



МЕДИЦИНА

СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

№ 2 (79), 2018

Медицина сьогодні і завтра

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16433-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток 10 до наказу Міністерства освіти
і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *Л.В. Степаненко*
Комп'ютерне верстання *Н.І. Дубська*

Адреса редакції та видавця:

61022, Харків, пр. Науки, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.08

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 6 від 14.06.18)

Підписано до друку 15.06.18
Ум. друк. арк. 6,38
Обл.-вид. арк. 8,18
Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 19-33766.

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.А. Капустник

Заступники головного редактора:
*В.В. Бойко, Л.В. Журавльова,
В.В. М'ясоєдов, Ю.В. Одинець*

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*І.В. Завгородній, С.В. Кузнецов, В.А. Огнев,
Р.С. Назарян, О.В. Ніколаєва, В.М. Синайко,
І.В. Сорокіна, І.А. Тарабан, І.О. Тучкіна*

Редакційна рада

*Ю.Г. Антипкін (Київ), О.Я. Бабак (Харків),
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург,
Російська Федерація), О.М. Біловол (Харків),
П.В. Волошин (Харків), М.П. Воронцов (Харків),
О.Я. Гречаніна (Харків), В.М. Ждан (Полтава),
Н.І. Жернакова (Белгород, Російська Федерація),
О.М. Ковальова (Харків), М.О. Корж (Харків),
В.О. Коробчанський (Харків), П.Г. Кравчун (Харків),
О.Є. Лоскутов (Дніпро), В.І. Лупальцов (Харків),
В.Д. Марковський (Харків), В.В. Ніконов (Харків),
В.О. Ольховський (Харків), М.І. Пилипенко (Харків),
М.Г. Проданчук (Київ),
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

Видання індексується в *Google Scholar*

Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки
ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Авилова О.В., Шиян Д.Н. Влияние ксенобиотиков на структурную организацию тимуса</i>	<i>Avilova O.V., Shyian D.N. The influence of xenobiotics on the structural organization of the thymus</i>
	4
<i>Сорокіна О.Г. Особливості імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та оптимізація терапії шляхом диференційованої імунокорекції</i>	<i>Sorokina O.G. Features of immune disorders in patients with chronic EBV-infection and optimization of therapy by differentiated immunocorrection</i>
	10
ТЕРАПІЯ	THERAPY
<i>Ємельянова Н.Ю. Прогностична модель ризику уражень пародонта в пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця</i>	<i>Emelyanova N.Yu. Prognostic model of parodontal lesions risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease comorbid with coronary heart disease</i>
	18
ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ	PSYCHIATRY, NARCOLOGY AND MEDICAL PSYCHOLOGY
<i>Гапонов К.Д. Порівняльна характеристика агресивності та її складових у хворих на алкогольну залежність з різним рівнем психосоціального стресу</i>	<i>Gaponov K.D. Comparative characteristics of aggressiveness and its components in patients with alcohol dependence with different levels of psychosocial stress</i>
	22
<i>Литвиненко В.В. Сучасні підходи до психосоціальної реабілітації чоловіків з алкогольною залежністю</i>	<i>Lytvynenko V.V. Modern approaches to psychosocial rehabilitation of men with alcohol addiction</i>
	33
<i>Росінський Г.С. Аналіз особистісних і поведінкових патернів комбатантів і їхніх дружин залежно від задоволеності подружніми стосунками</i>	<i>Rosinskyi G.S. Analysis of personal and behavioral patterns of combatants and their wives depending on satisfaction with marital relations</i>
	39
<i>Яворська Т.П. Диференційований аналіз копінг-стратегій у пацієнтів з цереброваскулярною патологією залежно від рівня стресового ризику на різних етапах розвитку захворювання</i>	<i>Yavorska T.P. Differential analysis of coping strategies in patients with cerebrovascular pathology depending on stress risk at different stages of diseases development</i>
	50

ХІРУРГІЯ

Пасечник А.В., Тамм Т.И., Данилова О.В., Попов М.С. Динамика морфологии ран у больных с синдромом диабетической стопы под воздействием богатой тромбоцитами плазмы и кожных лоскутов

59

SURGERY

Pasichnyk O., Tamm T., Danilova O., Popov M. Dynamics of wound morphology in patients with diabetic foot syndrome under the influence of platelet-rich plasma and skin grafts

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Кучерявченко В.В. Аналіз динаміки ферментативного метаболізму при травматичній хворобі у хворих з підвищеним індексом маси тіла

70

EMERGENCY MEDICINE

Kucheryavchenko V.V. Analysis of enzymatic metabolism in traumatic disease in patients with an increased body mass index

УРОЛОГІЯ

Валковская Т.Л. Применение цинакальцета в коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на заместительной почечной терапии

76

UROLOGY

Valkovskaya T.L. Cinacalcet use in the correction of secondary hyperparathyroidism in patients on renal replacement therapy

Железнікова М.О. Особливості діагностики поліомавірусної інфекції в реципієнтів ниркового трансплантата

83

Zheleznikova M.A. Features of diagnosis of polyomavirus infection in renal transplant recipients

ОНКОЛОГІЯ

Васько А.Р., Гаргін В.В. Вплив модифікованої неоад'ювантної хіміопроменевої терапії на виживаність хворих з низькодиференційованим і анапластичним раком щитоподібної залози

88

ONCOLOGY

Vasko A.R., Gargin V.V. Influence of modified neoadjuvant chemo-ray therapy on survival of patients with non-inflammatory and anaplastic thyroid cancer

СУДОВА МЕДИЦИНА

Коновал Н.С. Структурно-біохімічні маркери стану м'язової тканини в ранньому постмортальному періоді: вміст глікогену як критерій у системі судово-медичної діагностики давності настання смерті

96

FORENSIC MEDICINE

Konoval N.S. Structural and biochemical markers of muscular tissue condition in the early postmortal period: the content of glycogen as a criterion in the system of forensic-medical diagnosis of determination of time since death

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.4-092.9-099:543.395:612.015.11:57.083.185(043.3)

*О.В. Авилова, Д.Н. Шиян**Харьковский национальный медицинский университет***ВЛИЯНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ
НА СТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ТИМУСА**

Ксенобиотики оказывают иммуносупрессивное действие, морфогенез которого остается малоизученным. Понимание того, как загрязнение окружающей среды влияет на иммунную реакцию, не только помогает в эффективном регулировании загрязнителей и улучшении здоровья населения, но и приводит к переосмыслению основных функций иммунной системы. В связи с этим выявляли особенности структурной организации тимуса под воздействием триглицидилового эфира полиоксипропилентриола (ТЭППТ) и полипропиленгликоля (ПГ). В подостром эксперименте изучали изменения структуры тимуса зрелых крыс-самцов после введения 1/10 и 1/100 LD₅₀ ТЭППТ и ПГ на 7-, 15-, 30- и 45-й день. Гистологические микропрепараты изучали с выполнением морфометрических и статистических исследований. Выявлены изменения морфологических данных по сравнению с таковыми у контрольных животных, которые указывают на реактивность тимуса в ответ на индуцированный ксенобиотик. Полученные и проанализированные данные свидетельствуют о морфологических изменениях тимуса, в частности об изменениях соотношения относительных объемов коркового, мозгового вещества и стромы. Тимус чувствителен к воздействию ксенобиотиков, в данном случае лапроксидов, что отражается на его структурной организации.

Ключевые слова: *тимус, гистология, ксенобиотики, полиэфиры.*

Введение

Развитие человеческой цивилизации последних десятилетий тесно связано с процессами распределения продуктов питания, поскольку хроническая нехватка времени в высокоразвитых обществах привела к изменениям образа жизни и моделей потребления [1]. Научные достижения в различных областях жизни привели к созданию все большего количества чужеродных веществ, известных как ксенобиотики. Различные химические вещества пагубно влияют на организм и, таким образом, на все человечество. Разнообразные ксенобиотики оказывают иммуносупрессивное действие, и, следовательно, организм становится чувствительным к ви-

русным, бактериальным и паразитарным заболеваниям [2]. Кроме того, следует учитывать, что загрязнение окружающей среды может оказывать неблагоприятное воздействие на иммунную систему. Многие классы ксенобиотиков могут подавлять или усиливать иммунную реакцию в зависимости от уровня (то есть дозы) и контекста (то есть длительности, пути проникновения) воздействия [3]. Иммунная система реагирует чувствительно на концентрацию химических веществ, которые еще нетоксичны для других систем организма [2]. Понимание того, как загрязнение окружающей среды влияет на иммунную реакцию, не только помогает в эффективном регулировании загрязнителей и улучшении

здоровья населения, но и приводит к переосмыслению основных функций иммунной системы [3].

Иммунная система играет решающую роль в поддержании здоровья, при этом накопленные данные указывают на то, что эта система может быть целью иммунотоксических эффектов, вызываемых различными химическими веществами. Тимус является первичным лимфоидным органом, который не только проявляет динамические физиологические изменения по мере старения, но и чрезвычайно чувствителен к стрессу и токсическому воздействию [4], при этом часто является ключевым органом в реакции организма на иммунотоксические ксенобиотики.

Одним из типов ксенобиотиков является класс простых полиэфиров, относящихся к группе под названием «лапроксиды», которые используются в различных отраслях народного хозяйства для получения пластиков, эпоксидных смол, лаков, эмалей, адгезивов и т. д. [5, 6]. Среди указанных веществ в машиностроительной, радиотехнической, фармацевтической, химической, авиационной, автомобильной и других отраслях народного хозяйства широко используются триглицидиловый эфир полиоксипропилентриола (ТЭППТ) и полипропиленгликоль (ПГ). Из-за больших объемов их использования в производстве, широкого контакта с популяцией, отсутствия прогностических характеристик потенциальной опасности для людей и теплокровных животных, а также в силу необходимости объяснения патологических механизмов структурных и метаболических процессов со стороны иммунной системы изучение влияния ТЭППТ и ПГ на тимус представляется важной медицинской и социальной проблемой. Поскольку здоровье человека является продуктом как генетики, так и окружающей среды, справедливо предположить данное и для иммунной системы с неизученными морфогенетическими аспектами. В связи с этим **целью** нашей работы явилось установление особенностей структурной организации тимуса под воздействием триглицидилового эфира полиоксипропилентриола и полипропиленгликоля.

Материал и методы

Экспериментальное исследование, являющееся частью научной темы кафедры анатомии человека Харьковского национального

медицинского университета «Морфологические особенности органов и систем организма человека на этапах онтогенеза» (номер государственной регистрации 0114U003388), проведено на половозрелых самцах крыс линии WAG массой (200 ± 10) г. Животные одинакового возраста были разделены на две группы: контрольную и экспериментальную. Первая группа – контрольные животные (4 подгруппы по 8 животных в каждой), которые получали обычную диету и обычное количество воды. Вторая группа – экспериментальные животные, случайным образом разделенные на 8 подгрупп по 8 крыс в каждой в зависимости от дозы индуцированного простого полиэфира и продолжительности введения: 7, 15, 30 и 45 дней. Всех животных содержали в обычной среде вивария Харьковского национального медицинского университета в помещении с контролируемой температурой (20 ± 2) °C, влажностью (65 ± 10)%. Всем крысам второй группы через желудочный зонд в течение 7, 15, 30 и 45 дней вводили водный раствор ТЭППТ (первая серия) и ПГ (вторая серия) в дозах 1/10 и 1/100 LD₅₀ в пересчете на 5,75 г/кг. Потребление пищи и массу тела измеряли каждые два дня. В указанные сроки животных выводили из эксперимента методом цервикальной дислокации в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.86), принципами закона Украины № 3447-IV о защите животных от жестокого обращения.

Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов, подвергали стандартной обработке и заливали в парафин. Из готовых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 5×10^{-6} м. Предметные стекла окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону [7]. Гистологическое исследование удаленных тимусов проводили в соответствии с принятыми рекомендациями на микроскопе «Olympus BX41» (Япония) с последующим морфометрическим исследованием с использованием программы «Olympus DP-soft 3.12». Все значения выражены в виде среднего значения, стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего значения для статистического анализа. Статистическое сравнение проводили с использованием критерия Ман-

на–Уитни для статистического анализа [8]. Принятый уровень значимости был $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ранее нами были описаны данные, касающиеся макроскопических и гистологических изменений селезенки под влиянием ТЭППТ [6] и свидетельствующие о том, что селезенка очень чувствительна к воздействию ксенобиотиков.

При гистологическом исследовании тимуса выявлено его дольчатое строение, при этом дольки имеют различную величину, округлую или полигональную форму. Междольковая соединительная ткань в тимусе контрольных животных слабо выражена, в ее составе отмечаются фибробласты и фиброциты, при этом преобладают фибробласты. В дольках тимуса визуализируются корковое и мозговое вещество вследствие разной плотности клеточных элементов. Характерной чертой мозгового вещества является наличие телец Гас-сала, которые представляют собой концентрические скопления перерождающихся звездчатых тимоцитов.

Через 7 суток после введения ксенобиотиков при гистологическом исследовании тимуса выявляются многочисленные апоптотические тельца, которые сосредоточены преимущественно в субкапсулярной зоне, особенно заметной при использовании $1/10$ LD₅₀ ТЭППТ. На фоне апоптоза тимоцитов в *cortex* становятся заметными межклеточное вещество и клетки стромы (рис. 1), которые обычно сложно увидеть из-за высокой плотности расположения тимоцитов. Под действием

ксенобиотиков из-за снижения клеточной плотности сосуды визуализируются на большом протяжении, что создает впечатление искривления сосудов. Описанные изменения привели к нарушению соотношения относительных объемов коркового, мозгового вещества и стромы (таблица), которые лучше визуализируются в микропрепаратах, окрашенных по ван Гизону (рис. 2).

Структурные изменения в тимусе животных свидетельствуют о реакции органа иммунной системы, которую некоторые авторы связывают с увеличением частоты апоптоза и снижением уровня пролиферации клеток в ответ на действие неблагоприятного фактора [2, 9].

Наши результаты подтверждают данные авторов [10] о том, что влияние ТЭППТ и ПГ в тимусе напрямую связано с потерей тимоцитов вследствие активации апоптоза и появления дегенеративных изменений. Это может привести к иммуносупрессии, поскольку оценка иммунотоксической активности агентов как часть оценки риска в настоящее время установлена *in vivo* на животных моделях и *in vitro* с клеточными линиями или первичными клетками в различных органах под воздействием ксенобиотиков [11].

Нарушения соотношения структурных компонентов тимуса из-за иммунотоксических эффектов ксенобиотиков или их метаболитов на клеточные популяции могут еще больше отразиться на функции тимуса как одного из основных органов иммунной системы со снижением клеточности, что может свидетельствовать о дефиците иммунных реакций [12].

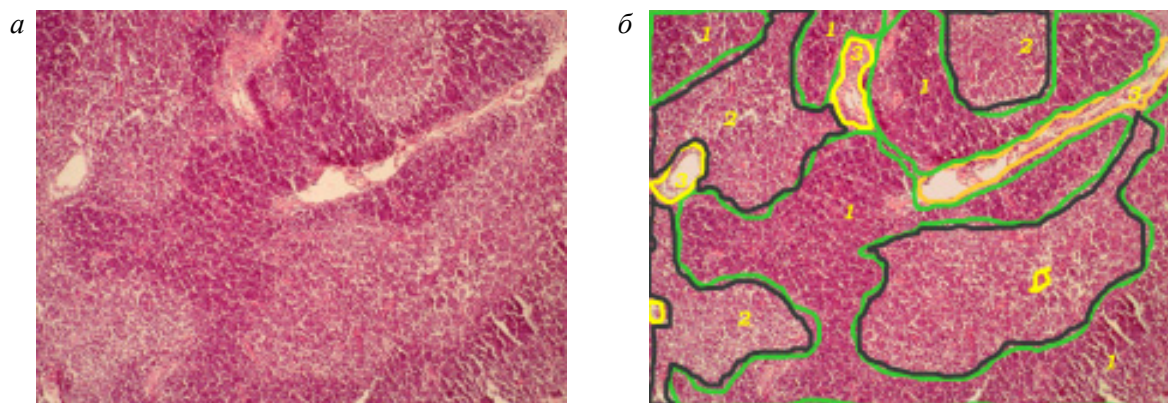


Рис. 1. Тимус животного через 7 дней после применения $1/100$ LD₅₀ ТЭППТ. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$: а – обнажение стромальных элементов; б – выделение коркового (1), мозгового вещества (2) и стромы тимуса (3)

Динамика относительной плотности коркового, мозгового вещества и стромы тимуса при использовании ТЭППТ и ПГ, %

Группа		Зона	7 дней	15 дней	30 дней	45 дней
Контрольная		КВ	65,3±3,2	64,5±3,6	65,2±3,7	65,2±3,9
		МВ	30,6±3,9	31,1±3,4	30,4±3,7	30,8±3,8
		Строма	4,4±1,0	4,3±1,1	4,4±1,1	4,4±1,2
ТЭППТ	1/100 LD ₅₀	КВ	60,94±4,11	58,13±4,11	55,13±5,93	54,13±3,96*
		МВ	30,34±3,66	32,15±3,71	33,18±3,62	32,14±3,41
		Строма	8,60±1,83	9,70±1,77	11,60±2,32	13,70±1,34*
	1/10 LD ₅₀	КВ	58,63±4,78	55,31±4,22	51,01±5,18	48,30±4,23*
		МВ	31,14±3,24	31,34±3,66	33,37±3,51	34,70±3,18*
		Строма	9,90±2,74*	13,30±2,72*	15,70±2,44*	17,20±2,21*
ПГ	1/100 LD ₅₀	КВ	64,08±4,99	60,08±4,57	58,98±4,44	57,98±4,44
		МВ	29,56±3,62	31,12±3,23	31,48±3,28	31,07±2,21
		Строма	6,30±0,91	8,70±1,66*	9,80±1,55*	10,90±1,57*
	1/10 LD ₅₀	КВ	63,23±4,28	60,4±3,8	57,6±3,8*	55,4±3,6
		МВ	27,57±3,78	29,1±3,4	30,1±3,4	31,4±3,7
		Строма	9,20±2,24	11,4±1,6*	12,3±1,6*	13,2±1,2*

Примечания: 1. КВ – корковое вещество; МВ – мозговое вещество.

2. * $p < 0,05$; разница достоверна при сравнении с показателем контроля.

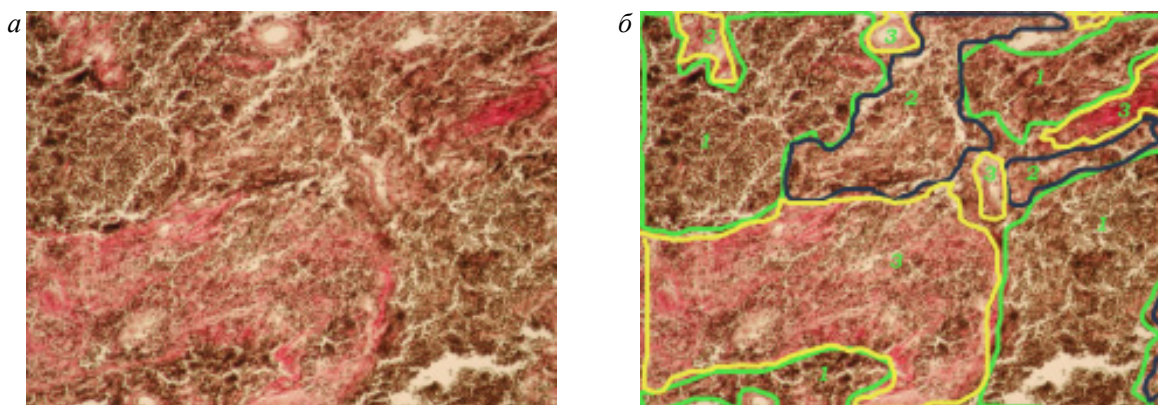


Рис. 2. Тимус животного через 45 дней после применения 1/10 LD₅₀ ТЭППТ. Окраска по ван Гизону, увеличение × 200: *а* – увеличение относительного объема стромальных компонентов; *б* – то же после выделения коркового (1), мозгового вещества (2) и стромы тимуса (3)

Индукция 1/10 и 1/100 LD₅₀ характеризуется сильным воздействием на тимус крыс, которое, по-видимому, объясняется дозой. Следовательно, эта доза оказывает статистически значимое влияние почти на все показатели морфометрии на 45-й день.

Выводы

1. Под воздействием триглицидилового эфира полиоксипропилентриола в тимусе крыс наблюдается изменение относительного объе-

ма коркового вещества на 48,13 %, мозгового вещества – на 30,34 % и стромы – на 8,6 %.

2. Под воздействием полипропиленгликоля в тимусе крыс-самцов изменяется относительный объем коркового вещества на 55,4 %, мозгового вещества – на 29,1 % и стромы – на 6,3 %.

3. Изменения данных соотношений в структуре тимуса крыс зависят от дозы (1/10, 1/100 LD₅₀) и длительности воздействия ксенобиотика.

Список літератури

1. *Szczepanska N.* Recent advances in assessing xenobiotics migrating from packaging material – A review / N. Szczepanska, B. Kudlak, J. Namiesnik // *Anal. Chim. Acta.* – 2018. – Vol. 1023. – P. 1–21.
2. *De Jong W. H.* Screening of xenobiotics for direct immunotoxicity in an animal study / W. H. De Jong, H. Van Loveren // *Methods.* – 2007. – Vol. 41 (1). – P. 3–8.
3. *Kreitinger J. M.* Environmental immunology: lessons learned from exposure to a select panel of immunotoxicants / J. M. Kreitinger, C. A. Beamer, D. M. Shepherd // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196 (8). – P. 3217–3225.
4. Constitutively active aryl hydrocarbon receptor expressed specifically in T-lineage cells causes thymus involution and suppresses the immunization-induced increase in splenocytes / K. Nohara, X. Pan, S. Tsukumo [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174 (5). – P. 2770–2777.
5. National toxicology program nonneoplastic lesion atlas: a guide for standardizing terminology in toxicologic pathology for rodents [Internet] // Research Triangle Park, NC : National Toxicology Program, 2014 [cited 2017 Jun. 21]. – Available from : <https://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm>.
6. Microscopic features of the spleen under the influence of laproxides / O. Avilova, D. Marakushin, O. Nakonechna, V. Gargin // *Georgian Med. News.* – 2018. – № 2 (275). – P. 163–167.
7. *Avwioro G.* Histochemical uses of haematoxylin – a review / G. Avwioro // *JPCS.* – 2011. – Vol. 1. – P. 24–34.
8. *Myers J. L.* Research design and statistical analysis / J. L. Myers, A. D. Well. – [2nd ed.]. – Lawrence Erlbaum, 2003. – 508 p.
9. Multiscale distribution and bioaccumulation analysis of clofazimine reveals a massive immune system-mediated xenobiotic sequestration response / J. Baik, K. A. Stringer, G. Mane, G. R. Rosania // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57 (3). – P. 1218–1230.
10. *Sutjarit S.* Fusarenon-X-induced apoptosis in the liver, kidney, and spleen of mice / S. Sutjarit, A. Poapolathep // *J. Toxicol. Pathol.* – 2016. – Vol. 29 (3). – P. 207–211.
11. *Sewald K.* Assessment of immunotoxicity using precision-cut tissue slices / K. Sewald, A. Braun // *Xenobiotica.* – 2013. – Vol. 43 (1). – P. 84–97.
12. Cell-autonomous defects in thymic epithelial cells disrupt endothelial-perivascular cell interactions in the mouse thymus / J. L. Bryson, A. V. Griffith, B. Hughes [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (6). – e65196.

О.В. Авілова, Д.М. Шиян

ВПЛИВ КСЕНОБІОТИКІВ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ТИМУСА

Ксенобіотики справляють імуносупресивну дію, морфогенез якої залишається маловивченим. Розуміння того, як забруднення навколишнього середовища впливає на імунну реакцію, не тільки допомагає в ефективному регулюванні забруднювачів і поліпшенні здоров'я населення, а й приводить до переосмислення основних функцій імунної системи. У зв'язку з цим виявляли особливості структурної організації тимуса під впливом тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу (ТЕППТ) і поліпропіленгліколю (ПГ). У підгострому експерименті вивчали зміни структури тимуса зрілих шурів-самців після введення 1/10 і 1/100 LD₅₀ ТЕППТ і ПГ на 7-му, 15-ту, 30-ту і 45-ту доби. Гістологічні мікропрепарати вивчали із застосуванням морфометричних і статистичних методів досліджень. Виявлено зміни морфологічних даних у порівнянні з такими у контрольних тварин, які вказують на реактивність тимуса у відповідь на індукований ксенобіотик. Отримані і проаналізовані дані свідчать про морфологічні зміни тимуса, зокрема про зміни співвідношення відносних об'ємів коркової, мозкової речовини та строми. Тимус чутливий до впливу ксенобіотиків, у даному випадку лапроксидів, що позначається на його структурній організації.

Ключові слова: тимус, гістологія, ксенобіотики, поліефіри.

O.V. Avilova, D.N. Shyian

THE INFLUENCE OF XENOBIOTICS ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE THYMUS

Xenobiotics have an immunosuppressive effect, the morphogenesis of which remains poorly understood. Understanding how environmental pollution affects the immune response not only helps in effective pollutants control and public health improvement but also provides new insights into the basic functions

of the immune system. The features of the structural organization of the thymus under the influence of triglycidyl ether of polyoxypropylentriol (TEPPT) and polypropylene glycol (PPG) was identified. In the subacute experiment, changes in the thymus structure of mature male rats after the administration of 1/10 and 1/100 LD₅₀ of TEEPТ and PPG were studied on days 7th, 15th, 30th and 45th. Histological microspecimens were investigated with morphometric and statistical studies. We have identified changes in morphological data compared to data of control animals, which indicate the reactivity of the thymus in response to induced xenobiotic. Obtained and analyzed data indicate the morphological changes of the thymus, in particular, changes in the ratio of the relative volumes of the cortex, medulla, and stroma. Thymus is sensitive to the effects of xenobiotics, in this case, laproxides, which is reflected in its structural organization.

Keywords: *thymus, histology, xenobiotics, polyethers.*

Надійшла 23.05.18

Відомості про авторів

Авілова Ольга Володимирівна – аспірант кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(057)700-36-26.

E-mail: ukraine.doctor2015@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-4508-8336.

Шиян Денис Миколайович – доктор медичних наук, доцент, заступник директора Навчально-наукового інституту з підготовки іноземних громадян ХНМУ.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(063)853-25-67.

E-mail: den.doctor@rambler.ru.

ORCID: 0000-0002-3755-7051.

УДК 616.98:578.825.13]-036.12-078-092.19-085.37

О.Г. Сорокіна

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології
ім. І.І. Мечникова НАМН України», м. Харків
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна*

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ВЕБ-ІНФЕКЦІЮ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ ШЛЯХОМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

З метою розробки диференційованого підходу до імунокорекції було обстежено 128 хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. Установлено характер і ступінь імуних порушень у хворих на ХВЕБ-інфекцію. За клініко-імунологічними показниками доведено ефективність застосування противірусного препарату «Валацикловір» у хворих на ХВЕБ-інфекцію, у яких збережений високий потенціал до продукції інтерферонів α , γ , інтерлейкінів 2 й 12, а формула імуних розладів має вигляд РБТЛ на ФГА₁↓, ФЧ₁↓, РБТЛ на ІЛ-21↓. Хворим, формула імуних розладів яких має вигляд ІФН- α_2 ↓, ІФН- γ_2 ↓, РБТЛ на ФГА₁↓, для досягнення позитивного ефекту доцільно призначати разом із валацикловіром індуктор інтерферону – натрію оксодигідроакридинілацетат (неовір). Доведено ефективність застосування комбінованої терапії валацикловіром та рекомбінантним інтерфероном- $\alpha 2\beta$ (альфарекіном) у пацієнтів з імуними розладами, формула яких має вигляд ІФН- γ інд.₃↓, ІФН- α інд.₃↓, ІЛ-2 інд.₂↓, та низьким (< 30 %) потенціалом до продукції інтерферонів α й γ , інтерлейкінів 2 і 12. Установлено, що ефективність диференційованої терапії пов'язана з характером, ступенем імуних порушень та рівнем вірусного навантаження.

