. На 1-3 день після його введення у пацієнтів досліджували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограму. *Результати.* Встановлено підвищений вміст ЦЕ у ОХ. Хіміотерапія супроводжується збільшенням останніх більш, ніж в два рази. *Висновки.* Пухлинний процес збільшує десквамацію ендотелію, яка зростає ще більше після сеансу хіміотерапії.

Ключові слова: ендотеліальна десквамація, гіперкоагуляція, циркулюючі ендотеліоцити, онкологічні хворі, дакарбазін.

Introduction. Hypercoagulation is one of the most important general changes in the body of cancer patients, the presence of which is taken into account both in the surgical and conservative treatment of cancer patients and requires adequate correction due to the possibility of thrombotic complications. *The objective.* To study the number of circulating endotheliocytes (CE) and assess the extent of endothelial damage in cancer patients before and after treatment with dacarbazine. *Materials and research methods.* The content of CE in 20 cancer patients before and after treatment with dacarbazine was studied. Dacarbazine was administered intravenously once at a dosage of 60-75 mg / m² of a body surface. At 1-3 days after its introduction, a complete blood count, urinalysis, coagulogram were examined in the patients under observation. *Results.* A high content of CE at all the patients under observation was established. Chemotherapy is accompanied by an increase in CE content for more than twice. *Conclusion.* The tumor process increases desquamation of endothelium, which increases even more after chemotherapy.

Key words: endothelial desquamation, hypercoagulation, circulating endotheliocytes, cancer patients, dacarbazine.

Вступление

Известно, что одним из важных общих изменений в организме онкологических больных является гиперкоагуляция [1, 2, 3]. При этом, как правило, выявляются следующие изменения в показателях гемостаза: повышение содержания растворимого фибрина в плазме (как показателя повышенного содержания тромбина), повышение уровня D-димера, снижение уровня антитромбина III, плазминогена и тромбоцитоз, возрастающие по интенсивности по мере прогрессирования ракового процесса [4, 5].

Наличие феномена гиперкоагуляции учитывается как при хирургическом, так и при консервативном лечении онкобольных и требует адекватной коррекции в связи с возможностью возникновения тромботических осложне-

ний [6, 7, 8, 9]. Вместе с тем известно, что формирование тромба, как правило, наблюдается на матрице поврежденной сосудистой стенки [10]. Одним из способов определения состояния эндотелия, повреждение которого и есть инициацией формирования изменения сосуда, является определение количества десквамированных эндотелиоцитов, циркулирующих в плазме крови. В этой связи представляет интерес изучение функционального состояния эндотелия у онкологических больных, одним из показателей которого является определение содержания циркулирующих в крови эндотелиоцитов (ЦЭК).

Цель исследования

Изучение количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов и оценка степени повреждения эндотелия у он-

кобольных до и после лечения дакарбазином.

Материал и методы исследования

При исследовании изучалось содержание ЦЭК у 20 больных (3 мужчин и 17 женщин), а также выполнялся ретроспективный анализ историй болезни, проходивших лечение дакарбазином в июне-июле 2018 года в Одесском областном онкологическом диспансере. Возраст пациенток от 35 до 69 лет, в среднем 58,8 лет. Лечились пациентки со следующей патологией: рак молочной железы (14), рак яичников (1), рак тела матки (1), неходжкинская лимфома (1). Гистологически опухоли были представлены: в 14 случаях инвазивным протоковым раком, цистаденокарцинома — 1 случай, железисто-солидная аденокарцинома — 1, диффузная В-клеточная лимфома — 1 случай. С I стадией опухолевого процесса лечение получили 2 женщины, со II — 7, с III — 6, с IV — 2 женщины. За 3 — 18 месяцев до проведения лечения дакарбазином хирургическое лечение в радикальном или циторедуктивном объёме было выполнено 9 пациенткам. Курсы химиотерапии, количеством от 1 до 6, предшествовавшие контрольному за 2 — 12 месяцев, были проведены 14 пациенткам.

Возраст пациентов от 28 до 69 лет, в среднем составил 44,3 года. По поводу лимфомы Ходжкина проводилось лечение 2 пациентам, по поводу неходжкинской лимфомы лечился 1 пациент. Гистологически — у 2 пациентов была лимфома Ходжкина, у 1 — В-клеточная неходжкинская лимфома. Со II стадией опухолевого процесса проходил лечение 1 пациент, с IV стадией — 2 пациента. Курсы химиотерапии, количеством от 2 до 12, предшествовавшие контрольному за 3 — 18 месяцев, были проведены 3 больным.