Ключові слова: *вірус Епіштейна–Барр, хронічна ВЕБ-інфекція, диференційована імунокорекція, формула імуних розладів, рейтинговий алгоритм відхилень імуних показників, рівень вірусного навантаження.*

Вступ

За сучасних умов при лікуванні хронічних вірусних інфекцій, які характеризуються затяжним перебігом, додатково до базисної противірусної терапії широко використовуються індуктори інтерферонів (ІФН) і препарати інтерферонового ряду [1, 2]. Однак при використанні стандартного підходу до лікування окрім позитивного ефекту від проведеної терапії може спостерігатись і її неефективність. Ці дані потрібно враховувати при призначенні схем лікування хронічної інфекції, викликаной вірусом Епіштейна–Барр (ХВЕБ-інфекції), оскільки на сьогодні не існує єдиного підходу до противірусної терапії [3–5].

На сучасному етапі розвитку імунології встановлено, що призначення препаратів

інтерферону «наосліп», без детального дослідження параметрів клітинної й гуморальної ланок імунітету, може не тільки знизити ефективність терапії, а й негативно вплинути на організм у цілому [6, 7]. Обсяг терапії хворих із ХВЕБ може різнитись залежно від тривалості захворювання, клінічних проявів та імуних розладів [5, 8, 9].

Мета дослідження – розробка диференційованого підходу до імунокорекції ХВЕБ-інфекції з урахуванням характеру і ступеня імуних порушень.

Матеріал і методи

Було обстежено 128 хворих на ХВЕБ-інфекцію. Контрольну групу становили 30 клінічно здорових молодих людей. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи

© О.Г. Сорокіна, 2018

«Вивчення феномену мікоплазменно-герпес-вірусної асоціації при інфекційній патології дихальних шляхів» (номер держреєстрації 0114U000243) ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної і клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний герпес-вірусами» (номер держреєстрації 0112U005911).

Усім обстеженим було проведено загальноприйнятні (клінічний аналіз крові й сечі) та біохімічні дослідження, дослідження стану гуморальної, клітинної та фагоцитарної ланок імунітету. Забір матеріалу для дослідження та технічне виконання останнього здійснювали в клініко-діагностичній лабораторії Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні, частину аналізів виконували в лабораторіях «Вірола», «Synevo» та «Аналітика».

Усім хворим як базисну противірусну терапію було призначено валацикловір (вальтрекс у дозі 1000 мг 3 рази на добу протягом 10 днів). Хворим, у яких терапія виявилась неефективною, через 2 тижні було призначено терапію валацикловіром (вальтрекс, 1000 мг 3 рази на добу протягом 10 днів) у комбінації з натрію оксидигідроакридинілацетатом (неовір у дозі 250 мг внутрішньом'язово через день загальним курсом 5 ін'єкцій). У разі неефективності запропонованої терапії хворим через 2 тижні було призначено комбіновану терапію валацикловіром (вальтрекс, 1000 мг 3 рази на добу протягом 10 днів) у комбінації з рекомбінантним ІФН- $\alpha 2\beta$ (альфарекін у дозі 1 млн МО внутрішньом'язово через день загальним курсом 5 ін'єкцій).

Критеріями ефективності терапії були відсутність активної вірусної реплікації у крові й слині та клінічної симптоматики, нормалізація показників гуморальної, клітинної та фагоцитарної ланок імунітету. Показники імунітету вивчали до й після терапії на 10-ту добу.

Результати та їх обговорення

Після проведення курсу противірусної терапії валацикловіром у дозі 1000 мг 3 рази на добу протягом 10 днів у 52 хворих (40,6 %) спостерігалась позитивна динаміка: зменшення

клінічних проявів захворювання, нормалізація клініко-лабораторних і біохімічних параметрів, відсутність ДНК ВЕБ у крові, позитивні зміни в показниках імунограми. Ці пацієнти склали 1-шу групу. Ретроспективний аналіз імунограм хворих даної групи й характер змін, отриманих на тлі противірусної терапії, подано на *рис. 1*.

За результатами дослідження динаміки імунних показників ми встановили високу ефективність монотерапії у хворих даної категорії, що характеризувалось майже повною нормалізацією показників імунограми.

Динаміку вмісту ІФН у сироватці хворих на ХВЕБ подано на *рис. 2*. Рівні ІФН- α і ІФН- γ у хворих 1-ї групи до початку лікування знаходились нижче значень контрольної групи, однак не відмічались статистичною вірогідністю ($p > 0,05$). Після закінчення терапії ці показники мали тенденцію до незначного підвищення, залишаючись нижче значень контрольної групи.

Динаміку показників індукованої продукції цитокінів моноклеарами крові *in vitro* у хворих, у яких монотерапія валацикловіром виявилась ефективною, подано на *рис. 3*.

Провівши ретроспективний аналіз імунограм пацієнтів 1-ї групи, ми вивели формулу імунних розладів: РБТЛ на ФГА $_1$ \downarrow ФЧ $_1$ \downarrow РБТЛ на ІЛ-2 $_1$ \downarrow .

Рейтинговий алгоритм відхилень імунних показників мав вигляд РБТЛ на ФГА $_1$ \downarrow ФЧ $_1$ \downarrow РБТЛ на ІЛ-2 $_1$ \downarrow CD4 $^+$ -кл. $_1$ \downarrow .

Слід зазначити, що у 76 хворих (59,4 %) противірусна монотерапія валацикловіром виявилась неефективною, оскільки в них зберігалися скарги, що мали місце до початку лікування, не нормалізувались лабораторно-біохімічні показники, зберігалось порушення імунного стану; при дослідженні ПЦР виявлялась ДНК ВЕБ. Цим хворим через 2 тижні було призначено курс валацикловіру (1000 мг 3 рази на добу протягом 10 днів) у комбінації з індуктором ІФН – натрію оксидигідроакридинілацетат (неовіром) у дозі 250 мг внутрішньом'язово через день загальним курсом 5 ін'єкцій.

Після терапії у 47 хворих (61,8 %) спостерігалась позитивна динаміка, яка характеризувалась нівелюванням клінічних проявів захворювання, нормалізацією клініко-лабораторних показників, відсутністю ДНК ВЕБ у крові хворих на ХВЕБ. Ці пацієнти склали 2-гу групу.

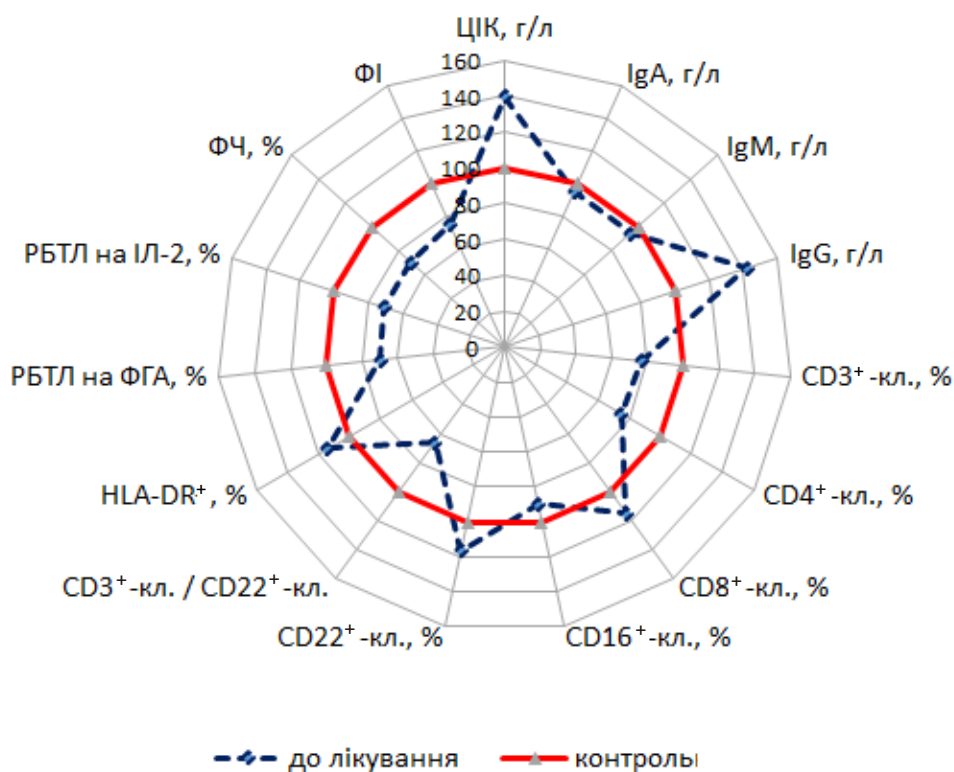


Рис. 1. Показники імунітету хворих 1-ї групи до й після лікування

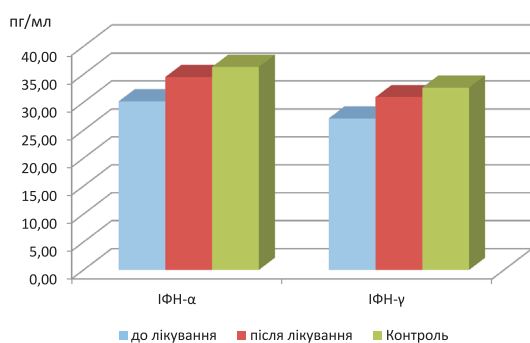
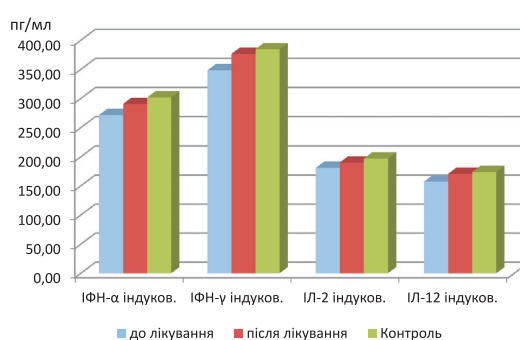


Рис. 2. Вміст ІФН у сироватці периферійної крові хворих 1-ї групи

Динаміку імунних показників до й після лікування хворих 2-ї групи подано на *рис. 4*.

Зміни в імунограмах пацієнтів 2-ї групи після терапії характеризувались тенденцією до підвищення вмісту CD3⁺- і CD4⁺-клітин, вірогідним підвищенням бласттрансформуючої відповіді лімфоцитів на стимуляцію фітогемаглютиніну (ФГА) і ІЛ-2, підвищенням фагоцитарної здатності клітин (фагоцитарне число, фагоцитарний індекс – ФЧ і ФІ відповідно), достовірним зниженням вмісту ЦІК у сироватці крові.

Показники вмісту ІФН-α й ІФН-γ в сироватці периферійної крові хворих 2-ї групи до

Рис. 3. Рівні індукованої продукції цитокінів мононуклеарами крові *in vitro* у хворих 1-ї групи

початку лікування знаходились нижче значень контрольної групи ($p < 0,05$), *рис. 5*.

Після закінчення комбінованої терапії концентрації ІФН-α й ІФН-γ в сироватці периферійної крові мали тенденцію до підвищення, залишаючись нижче значень контрольної групи ($p > 0,05$).

Динаміку показників індукованої продукції цитокінів мононуклеарами крові *in vitro* у хворих 2-ї групи подано на *рис. 6*.

Під впливом запропонованої терапії в сироватці крові хворих підвищувались рівні ІФН-α й ІФН-γ до значень показників в осіб конт-

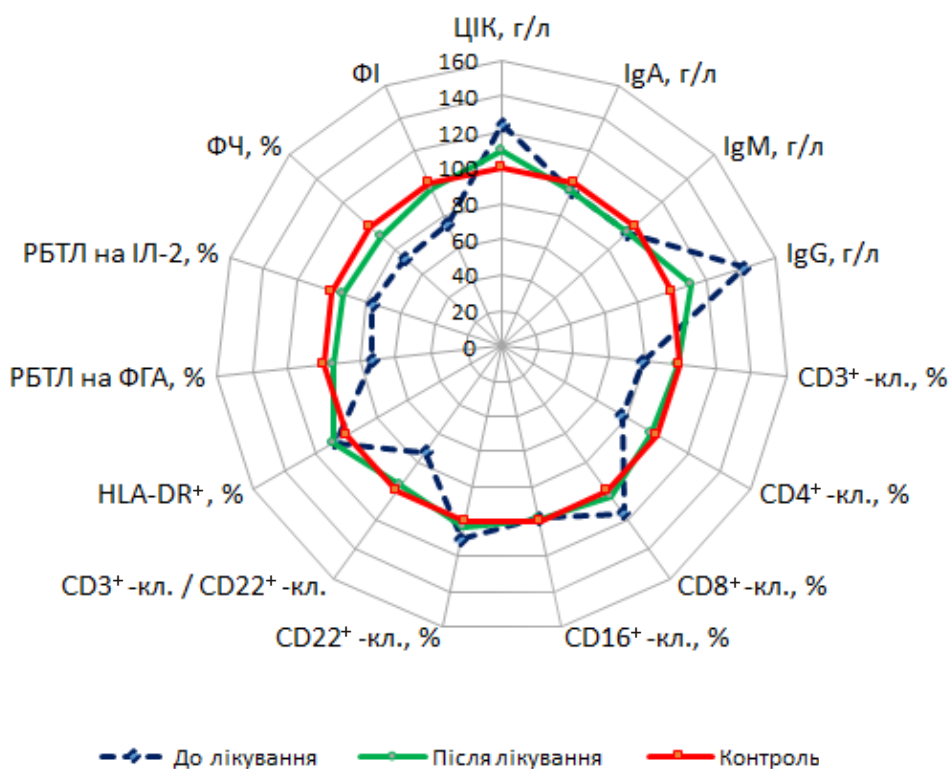


Рис. 4. Показники імунітету хворих 2-ї групи до й після лікування

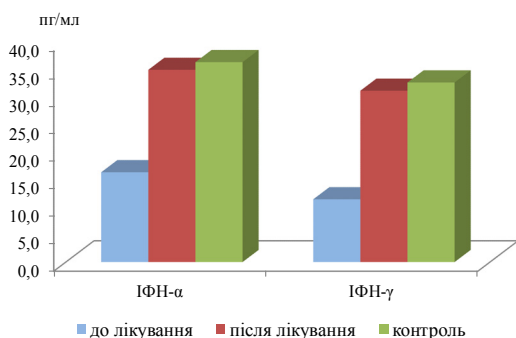


Рис. 5. Вміст ІФН у сироватці периферійної крові хворих 2-ї групи

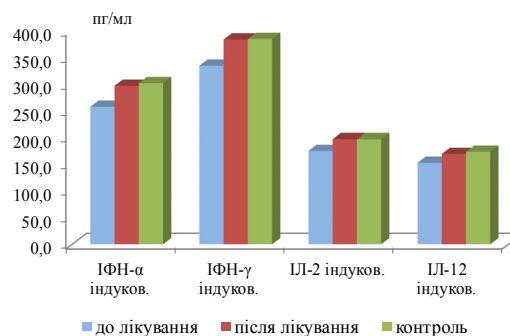


Рис. 6. Рівні індукованої продукції цитокінів мононуклеарами крові *in vitro* у хворих 2-ї групи

рольної групи та відновлювався потенціал клітин продукувати ІФН- α , ІФН- γ , ІЛ-2 та ІЛ-12 у межах показників здорових осіб.

Провівши ретроспективний аналіз імунограм пацієнтів 2-ї групи, ми вивели формулу імунних розладів: ІФН- $\alpha_2 \downarrow$ ІФН- $\gamma_2 \downarrow$ РБТЛ на ФГА $_1 \downarrow$. Рейтинговий алгоритм відхилень імунних показників мав вигляд ІФН- $\alpha_2 \downarrow$ ІФН- $\gamma_2 \downarrow$ РБТЛ на ФГА $_1$ ІЛ-2 інд. $_1 \downarrow$ ФЧ $_1 \downarrow$.

Після комбінованої терапії у 29 пацієнтів (38,2 %) із 76 не спостерігалось вираженого клінічного ефекту. Ці пацієнти склали 3-тю

групу, їм було призначено терапію у вигляді комбінації валацикловіру (1000 мг 3 рази на добу протягом 10 днів) та рекомбінантного ІФН- $\alpha_2\beta$ (альфарекін 1 млн МО внутрішньом'язово через день загальним курсом 5 ін'єкцій).

Зміни, що спостерігались в імунному статусі хворих 3-ї групи, подано на рис. 7.

У 26 пацієнтів (89,7 %) 3-ї групи відмічались позитивний клінічний ефект і нормалізація імунних показників. У периферійній крові вірогідно підвищувалась частка CD3 $^+$ - і CD4 $^+$ -

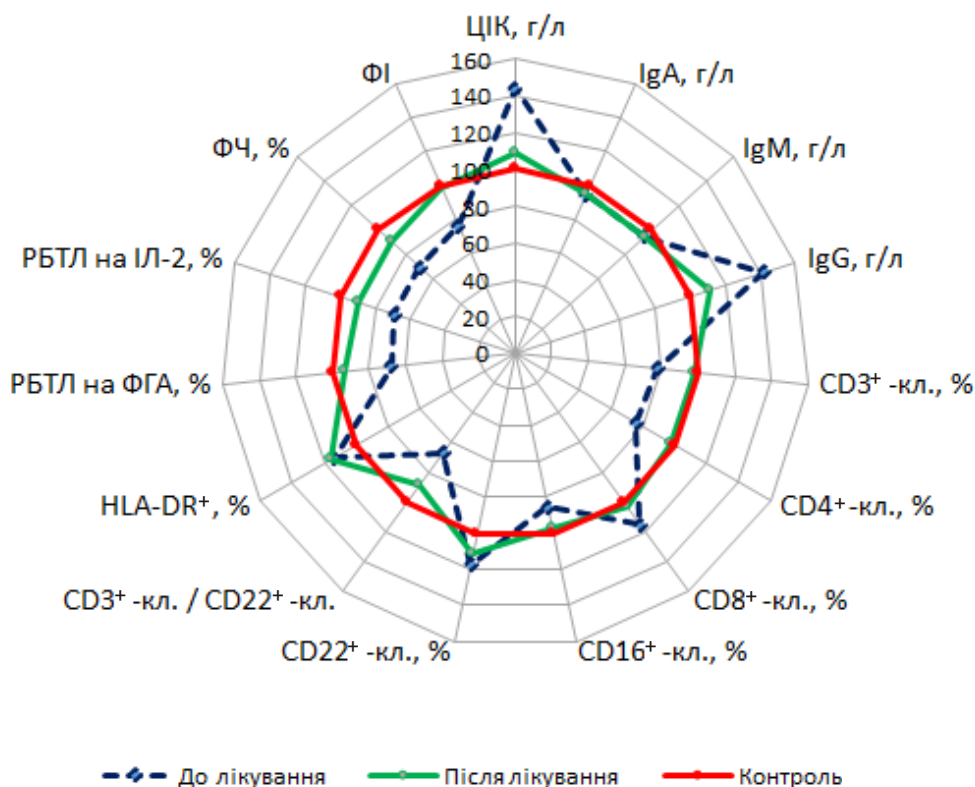


Рис. 7. Показники імунітету хворих 3-ї групи до й після лікування

клітин ($p < 0,05$), збільшувався до значень показників здорових осіб рівень відповіді лімфоцитів у РБТ на ФГА та ІЛ-2, зростала фагоцитарна активність лейкоцитів крові, знижувалась концентрація ЦІК у сироватці крові ($p < 0,05$).

При дослідженні рівнів ІФН- α й ІФН- γ у хворих 3-ї групи до початку лікування встановлено, що вони знаходились значно нижче контрольних даних та статистично відрізнялись від показників контролю ($p < 0,05$), рис. 8.

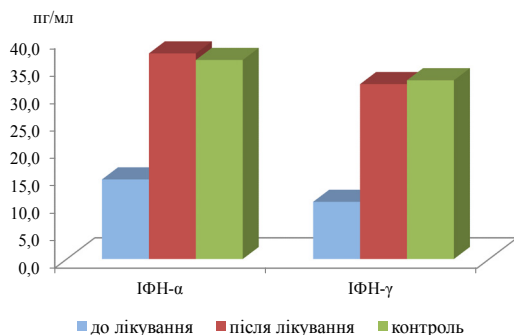


Рис. 8. Вміст ІФН у сироватці периферійної крові хворих 3-ї групи

Динаміку показників індукованої продукції цитокінів мононуклеарами крові *in vitro* у хворих 3-ї групи подано на рис. 9.

При дослідженні індукованої продукції ІФН- α , ІФН- γ , ІЛ-2 та ІЛ-12 мононуклеарами крові відмічалось вірогідне зменшення показників у порівнянні з такими в контрольній групі ($p < 0,05$).

Після терапії валацикловіром у комбінації з альфарекіном у сироватці крові збільшувались рівні ІФН- α й ІФН- γ , відновлювався по-

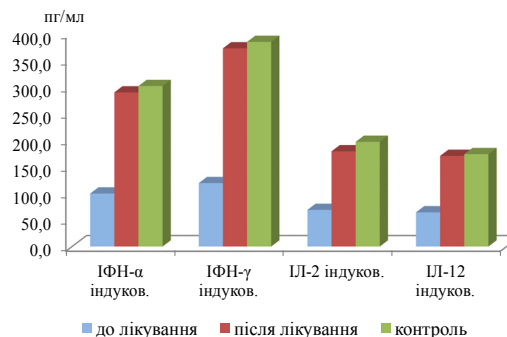


Рис. 9. Рівні індукованої продукції цитокінів мононуклеарами крові *in vitro* у хворих 3-ї групи

тенціал мононуклеарів до продукції ІЛ-2, ІЛ-12, ІФН- α та ІФН- γ ($p < 0,05$), які беруть участь у протівірусному захисті (ІФН- α , ІФН- γ , ІЛ-2 та ІЛ-12), збільшувались фагоцитарна здатність лейкоцитів крові та функціональна активність.

Провівши ретроспективний аналіз імунограм пацієнтів 3-ї групи, ми вивели таку формулу імунних розладів: ІФН- γ інд.₃↓ ІФН- α інд.₃↓ ІЛ-2 інд.₂↓. Рейтинговий алгоритм відхилень імунних показників мав вигляд ІФН- γ інд.₃↓ ІФН- α інд.₃↓ ІЛ-2 інд.₂↓ ІЛ-12 інд.₂↓ ІФН- α_2 ↓ ІФН- γ_3 ↓ ФЧ₂↓.

При детальному аналізі імунних показників хворих на ХВЕБ-інфекцію виявлено розбіжності як ступеня, так і характеру імунних змін у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп.

Крім того, за результатами дослідження було встановлено, що у хворих з рівнем вірусного навантаження $(1,7 \pm 1,2) \times 10^2$ копій ДНК/мл позитивний клінічний ефект спостерігався від застосування монотерапії валацикловіром; у хворих з рівнем вірусного навантаження $(6,8 \pm 1,2) \times 10^2$ копій ДНК/мл позитивний клінічний ефект спостерігався від застосування валацикловіру в комбінації з неовіром; у хворих з рівнем вірусного навантаження

$(2,8 \pm 1,1) \times 10^3$ копій ДНК/мл – від комбінації валацикловіру й альфарекіну.

Висновки

Встановлено, що ефективність диференційованої терапії пов'язана з характером, ступенем імунних порушень та рівнем вірусного навантаження.

За клініко-імунологічними показниками доведено ефективність застосування протівірусного препарату «Валацикловір» у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію, у яких збережений високий потенціал до продукції інтерферонів α і γ , інтерлейкінів 2 і 12, а формула імунних розладів має вигляд РБТЛ на ФГА₁↓ ФЧ₁↓ РБТЛ на ІЛ-2₁↓. Хворим, формула імунних розладів яких має вигляд ІФН- α_2 ↓ ІФН- γ_2 ↓ РБТЛ на ФГА₁↓, для досягнення позитивного ефекту доцільно призначати разом із валацикловіром індуктор інтерферону – натрію оксидигідроакридинілацетат (неовір). Застосування валацикловіру в комбінації з рекомбінантним інтерфероном- $\alpha 2\beta$ (альфарекіном) ефективне у хворих з імунними розладами, формула яких має вигляд ІФН- γ інд.₃↓ ІФН- α інд.₃↓ ІЛ-2 інд.₂↓, та низьким (< 30 %) потенціалом до продукції інтерферонів α і γ , інтерлейкінів 2 і 12.

Список літератури

1. Иммунологические критерии назначения иммунокорректирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе у детей / Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова, А. С. Левина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 335–336.
2. Sorokina O. G. Therapeutic use of immunomodulatory drugs in the treatment of patients with Epstein-Barr virus infection / O. G. Sorokina, Y. Y. Zinchenko // IX International scientific interdisciplinary congress, May 20, 2016, Kharkiv National Medical University. – Kharkiv, 2016. – P. 366–367.
3. Клінічні форми хронічної Епштейна–Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування / О. К. Дуда, Р. О. Колесников, М. В. Окружнов, В. О. Бойко // Актуальная инфектология. – 2015. – № 1 (6). – С. 16–21.
4. Інфекційні хвороби / [за ред. О. А. Голубовської]. – К. : Медицина, 2012. – 728 с.
5. Крамарев С. О. Хронічні форми Епштейна–Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // Актуальні питання педіатрії. – 2008. – № 2 (19). – С. 103–108.
6. Исаков В. А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика / В. А. Исаков, В. В. Борисова, Д. В. Исаков. – СПб. : Лань, 1999. – 190 с.
7. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб. : СпецЛит, 2006. – 302 с.
8. Sorokina O. G. Types of immune reaction at patients with chronic Epstein-Barr infection / O. G. Sorokina // Медицина ХХІ століття : науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 23 листопада 2017 року, м. Харків : матеріали конференції. – Харків, 2017. – С. 126–127.
9. Sorokina O. G. Особливості гуморальної імунної відповіді у хворих з хронічною Епштейна–Барр вірусною інфекцією / О. Г. Сорокіна // Медичний форум. – 2017. – № 12 (12). – С. 90–92.

References

1. Zheleznikova H.F., Ivanova V.V., Levina A.S. et al. (2006). Immunologicheskie kriterii naznachenii immunokorrihiruiushchikh preparatov pri infektsionnom mononukleoze u detei [Immunological criteria for prescribing immunocorrective drugs in infectious mononucleosis in children]. *Allerholohiia i immunolohiia – Allergology and Immunology*, № 3, pp. 335–336 [in Russian].
2. Sorokina O.G., Zinchenko Y.Y. (2016). Therapeutic use of immunomodulatory drugs in the treatment of patients with Epstein–Barr virus infection. Proceeding from *IX International scientific interdisciplinary congress* (May 20, 2016). Kharkiv National Medical University. (pp. 366–367). Kharkiv.
3. Duda O.K., Kolesnykov R.O., Okruzhnov M.V., Boiko V.O. (2015). Klinichni formy khronichnoi Epshteina–Barr virusnoi infektsii: pytannia suchasnoi diahnostryky ta likuvannia [Clinical forms of chronic Epstein–Barr viral infection: issues of modern diagnosis and treatment]. *Aktualnaia infektolohiia – Current Infectology*, № 1 (6), pp. 16–21 [in Ukrainian].
4. Holubovska O.A. (Eds.). (2012). *Infektsiini khvoroby [Infectious diseases]*. Kiev: Medytsyna, 728 p. [in Ukrainian].
5. Kramarev S.O., Vyhovska O.V. (2008). Khronichni formy Epshteina–Barr virusnoi infektsii u ditei: suchasni pidkhody do diahnostryky ta likuvannia [Chronic forms of Epstein–Barr viral infection in children: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Aktualni pytannia pediatrii – Topical Issue of Pediatrics*, № 2 (19), pp. 103–108 [in Ukrainian].
6. Isakov V.A., Borisova V.V., Isakov D.V. (1999). *Herpes: patohenez i laboratornaia diahnostika [Herpes: pathogenesis and laboratory diagnosis]*. St. Petersburg: Lan, 190 p. [in Russian].
7. Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. (2006). *Herpesvirusnyie infektsii cheloveka: Rukovodstvo dlia vrachei [Human Herpesvirus Infections: A Handbook for Doctors]*. St. Petersburg: SpetsLit, 302 p. [in Russian].
8. Sorokina O.G. (2017). Types of immune reaction at patients with chronic Epstein–Barr infection. Proceeding from *Medytsyna XXI stolittia: naukovo-praktychna konferentsiia molodykh vchenykh z mizhnarodnoiu uchastiu (23 lystopada 2017 roku) – Medicine of the XXI century: the scientific-practical conference of young scientists with international participation (November 23, 2017)*. (pp. 126–127). Kharkiv.
9. Sorokina O.H. (2017). Osoblyvosti humoralnoi imunnoi vidpovidi u khvorykh z khronichnoiu Epshteina–Barr virusnoiu infektsiieiu [Features of humoral immune response in patients with chronic Epstein–Barr viral infection]. *Medychnyi forum – Medical Forum*, № 12 (12), pp. 90–92 [in Ukrainian].

О.Г. Сорокина

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПУТЕМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

В целях разработки дифференцированного подхода к иммунокоррекции были обследованы 128 больных хронической ВЭБ-инфекцией. Установлены характер и степень иммунных нарушений у больных ХВЭБ-инфекцией. По клинико-иммунологическим показателям доказана эффективность применения противовирусного препарата «Валациклоvir» у больных ХВЭБ-инфекцией, у которых сохранен высокий потенциал к продукции интерферонов α и γ , интерлейкинов 2 и 12, а формула иммунных расстройств имеет вид РБТЛ на ФГА₁↓ ФЧ₁↓ РБТЛ на ИЛ-2₁↓. Больным, формула иммунных расстройств которых имеет вид ИФН- α_2 ↓ ИФН- γ_2 ↓ РБТЛ на ФГА₁↓, для достижения положительного эффекта целесообразно наряду с валациклоvirом назначать индуктор интерферона – натрия оксодигидроакридинацетат (неовир). Доказана эффективность применения комбинированной терапии валациклоvirом и рекомбинантным интерфероном- $\alpha 2\beta$ (альфарекин) у больных с иммунными расстройствами, формула которых имеет вид ИФН- γ инд.₃↓ ИФН- α инд.₃↓ ИЛ-2 инд.₂, и низким (< 30 %) потенциалом к продукции интерферонов α и γ , интерлейкинов 2 и 12. Установлено, что эффективность дифференцированной терапии связана с характером, степенью иммунных нарушений и уровнем вирусной нагрузки.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, хроническая ВЭБ-инфекция, дифференцированная иммунокоррекция, формула иммунных расстройств, рейтинговый алгоритм отклонений иммунных показателей, уровень вирусной нагрузки.

O.G. Sorokina

FEATURES OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC EBV-INFECTION AND OPTIMIZATION OF THERAPY BY DIFFERENTIATED IMMUNOCORRECTION

For development a differentiated approach to immunocorrection we examined 128 patient with chronic EBV infection. The nature and extent of immune disorders in patients with CEBV infection was established. In terms of clinical and immunological indicators, the effectiveness of the use of the antiviral drug Valacyclovir in patients with CEBV infection, which retain a high potential for production of interferon alpha, gamma, interleukin 2, and 12, and the formula of immune disorders has the appearance of RBTL with $PGA_1 \downarrow$ $PN_1 \downarrow$ RBTL with $IL-2_1 \downarrow$. Patients whose immune disorder formula looks like $INF-\alpha_2 \downarrow$ $INF-\gamma_2 \downarrow$ RBTL with $PGA_1 \downarrow$, in order to achieve a positive effect, it is advisable to designate an interferon inducer, sodium oxodihydroacridinyl acetate (Neovir) along with Valacyclovir. The effectiveness of combination therapy with Valacyclovir, an inducer of sodium interferon and recombinant interferon- $\alpha 2\beta$ (Alpharekin) has been proven in patients with immune disorders: $IFN-\gamma$ ind. $_3 \downarrow$ $IFN-\alpha$ ind. $_3 \downarrow$ $IL-2$ ind. $_2 \downarrow$ and low (< 30 %) potential for the production of interferon alpha, gamma, interleukin 2, and 12. It was determined, that the effectiveness of differentiated therapy is related to the nature, degree of immune disturbances and the level of viral load.

Keywords: Epstein–Barr virus, chronic EBV infection, chronic EBV infection, differentiated immunocorrection, formula of immune disorders, rating algorithm for deviations of immune parameters, level of viral load.

Надійшла 12.06.18

Відомості про автора

Сорокіна Ольга Георгіївна – аспірант ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», асистент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Адреса: 61085, м. Харків, пр. Жуковського, буд. 5, кв. 144.

Тел. +38(066)263-48-84.

E-mail: Olga-sorokina@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-6646-544X.

ТЕРАПІЯ

УДК 616.314.18-002.4-06-085:616.24-007.272-036.12:616-005.4-036.12

*Н.Ю. Ємельянова**ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків***ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РИЗИКУ УРАЖЕНЬ ПАРОДОНТА В ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

У статті подано предиктори розвитку уражень пародонта в пацієнтів при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Доведено, що найбільшу значущість мають шість факторів, які ввійшли до математичної прогностичної моделі індивідуального ризику. Запропонована модель ризику має високу доказову значущість, що дає змогу розробляти персоналізовані профілактичні заходи з метою запобігання розвитку патології пародонта.

Ключові слова: пародонт, соматична патологія, хронічне обструктивне захворювання легень, прогностична модель ризику.

Вступ

Вплив соматичної патології на стан органів і тканин порожнини рота викликає широку зацікавленість у стоматологів. У останні роки особлива увага вчених спрямована на вивчення стану пародонта при серцево-судинних і бронхолегеневих захворюваннях, що пов'язано з великою розповсюдженістю таких уражень, складністю патогенетичних механізмів та відсутністю стандартів лікування і профілактики [1, 2]. Відомо, що зміни в ротовій порожнині при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) обумовлені анатомічною й функційною єдністю та становлять від 50 до 85 % [3–5]. Крім того, майже 80 % хворих на ХОЗЛ регулярно палять, що також є фактором ризику розвитку багатьох захворювань порожнини рота, насамперед тканин пародонта [6]. Одними з системних проявів ХОЗЛ є захворювання серцево-судинної системи, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС). Серед причин частой коморбідності цих за-

хворювань стають як загальні фактори ризику, так і спільність деяких ланок патогенезу [6–8].

Оскільки ураження пародонта у хворих з ХОЗЛ і ІХС має мультифакторну природу та пов'язано як із загальними, так і з місцевими чинниками, то доцільність розробки прогностичних математичних моделей не викликає сумнівів. Застосування зазначених моделей дозволяє виявити основні фактори ризику розвитку уражень пародонта для оптимізації лікувальних і профілактичних заходів. У зв'язку з цим **метою нашого дослідження** було вивчення прогностичної значущості впливу різних факторів ризику на розвиток хронічного запального процесу в пародонті в пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ІХС і побудова на їхній основі математичної прогностичної моделі індивідуального ризику.

Матеріал і методи

У дослідженні брали участь 49 пацієнтів з верифікованим діагнозом ХОЗЛ у поєднанні з ІХС, які отримували базисну терапію з при-

воду соматичної патології не більш ніж 3 роки. Залежно від стану пародонта хворі були розподілені на дві групи: 1-ша – 27 пацієнтів без хронічного деструктивного процесу в пародонті та 2-га – 22 пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом різного ступеня тяжкості.

Як потенційні предиктори використовували такі фактори, як вік, стать, термін захворюваності на ХОЗЛ і ІХС, тютюнопаління, склад базисної терапії основного захворювання та тривалість застосування, скарги, основні стоматологічні індекси: індекс карієсу (КПВ), індекс гігієни (ГІ), папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), комплексний пародонтальний індекс (КПІ), – ступінь рецесії ясен, основні показники ротової рідини, морфометричні показники епітеліоцитів, наявність ядерної патології та імунологічні зміни основних показників тканин ясен (CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, CD54, CD95, НСТ, Кі67).

Усі показники були закодовані й поставлені відповідно до 75-мірного вектора, який урахує відсутність, наявність, спрямованість та величину кожного показника. Математичну обробку результатів проводили з використанням пакета прикладних програм SPSS 21 для Windows.

Результати та їх обговорення

З урахуванням розглянутих показників було складено рівняння логістичної регресії, за яким визначали ймовірність розвитку пародонтиту:

$$\hat{P} = [1 + \exp(-z)]^{-1},$$

де \hat{P} – ймовірність того, що відбудеться подія, яка нас цікавить;

z – значення логістичної функції, яке визначається за формулою

$$z = b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n + b_0,$$

де X_i – фактор, або предиктор;

b_i – коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії; вони вказують на зміну відношення шансів при зміні X_i .

Відношення шансів – це співвідношення ймовірності того, що подія відбудеться, до ймовірності того, що воно не відбудеться. Вираховується відношення шансів як $P/(1-P)$.

Параметри моделі оцінювали за допомогою методу максимальної правдоподібності. Метод покрокового включення предикторів, що ранжує ознаки відповідно до їхнього внеску в модель, застосовували при оцінюванні

рівнянь регресії. Врешті-решт була побудована регресійна функція, до якої ввійшли 6 показників: КПІ; РМА; CD95; ступінь рецесії ясен; тривалість прийому препаратів ХОЗЛ та куріння. Підібрана з дослідженої вибірки бінарна логістична функція стала мати такий вигляд:

$$\hat{P} = [1 + \exp(-(6,218 \cdot X_1 - 0,303 \cdot X_2 + 0,325 \cdot X_3 + 8,333 \cdot X_4 + 1,036 \cdot X_5 - 0,707 \cdot X_6 - 28,530))]^{-1},$$

де \hat{P} – ймовірність розвитку пародонтиту.

Таким чином, при порівнянні пацієнтів 1-ї і 2-ї групи встановлено, що з усіх оцінюваних чинників статистично значущий вплив на ймовірність розвитку пародонтиту справляли X_1 – КПІ; X_2 – РМА; X_3 – CD95; X_4 – ступінь рецесії ясен; X_5 – тривалість прийому препаратів ХОЗЛ; X_6 – тютюнопаління.

Перевірку значущості підібраних коефіцієнтів було проведено за допомогою статистики Вальда (квадрат відношення відповідного коефіцієнта до його стандартної похибки):

$$W_i = \left(\frac{b_i}{s_i} \right)^2.$$

За статистикою Вальда, усі змінні значущі ($p < 0,05$) і підібрані правильно. Розраховані коефіцієнти регресійної функції і результати перевірки їхньої значущості подано в таблиці.

Якість наближення регресійної моделі оцінювали за допомогою функції подібності. Мірою правдоподібності було негативне подвоєне значення логарифма цієї функції ($-2LL$). Як початкове значення для $-2LL$ застосовували таке, яке виходило для регресійної моделі, що містила тільки константи. Значення $-2Log$ правдоподібності визначали як

$$G = -2(LL_{null} - LL_k),$$

де LL_{null} – логарифм правдоподібності моделі, складеної тільки з констант;

LL_k – логарифм правдоподібності моделі, складеної з предикторів.

$$H_0 : b_1 = b_2 = \dots = b_n = 0.$$

При нульовій гіпотезі статистика G мала розподіл хі-квадрат із 5 ступенями свободи і оцінювала, наскільки добре незалежні змінні фактори впливали на змінну. У нашому дослідженні $G=14,096$ при $p=0,0001$. Було доведено, що в цілому незалежні змінні роблять значний внесок, щоб спрогнозувати залежну змінну. Показники Кокса і Шелла, Нейджелкерка є заходами визначеності. Вони вказують на ту частину дисперсії, яку можна пояс-

Коефіцієнти регресійної функції

Показник X_i	Коефіцієнт b_i	Стандартна похибка s_i	Критерій Вальда W_i	Значущість p_i
X_1	6,218	2,906	4,579	0,032
X_2	-0,303	0,153	3,924	0,028
X_3	0,325	0,154	4,480	0,034
X_4	8,333	3,780	4,859	0,028
X_5	1,036	0,501	4,281	0,041
X_6	-0,707	0,352	4,043	0,048
Константа	-28,530	13,093	4,748	0,029

нити за допомогою логістичної регресії. Міра визначеності за Коксом і Шеллом має той недолік, що значення, рівне 1, є теоретично недосяжним; цей недолік усунуто завдяки модифікації даного заходу за методом Нейджелкерка. Частина дисперсії, зрозумілої за допомогою логістичної регресії, у нашому випадку становить 88,7 %. Отримано результати заключного кроку аналізу. Визначено такі характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику розвитку пародонтиту:

-2Log правдоподібності (G) – 14,096;

R^2 Кокса й Шелла – 0,663;

R^2 Нейджелкерка – 0,887;

χ^2 – 53,322;

p – 0,0001.

Про кількість правильних і неправильних прогнозів дозволяла судити класифікаційна сітка. Доведено, що із загальної кількості пацієнтів без пародонтиту, рівної 27, тестом були визнані 25, і 2 пацієнти були помилково віднесені до групи з пародонтитом. Із загальної кількості пацієнтів з пародонтитом, рівної 22, тестом були визнані 21, і 1 хворий був помилково віднесений до групи пацієнтів без пародонтиту. Загалом, правильно були розпізнані 46 випадків з 49, що становить 93,9 %.

Загальне оцінювання згоди між впливом виявлених у моделі факторів ризику й реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводили з використанням тесту згоди Хосмера–Лемешова (H_L), у якому значення p тим вищі, чим менші відмінності між частотою несприятливого результату, що спостерігається, і передбачених на підставі да-

них регресійної моделі результатів. Критерій Хосмера–Лемешова, який показує ступінь відмінності між оціненими та фактичними значеннями залежної змінної по обох групах (значення бінарної змінної 0 і 1), визначається як

$$H_L = \sum_{j=1}^g \frac{(O_j - E_j)^2}{E_j \cdot (1 - E_j / n_j)},$$

де n_j – кількість спостережень у j -й групі;

$O_j = \sum_i y_{ij}$ – спостережувана кількість випадків

у j -й групі;

$E_j = \sum_i \hat{p}_{ij}$ – очікувана кількість випадків

у j -й групі.

Згідно з отриманими O_j та E_j для кожного кроку були розраховані значення критерію Хосмера–Лемешова. Отримане низьке значення $H_L=0,627$ при рівні значущості $p>0,05$ ($p=0,999$) свідчить про високу якість підбраної моделі.

Для оцінювання ефективності моделі використовували ROC-аналіз. Значення площі під кривою AUC (Area Under Curve) дорівнювало 0,983. Під час ROC-аналізу отриманої моделі було виявлено її характеристики, які є показником відмінної якості досліджуваної моделі:

площа – 0,983;

стандартна похибка – 0,014;

значущість, p – 0,001;

95% довірчий інтервал, нижня межа – 0,955; верхня межа – 0,999.

Висновки

У запропоновану модель увійшли такі предиктори: комплексний пародонтальний індекс; папілярно-маргінально-альвеолярний індекс;

CD95; ступінь рецесії ясен; тривалість прийому препаратів для лікування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень; куріння. За допомогою даних факторів уже на початковому етапі лікування можна спрогнозувати ризик розвитку уражень у пародонті конкретного хворого та скоригувати лікувально-профілактичні заходи.

Перспективи дослідження

Отримані дані щодо чутливості прогностичної моделі дозволять у майбутньому максимально ефективно індивідуально розробляти і проводити своєчасні профілактичні заходи в пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Список літератури

1. Бойченко О. М. Структура та захворюваність хвороб пародонта у пацієнтів із ішемічною хворобою серця / О. М. Бойченко, Н. В. Гасюк, О. В. Палій // Світ медицини та біології. – 2013. – № 9 (1). – С. 21–22.
2. Association of relationship between periodontal disease and cardiovascular disease / N. Johar, S. V. Dhodapkar, R. Kumar [et al.] // *Mymensingh. Med. J.* – 2017. – № 26 (2). – P. 439–447.
3. Ghali R. F. The potential link between periodontitis and systemic diseases – an overview / R. F. Ghali // *Journal of Advanced Medical Research.* – 2011. – Vol. 1. – P. 24–35.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – Update 2016. – Retrieved from : www.goldcopd.com.
5. Rachelefsky G. S. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from meta-analysis / G. S. Rachelefsky, Y. Liao, R. Faruqi // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – № 98. – P. 225–238.
6. Predischarge screening for chronic obstructive pulmonary disease in patients with acute coronary syndrome and smoking history / G. Campo, R. Pavasini, C. Barbeta [et al.] // *Int. J. of Cardiol.* – 2016. – № 222. – P. 806–812.
7. Толох О. С. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові вирішення старих проблем / О. С. Толох // Український пульмонологічний журнал. – 2017. – № 3. – С. 51–56.
8. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management / G. Campo, R. Pavasini, M. Malagu [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 147–157. – DOI: 10.1007/s10557-014-6569.

References

1. Boichenko O.M., Hasiuk N.V., Paliy O.V. (2013). Struktura ta zakhvoriuvanist khvorob parodonta u patsientiv iz ishemichnoiu khvoroboiu sertsia [Structure and morbidity of periodontal diseases in patients with ischemic heart disease]. *Svit medytsyny ta biolohii – The World of Medicine and Biology*, № 9 (1), pp. 21–22 [in Ukrainian].
2. Johar N., Dhodapkar S.V., Kumar R., Verma T., Jajoo A. (2017). Association of relationship between periodontal disease and cardiovascular disease. *Mymensingh. Med. J.*, № 26 (2), pp. 439–447.
3. Ghali R.F. (2011). The potential link between periodontitis and systemic diseases – an overview. *Journal of Advanced Medical Research*, vol. 1, pp. 24–35.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2016. URL: www.goldcopd.com.
5. Rachelefsky G.S., Liao Y., Faruqi R. (2007). Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, № 98, pp. 225–238.
6. Campo G., Pavasini R., Barbeta C., Maietti E., Mascetti S., Biscaglia S. et al. (2016). Predischarge screening for chronic obstructive pulmonary disease in patients with acute coronary syndrome and smoking history. *Int. J. of Cardiol.*, № 22, pp. 806–812.
7. Tolokh O.S. (2017). Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen: novi vyrishennia starykh problem [Chronic obstructive pulmonary disease: new solutions of old problems]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal – Ukrainian Pulmonologist Journal*, № 3, pp. 51–56 [in Ukrainian].

8. Campo G., Pavasini R., Malagu M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C. et al. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 29, № 2, pp. 147–157, DOI: 10.1007/s10557-014-6569.

Н.Ю. Емельянова

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РИСКА ПОРАЖЕНИЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В статье представлены предикторы развития поражений пародонта у пациентов при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Доказано, что наибольшую значимость имеют шесть факторов, которые вошли в математическую прогностическую модель индивидуального риска. Предложенная модель риска имеет высокую доказательную значимость, что дает возможность разрабатывать персонализированные профилактические мероприятия в целях предотвращения развития патологии пародонта.

Ключевые слова: пародонт, соматическая патология, хроническая обструктивная болезнь легких, прогностическая модель риска.

N.Yu. Emelyanova

PROGNOSTIC MODEL OF PARODONTAL LESIONS RISK IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMORBID WITH CORONARY HEART DISEASE

The predictors of periodontal lesions in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease were presented in the article. It is proved that the six factors that are included in the mathematical prognostic model of individual risk have the greatest significance. High evidentiary significance of proposed risk model makes possible to develop personalized preventive measures to prevent the periodontal pathology.

Keywords: parodont, somatic pathology, chronic obstructive pulmonary disease, prognostic risk model.

Надійшла 11.06.18

Відомості про автора

Ємельянова Наталія Юріївна – лікар-стоматолог, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику ХНІЗ ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2-а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМНУ».

Тел.: +38(097)834-24-29.

E-mail: nataidenta@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-6089-6206.

ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

УДК 613.861:616.895:613.816

*К.Д. Гапонов**Харківська медична академія післядипломної освіти***ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АГРЕСИВНОСТІ
ТА ЇЇ СКЛАДОВИХ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНУ ЗАЛЕЖНІСТЬ
З РІЗНИМ РІВНЕМ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ**

Визначали особливості структури й вираженості агресивності у хворих на алкогольну залежність з різним рівнем психосоціального стресу. Для розуміння шляхів модифікації існуючих терапевтичних і реабілітаційних стратегій з урахуванням обтяжуючої дії зазначеного феномена на її формування й перебіг протягом 2014–2018 років клініко-психопатологічним і психодіагностичним методами обстежено 312 чоловіків, хворих на алкогольну залежність: 107 комбатантів, 89 вимушено переміщених осіб та 116 осіб – цивільних мешканців м. Харкова й Харківської області. Установлено тенденцію до лінійного зв'язку між вираженістю агресивності і психосоціального стресу: зі збільшенням рівня стресу підвищується ступінь усіх складових агресивності, проте підвищення вираженості роздратування й вербальної агресії більше, ніж фізичної агресії. Визначено закономірність збільшення агресивності зі зростанням вираженості алкогольної залежності, причому як із потягненням загальної клінічної симптоматики (коефіцієнт кореляції між показниками AUDIT і індексом агресивності становить $r=0,887$), так і зі специфікою проявів синдрому відміни (коефіцієнт кореляції між показниками SADQ-C і індексом агресивності становить $r=0,743$). Виявлені закономірності необхідно враховувати при розробці лікувально-реабілітаційних і профілактичних заходів осіб, що страждають на алкогольну залежність.

Ключові слова: психосоціальний стрес, алкогольна залежність, фізична агресія, роздратованість, вербальна агресія, індекс агресивності.

Вступ

За даними соціологічних досліджень, ще за умов мирного часу станом на серпень 2013 року 29 % українців із тих, що вживали алкоголь, робили це для пом'якшення негативної дії надмірного стресового навантаження. Крім того, у той самий період було встановлено, що досвід уживання алкоголю в цілому мали більш ніж 65 % населення України [1].

Однак гібридна війна, яка ведеться проти нашої держави з 2014 року, суттєво підвищила тягар патологічного стресового навантаження на населення країни [2, 3], що породжує серед інших негативних наслідків і зростання рівня вживання алкоголю. Так, станом на 2016 рік Україна займала друге місце у світі за кількістю років, утрачених унаслідок непрацездатності або передчасної смерті через вживання алкогольвмісних напоїв, та дев'яте – за показниками смертності від алкоголю [4].

Аналіз даних літератури і постановка проблеми

Взаємозв'язок між наявністю стресового навантаження і вживанням алкоголю підтверджений великою кількістю досліджень зі значною доказовою базою й визнається всіма наукови-

ми школами й напрямками: результати епідеміологічних, генетичних, біохімічних, нейрофізіологічних, клінічних та інших досліджень переконливо свідчать про його наявність [5–8].

Між іншим, незважаючи на очевидну необхідність, накопичення цих знань не привело поки що до розуміння того, яким чином, використовуючи нові знання, вплинути на зменшення шкоди від уживання алкоголю й ефективність лікування алкогольної залежності (АЗ) у осіб, що зазнають надзвичайного стресу. Ураховуючи системний взаємовплив двох зазначених феноменів, підходи до лікування хворих на АЗ із коморбідними постстресовими станами мають базуватися на біопсихосоціальних заасадах, а існуючі терапевтичні й реабілітаційні стратегії повинні бути суттєво модифіковані з урахуванням вектора дії стресу на формування й перебіг АЗ.

Одним з найпоширеніших способів реагування на стресову ситуацію є агресивна поведінка. З одного боку, у такому випадку агресивні дії стають способом психічної розрядки, заміщення задоволення заблокованої потреби й переключення діяльності [9]. З другого боку, науково доведеним є факт наявності і трансформації агресивності у хворих у динаміці розвитку й прогресування розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю [10].

Саме тому вивчення особливостей агресивності у хворих на АЗ з різним рівнем психосоціального стресу є актуальним питанням сучасної наркології.

Мета дослідження – порівняльний аналіз психопатологічної й патопсихологічної специфіки феномена агресивності в осіб з різним рівнем психосоціального стресу, хворих на алкогольну залежність, для розуміння шляхів модифікації існуючих терапевтичних і реабілітаційних стратегій з урахуванням обтяжуючої дії зазначеного феномена на її формування й перебіг.

Контингент, матеріал і методи дослідження

Дослідження було здійснено на базі КНП ХОР «Обласний наркологічний диспансер» протягом 2014–2018 років, де за умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики й деонтології було обстежено 312 чоловіків, хворих на АЗ: 107 комбатантів, які мали досвід участі в бойових діях на Сході України під час проведення Антитерористичної опе-

рації й Операції об'єднаних сил; 89 вимушено переміщених осіб з тимчасово окупованих районів Донецької і Луганської областей та 116 осіб – мешканців м. Харкова і Харківської області, які не були комбатантами або вимушено переміщеними особами.

Дослідження проведено з використанням клінічного, клініко-психопатологічного й психодіагностичного методів. Діагностику АЗ здійснювали за допомогою клініко-психопатологічного методу, що був доповнений, окрім клінічного структурованого інтерв'ю згідно з діагностичними критеріями МКХ-10, психодіагностичним дослідженням з використанням тесту AUDIT (для виявлення розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголю, та визначення ступеня небезпечності його вживання) [11] та шкали SADQ-C [12]. Тяжкість психосоціального стресу вимірювали за однойменною шкалою Л. Рідера [13] і шкалою психологічного стресу Lemug–Tessier–Fillion в адаптації Н.С. Водопьянної (PSM-25) [14]. Специфіку психопатологічних і патопсихологічних проявів феномена агресивності визначали за допомогою «Опитувальника виміру агресивності і ворожих реакцій А. Басса і А. Даркі» в адаптації А.А. Хвана, Ю.А. Зайцева, Ю.А. Кузнецова [15].

Опитувальник А. Басса й А. Даркі – один із найпоширеніших психодіагностичних інструментів для дослідження агресивності, яка трактується авторами як особистісна характеристика схильності до деструктивних тенденцій у суб'єктно-суб'єктних відносинах. Безперечно, з точки зору еволюції кожна особистість повинна мати певний рівень агресивності як складову інстинкту самозбереження, бо її відсутність призводить до пасивності, браку ресурсу протистояння загрозам, надмірної конформності й т. ін. У той самий час надмірна агресивність робить людину конфліктною, нездатною до кооперації, що також є несприятливим з еволюційної точки зору. З іншого погляду, агресивність розглядається у двох вимірах – мотиваційному й інструментальному. У першому випадку агресія є самоцінністю, у другому – засобом для вирішення проблем, що виникають у ситуаціях фрустрації та психічної напруженості. Інструментальна (так звана «доброякісна») агресивність – форма поведінки, що, за висловленням Е. Фромма, «обслуговує життя», – зустрічається не

тільки в людській популяції та не несе первинного деструктивного заряду. Мотиваційна (так звана «злаякісна») агресивність, за Е. Фроммом, притаманна виключно людині та має не стільки біологічні витoki, скільки соціальні [16]. Отже, саме мотиваційна агресивність є прямим проявом реалізації властивих особистості деструктивних тенденцій, і схильність саме до неї дозволяє визначити опитувальник А. Басса й А. Даркі.

Згідно з адаптованим А.А. Хваном зі співавторами варіантом методики, індекс агресивності можна визначити, проаналізувавши показники за шкалами фізичної агресії, роздратування та вербальної агресії й вивівши середнє арифметичне всіх складових. Сирі бали, переведені за допомогою поправочних коефіцієнтів у стени, дають можливість оцінити не тільки наявність агресивних проявів, а і їхню вираженість, що відрізняє даний варіант методики від адаптацій інших авторів [15].

Статистико-математичний аналіз включав формування описової статистики й аналіз розбіжностей з використанням непараметричних методів: тесту Манна-Уїтні та точного критерію Фішера.

Результати та їх обговорення

За критерієм тяжкості переживання психосоціального стресу (за шкалою Л. Рідера) обстежені були розподілені на три групи: з низьким рівнем – 35 осіб (показник за шкалою до 0,99 бала), з помірним рівнем – 84 особи (показник від 1,00 до 1,99 бала) та з високим рівнем – 193 особи (показник понад 2,00 бали).

Відносно низький рівень психосоціального стресу зустрічався у 2 (1,9 %) комбатантів (група К1), 9 (10,1 %) переселенців (група П1) та 24 (20,7 %) місцевих мешканців (група М1), середній показник по групі становив $(0,62 \pm 0,21)$ бала. Помірний рівень стресу було виявлено у 29 (27,1 %) комбатантів (група К2), 22 (24,7 %) переселенців (група П2) та 33 (28,4 %) місцевих мешканців (група М2), середній показник – $(1,39 \pm 0,30)$ бала. Високий рівень стресового навантаження встановлено у 76 (71,0 %) комбатантів (група К3), 58 (65,2 %) переселенців (група П3) та 59 (50,9 %) міських мешканців (група М3), середній показник – $(2,47 \pm 0,38)$ бала. Розбіжності при порівнянні середньої вираженості психосоціального стресу в даних групах були статистично значущими ($p < 0,01$).