Также было исследовано содержание ЦЭК у 5 пациентов с впервые уста-

новленным диагнозом онкологического заболевания до начала проведения специального лечения (контрольная группа).

Дакарбазин вводился всем больным внутривенно однократно в дозировке 60-75 мг/м² поверхности тела. На 1-3 день после его введения, пациентам выполнялись следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма.

Содержание эндотелиоцитов в крови определялось по методике морфологической идентификации ЦЭК (по Hladovec J., 1978; Петрищев Н.Н., 2001 с модификацией авторов). Метод основан на изоляции десквамированных эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов адреналином, подсчёт ЦЭК осуществляется с помощью светового микроскопа после предварительной окраски клеток красителем.

Забор крови производится утром натощак путём пункции локтевой вены. В пластиковую пробирку берём 5 мл крови, стабилизируем её 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Для приготовления плазмы, содержащей ЦЭК, сразу после взятия кровь центрифугировалась 5 мин при 1500 об/мин. 2 мл полученной плазмы смешивали с 0,1 мл 0,1 % раствора адреналина. Для удаления агрегатов тромбоцитов полученную смесь механически перемешивали 10 мин путём аккуратного встряхивания пробирок и центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин. Переносили 1,6 мл супернатанта, свободного от тромбоцитов, в другую пробирку. Для концентрирования эндотелиоцитов супернатант центрифугировали 15 мин при 1000 об/мин. Удаляли надосадочную жидкость, получая 0,1 мл концентрированной (в 16 раз) суспензии ЦЭК. Для лучшей визуализации ЦЭК проводили их окрашивание. Для этого полученную суспензию ЦЭК в

объёме 0,1 мл переносили в другую пробирку, куда при перемешивании стеклянной палочкой добавляли метиленовый синий (1 капля 0,1 % раствора) или аналогичное количество реактива Самсона. Подсчёт ЦЭК производили в камере Горяева.

Результаты и их обсуждение

У онкобольных контрольной группы количество ЦЭК было повышено в сравнении со здоровыми лицами от $83,28 \pm 10,3$ до $165,26 \pm 11,73$ в 100 мкл крови ($p < 0,05$).

Повышение уровня эндотелиоци-

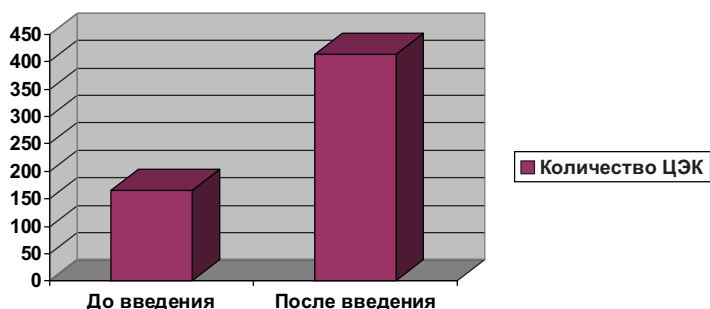


Рис. 1. Содержание ЦЭК в крови онкобольных до и после введения дакарбазина.

тов отмечено у всех 15 пациенток с раком молочной железы. Отмечена некоторая зависимость повышения количества ЦЭК (у 11 из 15 пациенток с раком молочной железы) от морфологии опухоли — у всех пациенток гистологически установлен умеренно- и низкодифференцированный инвазивный протоковый рак

Вместе с тем, в нашем исследовании не отмечено прямой зависимости степени выраженности десквамации эндотелия от стадии опухолевого процесса. Кроме того, отмечено отсутствие прямой

связи десквамации эндотелия с количеством лейкоцитов в крови и СОЭ — таким образом, вероятно, нет зависимости от генерализованной реакции воспаления.

После проведения курса химиотерапии доксорубицином у пациентов было отмечено повышение уровня ЦЭК до 708 в 100 мкл крови (в среднем $413,7 \pm 1,73$), причём отмечена тенденция к большему повышению количества ЦЭК с возрастанием количества курсов химиотерапии дакарбазином у пациента, что свидетельствует о возможном нарастании степени выраженности повреждения эндотелия и возрастании эндотелиальной десквамации.