Середні показники вираженості психосоціального стресу в осіб різних соціальних груп становили: у комбатантів – $(2,24 \pm 0,63)$ бала; у переселенців – $(2,03 \pm 0,72)$ бала; у місцевих мешканців – $(1,68 \pm 0,78)$ бала (розбіжності були статистично значущі при порівнянні груп комбатантів і місцевих та переселенців і місцевих, $p < 0,01$).

Щодо вразливості до психологічного стресу (методика PSM-25) було виявлено схожу тенденцію: у комбатантів середня його вираженість становила $(151,62 \pm 25,82)$ бала; у переселенців – $(143,56 \pm 31,20)$ бала; у місцевих мешканців – $(131,09 \pm 36,04)$ бала (розбіжності при порівнянні комбатантів і переселенців становили $p > 0,05$, комбатантів і місцевих мешканців – $p < 0,01$, переселенців і місцевих – $p < 0,01$).

Середній показник у групі обстежених з легким рівнем реагування на психосоціальний стрес був $(72,46 \pm 9,37)$ бала, з помірним реагуванням – $(123,30 \pm 19,97)$ бала, з тяжким – $(162,25 \pm 9,43)$ бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні всіх груп між собою, $p < 0,01$).

Вираженість клінічних проявів А3 (за AUDIT) у комбатантів становила $(30,43 \pm 7,31)$ бала, у переселенців – $(28,60 \pm 7,78)$ бала, у місцевих мешканців – $(25,43 \pm 8,19)$ бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні комбатантів і місцевих мешканців та переселенців і місцевих мешканців – $p < 0,01$).

У осіб з легким стресом середній показник за AUDIT виявився $(15,17 \pm 2,32)$ бала, з помірним реагуванням на стрес – $(21,53 \pm 1,99)$ бала, з тяжким – $(31,51 \pm 6,35)$ бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні всіх груп між собою, $p < 0,01$).

Розбіжності за вираженістю й клінічною варіативністю стану відміни (шкала SADQ-C) також були суттєві в розрізі вираженості психосоціального стресу: середній показник у хворих з легким рівнем психосоціального стресу дорівнював $(9,14 \pm 6,03)$ бала; з помірним рівнем – $(36,89 \pm 5,40)$ бала; з високим рівнем – $(46,65 \pm 7,62)$ бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні всіх груп, $p < 0,01$), у той час як між пацієнтами різних соціальних груп здебільшого не мали статистичної значущості: комбатанти – $(43,48 \pm 9,17)$ бала, переселенці – $(41,04 \pm 13,18)$ бала, $p > 0,05$; місцеві мешканці – $(35,49 \pm 16,02)$ бала, $p < 0,01$.

При дослідженні вираженості схильності до фізичної агресії (яка трактується авторами методики як використання фізичної сили проти іншої особи) виявлено, що для переважної більшості обстежених були характерні низька (57,0 % комбатантів, 73,0 % переселенців, 68,1 % місцевих мешканців) та середня (39,3 % комбатантів, 27,0 % переселенців, 31,9 % місцевих) вираженість фізичної агресії; підвищений її рівень констатовано тільки у 3,7 % комбатантів (табл. 1). При аналізі розподілу вираженості схильності до фізичної агресії залежно від рівня психосоціального стресу доведено, що серед хворих на АЗ з високим стресовим навантаженням (193 особи) зустрічалися респонденти як із низькою (53,4 % – 103 особи, з них 36 комбатантів, 37 переселенців та 30 місцевих мешканців), так і з середньою (44,5 % – 86 осіб, з них 36 комбатантів, 21 переселенець та 29 місцевих мешканців) схильністю до фізичної агресії. Звісно, підвищена фізична агресивність була характерна виключно для осіб з високим рівнем психосоціального стресу (2,0 % – 4 комбатанти). Серед пацієнтів, що зазнавали помірного тиску стресу (84 особи), превалювали особи з низькою схильністю до фізичної агресії (81,0 % – 23 комбатанти, 19 переселенців та 26 місцевих мешканців), проте зустрічалися й хворі з середнім ступенем її вираженості (19,0 % – 6 комбатантів, 3 переселенці та 7 місцевих

мешканців). Отже, у цілому можна простежити загальну тенденцію збільшення схильності до фізичної агресії зі зростанням рівня психосоціального стресу.

При вивченні поширеності й вираженості реакцій роздратування (тобто готовності до прояву негативних почуттів при найменшому збудженні) також встановлено тенденцію до пропорційного зростання відповідно до вираженості психосоціального стресу (табл. 2). Так, серед усіх осіб з легким рівнем стресу (35 респондентів) показники роздратованості вище середнього ступеня вираженості (підвищений, високий та дуже високий ступені) були притаманні 37,1 %. Серед обстежених, що відчували помірний рівень стресового навантаження (84 особи), роздратованість вище середньої вираженості зареєстрована в 90,5 % випадків. У хворих на АЗ, що відчували високий рівень психосоціального стресу (193 особи), схильність до підвищеної роздратованості виявлена у 99,5 % осіб.

Практично в усіх комбатантів з АЗ (97,2 %) вираженість роздратування встановлена вище середнього ступеня: у 25,2 % – підвищений; у 13,1 % – високий; більш ніж у половини обстежених (58,9 %) – дуже високий. У переселенців з АЗ цей показник також був значним: тільки 10,1 % респондентів мали середній його рівень; підвищений рівень роздратування виявлено у 21,3 %; високий – у 19,1 %; дуже

Таблиця 1. Розподіл хворих на АЗ різних соціальних груп за ступенем вираженості схильності до фізичної агресії залежно від рівня психосоціального стресу (за даними опитувальника А. Басса й А. Даркі в адаптації А.А. Хвана зі співавт.)

Ступінь вираженості	Рівень психосоціального стресу								p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	легкий		помірний		тяжкий		разом				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
<i>Комбатанти</i>											
Низький	2	100,0	23	79,3	36	47,4	61	57,0	>0,05	>0,05	<0,01
Середній	0	0,0	6	20,7	36	47,4	42	39,3	>0,05	>0,05	<0,05
Підвищений	0	0,0	0	0,0	4	5,3	4	3,7	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Вимушені переселенці</i>											
Низький	9	100,0	19	86,4	37	63,8	65	73,0	<0,01	<0,01	<0,05
Середній	0	0,0	3	13,6	21	36,2	24	27,0	>0,05	<0,05	<0,05
Підвищений	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Місцеві мешканці</i>											
Низький	23	95,8	26	78,8	30	50,8	79	68,1	>0,05	<0,01	<0,01
Середній	1	4,2	7	21,2	29	49,2	37	31,9	>0,05	<0,01	<0,01
Підвищений	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні показників груп: p₁₋₂ – комбатантів і переселенців; p₁₋₃ – комбатантів і місцевих мешканців; p₂₋₃ – переселенців і місцевих мешканців. Тут і в табл. 2–4.

Таблиця 2. Розподіл хворих на АЗ різних соціальних груп за ступенем вираженості роздратування залежно від рівня психосоціального стресу (за даними опитувальника А. Басса й А. Даркі в адаптації А.А. Хвана зі співавт.)

Ступінь вираженості	Рівень психосоціального стресу								p1-2	p1-3	p2-3
	легкий		помірний		тяжкий		разом				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
<i>Комбатанти</i>											
Низький	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
Середній	1	50,0	2	6,9	0	0,0	3	2,8	>0,05	>0,05	>0,05
Підвищений	1	50,0	15	51,7	11	14,5	27	25,2	>0,05	>0,05	<0,01
Високий	0	0,0	7	24,1	7	9,2	14	13,1	>0,05	>0,05	<0,05
Дуже високий	0	0,0	5	17,3	58	76,3	63	58,9	>0,05	<0,05	<0,01
<i>Вимушені переселенці</i>											
Низький	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
Середній	6	66,7	3	13,6	0	0,0	9	10,1	<0,01	<0,01	<0,05
Підвищений	3	33,3	10	45,5	6	10,3	19	21,3	>0,05	>0,05	<0,01
Високий	0	0,0	6	27,3	11	19,0	17	19,1	>0,05	>0,05	>0,05
Дуже високий	0	0,0	3	13,6	41	70,7	44	49,5	>0,05	<0,01	<0,01
<i>Місцеві мешканці</i>											
Низький	1	4,2	0	0,0	0	0,0	1	0,9	>0,05	>0,05	>0,05
Середній	14	58,3	3	9,1	1	1,7	18	15,5	<0,01	<0,01	>0,05
Підвищений	7	29,2	18	54,5	3	5,1	28	24,1	>0,05	<0,01	<0,01
Високий	1	4,2	8	24,2	11	18,6	20	17,2	>0,05	>0,05	>0,05
Дуже високий	1	4,1	4	12,2	44	74,6	49	42,3	>0,05	<0,01	<0,01

високий – у 49,5 % осіб. Серед місцевих мешканців з АЗ 15,5 % осіб демонстрували середню вираженість роздратування, між іншими підвищену вираженість мали 24,1 %, високу – 17,2 %, дуже високу – 42,3 %.

При аналізі проявів вербальної агресії (тобто схильності до вираження негативних почуттів через вербалізацію – криком, лайкою, образою, погрозами та ін.) підтверджено попередньо встановлені закономірності щодо того, що хворі з більш високим рівнем психосоціального стресу демонструють більш виражені прояви вербальної агресії (табл. 3). Так, серед обстежених з високим рівнем стресу вираженість вербальної агресії вище ніж середнього ступеня була притаманна 84,5 % (163 особи, з них 68 комбатантів, 47 переселенців та 48 місцевих мешканців). У хворих з помірним стресовим навантаженням прояви вербальної агресії вище ніж середнього ступеня були характерні для 60,7 % (51 особа, з них 15 комбатантів, 17 переселенців та 19 місцевих мешканців).

При аналізі розподілу вираженості інтегрального показника агресивності (табл. 4) доведено, що у хворих на АЗ різних соціальних груп превалювала середня вираженість загальних агресивних проявів. Так, підвищена агресивність виявилась притаманною 12,1 % комбатантів, 9,0 % переселенців та 0,9 % місце-

вих мешканців. Агресивність середньої вираженості зустрічалась у 74,8 % комбатантів, 68,5 % переселенців та 53,4 % місцевих мешканців. Агресивність низької вираженості була зафіксована у 13,1 % комбатантів, 22,5 % переселенців та 45,7 % місцевих мешканців.

Підвищений індекс агресивності було встановлено у 11,4 % хворих на АЗ з високим рівнем психосоціального стресу (22 хворі, з них 13 комбатантів, 8 переселенців та 1 місцевий мешканець), у інших 88,6 % – середній ступінь його вираженості (171 особа, з них 63 комбатанти, 50 переселенців та 58 місцевих мешканців).

Серед хворих на АЗ з помірним стресовим навантаженням зустрічались особи як із середнім ступенем вираженості агресивності – 38,1 % (32 особи, з них 17 комбатантів, 11 переселенців та 4 місцеві мешканці), так і з низьким – 61,9 % (52 особи, з них 12 комбатантів, 11 переселенців та 29 місцевих мешканців).

Особам з АЗ з легким рівнем психосоціального стресу притаманною виявилась низька вираженість агресивності.

У аналізі кореляційних зв'язків вираженості агресивності з показниками вираженості проявів АЗ було виявлено тісні значущі кореляції. Так, значення показника рангової кореляції Спірмена для зв'язку індексу агресивності й загального показника за шкалою

Таблиця 3. Розподіл хворих на АЗ різних соціальних груп за ступенем вираженості вербальної агресії залежно від рівня психосоціального стресу (за даними опитувальника А. Басса й А. Даркі в адаптації А.А. Хвана зі співавт.)

Ступінь вираженості	Рівень психосоціального стресу								p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	легкий		помірний		тяжкий		разом				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
<i>Комбатанти</i>											
Низький	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
Середній	2	100,0	14	48,3	8	10,5	24	22,4	>0,05	<0,05	<0,01
Підвищений	0	0,0	10	34,5	17	22,4	27	25,2	>0,05	>0,05	>0,05
Високий	0	0,0	5	17,2	23	30,3	28	26,2	>0,05	>0,05	>0,05
Дуже високий	0	0,0	0	0,0	28	36,8	28	26,2	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Вимушені переселенці</i>											
Низький	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
Середній	9	100,0	5	22,7	11	19,0	25	28,1	<0,01	<0,01	>0,05
Підвищений	0	0,0	7	31,8	6	10,3	13	14,6	>0,05	>0,05	>0,05
Високий	0	0,0	9	40,9	17	29,3	26	29,2	>0,05	>0,05	>0,05
Дуже високий	0	0,0	1	4,6	24	41,4	25	28,1	>0,05	<0,05	<0,01
<i>Місцеві мешканці</i>											
Низький	2	8,3	4	12,1	0	0,0	6	5,2	>0,05	>0,05	>0,05
Середній	19	79,2	10	30,3	11	18,6	40	34,5	<0,01	<0,01	>0,05
Підвищений	2	8,3	10	30,3	20	33,9	32	27,6	<0,05	<0,05	>0,05
Високий	1	4,2	9	27,3	16	27,1	26	22,4	>0,05	<0,05	>0,05
Дуже високий	0	0,0	0	0,0	12	20,4	12	10,3	>0,05	<0,05	<0,01

Таблиця 4. Розподіл хворих на АЗ різних соціальних груп за ступенем вираженості індексу агресивності залежно від рівня психосоціального стресу (за даними опитувальника А. Басса й А. Даркі в адаптації А.А. Хвана зі співавт.)

Ступінь вираженості	Рівень психосоціального стресу								p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	легкий		помірний		тяжкий		разом				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
<i>Комбатанти</i>											
Низький	2	100,0	12	41,4	0	0,0	14	13,1	>0,05	<0,01	<0,01
Середній	0	0,0	17	58,6	63	82,9	80	74,8	>0,05	<0,05	<0,05
Підвищений	0	0,0	0	0,0	13	17,1	13	12,1	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Вимушені переселенці</i>											
Низький	9	100,0	11	50,0	0	0,0	20	22,5	<0,01	<0,01	<0,01
Середній	0	0,0	11	50,0	50	86,2	61	68,5	<0,01	<0,01	<0,01
Підвищений	0	0,0	0	0,0	8	13,8	8	9,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Місцеві мешканці</i>											
Низький	24	100,0	29	87,9	0	0,0	53	45,7	>0,05	<0,01	<0,01
Середній	0	0,0	4	12,1	58	98,3	62	53,4	>0,05	<0,01	<0,01
Підвищений	0	0,0	0	0,0	1	1,7	1	0,9	>0,05	>0,05	>0,05

AUDIT становило 0,887 ($p < 0,01$), а для зв'язку індексу агресивності й загального показника за шкалою SADQ – відповідно 0,743 ($p < 0,01$). Кореляційний зв'язок тісний, прямий (при збільшенні вираженості АЗ індекс агресивності зростає).

Висновки

У хворих на алкогольну залежність різних соціальних груп і різної вираженості психосоціального стресу превалювала агресивність середнього ступеня вираженості (65,0 %).

Підвищена агресивність по вибірці притаманна 6,8 % пацієнтів (треба зазначити, що саме в цих пацієнтів у клінічній картині алкогольної залежності спостерігались дисфорична або агресивна форми стану сп'яніння та всі вони зазнавали стресового навантаження високого рівня).

Структура агресивності є неоднорідною за вираженістю її складових. Вираженість схильності до фізичної агресії є незначною практично в усіх групах (по вибірці: низька – 65,7 %;

середня – 33,0 %) на відміну від вербальних агресивних проявів (вище середнього ступеня вираженості загалом по вибірці – 69,5 %) або роздратування (вище середнього ступеня вираженості загалом по вибірці – 93,3 %). Такий неконгруентний розподіл обумовлено специфікою клінічної феноменології розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю: схильність до роздратування й неможливість самоконтролю власних емоційних реакцій є симптомами, що становлять клінічну картину алкогольної залежності. У зв'язку з цим ми розглядаємо ці феномени як похідні в її структурі, у той час як схильність до фізичної агресії є проявом саме мотиваційної («деструктивної» за Е. Фроммом) агресивності. Таким чином, можна дійти висновку щодо відносної нормативності вираженості проявів агресивності у хворих на алкогольну залежність різних соціальних груп.

Між вираженістю агресивності й психосоціального стресового навантаження виявлено тенденцію до лінійного зв'язку: зі збільшенням рівня психосоціального стресу підвищується

ступінь усіх складових агресивності, проте підвищення вираженості роздратування й вербальної агресії більше, ніж вираженості фізичної агресії.

При збільшенні вираженості алкогольної залежності індекс агресивності зростає: для загальної клінічної симптоматики алкогольної залежності й вираженості агресивності коефіцієнт кореляції становить $r=0,887$; для психопатологічних феноменів стану відміни – $r=0,743$.

Враховуючи викладені результати, **перспективою подальших досліджень** є створення системи таргетно персоніфікованих лікувально-реабілітаційних і профілактичних заходів, диференційованих залежно від рівня патологічного стресового навантаження, випробовуваного пацієнтами, і впровадження її в існуючу комплексну систему надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на алкогольну залежність.

Список літератури

1. 29 % українців вживають алкоголь для зняття стресу – опитування [Електронний ресурс] // УНІАН. – 2013. – Режим доступу : <https://www.unian.ua/society/832972-29-ukrajintsiv-vjivayut-alkogol-dlya-znyattya-stresu-opituvannya.html>.
2. *Марута Н. О.* Інформаційно-психологічна війна як новий виклик сучасності: стан проблеми та напрямки її подолання / Н. О. Марута, М. В. Маркова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84). – С. 21–28.
3. *Маркова М. В.* Постстресові дезадаптивні стани на тлі соціальних змін: аналіз проблеми / М. В. Маркова, П. В. Козира // Медична психологія. – 2015. – № 1 (37). – С. 8–13.
4. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / Theo Vos, Christopher J. L. Murray, Emmanuela Gakidou [et al.] // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – pii: S2215-0366(18)30337-7. – DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30337-7.
5. *Cadet J. L.* Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications / J. L. Cadet // *Molecular Neurobiology*. – 2016. – Vol. 53 (1). – P. 545–560.
6. *Palmisano M.* Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders / M. Palmisano, S. C. Pandey // *Alcohol*. – 2017. – Vol. 60. – P. 7–18.
7. *Гапонов К. Д.* Алкогольна залежність в умовах соціального стресу: епідеміологічні, клінічні і лікувальні аспекти / К. Д. Гапонов // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 4 (89). – С. 54–60.
8. *Гапонов К. Д.* Алкогольна залежність і соціальний стрес: біохімічні, нейрофізіологічні і психосоціальні механізми взаємовпливу / К. Д. Гапонов // Український вісник психоневрології. – 2018. – Т. 26, вип. 1 (94). – С. 104–109.
9. Психологические тесты для профессионалов / [авт.-сост. Н. Ф. Гребень]. – Минск : Современная школа, 2007. – 496 с.

10. Наркологія : [національний підручник / за ред. проф. І. К. Сосіна, доц. Ю. Ф. Чуєва]. – Харків : Колегіум, 2014. – 1428 с.
11. AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care / Th. F. Babor, J. C. Higgins-Biddle, J. B. Saunders, M. G. Monteiro. – [2nd ed.]. – WHO/MSD/MSB/01.6a, 2001. – 38 p.
12. *Stockwell T.* The measurement of alcohol dependence and impaired control in community samples / T. Stockwell, T. Sithavan, D. McGrath // *Addiction*. – 1994. – Vol. 89. – P. 167–174.
13. Інформаційний лист МОЗ України № 249-2018. Спосіб діагностики клінічної специфіки і прогнозу перебігу алкогольної залежності у осіб з різним психотравматичним досвідом і рівнем психо-соціального стресу / К. Д. Гапонов, І. К. Сосін, О. Ю. Гончарова, М. В. Маркова. – К., 2018. – 4 с.
14. *Водопьянова Н. Е.* Психодиагностика стресса / Н. Е. Водопьянова. – СПб. : Питер, 2009. – 336 с.
15. *Хван А. А.* Опыт стандартизации опросника измерения агрессивных и враждебных реакций А. Басса и А. Дарки / А. А. Хван, Ю. А. Зайцев, Ю. А. Кузнецова // *Психологическая диагностика*. – 2008. – № 1. – С. 35–58.
16. *Фромм Э.* Анатомия человеческой деструктивности / Э. Фромм ; [пер. с англ. Э. М. Телятникова, Т. В. Панфилова]. – М. : АСТ, 2004. – 635 с.

References

1. 29 % ukrainsiv vzhlyvaiut alkohol dlia zniattia stresu – opytuvannia [29 % of Ukrainians use an alcohol for the removal of stress]. (2013). *UNIAN*. Retrieved from <https://www.unian.ua/society/832972-29-ukrajintiv-vjivayut-alkogol-dlya-znyattya-stresu-opytuvannya.html>. [in Ukrainian].
2. Maruta N.O., Markova M.V. (2015). Informatsiino-psykholohichna viina yak novyi vyklyk suchasnosti: stan problemy ta napriamky yii podolannia [Information-psychological war as a new challenge for the present: the state of the problem and the direction of overcoming it]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 23, issue 3 (84), pp. 21–28 [in Ukrainian].
3. Markova M.V., Kozyra P.V. (2015). Poststresovi dezadaptivni stany na tli sotsialnykh zmin: analiz problemy [Post-stress misadaptive states on the background of social change: problem analysis]. *Medychna psykholohiia – Medical Psychology*, № 1 (37), pp. 8–13 [in Ukrainian].
4. Theo Vos, Christopher J.L. Murray, Emmanuela Gakidou, Mohsen Naghavi, Max Griswold, Simon Iain Hay et al. (2018). The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Psychiatry*, pii: S2215-0366(18)30337-7, DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30337-7.
5. Cadet J.L. (2016). Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications. *Molecular Neurobiology*, vol. 53 (1), pp. 545–560.
6. Palmisano M., Pandey S.C. (2017). Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. *Alcohol*, vol. 60, pp. 7–18.
7. Haponov K.D. (2016). Alkoholna zalezhnist v umovakh sotsialnoho stresu: epidemiolohichni, klinichni i likuvalni aspekty [Alcohol dependence in conditions of social stress: epidemiological, clinical and therapeutic aspects]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 24, issue 4 (89), pp. 54–60 [in Ukrainian].
8. Haponov K.D. (2018). Alkoholna zalezhnist i sotsialnyi stres: biokhimichni, neurofiziolohichni i psykosotsialni mekhanizmy vzaiemovplyvu [Alcohol dependence and social stress: biochemical, neurophysiological and psychosocial mechanisms of mutual influence]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 26, issue 1 (94), pp. 104–109 [in Ukrainian].
9. Hreben N.F. (Author and compiler). (2007). *Psikholohicheskiie testy dlia professionalov [Psychological tests for professionals]*. Minsk: Sovremennaia shkola, 496 p. [in Russian].
10. Sosin I.K., Chuiev Yu.F. (Eds.). (2014). *Narkolohiia: natsionalnyi pidruchnyk [Narcology: National Textbook]*. Kharkiv: Kolehium, 1428 p. [in Ukrainian].
11. Babor Th.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. (2001). *AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care*. (2nd ed.). WHO/MSD/MSB/01.6a, 38 p.

12. Stockwell T., Sithavan T., McGrath D. (1994). The measurement of alcohol dependence and impaired control in community samples. *Addiction*, vol. 89, pp. 167–174.
13. Haponov K.D., Sosin I.K., Honcharova O.Iu., Markova M.V. (2018). *Informatsiyni lyst MOZ Ukrainy № 249-2018. Sposib diahnozyky klinichnoi spetsyfyky i prohnozu perebihu alkoholnoi zalezhnosti u osib z riznym psykotravmatychnym dosvidom i rivnem psykhosotsialnoho stresu [Information letter of the Ministry of Health of Ukraine № 249-2018. A method of diagnostics of clinical specificity and the prognosis of the course of alcohol dependence in people with different psychotraumatic experiences and levels of psychosocial stress]*. 4 p. [in Ukrainian].
14. Vodopianova N. Ye. (2009). *Psikhodiahnostika stressa [Psychodiagnosis of stress]*. St. Petersburg: Piter, 336 p. [in Russian].
15. Khvan A.A., Zaitsev Yu.A., Kuznetsova Yu.A. (2008). Opyt standartizatsii oprosnika izmereniia ahressivnykh i vrazhdebnykh reaksii A. Bassa i A. Darki [The experience of standardizing a questionnaire for measuring aggressive and hostile reactions A. Bass and A. Dark]. *Psikhologicheskaiia diahnostika – Psychological Diagnostics*, № 1, pp. 35–58 [in Russian].
16. Fromm E. (2004). *Anatomiia chelovecheskoi destruktivnosti [Anatomy of Human Destruction]*. Teliatnikov E.M., Panfilov T.V. (English translation). Moscow: AST, 635 p. [in Russian].

К.Д. Гапонов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АГРЕССИВНОСТИ И ЕЕ СОСТАВЛЯЮЩИХ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Определяли особенности структуры и выраженности агрессивности у больных алкогольной зависимостью с различным уровнем психосоциального стресса. Для понимания путей модификации существующих терапевтических и реабилитационных стратегий с учетом отягчающего действия указанного феномена на ее формирование и течение на протяжении 2014–2018 годов клиничко-психопатологическим и психодиагностическим методами обследованы 312 мужчин, больных алкогольной зависимостью: 107 комбатантов, 89 вынужденно перемещенных лиц и 116 гражданских жителей г. Харькова и Харьковской области. Установлена тенденция к линейной связи между выраженностью агрессивности и психосоциального стресса: с увеличением уровня стресса повышается степень всех составляющих агрессивности, однако повышение выраженности раздражительности и вербальной агрессии значительно больше, чем физической агрессии. Определена закономерность увеличения агрессивности с увеличением выраженности алкогольной зависимости, причем как с утяжелением общей клинической симптоматики (коэффициент корреляции между показателями AUDIT и индексом агрессивности составляет $r=0,887$), так и со спецификой проявлений синдрома отмены (коэффициент корреляции между показателями SADQ-C и индексом агрессивности составляет $r=0,743$). Выявленные закономерности необходимо учитывать при разработке лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий лиц, страдающих алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: психосоциальный стресс, алкогольная зависимость, физическая агрессия, раздражительность, вербальная агрессия, индекс агрессивности.

К.Д. Гапонов

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF AGGRESSIVENESS AND ITS COMPONENTS IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE WITH DIFFERENT LEVELS OF PSYCHOSOCIAL STRESS

The features of the structure and severity of aggressiveness have been determined in patients with alcohol dependence with different levels of psychosocial stress. For understanding the ways of modification of existing therapeutic and rehabilitation strategies, taking into account the aggravating effect of this phenomenon on its formation and course, during the period of 2014–2018, using the clinical psychopathological and psycho-diagnostic methods, 312 men with alcohol dependence were examined: 107 combatants, 89 forcibly displaced persons and 116 people – civilians of the city Kharkiv and Kharkiv region. A tendency towards a linear connection between the severity of aggressiveness and psychosocial stress was established: with the increase in the level of stress, the degree of all components of aggressiveness increases, but the increase in the severity of irritability and verbal aggression is much more severe than physical aggression. The regularity of increase in aggressiveness with an increase in the severity of

alcohol dependence is determined, with both the severity of the general clinical symptoms (the correlation coefficient between the AUDIT indicators and the aggressiveness index is $r=0.887$) and the specificity of manifestations of the withdrawal syndrome (the correlation coefficient between the SADQ-C indicators and the aggressiveness index is $r=0.743$). The revealed regularities should be taken into account when developing treatment and rehabilitation and preventive measures for persons suffering from alcohol dependence.

Keywords: *psychosocial stress, alcohol dependence, physical aggression, irritability, verbal aggression, aggressiveness index.*

Надійшла 17.05.18

Відомості про автора

Гапонов Костянтин Дмитрович – кандидат медичних наук, головний лікар КНП ХОР «Обласний наркологічний диспансер», доцент кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Адреса: 61045, м. Харків, вул. Очаківська, 15, КНП ХОР «Обласний наркологічний диспансер»;

61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, Харківська медична академія післядипломної освіти.

E-mail: kostiantyn1807@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-2835-1027.

УДК 616.89-008.441.33-036.82:364-786:364.62

В.В. Литвиненко

Харківський національний медичний університет

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПСИХОСОЦІАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ЧОЛОВІКІВ З АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

Проведено комплексне клініко-психопатологічне і психодіагностичне обстеження 150 пацієнтів чоловічої статі з синдромом залежності від алкоголю. Основну групу становили 105 пацієнтів, які брали участь у психоосвітній програмі, контрольну – 45 хворих, які отримували стандартну регламентовану терапію в лікарні. Розроблено й апробовано систему реабілітації хворих на алкогольну залежність з використанням психоосвіти. Основною стратегією даної системи є підвищення рівня спеціальних (наркологічних) знань хворих, зниження рівня стигматизованості, навчання навичкам співволодіння з хворобою, корекція змінених алкогольною залежністю соціальних позицій пацієнтів, напрацювання навичок вирішення життєвих проблем, корекція «алкогольних» патернів поведінки та протидія можливості рецидивування захворювання. У хворих з алкогольною залежністю основної групи на тлі проведення психоосвітньої програми в системі реабілітації відбувається позитивна динаміка психічного статусу й позитивна трансформація копінг-стратегій, що достовірно перевищує відповідні зміни в осіб контрольної групи.

Ключові слова: алкогольна залежність, психоосвіта, психосоціальна реабілітація, ремісія, копінг-стратегії, вживання алкоголю.

Вступ

Зловживання психоактивними речовинами є одним з найпотужніших факторів погіршення стану психічного здоров'я населення України [1]. У структурі загальної захворюваності на психічні й поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин головне місце посідає алкогольна залежність, популярна масштабність, поширеність та вітальний характер якої становлять реальну загрозу здоров'ю нації. Саме тому проблема профілактики й сучасної терапії алкогольної залежності має медичне й соціальне значення [2, 3].

Світовий досвід переконливо доводить значне підвищення ефективності лікування осіб, залежних від алкоголю, при використанні

спеціально розроблених програм психосоціальних заходів [4].

Аналіз даних літератури й постановка проблеми

Останніми роками Україна знаходиться в стані гібридної війни. Серед негативних медико-психологічних наслідків останньої найбільш значущим стає високий ризик поширення й розвитку різноманітних порушень психічної сфери, серед яких превалюють соціально-стресові розлади та збільшення рівня вживання психоактивних речовин, зокрема алкоголю [5].

Залежність від алкоголю слід віднести до розряду медико-соціальної патології, що являє собою реальну загрозу здоров'ю нації та призводить до депопуляції населення [6]. За да-

© В.В. Литвиненко, 2018

ними офіційної статистики, кількість хворих, які перебувають під наркологічним наглядом, нині досягає 1 млн чоловік, а у структурі невідкладної наркологічної допомоги розлади, зумовлені залежністю від алкоголю, посідають одне з перших місць [7].

Сучасний стан комплексного лікування й реабілітації хворих з алкогольною залежністю характеризується персоніфікованим підходом, комплексністю та спрямованістю. Основними завданнями такого підходу є покращання якості і тривалості ремісії, профілактика рецидиву захворювання, соціальна реінтеграція, підвищення якості життя та соціального функціонування алкозалежних хворих [8, 9].

У зв'язку з цим збільшується актуальність пошуку нових психореабілітаційних підходів до терапії хворих на алкогольну залежність. Одним з таких підходів є психоосвіта, яка набуває зростаючого значення в системі сучасної психосоціальної реабілітації й отримує все більше визнання у світлі підвищення інтенсивності, економічності та ефективності допомоги хворим з алкогольною залежністю [10, 11].

Викладене обумовило актуальність і необхідність проведення даного дослідження.

Мета дослідження – на основі вивчення особливостей формування алкогольної залежності в чоловіків розробити патогенетично обґрунтовану систему психосоціальної реабілітації хворих на алкогольну залежність з використанням психоосвітніх програм.

Контингент, матеріал і методи дослідження

За умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології на базі Харківської обласної клінічної наркологічної лікарні № 9 та у Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону було проведено комплексне обстеження 150 пацієнтів чоловічої статі від 20 до 55 років. У обстежених згідно з діагностичними критеріями МКХ-10 встановлено синдром залежності від алкоголю (F10.2x): у наступний час утримання (F10.20) – у (31,9±2,3) % осіб, активна залежність (F10.24) – у (22,6±2,4) %, постійне вживання (F10.25) – у (29,2±0,9) %, епізодичне вживання (F10.26) – у (16,3±0,8) %.

Усі пацієнти отримували регламентовану психофармакотерапію відповідно до стандартів МОЗ України в межах забезпечення лікувального закладу. Основну групу стано-

вили 105 пацієнтів, які брали участь у реабілітаційній програмі з використанням психоосвіти, контрольну групу – 45 осіб, які отримували стандартну регламентовану терапію в лікарні.

У роботі були використані клініко-психопатологічний і психодіагностичний методи обстеження. Клініко-психопатологічне дослідження базувалось на загальноприйнятих підходах до психіатричного й наркологічного обстежень шляхом інтерв'ювання та спостереження, що було доповнено Alcohol Use Disorders Identification Test (J.B. Saunders, O.G. Aasland, T.E. Babor, 1993) – для виявлення розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголем, та визначення ступеня небезпечності його вживання. Опитування здійснювалось із застосуванням діагностично-дослідницьких критеріїв МКХ-10.

Психодіагностичне дослідження включало використання опитувальника травматичного стресу (О.І. Котенев, 1996), методики оцінювання копінг-поведінки в стресових ситуаціях (С. Норманн, Д.Ф. Ендлер, Д.А. Джеймс, М.І. Паркер; адаптований варіант Т.А. Крюкової, 2002).

Математико-статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів спеціалізованого програмного забезпечення (Statistica 6.0, MS Excel) методом Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження ступеня небезпечності зловживання алкоголем із застосуванням Alcohol Use Disorders Identification Test, небезпечне вживання алкоголю (18,0 балів) притаманне (35,2±2,1) % обстежених, висока ймовірність алкогольної залежності (20 балів і більше) – (60,1±1,7) %.

У клініко-психопатологічному дослідженні в обстежених хворих виявлено такі варіанти клінічної картини сп'яніння: дисфорично-експлозивний, який проявлявся вибуховістю, підвищеною роздратованістю, схильністю до невмотивованої агресії, асоціальних вчинків, дисфоріями, афективним сплюсненням та байдужістю, – у (35,2±1,5) % цивільних та (40,2±1,9) % військових; тривожно-депресивний, який проявлявся тривожно-депресивною симптоматикою, емоційною лабільністю, недовірливістю, гіперстезіями, – у (43,5±2,1) та (35,1±1,6) % алкозалежних відповідно; агресивний, для якого притаманні невласлива аг-

ресія в поєднанні з руховою активністю, – у (21,6±1,1) % цивільних і (24,7±1,4) % військових.

У клінічній картині алкогольної залежності (85,3±3,8) % обстежених хворих відмічається домінування втрати ситуаційного контролю зі схильністю до афективних реакцій – у (27,3±1,6) %, дисфорії – у (38,1±1,8) %, тривожно-депресивна симптоматика – у (34,6±1,8) % та астенічна – у (29,1±1,6) %, алкогольні палімпсести – у (25,2±2,4) %.

З метою виділення мішеней психоосвітнього впливу при побудові системи реабілітації хворих нами проаналізовано мотивацію алкогольної залежності в чоловіків за сучасних умов. За результатами дослідження, для цивільних хворих мотивами були «за компанію», «підтримати друга», бажання одержати фізичне й психологічне задоволення від дії алкоголю; для військових – «зняти бойовий стрес», «заглушити біль», «позбавитись важких військових спогадів», бажання нівелювати за допомогою алкоголю негативні емоційні переживання (напругу, тривогу, страх та тугу).

За даними психодіагностичного дослідження, у (5,9±0,7) % цивільних і (31,4±1,7) % військових обстежених спостерігається повний прояв стресового розладу, у (11,4±1,2) і (39,5±1,4) % відповідно – явний, у (33,6±1,6) % цивільних і (29,1±1,3) % військових – частковий, у (33,2±3,5) і (15,9±2,1) % відповідно – незначний, при цьому лише у цивільних алкозалежних травматичний стрес відсутній.

Для (53,2±3,4) % обстежених хворих притаманні копінг-стратегії, орієнтовані на уникнення, для (31,3±2,4) % – на відволікання, для (11,3±1,6) % – на емоції та лише для (4,4±0,6) % – на вирішення завдань.

Базуючись на отриманих даних, нами розроблено й апробовано систему реабілітації хворих на алкогольну залежність з використанням психоосвіти, основною метою якої є формування адекватного уявлення про залежність від алкоголю й залучення до адекватної участі в реабілітаційних заходах.

Основними завданнями розробленої інтегративної моделі психоосвітньої роботи були: підвищення рівня спеціальних (наркологічних) знань хворих, зниження рівня стигматизованості й самостигматизованості, навчання алкозалежних навичкам співволодіння з хворобою, корекція змінених алкогольною залежністю соціальних позицій пацієнтів, напрацюван-

ня навичок вирішення життєвих проблем, корекція «алкогольних» патернів поведінки та протидія можливості рецидивування захворювання.

Психоосвітні заняття проводились у закритих групах із кількістю учасників від 10 до 15 чоловік та будувалися за принципом тематичного семінару з елементами соціально-поведінкового тренінгу з використанням допоміжної візуальної інформації.

Розроблену комплексну реабілітацію хворих на алкогольну залежність з використанням психоосвіти було співставлено з традиційними заходами та на підставі оцінювання динаміки клініко-психопатологічних і патофизиологічних особливостей хворих і якості життя визнано ефективною. Катамнез становив 6 місяців.

Аналіз клінічних результатів використання розробленої системи показав, що повна ремісія алкогольної залежності відмічалась у (70,1±3,3) % обстежених основної групи й у (41,5±3,5) % хворих – контрольної; неповна ремісія – у (26,2±1,3) і (49,1±3,1) % відповідно; терапевтичний ефект відсутній у (3,7±0,6) % обстежених основної групи й у (9,4±2,1) % – контрольної. При цьому у (77,6±3,3) % хворих основної групи сформувалось сприйняття власного залежного стану й розуміння необхідності терапевтичної роботи.

На тлі проведення психоосвіти відмічалась позитивна динаміка стрес-долаючої поведінки, формування конструктивних копінг-стратегій: у (45,1±3,5) % обстежених основної і у (32,6±3,3) % контрольної групи – копінг, спрямований на вирішення завдань; у (31,4±3,2) і (22,4±2,6) % відповідно – на емоції; у (15,9±1,6) % обстежених основної і у (32,6±3,2) % контрольної групи – на уникнення; у (6,7±0,6) та (12,4±1,8) % відповідно – копінг, спрямований на відволікання.

Викладене свідчить про ефективність використання психоосвіти в системі комплексної реабілітації чоловіків з алкогольною залежністю за сучасних умов.

Висновки

Сучасними клініко-психопатологічними особливостями формування алкогольної залежності є дисфорично-експлозивний, тривожно-депресивний та агресивний варіанти сп'яніння, які є специфічними залежно від переважних мотивів уживання алкоголю.

Використання розробленої моделі психоосвітньої роботи в системі реабілітації хворих з алкогольною залежністю показало високу результативність (формування якісної ремісії) у порівнянні з традиційним комплексом лікувальних і реабілітаційних заходів. На тлі використання психоосвіти відмічено позитивну трансформацію копінг-стратегій і активацію адаптивних форм подолання стресових ситуацій.

Використання психоосвіти в системі психосоціальної реабілітації хворих на алкогольну залежність сприяє успішній ресоціалізації їх та формуванню конструктивної стрес-долаючої поведінки.

Враховуючи викладені результати, **перспективою подальших досліджень** є створення персоналізованої системи психосоціальної реабілітації хворих на алкогольну залежність з використанням психоосвітніх заходів.

Список літератури

1. Волошин П. В. Основні напрямки наукових розробок в неврології, психіатрії та наркології в Україні / П. В. Волошин, Н. О. Марута // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, вип. 1 (90). – С. 10–18.
2. Мінко О. І. Індивідуально-психологічні особливості осіб з алкогольною залежністю та їх співзалежних родичів, які впливають на формування терапевтичного альянсу / О. І. Мінко, Н. М. Лісна, Л. М. Маркозова // Український вісник психоневрології. – 2018. – Т. 26, № 3 (96). – С. 39–42.
3. Сосин І. К. О наркологической ситуации в Украине / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, № 3 (64). – С. 174.
4. Децик О. З. Комплекс заходів профілактики алкоголізму на рівні первинної медичної допомоги / О. З. Децик, І. М. Карпінєць // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 76–79.
5. Марута Н. О. Інформаційно-психологічна війна як новий виклик сучасності: стан проблеми та напрямки її подолання / Н. О. Марута, М. В. Маркова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84). – С. 21–28.
6. Гапонов К. Д. Алкогольна залежність в умовах соціального стресу: епідеміологічні, клінічні і лікувальні аспекти / К. Д. Гапонов // Український вісник психоневрології. – 2016. – Т. 24, вип. 4 (89). – С. 54–60.
7. Гапонов К. Д. Алкогольна залежність і соціальний стрес: біохімічні, нейрофізіологічні і психосоціальні механізми взаємовпливу (огляд літератури) / К. Д. Гапонов // Український вісник психоневрології. – 2018. – Т. 26, вип. 1 (94). – С. 120–121.
8. Слободянюк П. М. Засади та наукове обґрунтування принципів і підходів щодо формування системи інтегративної психотерапії алкогольної залежності / П. М. Слободянюк // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип. 2 (67). – С. 92–96.
9. Наркологія : національний підручник з грифом МОН та МОЗ / [Сосін І. К., Чуєв Ю. Ф., Артемчук А. П. та ін.] ; за ред. І. К. Сосіна, Ю. Ф. Чуєва. – Харків : Колегіум, 2014. – 1428 с.
10. Peculiarities of comorbid addictions in neurotic disorders / N. Maruta, S. Kolyadko, M. Denysenko [et al.] // European Psychiatry : The Journal of the European Psychiatric Association. Abstract of the 24th European Congress of Psychiatry. – 2016. – Vol. 33. – P. 470.
11. Напреєнко О. К. Депресивні розлади при вживанні алкоголю зі шкідливими наслідками та при алкогольній залежності / О. К. Напреєнко, Н. Ю. Напреєнко // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, вип. 2 (91). – С. 62–64.

References

1. Voloshyn P.V., Maruta N.O. (2017). Osnovni napriamky naukovykh rozrobok v nevrolohii, psykhiiatrii ta narkolohii v Ukraini [Main directions of scientific developments in neurology, psychiatry and narcology in Ukraine]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 25, issue 1 (90), pp. 10-18 [in Ukrainian].
2. Minko O.I., Lisna N.M., Markozova L.M. (2018). Indyvidualno-psykholohichni osoblyvosti osib z alkoholnoiu zalezhnistiu ta yikh spivzaleznykh rodychiv, yaki vplyvaiut na formuvannia terapevtychnoho

aliansu [Individual psychological features of persons with alcohol dependence and their co-dependent relatives influencing the formation of the therapeutic alliance]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 26, issue 3 (96), pp. 39–42 [in Ukrainian].

3. Sosyn Y.K., Chuiev Yu.F. (2010). O narkolohicheskoi situatsii v Ukraini [About the drug situation in Ukraine]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 18, issue 3 (64), p. 174 [in Russian].

4. Detsyk O.Z., Karpinets I.M. (2013). Kompleks zakhodiv profilaktyky alkoholizmu na rivni pervynnoi medychnoi dopomohy [A complex of measures for the prevention of alcoholism at the level of primary health care]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky – Actual Questions of Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, № 1 (11), pp. 76–79 [in Ukrainian].

5. Maruta N.O., Markova M.V. (2015). Informatsiino-psykhologichna viina yak novyi vyklyk suchasnosti: stan problemy ta napriamky yii podolannia [Information-psychological war as a new challenge for the present: the state of the problem and the direction of overcoming it]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 23, issue 3 (84), pp. 21–28 [in Ukrainian].

6. Haponov K.D. (2016). Alkoholna zalezhnist v umovakh sotsialnoho stresu: epidemiolohichni, klinichni i likovalni aspekty [Alcohol dependence in conditions of social stress: epidemiological, clinical and therapeutic aspects]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 24, issue 4 (89), pp. 54–60 [in Ukrainian].

7. Haponov K.D. (2018). Alkoholna zalezhnist i sotsialnyi stres: biokhimichni, neirofiziolohichni i psykhosotsialni mekhanizmy vzaiemovplyvu (ohliad literatury) [Alcohol dependence and social stress: biochemical, neurophysiological and psychosocial mechanisms of mutual influence (review of literature)]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 26, issue 1 (94), pp. 120–121 [in Ukrainian].

8. Slobodianiuk P.M. (2011). Zasady ta naukove obgruntuvannia pryntsyviv i pidkhodiv shchodo formuvannia systemy intehratyvnoi psykhoterapii alkoholnoi zalezhnosti [Fundamentals and scientific substantiation of principles and approaches to the formation of the system of integrative psychotherapy of alcohol dependence]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 19, issue 2 (67), pp. 92–96 [in Ukrainian].

9. Sosin I.K., Chuiev Yu.F., Artemchuk A.P. et al. (2014). *Narkolohiia: natsionalnyi pidruchnyk z hryfom MON ta MOZ [Narcology: National textbook with a stamp of the Ministry of Education and Science and the Ministry of Health]*. I.K. Sosin, Yu.F. Chuiev (Ed.). Kharkiv: Kolehium, 1428 p. [in Ukrainian].

10. Maruta N.O., Kolyadko S.P., Denysenko M.M., Kalenska G.Y., Fedchenko V.Y. (2016). Peculiarities of comorbid addictions in neurotic disorders. *European Psychiatry: The Journal of the European Psychiatric Association. Abstracts of the 24th European Congress of Psychiatry*, vol. 33, p. 470.

11. Naprieienko O.K., Naprieienko N.Yu. (2017). Depresyvni rozlady pry vzhyvanni alkoholu zi shkidlyvymy naslidkamy ta pry alkoholnii zalezhnosti [Depressive disorders when drinking alcohol with harmful effects and alcohol addiction]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 25, issue 2 (91), pp. 62–64 [in Ukrainian].

В.В. Литвиненко

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ МУЖЧИН С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Проведено комплексное клинико-психопатологическое и психодиагностическое обследование 150 пациентов мужского пола с синдромом зависимости от алкоголя. Основную группу составили 105 пациентов, которые принимали участие в психообразовательной программе, контрольную – 45 больных, получавших стандартную регламентированную терапию в больнице. Разработана и апробирована система реабилитации больных алкогольной зависимостью с использованием психообразования. Основной стратегией данной системы является повышение уровня специальных (наркологических) знаний больных, снижение уровня стигматизованности, обучение навыкам совладения с болезнью, коррекция измененных алкогольной зависимостью социальных позиций пациентов, наработка навыков решения жизненных проблем, коррекция «алкогольных» паттернов поведения и противодействие возможности рецидивирования заболевания. У больных с алкогольной зависимо-

стью основной группы на фоне проведения психообразовательной программы в системе реабилитации отмечается положительная динамика психического статуса и положительная трансформация копинг-стратегий, что достоверно превышает соответствующие изменения у лиц контрольной группы.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, психообразование, психосоциальная реабилитация, ремиссия, копинг-стратегии, употребление алкоголя.*

V.V. Lytvynenko

**MODERN APPROACHES TO PSYCHOSOCIAL REHABILITATION
OF MEN WITH ALCOHOL ADDICTION**

Complex clinic-psychopathological and psychodiagnostic examination of 150 male patients with alcohol-related syndrome was conducted. The main group were 105 patients who participated in the psychoeducation program, the control group – 45 patients who received standard regulated therapy in the hospital. The system of rehabilitation of patients with alcohol addiction with the use of psychoeducation was developed and tested. The main strategy is to increase the level of special (narcological) knowledge of patients, reduce the level of stigmatization, learn the skills of coping with the disease, correction of changes in the alcohol addiction of patients' social positions, elaboration of skills in solving life problems, correction of alcoholic patterns of behavior, and counteract the possibility of recurrence of the disease. On the background of conducting a psychoeducational program in the system of rehabilitation of patients with alcohol addiction of the main group positive dynamics of mental status, positive transformation of coping strategies, which included a psychoeducation in the traditional complex of rehabilitation measures, which significantly exceeds the corresponding changes in the persons of the control group.

Keywords: *alcohol addiction, psychoeducation, psychosocial rehabilitation, remission, coping strategy, alcohol consumption.*

Надійшла 12.04.18

Відомості про автора

Литвиненко Василь Васильович – асистент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(050)747-26-40.

E-mail: litvmail@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-5852-9295.

УДК 616.895:616.891:173.7+173.6

Г.С. Росінський

Харківська медична академія післядипломної освіти

АНАЛІЗ ОСОБИСТІСНИХ І ПОВЕДІНКОВИХ ПАТЕРНІВ КОМБАТАНТІВ І ЇХНІХ ДРУЖИН ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАДОВОЛЕНОСТІ ПОДРУЖНИМИ СТОСУНКАМИ

Проведено порівняльний аналіз особистісних і поведінкових патернів демобілізованих учасників бойових дій і їхніх дружин з різним станом задоволеності подружніми стосунками та визначено можливі ресурсні джерела збереження гармонійної сімейної взаємодії й мішені подальшої психокорекційної роботи. Протягом 2015–2017 років було комплексно обстежено 100 демобілізованих та їхніх дружин. Дослідження проводили клініко-психопатологічним і психодіагностичним методами. За критерієм успішності подружніх стосунків обстежені родини було розподілено на дві групи: основну – 72 подружні пари з порушенням здоров'я родини; порівняння – 28 успішних сімейних пар. Установлено, що для подружжів з негармонійними сімейними стосунками характерні патологічні депресивно-інтровертивний, невротично-депресивний і відносно патологічний афективно-лабільний профілі, для гармонічних подружжів – збалансований афективно-стабільний або відносно патологічний афективно-лабільний персонологічний профілі. У чоловіків з негармонійних сімей превалювали неконструктивні копінг-поведінки всіх модальностей, у їхніх дружин – поєднання неконструктивних і відносно конструктивних її типів. Гармонійні подружжя використовували здебільшого адаптивні копінгі всіх модальностей. Застосування збалансованого (афективно-стабільного) або відносно патологічного (афективно-лабільного) особистісних профілів, конструктивних поведінкових стратегій виходу з конфліктних ситуацій і адаптивних копінгів усіх модальностей, притаманних гармонійним подружжям, розглядали як підтвердження наявності в них внутрішньоособистісних ресурсів щодо збереження здоров'я сім'ї.

Ключові слова: здоров'я сім'ї, комбатанти, дружини комбатантів, особистісні й поведінкові патерни.

Вступ

Однією з проблем, з якими стикаються країни, що проводять військові операції, є психологічні наслідки участі в бойових діях. Вони розвиваються як відповідь на потужне джерело травматичного досвіду не тільки в комбатантів, а й у членів їхніх родин, насамперед дружин [1, 2]. З проблемами адаптації демобілізованого військовослужбовця сім'я зіштовхується відразу після повернення бійця додому і в багатьох випадках неспроможна

подолати наявні труднощі, що перетворює її на додатковий психотравмуючий чинник, який обтяжує й без того складний психологічний стан комбатанта та його рідних [3].

Аналіз даних літератури і постановка проблеми

За даними Науково-дослідного центру гуманітарних проблем Збройних Сил України, 80 % учасників бойових дій є психологічно травмованими на момент демобілізації. Можливо, тому 80 % розлучень, що зафіксовані

© Г.С. Росінський, 2018

в Україні протягом 2015–2016 років, відбулися в родинях демобілізованих бійців, причому переважна більшість з них – у перші півроку після повернення з війни [4]. За даними [5], протягом року після демобілізації розпадаються або опиняються на межі розлучення від 35 до 60 % родин учасників АТО.

Ще в 1992 році американським дослідженням було доведено, що в родинях ветеранів В'єтнамської війни спостерігався вдвічі вищий, ніж у звичайних сімей, індекс подружніх проблем, на 30 % збільшений рівень насильства та в 6 разів менш виражене відчуття щастя [6]. У зарубіжних публікаціях останніх років описано феномен вторинної травмизації дружин бійців, що повернулися після участі в бойових діях [7–12].

У зв'язку з цим актуальність і необхідність вивчення специфіки механізмів формування порушення здоров'я сім'ї демобілізованих військовослужбовців, пошуку персоналізованих мішеней психокорекційного впливу та розробки заходів психологічної корекції й підтримки не викликають сумніву.

Метою даної роботи був порівняльний аналіз особистісних і поведінкових патернів демобілізованих учасників бойових дій і їхніх дружин з різним станом задоволеності подружніми стосунками та визначення можливих ресурсних джерел збереження гармонійної сімейної взаємодії і мішеней подальшої психокорекційної роботи.

Контингент, матеріал і методи дослідження

За інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики й деонтології на базі КНП ХОР «Обласний психоневрологічний диспансер» протягом 2015–2017 років було комплексно обстежено 100 сімей демобілізованих військовослужбовців, що брали участь у бойових діях, – усього 200 осіб. Дослідження проводили клініко-психопатологічним і психодіагностичним методами.

При скринінговому оцінюванні стану подружніх стосунків, здійснюваному з використанням опитувальника подружньої задоволеності А. Лазаруса [13], виявлено *незадоволеність подружніми стосунками* у 72 % обстежених подружніх пар: *значну* (загальний показник подружньої задоволеності в обох з подружжя становив менше 80 балів) – у 29 % від загальної вибірки, що дорівнює 40,3 % від

родин з подружньою незадоволеністю; або *часткову* (загальний показник менше 80 балів виявлено в одного з подружжя, частіш за все у дружини) – у 43 % від загальної вибірки, тобто у 59,7 % від кількості осіб, незадоволених подружніми стосунками. У 28 % подружжів встановлено успішність родинної взаємодії, про що свідчили конгруентні високі (вище 80 балів) показники подружньої задоволеності.

Отже, за критерієм успішності подружніх стосунків обстежені родини були розподілені на дві групи. Основну групу (ОГ) становили 72 подружні пари з порушенням здоров'я родини, групу порівняння (ГП) – 28 успішних сімейних пар. Таким чином, проводили порівняльний аналіз результатів як загальних груп ОГ і ГП, так і залежно від гендерної належності обстежених: 72 чоловіків ОГ – ОГч, їхніх 72 дружин – ОГд; 28 чоловіків ГП – ГПч та їхніх 28 дружин – ГПд.

Психодіагностичне дослідження охоплювало використання Фрайбурзького особистісного опитувальника, форма В (FPI-B) [14]; методики К. Томаса «Стилі конфліктної поведінки» (адаптований варіант Н. Грішиної) [14] та методики психологічної діагностики копінг-поведінки Е. Хейма [15].

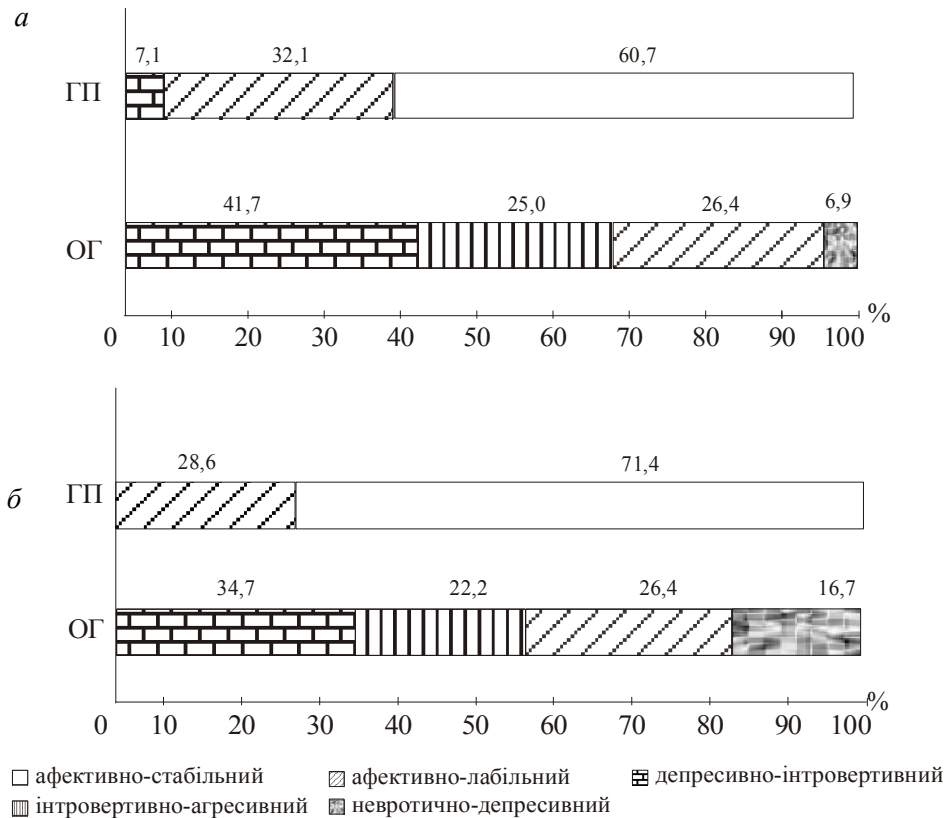
Результати та їх обговорення

При якісному аналізі індивідуально-психологічних властивостей опитуваних виявлено певні асоціації особистісних рис, які формували особистісні профілі респондентів: депресивно-інтровертивний, невротично-депресивний, афективно-лабільний, інтровертивно-агресивний та афективно-стабільний (*рисунок, а, б*).