На фоне проведения химиотерапии дакарбазином наряду с повышением содержания ЦЭК, отмечена тенденция к повышению уровня лейкоцитов и достоверное увеличение тромбо-

цитов, а также к некоторому уменьшению содержания эритроцитов и гемоглобина. Некоторое повышение количества тромбоцитов вкупе с отмеченным нами повышением уровня ЦЭК в ответ на проведение химиотерапии дакарбазином подтверждает известный тезис о расстройстве гемостаза у пациентов с онкологическими заболеваниями в виде гиперкоагуляции, возрастающей

Таблица 1

Содержание форменных элементов и гемоглобина в крови у пациентов

Содержание	До введения дакарбазина	После введения дакарбазина
Эритроциты, Т/л	$4,09 \pm 1,73$	$3,74 \pm 0,73$
Гемоглобин, г/л	$120 \pm 1,73$	$101,3 \pm 1,83$ $p < 0,05$
Лейкоциты, Г/л	$5,58 \pm 1,73$	$7,64 \pm 1,83$
Тромбоциты, Г/л	$269,27 \pm 1,73$	$301,4 \pm 1,83$ $p < 0,05$

при проведении системной лекарственной терапии.

Выводы

1. Онкологическое заболевание у пациента в подавляющем большинстве случаев ассоциируется с повышением степени десквамации эндотелия и проявляется повышением количества ЦЭК.
2. Степень выраженности десквамации эндотелия в большинстве случаев усугубляется после проведения больным химиотерапии.
3. Возможна зависимость выраженности десквамации эндотелия от морфологии опухоли, что требует дополнительных исследований.

Литература

1. Макацария А. Д. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных /А.Д. Макацария, А.В.Воробьев// Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. — 2008. — № 1. — С 10-21.
2. Falanga A echanisms and risk factors of thrombosis in cancer /Anna Falanga, Laura Russo, Viola Milesi, Alfonso Vignoli// Critical Reviews in Oncology. Hematology. — 2017. — № 118. — p.79-83.
3. Falanga A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects /Falanga A, Marchetti M., Vignoli A// J. Thromb. Haemost. — 2013. — № 11 (2). — p. 223 — 233.
4. Falanga A The coagulopathy of cancer / Falanga A, Russo L., Milesi V.// Curr. Opin. Hematol. — 2014. — № 21 (5). — p. 423–429.
5. Khorana, AA Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update /Khorana, AA, McCrae, K.R.// Thromb. Res. — 2014. — № 133 (Suppl. 2). — p.35–38.
6. Тарабрин О.А. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных / О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко// Онкогинекология. — 2015. — № 3. — с. 48-56.
7. Шилова А.Н. Показатели коагуляционного гемостаза у онкологических больных /А.Н Шилова с соавт.// Сибирский

онкологический журнал. — 2011. — Приложение № 1. — с. 124-125.

8. Соменова О. В. Тромбозы и тромбоемболии в онкологии. Современный взгляд на проблему /Соменова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л.// Журнал «Злокачественные опухоли». — 2014. — № 3. — с. 172-176.
9. Тарабрін О.О. Питання тромбоембологічних ускладнень у хворих на рак ендометрію: що нового? /Тарабрін О.О, Бобирь А.Л, Босенко К.В., Дузенко О.О.// Медицина неотложных состояний. — 2018. — № 4 (91). — с. 57-60.
10. Патологічна фізіологія: Підручник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів і фармац. факультетів вищ. мед. навч. закладів. — Видання друге доп. та перероб. /за ред. М.С. Регада, А.І. Березнякова// Львів, 2010. — с. 139-140.

Reference

1. Makatsaria AD. Problems of thrombophilia and thrombosis in oncological patients / AD. Makatsaria, AV. Vorobiev // Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology. — 2008. — № 1. — С 10-21.
2. Falanga A echanisms and risk factors of thrombosis in cancer /Anna Falanga, Laura Russo, Viola Milesi, Alfonso Vignoli// Critical Reviews in Oncology. Hematology. — 2017. — № 118. — p.79-83.
3. Falanga A Coagulation and cancer: biological and clinical aspects /Falanga A, Marchetti M., Vignoli A// J. Thromb. Haemost. — 2013. — № 11 (2). — p. 223 — 233.
4. Falanga A The coagulopathy of cancer / Falanga A, Russo L., Milesi V.// Curr. Opin. Hematol. — 2014. — № 21 (5). — p. 423–429.
5. Khorana, AA Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update /Khorana, AA, McCrae, K.R.// Thromb. Res. — 2014. — № 133 (Suppl. 2). — p.35–38.
6. Tarabrin O.A Disruption of the hemostatic system in cancer patients /O.A Tarabrin, A.I. Mazurenko // Oncogynecology. — 2015. — № 3. — p. 48-56.
7. Shilova AN. Indicators of coagulation hemostasis in cancer patients / AN Shilova