Депресивно-інтровертивний профіль (41,7 % у ОГч, 34,7 % у ОГд проти 7,1 % у ГПч, $p < 0,05$) характеризувався високими показниками за шкалами депресивності, сором'язливості, низькими – екстраверсії, маскулітності, низькими або середніми – комунікабельності й відкритості.

При невротично-депресивному профілі (25,0 % у ОГч, 22,2 % у ОГд, $p < 0,05$) провідними були високі показники невротичності, депресивності, дратівливості та емоційної лабільності.

Афективно-лабільному профілю (26,4 % у ОГч, 26,4 % у ОГд проти 32,1 % у ГПч та 28,6 % у ГПд) притаманними були виражені риси емоційної лабільності, невротичності,



Розподіл особистісних профілів серед обстежених чоловіків (а) і жінок (б), %

дратівливості, низький або середній рівень урівноваженості.

Інтровертивно-агресивний профіль (лише респонденти ОГч – 6,9 %) характеризувався високими показниками реактивної агресивності, інтровертованості, емоційної лабільності, дратівливості, низької комунікабельності та відкритості.

Афективно-стабільному профілю (відсутній у респондентів ОГч, 16,7 % у ОГд проти 60,7 % у ГПч та 71,4 % у ГПд) властивими були низькі або середні рівні невротичності, депресивності, дратівливості, сором'язливості, емоційної лабільності, спонтанної й реактивної агресивності, а також високі – екстраверсії, комунікабельності, урівноваженості та відкритості.

У дослідженні, проведеному з використанням методики К. Томаса «Стилі конфліктної поведінки» [14], визначено характерні для всіх груп респондентів основні способи врегулювання конфліктів: суперництво, пристосування, компроміс, уникнення та співпраця. Установлено, що способи врегулювання конфліктів мали значні відмінності, причому не лише в основній і порівняльній групах респондентів, а

і в структурі контингенту однієї групи, залежно від наявних типів особистісних профілів обстежених.

Так, розподіл способів урегулювання конфліктів відбувався таким чином (табл. 1): у респондентів ОГч основним типом поведінки було уникнення – 27,6 % [показник – (8,3±1,2) бала], пристосування мало місце у 20,5 % [показник – (6,1±2,3) бала], на третьому місці знаходився тип компромісу – 20,3 % [показник – (6,1±1,7) бала], далі – суперництво – 17,3 % [показник – (5,2±1,9) бала] та співпраця – 14,3 % [показник – (4,3±1,1) бала]. Для респондентів ГПч на першому місці знаходилась співпраця – 27,9 % [показник – (8,4±2,5) бала], на другому – компроміс – 26,4 % [показник – (7,9±2,1) бала], далі – суперництво – 16,8 % [показник – (5,0±1,8) бала], уникнення – 14,6 % [показник – (4,4±1,4) бала] та пристосування – 14,3 % [показник – (4,2±1,1) бала].

У респондентів з депресивно-інтровертивним особистісним профілем відсоткове співвідношення способів урегулювання конфліктів в основній і порівняльній групах було

Таблиця 1. Типи поведінки в конфліктних ситуаціях залежно від визначених особистісних профілів у чоловіків і жінок обстежених груп

Тип поведінки	Група	Спосіб урегулювання конфліктів									
		суперництво		співпраця		компроміс		уникнення		пристосування	
		бали	%	бали	%	бали	%	бали	%	бали	%
<i>Чоловіки</i>											
Депресивно-інтровертивний	ОГ (n=30)	7,4	10,3	3,8	5,3	5,7	7,9	10,1	14,1	3,0	4,1
	ГП (n=2)	7,0	1,7	4,0	1,0	6,0	1,4	10,5	2,5	2,5	0,6
Невротично-депресивний	ОГ (n=18)	6,2	5,2	4,0	3,3	6,0	5,0	9,4	7,9	4,3	3,6
	ГП (n=0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Афективно-лабільний	ОГ (n=19)	4,8	4,3	5,6	4,9	6,8	6,0	5,1	4,4	7,7	6,8
	ГП (n=9)	3,4	3,7	8,0	8,6	7,7	8,2	4,6	4,8	6,3	6,8
Інтровертивно-агресивний	ОГ (n=5)	3,0	0,7	3,6	0,8	6,2	1,4	5,2	1,2	12,0	2,8
	ГП (n=17)	4,2	8,9	8,6	18,3	7,8	16,8	3,4	7,3	4,4	9,4
Всього	ОГ (n=72)	6,1	20,5	4,3	14,3	6,1	20,3	8,3	27,6	5,2	17,3
	ГП (n=28)	4,2	14,3	8,4	27,9	7,9	26,4	4,4	14,6	5,0	16,8
<i>Жінки</i>											
Депресивно-інтровертивний	ОГ (n=25)	7,1	8,2	3,7	4,3	5,8	6,7	10,0	11,6	3,4	3,9
	ГП (n=0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Невротично-депресивний	ОГ (n=16)	6,3	4,7	3,6	2,7	6,0	4,4	9,7	7,2	4,4	3,2
	ГП (n=0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Афективно-лабільний	ОГ (n=19)	4,4	3,8	5,6	4,9	6,2	5,5	5,9	5,2	7,9	6,9
	ГП (n=8)	4,4	4,1	5,3	5,0	8,3	7,9	4,6	4,4	7,5	7,1
Афективно-стабільний	ОГ (n=12)	3,9	2,2	10,8	6,0	8,8	4,8	3,6	2,0	3,0	1,7
	ГП (n=20)	5,2	12,4	6,4	15,2	6,6	15,7	5,9	14,1	5,9	14,1
Всього	ОГ (n=72)	5,7	18,9	5,4	17,9	6,4	21,4	7,8	26,0	4,7	15,8
	ГП (n=28)	5,0	16,5	6,1	20,2	7,1	23,6	5,5	18,5	6,4	21,2

Примітка. Відсотки подано від усіх набраних балів.

однаковим. Так, більшість обстежених чоловіків використовувала спосіб уникнення – (10,1±2,9) бала в ОГ та (10,5±2,4) бала у ГП, пристосування знаходилося на другому місці і становило (7,4±2,1) бала в ОГ та (7,0±2,3) бала у ГП, компроміс – на третьому місці з показниками (5,7±2,2) бала в ОГ та (6,0±2,1) бала у ГП, співпраця – (3,8±2,2) бала в ОГ і (4,0±2,3) бала у ГП, суперництво – (3,0±1,9) бала в ОГ і (2,5±1,6) бала у ГП.

Для респондентів з афективно-лабільним особистісним профілем суперництво вийшло на перше місце в основній групі чоловіків та відповідало третьому місцю в порівняльній групі з показниками (7,7±3,1) і (6,3±2,8) бала відповідно. Перше місце в ГПч та третє – у ОГч з афективно-лабільним особистісним профілем зайняла співпраця – (8,0±2,6) і (5,6±1,9) бала відповідно.

Інші способи врегулювання конфліктів респондентами з афективно-лабільним особистісним профілем розподілились однаково в обох групах та становили: компроміс – (6,8±2,2) бала в ОГч і (7,7±3,5) бала у ГПч; уникнення – (5,1±2,1) бала в ОГч і (4,6±1,8) бала у ГПч; пристосування – (4,8±2,2) бала в ОГч і (3,4±1,7) бала у ГПч.

Лише в ОГч були обстежені з невротично-депресивним й інтровертивно-агресивним особистісним профілем. Вони були розподілені за способами врегулювання конфліктів таким чином: за невротично-депресивним типом – уникнення – (9,4±3,0) бала, пристосування – (6,2±2,7) бала, компроміс – (6,0±2,4) бала, суперництво – (4,3±2,0) бала та співпраця – (4,0±1,3) бала; за інтровертивно-агресивним особистісним профілем – суперництво – (12,0±3,4) бала, компроміс – (6,2±2,6) бала, уникнення – (5,2±2,1) бала, співпраця – (3,6±1,9) бала та пристосування – (3,0±1,3) бала.

Афективно-стабільний особистісний профіль мав місце лише у респондентів ГПч, які для врегулювання конфліктів найбільше застосовували співпрацю – (8,6±2,9) бала й компроміс – (7,8±2,4) бала, трохи менше використовували суперництво – (4,4±1,6) бала, пристосування – (4,2±2,0) бала та уникнення – (3,4±1,4) бала.

Дружини застосовували такі способи врегулювання конфліктів. У респондентів ОГд основним способом врегулювання конфліктів було уникнення – у 26,0% (показник – 7,8 бала), компроміс мав місце у 21,4% [показник – (6,4±2,9) бала], пристосування становило 18,9%

[показник – (5,7±3,1) бала], на четвертому місці була співпраця – 17,9 % [показник – (5,4±2,2) бала], на п'ятому – суперництво – 15,8 % [показник – (4,7±2,3) бала].

Респонденти ГПд частіш за все йшли на компроміс [23,6 %, показник – (7,1±3,5) бала], далі йшли: суперництво [21,2 %, показник – (6,4±3,0) бали], співпраця [20,2 %, показник – (6,1±3,1) бала], уникнення [18,5 %, показник – (5,5±2,8) бала] та пристосування [16,5 %, показник – (5,0±2,3) бала].

Депресивно-інтровертивний і невротично-депресивний особистісні профілі виявляли лише в респондентів ОГд, які мали такий розподіл способів урегулювання конфліктів: перше, друге та третє місця посідали уникнення [(10,0±3,3) і (9,7±2,6) бала відповідно], пристосування [(7,1±3,7) і (6,3±3,2) бала відповідно] та компроміс [(5,8±2,7) і (6,0±2,5) бала відповідно]. У респондентів з депресивно-інтровертивним особистісним профілем на четвертому місці була співпраця [(3,7±1,6) бала], на п'ятому – суперництво [(3,4±1,4) бала]. Для ОГд з невротично-депресивним особистісним профілем суперництво і співпраця мали показники (4,4±1,8) і (3,6±1,5) бала відповідно.

Афективно-лабільний особистісний профіль у групах ОГд і ГПд мав суттєві відмінності. Так, для респондентів ОГд основним способом урегулювання конфліктів було суперництво – (7,9±3,1) бала, компроміс посідав друге місце – (6,2±2,9) бала, трохи менше застосовували уникнення – (5,9±2,4) бала, співпраця – (5,6±2,1) бала та пристосування – (4,4±2,0) бали. У ГПд на першому місці знаходився компроміс – (8,3±3,0) бали, на другому – суперництво – (7,5±3,1) бала, далі – співпраця – (5,3±2,5) бала, уникнення – (4,6±2,3) бала та пристосування – (4,4±2,0) бали.

Дружини ОГ з афективно-стабільним особистісним профілем у вирішенні конфліктів частіш за все застосовували співпрацю – (10,8±3,0) бали, трохи менше – компроміс – (8,8±2,8) бала, пристосування – (3,9±2,1) бала, уникнення – (3,6±1,7) бала та суперництво – (3,0±2,1) бала. Для респондентів ГПд на першому місці був компроміс – (6,6±2,3) бала, на другому – співпраця – (6,4±2,0) бали, далі – суперництво – (5,9±1,4) бала, уникнення – (5,9±1,8) бала та пристосування – (5,2±1,3) бала.

При порівнянні способів урегулювання конфліктів, притаманних чоловікам і жінкам

основної і порівняльної груп, ми звернули увагу на застосування в більшості респондентів ОГч та ОГд неконструктивних підходів щодо виходу з конфлікту за допомогою стилю уникнення (27,6 і 26,0 % відповідно – перше місце в обох групах) та суперництва (20,5 та 18,9 % відповідно), що свідчить про небажання даного контингенту співпрацювати з іншими з метою вирішення конфлікту, або в разі застосування стилю пристосування – відсутність намагань відстоювання власних інтересів.

Респонденти групи порівняння без гендерної різниці в більшості випадків конфліктних ситуацій використовували стилі співпраці (27,9 % чоловіків і 20,2 % дружин), компромісу (26,4 % чоловіків і 23,6 % дружин) та пристосування (16,8 % чоловіків і 21,2 % дружин). При цьому чоловіки при вирішенні проблем активно застосовували співпрацю, яка поєднує бажання максимально задовольнити як свої власні інтереси, так і інтереси іншої сторони. Жінки групи порівняння в ситуації конфлікту більшою мірою вдавались до пристосування, прагнули насамперед задовольнити інтереси чоловіка, іноді навіть урозріз із власними.

Треба зазначити, що в усіх чоловіків і більшості їхніх дружин ОГ, у яких визначено значний рівень незадоволеності подружніми стосунками (40,3 % ОГ), частіш за все (34,7 %) мали місце найбільш патогенний депресивно-інтровертивний особистісний профіль і неконструктивні підходи до виходу з конфлікту за допомогою стилю уникнення й суперництва, що, безумовно, ставало одним з патогенетичних факторів психогенезу порушення їхнього сімейного здоров'я.

У інших сімейних пар ОГ, які відрізнялись частковим незадоволенням сімейною взаємодією, превалювали відносно патологічні невротично-депресивний й афективно-лабільний персонологічні профілі, а у 16,7 % жінок – збалансований афективно-стабільний і більш гармонійні способи врегулювання конфліктів шляхом компромісу й пристосування, що було підґрунтям розвитку в цих подружніх пар менш виражених порушень родинного здоров'я.

Застосування збалансованого (афективно-стабільного) або відносно патологічного (афективно-лабільного) особистісних профілів, притаманних гармонійним подружжям, розглядали як підтвердження наявності в них

внутрішньоособистісних ресурсів щодо збереження здоров'я сім'ї.

Для діагностики провідних поведінкових патернів в основній і групі порівняння застосовували методику психологічної діагностики копінг-поведінки Е. Хейма [15], яка дозволяла досліджувати 26 ситуаційно-специфічних варіантів копіngu, класифікованих відповідно до трьох основних сфер психічної діяльності як когнітивний, емоційний та поведінковий копінг-механізми.

Адаптивними (продуктивними) варіантами копінг-поведінки серед когнітивних копінг-стратегій є «проблемний аналіз», «установка власної цінності», «збереження самовладання» – форми поведінки, спрямовані на аналіз труднощів, що виникли, і можливих шляхів виходу з них. Серед емоційних копінг-стратегій продуктивними варіантами є «протест» і «оптимізм» – емоційний стан з активним обуренням і протестом по відношенню до труднощів і впевненістю в наявності виходу з будь-якої, навіть найскладнішої, ситуації. Серед поведінкових копінг-стратегій адаптивними варіантами копінг-поведінки виявились «співпраця», «звернення» та «альтруїзм», під якими розуміється така поведінка особистості, при якій вона обирає співпрацю зі значущими (більш досвідченими) людьми, шукає підтримки в найближчому соціальному оточенні або сама пропонує її близьким у подоланні труднощів.

Неадаптивними (непродуктивними) варіантами копінг-поведінки серед когнітивних копінг-стратегій визначені: «смирненість», «розгубленість», «дисимуляція» та «ігнорування» – пасивні форми поведінки з відмовою від подолання труднощів, з умисною недооцінкою неприємностей. Серед емоційних копінг-стратегій непродуктивними варіантами є «придушення емоцій», «покірність», «самозвинувачення» та «агресивність» – варіанти поведінки, що характеризуються пригніченим емоційним станом, безнадійністю, покірністю, переживанням злості та покладанням провини на себе й інших. Серед поведінкових копінг-стратегій неадаптивними варіантами копінг-поведінки виявились «активне уникнення» й «відступ» – поведінка, що передбачає уникнення думок про неприємності, пасивність, прагнення піти від активних інтерперсональних контактів, відмова від вирішення проблем.

Відносно адаптивними варіантами копінг-поведінки визначені такі. Серед когнітивних копінг-стратегій є «відносність», «додача сенсу», «релігійність», тобто форми поведінки, спрямовані на оцінку труднощів у порівнянні з іншими, надання особливого сенсу їхнього подолання, стійкість у вірі при зіткненні зі складними проблемами. Серед емоційних копінг-стратегій відносно адаптивними варіантами копінг-поведінки вважали «емоційну розрядку», «пасивну кооперацію», – поведінку, спрямовану або на зняття напруження, емоційне відреагування, або на передачу відповідальності за розв'язання труднощів іншим особам. Відносно адаптивними варіантами поведінкових копінг-стратегій є «компенсація», «відволікання» та «конструктивна активність», тобто поведінка, що характеризується прагненням до тимчасового відходу від вирішення проблем за допомогою алкоголю, лікарських засобів, занурення в улюблену справу та виконання своїх заповітних бажань.

Результати дослідження структури механізмів копінг-поведінки в респондентів відображено в *табл. 2*. За даними *табл. 2* ми простежили загальну тенденцію превалювання неадаптивних і відносно адаптивних когнітивних, емоційних та поведінкових копінг-стратегій у чоловіків і жінок основної групи й переважне застосування адаптивного копіngu респондентами порівняльної групи без наявних гендерних відмінностей.

Так, у респондентів ОГч з неадаптивних і відносно адаптивних когнітивних копінг-стратегій зустрічались: ігнорування (55,6%), розгубленість (13,9%), смирненість (11,1%), дисимуляція (6,9%), релігійність (5,6%) та додача сенсу (6,9%). Таким чином, у більшості чоловіків ОГ мали місце неадаптивні когнітивні копінг-стратегії (87,5%) і лише у 12,5% випадків – їхні відносно адаптивні варіанти. Слід зазначити, що адаптивних варіантів когнітивних копінгів не виявлено в жодного респондента групи ОГч.

Для осіб ГПч виявилось характерним абсолютне превалювання адаптивних когнітивних стратегій: збереження самовладання (35,7%), установки власної цінності (32,2%), проблемного аналізу (14,3%). Відносно адаптивні когнітивні копінг-стратегії становили 17,8% та склались зі стратегій додачи сенсу (10,7%) і відносності (7,1%). Неадаптивні

Таблиця 2. Структура механізмів копінг-поведінки за методикою Е. Хейма

Варіант копінг-поведінки / стратегії	Чоловіки				Жінки				
	ОГч (n=72)		ГПч (n=28)		ОГд (n=72)		ГПч (n=28)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>Когнітивні копінг-стратегії</i>									
Неадаптивні									
Ігнорування	40	55,6	–	–	15	20,8	–	–	
Смиренність	8	11,1	–	–	10	13,9	–	–	
Дисимуляція	5	6,9	–	–	–	–	–	–	
Розгубленість	10	13,9	–	–	18	25,0	–	–	
Відносно адаптивні									
Відносність	–	–	2	7,1	4	5,6	3	10,7	
Релігійність	4	5,6	–	–	5	6,9	–	–	
Додача сенсу	5	6,9	3	10,7	2	2,8	5	17,9	
Адаптивні									
Збереження самовладання	–	–	10	35,7	8	11,1	13	46,4	
Проблемний аналіз	–	–	4	14,3	4	5,6	4	14,3	
Установка власної цінності	–	–	9	32,2	6	8,3	3	10,7	
<i>Емоційні копінг-стратегії</i>									
Неадаптивні									
Покірність	14	19,4	–	–	10	13,9	–	–	
Самозвинувачення	27	37,5	–	–	12	16,7	–	–	
Агресивність	5	6,9	–	–	–	–	–	–	
Придушення емоцій	17	23,7	–	–	11	15,2	–	–	
Відносно адаптивні									
Емоційна розрядка	–	–	–	–	18	25,0	3	10,7	
Пасивна кооперація	9	12,5	2	7,1	4	5,6	–	–	
Адаптивні									
Протест	–	–	3	10,7	5	6,9	–	–	
Оптимізм	–	–	23	82,2	12	16,7	25	89,3	
<i>Поведінкові копінг-стратегії</i>									
Неадаптивні									
Відступ	53	73,6	–	–	10	13,9	–	–	
Активне уникнення	6	8,3	–	–	24	33,3	–	–	
Відносно адаптивні									
Відволікання	–	–	–	–	3	4,2	–	–	
Компенсація	13	18,1	–	–	8	11,1	–	–	
Конструктивна активність	–	–	–	–	4	5,6	–	–	
Адаптивні									
Співпраця	–	–	17	60,7	9	12,5	16	57,2	
Альтруїзм	–	–	2	7,1	2	2,8	3	10,7	
Звернення	–	–	9	32,2	12	16,7	9	32,1	

когнітивні копінг-стратегії респондентами ГПч не застосовувались.

Тенденція щодо розподілу варіантів копінг-стратегій у обстежених чоловіків ОГ і ГП зберіглась і в структурі емоційного копінгу. Так, респонденти ОГч застосовували неадаптивні копінг-стратегії у 87,5 % випадків, а саме: самозвинувачення – у 37,5 %, придушення емоцій – у 23,7 %, покірність – у 19,4 % та агресивність – у 6,9 %. На відносно адаптивний копінг – пасивну кооперацію – припадало 12,5 %. Адаптивні емоційні копінг-стратегії респондентами ОГч не застосовувались взагалі.

Для респондентів ГПч переважним (92,9 %) було використання адаптивних емоційних копінг-стратегій: оптимізму – у 82,2 % і про-

тесту – у 10,7 %. На відносно адаптивну стратегію пасивної кооперації припадало 7,1 %, неадаптивні копінг-стратегії респонденти даної групи не застосовували.

Проаналізувавши структуру поведінкових копінг-стратегій, ми виявили безперечне переважання неадаптивних їхніх видів у респондентів ОГч, а саме: відступу – у 73,6 % та активного уникнення – у 8,3 %, а також наявність відносно адаптивної стратегії компенсації – у 18,1 %. Адаптивних поведінкових копінг-стратегій у респондентів ОГч не виявлено.

Чоловіки групи порівняння неадаптивні й відносно адаптивні поведінкові копінг-стратегії не застосовували. Респонденти використовували співпрацю (60,7 %), звернення (32,1 %)

та альтруїзм (7,1 %) як адаптовані варіанти поведінкового копінгу.

Загальна структура задіяних копінг-стратегій у контингенту жінок ОГ відрізнялась від такої в чоловіків ОГ за рахунок наявних адаптивних копінг-стратегій у всіх видах копінг-поведінки. Так, серед когнітивних копінг-стратегій адаптивні варіанти використовували респонденти ОГд у 25,0 % випадків, а саме: збереження самовладання – у 11,1 %, установка власної цінності – у 8,3 % та проблемний аналіз – у 5,6 %. Серед адаптивних емоційних копінг-стратегій (23,6 %) в ОГд на оптимізм припадало 16,7 %, на протест – 6,9 %. Адаптивні варіанти поведінкового копінгу респонденти ОГд використовували в 32,0 % випадків та були представлені: зверненням – у 16,7 %, співпрацею – у 12,5 % та альтруїзмом – у 2,8 %.

Незважаючи на наявність адаптивних копінгів у групі ОГд переважно застосовували неадаптивні й відносно адаптивні копінг-стратегії (75,0 % когнітивних копінг-стратегій, 76,4 % – емоційних та 68,0 % – поведінкових), як і в групі ОГч – 100,0; 87,5 та 100,0 % відповідно.

До структури неадаптивних і відносно адаптивних когнітивних копінг-стратегій, які були притаманні респондентам ОГд, увійшли: розгубленість – у 25,0 %, ігнорування – у 20,8 %, смиренність – у 13,9 %, а також релігійність – у 6,9 %, відносність – у 5,6 % та додача сенсу – у 2,8 %.

Структурний розподіл неадаптивних і відносно адаптивних емоційних копінг-стратегій у групі ОГд був такий: емоційна розрядка – у 25,0 %, самозвинувачення – у 16,7 %, придушення емоцій – у 15,2 %, покірність – у 13,9 % та пасивна кооперація – у 5,6 %. У групі респондентів ОГд серед неадаптивних і відносно адаптивних поведінкових копінг-стратегій на активне уникнення припадало 33,3 %, на відступ – 13,9 %, на компенсацію – 11,1 %, на конструктивну активність – 5,6 % та на відволікання – 4,2 %.

Перелік застосованих механізмів копінг-поведінки в групі ГПд у цілому відповідав варіантам копінгів у групі ГПч та складався виключно з адаптивних (71,4 % когнітивних, 89,3 % емоційних та 100,0 % поведінкових копінг-стратегій у дружин і 82,2 % когнітивних, 92,9 % емоційних та 100,0 % поведінкових копінг-стратегій у чоловіків) та відносно адаптивних копінг-стратегій (28,6 % когнітивних і 10,7 % емоційних копінг-стратегій у дру-

жин та 17,8 % когнітивних і 7,1 % емоційних копінг-стратегій у чоловіків).

За даними аналізу, до адаптивних і відносно адаптивних когнітивних копінг-стратегій, які використовували респонденти ОГд, увійшли: збереження самовладання – у 46,4 %, додача сенсу – у 17,9 %, проблемний аналіз – у 14,3 %, відносність – у 10,7 % та установка власної цінності – у 10,7 %. Адаптивною емоційною копінг-стратегією в групі ГПд був оптимізм – у 89,3 %, відносно-адаптивною – емоційна розрядка – у 10,7 %. Неадаптивні й відносно адаптивні варіанти поведінкових копінг-стратегій респонденти ГПд не застосовували. Адаптивні копінг-стратегії в даній групі представлені: співпрацею – у 57,2 %, зверненням – у 32,1 % та альтруїзмом – у 10,7 %.

Висновки

Незважаючи на те що всі обстежені чоловіки мали надзначний психотравматичний досвід участі в бойових діях, 28 % обстежених подружжів відрізнялись успішністю сімейних стосунків, а у 72 % спостерігались порушення здоров'я сім'ї. Саме для них виявились характерними патологічні депресивно-інтровертивний, невротично-депресивний та відносно патологічний афективно-лабільний профілі, у той час як у гармонічних подружжів превалювали збалансований афективно-стабільний або відносно патологічний афективно-лабільний персонологічні профілі.

Подружжя, не задоволені сімейними стосунками, достовірно більше використовували неконструктивні підходи щодо виходу з конфлікту за допомогою стилів суперництва або уникнення, а також такі відносно конструктивні стилі, як пристосування й компроміс. На відміну від них у гармонічних подружжів як за вираженістю, так і за розповсюдженістю превалювали стилі співпраці й компромісу.

Для негармонійних сімей характерним було превалювання неконструктивних типів копінг-поведінки всіх модальностей у чоловіків та поєднання неконструктивних і відносно конструктивних її типів у їхніх дружин, у той час як гармонійні подружжя використовували здебільшого адаптивні копінги всіх модальностей.

Факт застосування збалансованого (афективно-стабільного) або відносно патологічного (афективно-лабільного) особистісних профілів, конструктивних поведінкових стратегій виходу з конфліктних ситуацій та адаптивних копінгів усіх модальностей, притаманних

гармонійним подружжям, уважали підтвердження наявності в них внутрішньоособистісних ресурсів щодо збереження здоров'я сім'ї.

Перспективою подальших досліджень є розробка комплексу заходів психокорекції і психологічної підтримки здоров'я сім'ї комбатантів.

Список літератури

1. Quality of life of Croatian veterans' wives and veterans with posttraumatic stress disorder / T. Peraica, A. Vidovic, Z. Kovacic Petrovic, D. Kozaric-Kovacic // *Health Qual. Life Outcomes*. – 2014. – Vol. 12. – P. 136. – DOI : 10.1186/s12955-014-0136-x.
2. Caregiver burden and burnout in partners of war veterans with post-traumatic stress disorder / M. Klaric, T. Franciskovic, M. Pernar [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2010. – Vol. 34, suppl. 1. – P. 15–21.
3. Маркова М. В. Порушення здоров'я сім'ї демобілізованих військовослужбовців-учасників АТО: психопатологічний, психологічний, психосоціальний і сімейний виміри проблеми / М. В. Маркова, Г. С. Росінський // *Український вісник психоневрології*. – 2018. – Т. 26, вип. 1 (94). – С. 78–82.
4. Начальник Науково-дослідного центру гуманітарних проблем Збройних Сил України Назім Агаєв розповів про психологічні проблеми військовослужбовців – учасників АТО [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.mil.gov.ua/news/2014/10/23/nachalnik-naukovo-doslidnogo-czentru-gumanitarnih-problem-zbrojnih-sil-ukraini-nazim-agaev-rozpoviv-pro-psihologichni-problemi-vijskovoslužhbovcziv-%E2%80%93uchasnikiv-ato/>.
5. Війна прийшла в сім'ю: Чому розлучені бійці та покинуті дружини звинувачують в усьому АТО [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.depo.ua/ukr/life/viy-na-priy-shla-v-sim-yu-chomu-rozlucheni-biytsi-ta-pokinuti-24112016154900>.
6. Problems in families of male Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder / B. K. Jordan, C. R. Marmar, J. A. Fairbank [et al.] // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1992. – Vol. 60 (6). – P. 916–926.
7. Secondary traumatization of wives of war veterans with posttraumatic stress disorder / T. Franciskovic, A. Stevanovic, I. Jelusic [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2007. – Vol. 48 (2). – P. 177–184.
8. Psychiatric and health impact of primary and secondary traumatization in wives of veterans with posttraumatic stress disorder / M. Klaric, T. Franciskovic, E. C. Obrdalj [et al.] // *Psychiatr. Danub.* – 2012. – Vol. 24 (3). – P. 280–286.
9. Secondary traumatisatıon and systemic traumatic stress / M. Klaric, A. Kvesic, V. Mandic [et al.] // *Psychiatr. Danub.* – 2013. – Vol. 25, suppl. 1. – P. 29–36.
10. Zerach G. Secondary traumatization and self-rated health among wives of former prisoners of war: The moderating role of marital adjustment / G. Zerach, T. Greene, Z. Solomon // *Journal of Health Psychology*. – 2013. – Vol. 20, issue 2. – P. 222–235. – DOI : 10.1177/1359105313502563.
11. Secondary traumatization of partners of war veterans: The role of boundary ambiguity / R. Dekel, Y. Levinstein, A. Siegel [et al.] // *J. Fam. Psychol.* – 2016. – Vol. 30 (1). – P. 63–71. – DOI : 10.1037/fam0000163.
12. Yager T. J. Secondary traumatization in Vietnam veterans' families / T. J. Yager, N. Gerszberg, B. P. Dohrenwend // *J. Trauma Stress*. – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 349–355. – DOI : 10.1002/jts.22115.
13. Доморацкій В. А. Медицинская сексология и психотерапия сексуальных расстройств / В. А. Доморацкій. – М. : Академический проект, Культура, 2009. – 470 с.
14. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д. Я. Райгородский. – М. : Бахрах-М, 2011. – 672 с.
15. Карвасарский Б. Д. Клиническая психология / Б. Д. Карвасарский. – М., 2004. – 539 с.

References

1. Peraica T., Vidovic A., Kovacic Petrovic Z., Kozaric-Kovacic D. (2014). Quality of life of Croatian veterans' wives and veterans with posttraumatic stress disorder. *Health Qual. Life Outcomes*, vol. 12, pp. 136, DOI: 10.1186/s12955-014-0136-x.

2. Klaric M., Franciskovic T., Pernar M., Nembic Moro I., Milicevic R., Cerni Obrdalj E., Salcin Satriano A. (2010). Caregiver burden and burnout in partners of war veterans with post-traumatic stress disorder. *Coll. Antropol.*, vol. 34, suppl. 1, pp. 15–21.
3. Markova M.V., Rosinskyi H.S. (2018). Porushennia zdorovia simi demobilizovanykh viiskovosluzhbovtiv – uchasnykiv ATO: psykhopatohichnyi, psykholohichnyi, psykhosotsialnyi i simeinyi vymiry problemy [Deterioration of the health of families of demobilized soldiers participating in the ATO: psychopathological, psychological, psychosocial and family dimensions of the problem]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii – Ukrainian Journal of Psychoneurology*, vol. 26, issue 1 (94), pp. 78–82 [in Ukrainian].
4. Nachalnyk Naukovo-doslidnoho tsentru humanitarnykh problem Zbroinykh Syl Ukrainy Nazim Ahaiev rozpoviv pro psykholohichni problemy viiskovosluzhbovtiv - uchasnykiv ATO [Head of the Research Center for Humanitarian Problems of the Armed Forces of Ukraine Nazim Agayev spoke about the psychological problems of soldiers - participants of the antiterrorist operation]. Retrieved from <http://www.mil.gov.ua/news/2014/10/23/nachalnik-naukovo-doslidnogo-czentru-gumanitarnih-problem-zbrojnih-sil-ukraini-nazim-agaev-rozpoviv-pro-psihologichni-problemi-vijskovosluzhbovcziv-%E2%80%93-uchasnykiv-ato/> [in Ukrainian].
5. Viina pryishla v simiu: Chomu rozlucheni biitsi ta pokynuti druzhyny zvyuvachuiut v usomu ATO [The war came to the family: Why do divorced fighters and abandoned wives blamed the entire antiterrorist operation]. Retrieved from <https://www.depo.ua/ukr/life/viyna-priyshla-v-sim-yu-chomu-rozlucheni-biytsi-ta-pokinuti-24112016154900> [in Ukrainian].
6. Jordan B.K., Marmar C.R., Fairbank J.A., Schlenger W.E., Kulka R.A., Hough R.L., Weiss D.S. (1992). Problems in families of male Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 60 (6), pp. 916–926.
7. Franciskovic T., Stevanovic A., Jelusic I., Roganovic B., Klaric M., Grkovic J. (2007). Secondary traumatization of wives of war veterans with posttraumatic stress disorder. *Croat. Med. J.*, vol. 48 (2), pp. 177–184.
8. Klaric M., Franciskovic T., Obrdalj E.C., Petric D., Britvic D., Zovko N. (2012). Psychiatric and health impact of primary and secondary traumatization in wives of veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatr. Danub.*, vol. 24 (3), pp. 280–286.
9. Klaric M., Kvesic A., Mandic V., Petrov B., Franciskovic T. (2013). Secondary traumatization and systemic traumatic stress. *Psychiatr. Danub.*, vol. 25, suppl. 1, pp. 29–36.
10. Zerach G., Greene T., Solomon Z. (2013). Secondary traumatization and self-rated health among wives of former prisoners of war: The moderating role of marital adjustment. *Journal of Health Psychology*, vol. 20, issue 2, pp. 222–235, DOI 10.1177/1359105313502563.
11. Dekel R., Levinstein Y., Siegel A., Fridkin S., Svetlitzky V. (2016). Secondary traumatization of partners of war veterans: The role of boundary ambiguity. *J. Fam. Psychol.*, vol. 30 (1), pp. 63–71, DOI 10.1037/fam0000163.
12. Yager T.J., Gerszberg N., Dohrenwend B.P. (2016). Secondary traumatization in Vietnam veterans' families. *J. Trauma Stress*, vol. 29 (4), pp. 349–355, DOI 10.1002/jts.22115.
13. Domoratskiy V.A. (2009). Meditsinskaia seksolohiia i psikhoterapiia seksualnykh rasstroistv [Medical sexology and psychotherapy of sexual disorders]. Moscow: Akademicheskii proekt, Kultura, 470 p. [in Russian].
14. Raihorodskii D.Ya. (2011). Prakticheskaiia psikhodiagnostika. *Metodiki i testy [Practical psychodiagnosics. Methods and tests]*. Moscow: Bakhrakh-M, 672 p. [in Russian].
15. Karvasarskii B.D. (2004). *Klinicheskaiia psikholohiia [Clinical psychology]*. Moscow, 539 p. [in Russian].

Г.С. Росинский

АНАЛИЗ ЛИЧНОСТНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ КОМБАТАНТОВ И ИХ ЖЕН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ СУПРУЖЕСКИМИ ОТНОШЕНИЯМИ

Проведен сравнительный анализ личностных и поведенческих паттернов демобилизованных участников боевых действий и их жен с различным состоянием удовлетворенности супружескими отношениями и определены возможные ресурсные источники сохранения гармоничного семейного вза-

имодействия и мишени дальнейшей психокоррекционной работы. В течение 2015–2017 годов комплексно обследовали 100 демобилизованных и их жен. Исследование проводили клинико-психопатологическим и психодиагностическим методами. По критерию успешности супружеских отношений обследованные семьи были разделены на две группы: основную – 72 супружеские пары с нарушением здоровья семьи; сравнения – 28 успешных семейных пар. Установлено, что для супругов с негармоничными семейными отношениями характерны патологические депрессивно-интровертивный, невротически-депрессивный и относительно патологический аффективно-лабильный профили, для гармоничных супружеских пар – сбалансированный аффективно-стабильный или относительно патологический аффективно-лабильный личностные профили. У мужей из негармоничных семей преобладали неконструктивные копинг-стратегии всех модальностей, у их жен – сочетание неконструктивных и относительно конструктивных стратегий. Гармоничные супруги использовали в основном адаптивные копинг-стратегии всех модальностей. Применение сбалансированного (аффективно-стабильного) или относительно патологического (аффективно-лабильного) личностных профилей, конструктивных поведенческих стратегий выхода из конфликтных ситуаций и адаптивных копингов всех модальностей, присущих гармоничным супругам, рассматривали как подтверждение наличия у них внутрличностных ресурсов по сохранению здоровья семьи.

Ключевые слова: *здоровье семьи, комбатанты, жены комбатантов, личностные и поведенческие паттерны.*

G.S. Rosinskyi

ANALYSIS OF PERSONAL AND BEHAVIORAL PATTERNS OF COMBATANTS AND THEIR WIVES DEPENDING ON SATISFACTION WITH MARITAL RELATIONS

A comparative analysis of personal and behavioral patterns of demobilized combatants and their wives with a different state of satisfaction with marital relations was conducted and possible resource sources for the preservation of harmonious family interaction and the target of further psychocorrectional work were determined. During 2015–2017, 100 demobilized and their wives were thoroughly examined. The study was conducted by clinico-psychopathological and psychodiagnostic methods. According to the criterion of the success of marital relations, the investigated families were divided into two groups: in the main – 72 couples with a violation of the health of family; in the comparisons – 28 successful couples. It is established that for spouses with non-harmonic family relations pathological depressive-introvertible, neurotic-depressive and relatively pathological affective labile profiles are characteristic, for balanced marital couples – balanced affective-stable or relatively pathological affective-labile personal profiles. In husbands from non-harmonious families prevailing nonconstructive copy strategies of all modalities, their wives – a combination of non-constructive and relatively constructive strategies. Harmonious spouses used mainly adaptive copy strategies of all modalities. The use of balanced (affective-stable) or relatively pathological (affective-labile) personal profiles, constructive behavioral strategies for emerging from conflict situations and adaptive copies of all modalities inherent in harmonious spouses, was seen as confirmation of the presence of their intrapersonal resources for the preservation of family health.

Keywords: *family health, combatants, combatants' wives, personal and behavioral patterns.*

Надійшла 13.04.18

Відомості про автора

Росінський Гліб Сергійович – асистент кафедри сексології, медичної психології, медичної і психологічної реабілітації Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, ХМАПО.

Тел.: +38(050)012-50-47.

E-mail: barsedo@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-4485-5708.

УДК 616.89-008.48:616-05:616.17-008.1:616.831-005.] -08+615.851+616-084

Т.П. Яворська

Харківська медична академія післядипломної освіти

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ АНАЛІЗ КОПІНГ-СТРАТЕГІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ СТРЕСОВОГО РИЗИКУ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Протягом 2016–2018 років у 383 пацієнтів з цереброваскулярною патологією різного ступеня прояву досліджували особливості копінг-профілю з використанням опитувальника WCQ. Для аналізу факторів потенційного стресового навантаження пацієнтів було розподілено на групи на основі тесту «Аналіз стилю життя». Установлено, що підвищений стресовий ризик поєднується з неадаптивним копінг-профілем, а саме: частим застосуванням таких стратегій стрес-долаючої поведінки, як дистанціювання й уникнення, високою напруженістю конфронтації, зверненням до психосоціального ресурсу та зниженням здатності до вирішення проблем. Пацієнтам з ризиком розвитку і клінічними проявами цереброваскулярної патології притаманні підвищення ролі стратегій конфронтації, відповідальності, дистанціювання відносно показників у соматично здорових опитуваних, що вказує на особливості їхньої реакції на стрес і застосування менш ефективних способів його подолання. У пацієнтів після інсульту у зв'язку з різкою зміною фізичного й соціального статусу, вираженими особистісними реакціями на соматичну катастрофу копінг-профіль різко деформувався й характеризувався дисбалансом адаптивних і неадаптивних копінг-стратегій з різким переважанням напруженості останніх. Поєднання високої напруженості стратегій конфронтації, відповідальності, дистанціювання та уникнення з підвищеним стресовим ризиком у пацієнтів на різних етапах розвитку цереброваскулярної патології свідчить про специфічну дезадаптивну поведінкову диспозицію з потенційно більшим ризиком розвитку стрес-асоційованих розладів.

Ключові слова: *копінг, цереброваскулярна патологія, стресовий ризик, медико-психологічна допомога.*

Вступ

Захворювання – це потужний фактор дистресу для особистості через множинні й поєднані соматичні і психосоматичні впливи та соціальні наслідки. За змістом хвороба є прикладом кризової життєвої ситуації, рівень стресу якої обумовлений тяжкістю наслідків патології та її суб'єктивним відображенням у психіці пацієнта. Відповідно, виникає потреба в регуляції психічного напруження, викли-

каного стресом, шляхом уключення стрес-долаючої поведінки.

Г. Вебер визначає копінг через стратегію дій, яку використовує людина, у ситуаціях психологічної загрози для фізичного, особистісного та соціального благополуччя [1]. Р. Лазарус і С. Фолкман виділили два основні види копінг-профілю: проблемно-орієнтований, спрямований на вирішення проблеми, та емоційно-орієнтований, пов'язаний зі зміною особистісних

© Т.П. Яворська, 2018

установок щодо ситуації. Е. Хайм виділяє три сфери ієрархічної структури психіки, у яких реалізуються копінг-стратегії поведінки: емоційну, когнітивну та поведінкову [2]. У сучасних дослідженнях копінгу проводять його аналіз не лише з суто психологічної точки зору, а й через призму зв'язку психологічних феноменів з будовою й функціонуванням нервової системи [3].

Копінг-стратегії прив'язують не лише до поведінки пацієнтів під час хвороби, а і як чинники, що можуть призводити до розвитку патології. Крім того, важливою складовою протидії хворобі є здатність пацієнта змінювати свої спосіб життя й поведінку. Відповідно, важливою роллю копінгу в адаптації до хвороби і її наслідків та у профілактиці захворювань через «здорову поведінку» обумовлена потреба в розробці заходів психологічної допомоги в руслі здоров'яцентрованого підходу.

Аналіз даних літератури і постановка проблеми

Дослідження копінгу в пацієнтів з різними захворюваннями стало важливою частиною програм медико-психологічної допомоги в медичній практиці [4, 5]. Так, у хворих з кардіометаболічними порушеннями виявлено поєднання різноспрямованих тенденцій стрес-долаючої поведінки – конфронтації і дистанціювання [6]. Установлено, що особам з доклінічними порушеннями здоров'я притаманні труднощі планування дій, спрямованих на вирішення проблем, поєднання орієнтованості на активний опір проблемі з тенденцією до її ігнорування або до знецінення, тоді як клінічно розгорнута симптоматика супроводжується поєднанням планування вирішення проблеми з тенденцією до ухилення від реальних дій. Наслідком даної поведінки стає хронічне емоційне напруження й формування стійких дезадаптивних способів «швидкого» відновлення емоційної рівноваги – переїдання, тютюнопаління та пасивного відпочинку, що є факторами ризику розвитку соматичної патології. Відповідно, при оцінюванні наявних у особистості форм копінгу розкриваються широкі можливості до профілактики розвитку чи негативних наслідків захворювань.

Дослідження допінгу в пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту має важливе значення для прогнозування якості життя й подальшої реабілітації [7–9]. У постінсульт-

ному періоді має місце певна зміна прояву стрес-долаючої поведінки: до 1 року після судинної катастрофи переважають стратегії дисфункціонального характеру (когнітивний і поведінковий відходи від вирішення проблеми, вираження негативних емоцій та заперечення хвороби), що в подальшому змінюється емоційно-орієнтованим копінгом у вигляді прийняття ситуації, позитивного переформулювання та особистісного росту й гумору) у адаптивному варіанті розвитку ситуації [10–12].

Дослідження особливостей копінгу в пацієнтів з цереброваскулярною патологією має важливе практичне значення щодо розробки як заходів профілактики розвитку ускладнень патології, так і способів ефективної адаптації в разі виникнення значних порушень фізичного здоров'я.

Мета роботи – вивчити особливості стрес-долаючої поведінки у хворих з цереброваскулярною патологією у взаємозв'язку з рівнем стресового навантаження.

Контингент, матеріал і методи дослідження

На базі КНП ХОР «Харківська обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» протягом 2016–2018 років було обстежено 383 пацієнти з цереброваскулярною патологією (ЦВП) різного ступеня прояву (основна група – ОГ): від високого ризику розвитку захворювання внаслідок наявності факторів кардіоваскулярного ризику, верифікованого клініко-лабораторним дослідженням з визначенням ліпідного профілю, до судинної катастрофи в анамнезі. У дослідження були включені 122 пацієнти, які мали серцево-судинні захворювання з високим ризиком розвитку ЦВП, – група 1 (Г1), 134 пацієнти з клінічними проявами ЦВП у вигляді транзиторних ішемічних атак в анамнезі – група 2 (Г2) та 127 пацієнтів, які перенесли ішемічний мозковий інсульт, – група 3 (Г3).

Критеріями включення для учасників дослідження були: високий ризик чи клінічно розгорнута картина ЦВП, які розвинулись на тлі серцево-судинних захворювань у вигляді гіпертонічної хвороби й ішемічної хвороби серця, верифіковані клініко-лабораторним методом; відсутність психіатричного й наркологічного анамнезу, порушень свідомості та психотичних станів на момент огляду.

Критеріями виключення були: наявність в анамнезі психічних і поведінкових розладів, тяжкої супутньої соматичної патології (стани декомпенсації), виражених соматичних захворювань (окрім серцево-судинної і цереброваскулярної патології), перебіг яких може вплинути на психічний стан пацієнтів.

Розподіл пацієнтів саме на такі групи, на нашу думку, дозволить простежити вплив поведінкових, особистісних та психосоціальних факторів на розвиток і перебіг ЦВП на різних з точки зору медичної практики й медико-психологічної парадигми етапах хвороби.

У пацієнтів Г1 ЦВП тривала від 1 до 3 років, у хворих з транзиторними ішемічними атаками у Г2 клінічна симптоматика спостерігалась від 6 міс до 2 років, пацієнти з мозковими інсультами знаходились у періоді після судинної катастрофи в терміні від 3 до 18 міс. Вік обстежених становив від 37 до 68 років. Серед обстежуваних переважали чоловіки – 58,5 %, жінки становили 41,5 %. Пацієнтів з гіпертонічною хворобою було 59,8 %, з ішемічною хворобою серця – 40,2 %.

Як групу порівняння (ГП) було обстежено 47 умовно здорових осіб без ризику або ознак ЦВП, верифікованих клініко-лабораторним дослідженням.

Копінг досліджували з використанням опитувальника «Способи стрес-долаючої поведінки» (Ways of Coping Questionnaire Р. Лазаруса і С. Фолкман, WCCQ). Для аналізу факторів потенційного стресового навантаження, які прогностично вказують на вищий ризик прояву дистресу в соматичній і психічній сферах, кожен групу було розподілено на підгрупи на основі Бостонського тесту на стресостійкість (тест «Аналіз стилю життя», за Р.В. Купріяновим, Ю.М. Кузьміною, 2012): з помірним

(ПСР), високим (ВСР) та надвисоким (нВСР) стресовими ризиками. Статистичну обробку проводили з використанням MS Excel v. 8.0.3.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження напруженості копінг-стратегій в опитуваних з різним стресовим ризиком: помірним, високим та надвисоким – наведено в *табл. 1*.

У групі опитуваних з помірним стресовим ризиком провідними способами подолання стресу були відповідальність, пошук соціальної підтримки, рішення проблеми, самоконтроль та конфронтація, менш напруженими – дистанціювання, позитивна переоцінка та уникнення.

У досліджуваних з високим і надвисоким стресовими ризиками домінували конфронтація, пошук соціальної підтримки, відповідальність, дистанціювання та самоконтроль, менш напруженими були рішення проблеми, позитивна переоцінка та уникнення.

Виявлено вищі рівні конфронтації [(46,1±12,1) бала у ППСР, (52,0±13,4) бала у ГВСР та (54,9±15,0) балів у ГнВСР, $p<0,05$], дистанціювання [відповідно (40,7±13,3); (46,9±14,0) та (47,9±16,4) бала, $p<0,05$], пошуку соціальної підтримки [(47,2±12,0); (50,7±15,4) та (53,7±19,1) бала, $p<0,05$], уникнення [(36,5±8,3); (41,9±12,3) та (41,7±12,7) бала, $p<0,05$] та нижчі – рішення проблеми в опитуваних з високим і надвисоким стресовими ризиками [(46,6±10,0); (42,4±13,7) та (38,1±13,5) бала, $p<0,05$] за відсутності відмінностей у показниках самоконтролю [(46,6±10,0); (46,0±15,4) та (46,9±18,3) бала], відповідальності [(49,3±13,7); (49,1±16,2) та (52,2±16,0) балів] та позитивної переоцінки [(41,3±9,9); (42,4±13,5) та (42,5±14,9) бала відповідно], *табл. 1*.

Таблиця 1. Напруженість копінг-стратегій у обстежених залежно від рівня стресового ризику, бали ($x \pm \sigma$)

Копінг-стратегія	Рівень стресового ризику		
	помірний	високий	надвисокий
Конфронтація*	46,1±12,1	52,0±13,4	54,9±15,0
Дистанціювання*	40,7±13,3	46,9±14,0	47,9±16,4
Самоконтроль	46,6±10,0	46,0±15,4	46,9±18,3
Соціальна підтримка*	47,2±12,0	50,7±15,4	53,7±19,1
Відповідальність	49,3±13,7	49,1±16,2	52,2±16,0
Уникнення*	36,5±8,3	41,9±12,3	41,7±12,7
Рішення проблеми*	46,6±10,0	42,4±13,7	38,1±13,5
Позитивна переоцінка	41,3±9,9	42,4±13,5	42,5±14,9

Примітка. * $p<0,05$; достовірність різниці між показниками опитаних з помірним, високим та надвисоким стресовими ризиками.

Подальший статистичний аналіз отриманих результатів проводили покровоко (табл. 2, 3). Дані, наведені в табл. 2, характеризують рівні вираженості застосовуваних копінг-стратегій в опитуваних у континуумі «соматичне здоров'я – група ризику – клінічні ознаки ЦВП – мозковий інсульт» з урахуванням рівня стресового ризику.

Враховуючи змістовні особливості ступеня порушення фізичного здоров'я в кожній групі – від стану умовного соматичного благополуччя, наявності факторів ризику розвитку патології, клінічних її ознак та значущих наслідків, було проведено аналіз за параметрами якості життя між ГП, Г1, Г2 та Г3 – «здорові – група ризику – з клінічними проявами – після інсульту» та окремо між ГП і Г1 – «здорові – група ризику»; ГП та Г2 – «здорові – з клінічними проявами»; ГП і Г3 – «здорові – після інсульту»; Г1 та Г2 – «група ризику – з клінічними проявами»; Г1 і Г3 – «група ризику – після інсульту»; Г2 та Г3 – «з клінічними проявами – після інсульту».

У статистичному аналізі показників копіngu у ГП, Г1, Г2 та Г3 (табл. 2) встановлено:

- зростання ролі пошуку соціальної підтримки в осіб з ПСР та уникнення – у осіб

з нВСР, вищі рівні дистанціювання в осіб з ВСР і нВСР у Г1, Г2 та Г3, ніж у обстежених ГП, $p < 0,05$;

- нижчу напруженість копінг-стратегії самоконтролю в осіб з ВСР у Г1, Г2 та Г3, ніж у осіб ГП, а також в обстежених з нВСР у Г2 на протигагу таких у ГП, Г1 та Г3, $p < 0,05$;

- більш виражену орієнтованість на рішення проблеми в осіб з ВСР та позитивної переоцінки в осіб з ВСР і нВСР у Г1 та Г2, ніж у обстежених з ГП та особливо Г3, $p < 0,05$.

Звернення до зовнішнього психосоціального ресурсу активізувалось одним із перших. Пошук інформації, емоційна підтримка та допомога були важливими складовими в подоланні стресу.

Підвищений рівень стресового ризику супроводжувався як високим напруженням низькоєфективних копінг-стратегій – уникнення й дистанціювання, так і збільшенням впливу ефективних – рішення проблеми, позитивної переоцінки у групах пацієнтів з ЦВП на різних етапах її розвитку.

Високі показники уникнення й дистанціювання і їхнього поєднання з ВСР та нВСР можуть свідчити про певну поведінкову диспозицію щодо розвитку стрес-асоційованих роз-

Таблиця 2. Копінг у досліджуваних групах залежно від рівня стресового ризику, бали ($x \pm s$)

Показник	Стресовий ризик	ГП (n=47)	Г1 (n=122)	Г2 (n=134)	Г3 (n=127)
Конфронтація	Помірний	40,4±10,4	47,1±10,7	48,4±14,8	46,5±10,9
	Високий	46,9±9,7	52,4±11,9	52,2±14,7	50,8±14,5
	Дуже високий	50,9±10,2	54,0±10,2	53,1±15,4	51,5±14,0
Дистанціювання	Помірний	35,8±11,9	40,2±14,1	42,7±13,4	44,4±12,5
	Високий	42,8±13,7	50,2±14,0	49,8±15,3	53,2±14,0
	Дуже високий	48,1±14,8	51,1±15,1	53,0±16,8	57,3±17,4
Самоконтроль	Помірний	47,1±8,1	45,2±9,7	47,8±11,6	47,3±10,6
	Високий	44,5±14,3	43,5±14,7	40,0±14,3	41,9±10,9
	Дуже високий	41,3±13,7	41,0±16,9	39,0±14,6	42,4±15,8
Соціальна підтримка	Помірний	44,8±10,3	45,1±9,8	46,7±14,1	55,2±12,3
	Високий	49,3±12,0	48,2±12,5	50,3±17,0	55,8±13,1
	Дуже високий	52,8±19,5	50,9±17,0	53,8±19,6	56,7±17,9
Відповідальність	Помірний	43,1±8,2	49,3±14,6	51,3±15,0	53,1±13,2
	Високий	51,4±17,7	51,2±17,3	50,3±16,9	53,9±16,7
	Дуже високий	52,8±11,4	54,7±16,9	53,1±20,8	55,4±20,2
Уникнення	Помірний	35,0±8,9	37,0±8,5	36,2±8,3	37,5±7,9
	Високий	40,0±12,1	43,6±12,5	42,1±11,8	44,8±13,3
	Дуже високий	43,8±13,9	45,8±13,7	47,3±11,0	50,0±11,8
Рішення проблеми	Помірний	49,1±9,8	46,1±10,6	46,2±10,0	45,5±9,6
	Високий	43,2±12,5	45,8±14,5	44,4±12,1	40,7±12,9
	Дуже високий	38,0±13,8	40,9±15,7	41,0±13,7	35,1±10,2
Позитивна переоцінка	Помірний	44,4±9,9	39,8±8,2	41,0±11,3	41,7±11,1
	Високий	38,9±11,7	39,1±10,8	39,0±12,1	36,5±13,5
	Дуже високий	35,7±12,7	36,2±11,4	36,0±12,7	34,5±11,4

Таблиця 3. Відмінності рівня напруженості копінгу опитаних у взаємозв'язку з рівнем стресового ризику

Показник	Рівень стресового напруження	ГП / Г1	ГП / Г2	ГП / Г3	Г1 / Г2	Г1 / Г3	Г2 / Г3	ГП / Г1-Г4
Конфронтація	Помірний	+	+	Н	Н	Н	Н	Н
	Високий	+	+	+	Н	Н	Н	Н
	Надвисокий	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Дистанціювання	Помірний	Н	Н	+	Н	Н	Н	Н
	Високий	+	+	Н	Н	+	+	+
	Надвисокий	Н	Н	Н	Н	+	+	+
Самоконтроль	Помірний	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
	Високий	Н	Н	+	Н	+	+	+
	Надвисокий	Н	Н	+	Н	+	+	+
Соціальна підтримка	Помірний	Н	Н	+	Н	+	+	+
	Високий	Н	Н	Н	Н	+	Н	Н
	Надвисокий	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Відповідальність	Помірний	+	+	+	Н	Н	Н	Н
	Високий	Н	Н	Н	Н	+	+	Н
	Надвисокий	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Уникнення	Помірний	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
	Високий	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
	Надвисокий	Н	Н	Н	Н	+	+	+
Рішення проблеми	Помірний	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
	Високий	Н	Н	+	Н	+	+	+
	Надвисокий	Н	Н	Н	Н	Н	+	Н
Позитивна переоцінка	Помірний	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
	Високий	Н	Н	+	Н	+	+	+
	Надвисокий	Н	Н	+	Н	+	+	+

Примітка. + – статистично значуща відмінність, $p < 0,05$; Н – різниця статистично недостовірна.

ладів. З одного боку, застосування вказаних стратегій стрес-долаючої поведінки збільшує стресовий ризик, з другого – відбувається посилення напруженості даних механізмів копінгу у зв'язку зі стресом.

Зростання стресового ризику супроводжується зміною копінг-профілю і посиленням значення стратегій, спрямованих на пошук рішення проблем чи зміни відношення до стресової ситуації. Крім того, підвищувався рівень самоконтролю при появі відчутних симптомів фізичного нездоров'я (Г2), тоді як загальний рівень даного способу копінгу залишався зниженим у порівнянні з таким у соматично здорових опитаних.

За результатами порівняння копінгу окремо поміж ГП та Г1, в опитуваних групи ризику мала місце вища напруженість копінг-стратегій (табл. 2):

- конфронтації й відповідальності в осіб з ПСР, $p < 0,05$;
- конфронтації й дистанціювання в осіб з ВСР, $p < 0,05$.

Аналогічні результати щодо копінгу були отримані при порівнянні ГП і Г2 (табл. 2).

Для пацієнтів з ризиком розвитку й клінічними проявами ЦВП характерні підвищення ролі стратегій конфронтації, відповідальності та дистанціювання відносно показників соматично здорових опитаних, що вказувало на особливості їхньої реакції на стрес та застосування менш ефективних способів його подолання.

Статистично значущих відмінностей напруженості копінг-стратегій у Г1 і Г2 не зафіксовано, що вказувало на подібність на рівні чинників психопатогенезу стрес-асоційованих розладів (табл. 3).

Зіставивши дані щодо копінгу у ГП та Г3 (табл. 2), ми виявили:

- вищі рівні дистанціювання, пошуку соціальної підтримки, відповідальності в осіб з ПСР, конфронтації – у осіб з ВСР, а також самоконтролю – у осіб з нВСР у Г3, $p < 0,05$;
- нижчі рівні рішення проблеми, позитивної переоцінки, самоконтролю в осіб з ВСР та позитивної переоцінки – у осіб з нВСР у Г3, $p < 0,05$.

Під час порівняння параметрів копінгу в Г1 та Г3 (табл. 2) встановлено:

- вищі рівні пошуку соціальної підтримки в осіб з ПСР у Г3, $p < 0,05$;
- більшу напруженість дистанціювання, пошуку соціальної підтримки та відповідальності в осіб з ВСР у Г3, $p < 0,05$;
- вищі рівні дистанціювання, самоконтролю та уникнення в осіб з нВСР у Г3, $p < 0,05$;
- нижчі рівні рішення проблеми, позитивної переоцінки в осіб з ВСР, самоконтролю – у опитуваних з ВСР і нВСР у Г3, $p < 0,05$.

Проаналізувавши відмінності між Г2 та Г3 (табл. 2), ми виявили:

- вищі рівні пошуку соціальної підтримки в осіб з ПСР, відповідальності – у осіб з ВСР, уникнення – у осіб з нВСР, а також дистанціювання й самоконтролю – у осіб з ВСР і нВСР у Г3, $p < 0,05$;
- нижчі рівні рішення проблеми, позитивної переоцінки в осіб з ВСР і нВСР у Г3, $p < 0,05$.

У структурі напруженості копінг-стратегій відмічалось збільшення кількості опитуваних у Г1, Г2 та Г3 у порівнянні з такою у ГП з високим і надвисоким стресовими ризиками за конфронтацією, дистанціюванням, уникненням та соціальною підтримкою (табл. 4).

Таким чином, у пацієнтів після інсульту через різку зміну фізичного, соціального статусу, виражені особистісні реакції на соматичну катастрофу копінг-профіль різко деформувався й характеризувався дисбалансом адаптивних і неадаптивних копінг-стратегій з різким переважанням напруженості останніх.

Висновки

Підвищений стресовий ризик поєднується з неадаптивним копінг-профілем, а саме: частим застосуванням таких стратегій стресодолаючої поведінки, як дистанціювання й уникнення, високою напруженістю конфронтації, зверненням до психосоціального ресурсу та зниженням здатності до рішення проблем.

Посилення напруженості конфронтації, відповідальності та дистанціювання в пацієнтів з ризиком розвитку і клінічними проявами цереброваскулярної патології вказує на особливості їхньої реакції на стрес та застосування менш ефективних способів його подолання.

Копінг-профіль у пацієнтів після інсульту у зв'язку з особливостями психологічного й соматичного статусу після судинної катастрофи різко деформується й характеризується дисбалансом

Таблиця 4. Структура рівня напруженості копінг-стратегій у опитаних з помірним, високим та надвисоким стресовими ризиками

Копінг-стратегія	Рівень напруженості	ГП (n=47)			Г1 (n=122)			Г2 (n=134)			Г3 (n=127)		
		ПСР	ВСР	нВСР	ПСР	ВСР	нВСР	ПСР	ВСР	нВСР	ПСР	ВСР	нВСР
Конфронтація	Низький	16,7	4,3	–	11,8	1,6	–	16,0	7,8	6,2	12,5	9,1	6,7
	Середній	83,3	87,0	83,3	85,3	82,5	84,0	72,0	66,2	75,0	87,5	69,7	75,5
	Високий	–	8,7	16,7	2,9	15,9	16,0	12,0	2,0	18,8	–	21,2	17,8
Дистанціювання	Низький	38,8	17,4	–	29,4	3,2	8,0	20,0	5,2	3,1	18,8	3,0	2,2
	Середній	55,6	73,9	83,3	64,7	77,8	68,0	72,0	72,7	62,5	75,0	75,8	55,6
	Високий	5,6	8,7	16,7	5,9	19,0	24,0	8,0	22,1	34,4	6,2	21,2	42,2
Самоконтроль	Низький	–	21,8	16,7	5,9	25,4	44,0	8,0	37,7	37,5	6,3	16,7	37,8
	Середній	94,4	65,2	83,3	88,2	63,5	40,0	84,0	53,2	53,1	87,4	78,8	53,3
	Високий	5,6	13,0	–	5,9	11,1	16,0	37,5	9,1	9,4	6,3	4,5	8,9
Соціальна підтримка	Низький	11,2	8,7	16,7	8,8	12,7	16,0	16,0	22,1	15,6	6,3	6,2	8,9
	Середній	88,8	82,6	50,0	91,2	81,0	64,0	76,0	61,0	53,1	81,3	66,5	60,0
	Високий	–	8,7	33,3	–	6,3	20,0	8,0	16,9	31,3	12,4	27,3	31,1
Відповідальність	Низький	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Середній	100	69,6	83,3	85,3	77,8	68,0	84,0	79,2	78,1	81,3	66,7	68,9
	Високий	–	30,4	16,7	14,7	22,2	32,0	16,0	20,8	21,9	18,2	33,3	31,1
Уникнення	Низький	27,8	30,4	16,7	17,6	17,5	12,0	16,0	19,5	9,4	18,8	16,7	6,7
	Середній	72,2	69,6	83,3	82,4	81,0	84,0	84,0	80,5	90,6	81,3	83,3	91,1
	Високий	–	–	–	–	1,5	4,0	–	–	–	–	–	2,2
Рішення проблеми	Низький	5,6	30,4	50,0	14,7	27,0	24,0	16,0	23,4	25,0	6,2	37,9	37,8
	Середній	88,8	69,6	50,0	85,3	63,5	64,0	84,0	76,6	65,6	93,8	62,1	62,2
	Високий	5,6	–	–	–	9,5	12,0	25,0	–	9,4	–	–	–
Позитивна переоцінка	Низький	5,6	30,4	33,3	5,9	22,2	36,0	8,0	27,3	53,1	12,5	45,5	51,1
	Середній	88,8	69,6	66,7	91,2	77,8	64,0	84,0	71,4	46,9	81,3	53,0	48,9
	Високий	5,6	–	–	2,9	–	–	8,0	1,3	–	6,2	1,5	–

Примітка. Стресовий ризик: ПСР – помірний; ВСР – високий; нВСР – надвисокий.

адаптивних і неадаптивних копінг-стратегій з різким переважанням напруженості останніх.

Поєднання високої напруженості стратегій конфронтації, відповідальності, дистанціювання та уникнення з підвищеним стресовим ризиком у пацієнтів на різних етапах розвитку цереброваскулярної патології свідчить про специфічну дезадаптивну поведінкову диспозицію з потенційно більшим ризиком розвитку стрес-асоційованих розладів.

Таким чином, у пацієнтів на різних етапах цереброваскулярної патології була наявна специфічна дезадаптивна поведінкова диспозиція зі стрес-нестійким копінг-профілем.

Перспективою подальших досліджень є корекція неефективних копінг-стратегій з урахуванням стресового ризику як важлива складова заходів медико-психологічної допомоги для пацієнтів з цереброваскулярною патологією.

Список літератури

1. Weber H. Belastungsverarbeitung / H. Weber // *Z. für Klinische Psychologie*. – 1992. – Bd. 21. – P. 17–27.
2. Церковский А. Л. Современные взгляды на копинг-проблему / А. Л. Церковский // *Вестник ВГМУ*. – 2006. – № 3. – С. 112–121.
3. HCN channels in the hippocampus regulate active coping behavior / D. W. Fisher, Y. Han, K. A. Lyman [et al.] // *J. Neurochem*. – 2018. – Vol. 146 (6). – P. 753–766.
4. Defining and quantifying coping strategies after stroke: a review / C. Donnellan, D. Hevey, A. Hickey, D. O'Neill // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77 (11). – P. 1208–1218.
5. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles / C. Wei, F. Zhang, L. Chen [et al.] // *J. Neurol*. – 2016. – Vol. 263 (2). – P. 269–276.
6. Долганова Н. П. Стресс-совладающее поведение лиц с повышенным кардиометаболическим риском / Н. П. Долганова // *Известия РГПУ им. А. И. Герцена*. – 2012. – № 153–1. – С. 197–205.
7. A prospective study on coping strategies and quality of life in patients after stroke, assessing prognostic relationships and estimates of cost-effectiveness / A. S. Darlington, D. W. Dippel, G. M. Ribbers [et al.] // *J. Rehabil. Med*. – 2009. – Vol. 41 (4). – P. 237–241.
8. Coping strategies and health-related quality of life after stroke / V. Lo Buono, F. Corallo, P. Bramanti, S. Marino // *J. Health Psychol*. – 2017. – Vol. 22 (1). – P. 16–28.
9. Coping strategies as determinants of quality of life in stroke patients: a longitudinal study / A. S. Darlington, D. W. Dippel, G. M. Ribbers [et al.] // *J. Cerebrovasc. Dis*. – 2007. – Vol. 23 (5–6). – P. 401–407.
10. Вишнева А. Е. Динамика стратегий совладания у больных с последствиями инсультов и черепно-мозговых травм / А. Е. Вишнева // *Национальный психологический журнал*. – 2013. – № 1 (9). – С. 103–109.
11. Problem-solving therapy during outpatient stroke rehabilitation improves coping and health-related quality of life: randomized controlled trial / M. M. Visser, M. H. Heijenbrok-Kal, A. Van't Spijker [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47 (1). – P. 135–142.
12. Coping, problem solving, depression, and health-related quality of life in patients receiving outpatient stroke rehabilitation / M. M. Visser, M. H. Heijenbrok-Kal, A. V. Spijker [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil*. – 2015. – Vol. 96 (8). – P. 1492–1498.

References

1. Weber H. (1992). Belastungsverarbeitung. *Z. für Klinische Psychologie*, Bd. 21, pp. 17–27.
2. Tserkovskii A.L. (2006). Sovremennyye vzhlady na kopinh-problemu [Modern views on the coping problem]. *Vestnik VHMU – Bulletin of VSMU*, № 3, pp. 112–121 [in Russian].
3. Fisher D.W., Han Y., Lyman K.A., Heuermann R.J., Bean L.A., Ybarra N. et al. (2018). HCN channels in the hippocampus regulate active coping behavior. *J. Neurochem.*, vol. 146 (6), pp. 753–766.
4. Donnellan C., Hevey D., Hickey A., O'Neill D. (2006). Defining and quantifying coping strategies after stroke: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77 (11), pp. 1208–1218.
5. Wei C., Zhang F., Chen L., Ma X., Zhang N., Hao J. (2016). Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. *J. Neurol.*, vol. 263 (2), pp. 269–276.

6. Dolhanova N.P. (2012). Stress-sovladaiushcheie povedeniie lits s povyshennym kardiometabolicheskim riskom [Stress-coping behavior of persons with increased cardiometabolic risk]. *Izvestiia RHPU im. A.I. Hertseny – News of the Russian State Pedagogical University named after A.I. Herzen*, № 153–1, pp. 197–205 [in Russian].
7. Darlington A.S., Dippel D.W., Ribbers G.M., van Balen R., Passchier J., Busschbach J.J. (2009). A prospective study on coping strategies and quality of life in patients after stroke, assessing prognostic relationships and estimates of cost-effectiveness. *J. Rehabil. Med.*, vol. 41 (4), pp. 237–241.
8. Lo Buono V., Corallo F., Bramanti P., Marino S. (2017). Coping strategies and health-related quality of life after stroke. *J. Health Psychol.*, vol. 22 (1), pp. 16–28.
9. Darlington A.S., Dippel D.W., Ribbers G.M., van Balen R., Passchier J., Busschbach J. (2007). Coping strategies as determinants of quality of life in stroke patients: a longitudinal study. *J. Cerebrovasc. Dis.*, vol. 23 (5–6), pp. 401–407.
10. Vishneva A.Ye. (2013). Dinamika stratehii sovladaniia u bolnykh s posledstviiami insultov i cherepno-mozhovykh travm [Dynamics of coping strategies in patients with the effects of strokes and traumatic brain injuries]. *Natsionalnyi psikhologicheskii zhurnal – National Psychological Journal*, № 1 (9), pp. 103–109 [in Russian].
11. Visser M.M., Heijenbrok-Kal M.H., Van't Spijker A., Lannoo E., Busschbach J.J., Ribbers G.M. (2016). Problem-solving therapy during outpatient stroke rehabilitation improves coping and health-related quality of life: randomized controlled trial. *Stroke*, vol. 47 (1), pp. 135–142.
12. Visser M.M., Heijenbrok-Kal M.H., Spijker A.V., Oostra K.M., Busschbach J.J., Ribbers G.M. (2015). Coping solving, depression, and health-related quality of life in patients receiving outpatient stroke rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 96 (8), pp. 1492–1498.

Т.П. Яворская

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СТРЕССОВОГО РИСКА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На протяжении 2016–2018 годов у 383 пациентов с цереброваскулярной патологией разной степени развития исследовали особенности копинга с использованием опросника WCQ. Для анализа факторов потенциальной стрессовой нагрузки пациенты были разделены на группы на основе теста «Анализ стиля жизни». Установлено, что повышенный стрессовый риск сочетается с неадаптивным копинг-профилем, а именно: частым применением таких стратегий стресс-преодолевающего поведения, как дистанцирование и избегание, высокой напряженностью конфронтации, обращением к психосоциальному ресурсу и снижением способности к решению проблем. Пациентам с риском развития и клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии присущи высокая напряженность стратегий конфронтации, ответственности, дистанцирования по сравнению с показателями соматически здоровых испытуемых, что указывало на особенности их реакции на стресс и применение менее эффективных способов его преодоления. У пациентов после инсульта в связи с резким изменением физического и социального статуса, интенсивными личностными реакциями на соматическую катастрофу копинг-профиль резко деформировался и характеризовался дисбалансом адаптивных и неадаптивных копинг-стратегий с резким преобладанием напряженности последних. Сочетание высокой напряженности стратегий конфронтации, ответственности, дистанцирования и избегания с повышенным стрессовым риском у пациентов на разных этапах развития цереброваскулярной патологии свидетельствует о специфической дезадаптивной поведенческой диспозиции с потенциально большим риском развития стресс-ассоциированных расстройств.

Ключевые слова: копинг, цереброваскулярная патология, стрессовый риск, медико-психологическая помощь.

Т.Р. Yavorska

DIFFERENTIAL ANALYSIS OF COPING STRATEGIES IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR PATHOLOGY DEPENDING ON STRESS RISK AT DIFFERENT STAGES OF DISEASES DEVELOPMENT

During 2016–2018, 383 patients with cerebrovascular pathology of varying degrees of development investigated the features of coping using the WCQ questionnaire. To analyze the factors of potential stress, patients were divided into groups based on the «Life Style Analysis» test. It is established that the

increased stress risk is combined with the non-adaptive copy-profile, namely: the frequent use of such strategies of stress-breaking behavior as distancing and avoiding, high intensity of confrontation, access to psychosocial resources and reduction of ability to solve problems. Patients with a risk of developing and clinical manifestations of cerebrovascular pathology are characterized by high tension in strategies for confrontation, responsibility, and distancing as compared to those of somatic healthy subjects, indicating peculiarities of their response to stress and the use of less effective ways of overcoming it. In patients after a stroke due to a sharp change in physical and social status, intense personal reactions to a somatic catastrophe, the copy-profile sharply deformed and was characterized by an imbalance of adaptive and non-adaptive coping strategies with a sharp dominance of the latter's tension. The combination of high tension strategies for confrontation, responsibility, distance and avoidance with an increased stress risk in patients at different stages of the development of cerebrovascular pathology indicates a specific disadaptive behavioral disposition with a potentially high risk of developing stress-related disorders.

Keywords: *coping, cerebrovascular pathology, stress risk, psychological help.*

Надійшла 15.05.18

Відомості про автора

Яворська Тетяна Петрівна – кандидат медичних наук, лікар Харківської обласної клінічної лікарні – Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, асистент кафедри ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Адреса: 61058, м. Харків, пр. Незалежності, 13, Харківська обласна клінічна лікарня;

61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, ХМАПО.

Тел.: +38(050)705-94-66.

E-mail: yavorska.tp@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-7654-5195.

ХІРУРГІЯ

УДК 616.379-008.64-085:615.382

*А.В. Пасечник¹, Т.И. Тамм¹, О.В. Данилова², М.С. Попов³*¹*Харьковская медицинская академия последипломного образования*²*Харьковский городской центр «Диабетическая стопа»*³*КНП «Городская клиническая больница № 2 имени проф. А.А. Шалимова»
Харьковского городского совета, г. Харьков***ДИНАМИКА МОРФОЛОГИИ РАН У БОЛЬНЫХ
С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ
БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ И КОЖНЫХ ЛОСКУТОВ**

Представлены результаты гистологического исследования ран при нейропатической и смешанной формах синдрома диабетической стопы в фазе репарации под воздействием местного применения богатой тромбоцитами плазмы у 58 больных и метода аутодермопластики у 52 пациентов. Установлено, что процессы репарации в ранах протекают одинаково у пациентов как с нейропатической, так и со смешанной формой синдрома диабетической стопы. Однако у тех больных, в лечении которых использовали метод аутодермопластики, процессы репарации в ранах завершились формированием келлоидного рубца, а вновь образованный эпителий был истончен и с признаками дистрофических изменений. У пациентов, чье лечение ран осуществляли с помощью богатой тромбоцитами плазмы, созревание грануляционной ткани происходило путем улучшения процессов неоангиогенеза и более совершенного коллагеногенеза. Все это в совокупности создает условия формирования качественного многослойного плоского эпителия для закрытия раневой поверхности.

Ключевые слова: рана в фазе репарации, нейропатическая и смешанная формы синдрома диабетической стопы, аутодермопластика, богатая тромбоцитами плазма.

Введение

Одним из условий успешного лечения ран в фазе репарации при синдроме диабетической стопы (СДС) является их скорейшее закрытие. Для этого ряд авторов используют вторичные швы [1, 2]. В то же время особенностью анатомии тыльной поверхности стопы является большое количество сухожилий и сосудов. Кроме того, у больных СДС имеется отек подкожной клетчатки, присущий нейропатической и смешанной формам. Все это делает малоприспособленным использование в данной зоне вторичных швов, так как при сближении краев раны на тыле стопы под швами нередко происходят ишемия и некроз тканей [2, 3].

Большинство авторов для закрытия ран у больных СДС используют различные виды кожной пластики. Основным недостатком аутодермопластики является риск развития некроза кожного лоскута с последующим его отторжением, что в дальнейшем увеличивает сроки заживления ран [2–6].

В последние годы проведено много исследований, посвященных изучению эффективности лечения ран различной этиологии с помощью плазмы, богатой тромбоцитами [1, 7–11].

Работ, посвященных изучению эффективности местного применения богатой тромбоцитами плазмы (БТП) у больных с нейропатической и смешанной формами СДС, в до-

© А.В. Пасечник, Т.И. Тамм, О.В. Данилова, М.С. Попов, 2018

ступной литературе не найдено. Такое исследование необходимо для уточнения того, существуют ли различия в воздействии БТП на раны у больных с нейропатической и смешанной формами СДС, а также различия в процессах репарации, происходящих в ранах под воздействием БТП и аутодермопластики.

Цель данного исследования – изучить сравнительное влияние БТП и дермопластики на течение раневого процесса у больных с нейропатической и смешанной формами СДС в фазе репарации.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 110 больных с гнойными осложнениями СДС в возрасте от 42 до 81 года. Критериями включения были: сахарный диабет 2-го типа; раны, перешедшие во 2-ю фазу после радикальной хирургической обработки; локализация ран на тыле стопы или околосредпальцевой области; нейропатическая и смешанная формы СДС.

Критериями исключения явились: сахарный диабет 1-го типа; рана в первой фазе воспаления; раны на подошвенной поверхности стопы; ишемическая форма СДС. Среди пациентов было 26 (24 %) мужчин, 84 (76 %) женщины. Пациенты были разделены на основную группу – 58 больных, у которых местное лечение ран осуществляли с помощью БТП, и группу сравнения – 52 пациента, у которых раны закрывали аутодермопластикой по Тиршу.

Исходную площадь ран у больных СДС оценивали по классификации В.Я. Васюткова (1993), *табл. 1*. Из данных *табл. 1* следует, что по количеству пациентов с малыми, а также со средними размерами ран исследуемые группы были репрезентативны.

Распределение больных исследуемых групп по степени тяжести и компенсации сахарного диабета представлено в *табл. 2*. Согласно данным *табл. 2*, среди пациентов как основной группы, так и группы сравнения преобладали больные с сахарным диабетом средней тяжести, а по степени компенсации в обеих группах преобладали пациенты с субкомпенсированной формой заболевания. Декомпенсированной формы в период лечения 2-й фазы раневого процесса у больных исследуемых групп не выявлено.

Комплексное исследование больных включало данные объективного осмотра, клиничко-лабораторное исследование с изучением гликемического профиля, почечных и печеночных проб унифицированными методами.

Для оценки течения раневого процесса под воздействием эпидермального и клеточного факторов использовали гистологический и гистохимический методы исследования тканей раны с акцентом на качество неоангиогенеза и наличием типа коллагена, которые отражают процесс формирования соединительной ткани.

Таблица 1. Размеры ран у больных исследуемых групп (В.Я. Васютков, 1993)

Площадь ран	Основная группа (n=58)		Группа сравнения (n=52)		p
	абс.	%	абс.	%	
Малые (до 10 см ³)	28	25,5	25	23,2	>0,05
Средние (до 25 см ³)	30	27,3	27	24,5	>0,05
Большие (26–50 см ³)	0	0	0	0	0
Всего	58	52,7	52	47,3	>0,05

Таблица 2. Характеристика сахарного диабета у больных исследуемых групп по степени тяжести и компенсации заболевания

Характеристика течения сахарного диабета		Основная группа (n=58)		Группа сравнения (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
Степень тяжести	Средняя	49	84,5	41	78,8
	Тяжелая	9	15,5	11	21,2
Степень компенсации	Компенсация	12	20,7	15	28,8
	Субкомпенсация	46	79,3	37	71,2
	Декомпенсация	0	0	0	0

Результаты

В группе больных, у которых была выполнена аутодермопластика ран, на 10-е сутки при осмотре выявлены следующие изменения. У 8 (21,5 %) из 39 больных с малыми ранами отмечен частичный некроз кожных лоскутов, который выражался в появлении синюшной окраски части трансплантатов, мелких пузырей и в усилении отека краев раны. Из 13 больных со средними по площади ранами у 1 (7,7 %) кожные трансплантаты отторглись полностью и у 2 (15,4 %) – частично. У 37 (71,2 %) в ранах кожные лоскуты были обычного цвета, грануляции хорошо развиты, бледно-розового цвета. По всей периферии ран отмечена краевая эпителизация.

При гистологическом исследовании биоптатов ран у этих больных на 10-е сутки после дермопластики как при нейропатической, так и при смешанной форме СДС наблюдались однотипные изменения: грануляционная ткань имеет очаговое расположение, а ее формирование происходит от краев дефекта к центру раны и отличается полиморфизмом клеточных элементов, среди которых встречаются нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и гистиоциты. Основу грануляционной ткани составляют вертикально расположенные капилляры, стенка которых состоит из одного ряда эндотелиальных клеток. Встречаются единичные фибробласты, которые в глубоких слоях раны принимают перпендикулярное по отношению к сосудам положение. Малодифференцированные фибробласты имеют типичное строение: веретеновидную форму и крупное ядро с небольшим объемом цитоплазмы.

Ориентация их в грануляционной ткани хаотична, клетки не образуют скоплений. В ткани обнаруживаются хаотично расположенные мелкие депозиты коллагена 3-го типа со слабой степенью экспрессии маркера. Коллагены 1-го и 4-го типов не выявлены. Сама ткань выглядит отечной, отчетливо выражена лейкоцитарная инфильтрация не только в поверхностных слоях, но и в области дна (рис. 1).

Одновременно с формированием новообразованной ткани начинается эпителизация раны, которая характеризуется тремя процессами: миграцией клеток, их пролиферацией и последующей дифференцировкой. В этой группе эпителий представлен очагами пролиферирующего плоского эпителия, беспорядочно расположенного в толще грануляционной ткани, местами по поверхности с формированием прерывистого пласта, толщиной в 2–5 клеток.

Плотность микрососудов в грануляционной ткани пациентов данной группы при нейропатической форме составляет $(40,55 \pm 10,70)$ ед., при смешанной – $(41,0 \pm 10,8)$ ед. Усредненная площадь сосудов в этой группе составляет $(201 \pm 36,7)$ и $(201,6 \pm 35,4)$ мкм² при нейропатической и смешанной формах СДС соответственно.

Таким образом, у больных с нейропатической и смешанной формами СДС морфологические изменения в ране на 10-е сутки идентичны и не имеют зависимости от клинической формы СДС.

На 20-е сутки у этих больных под воздействием эпидермального фактора вокруг ран ни в одном случае отек тканей не прогрессирует.

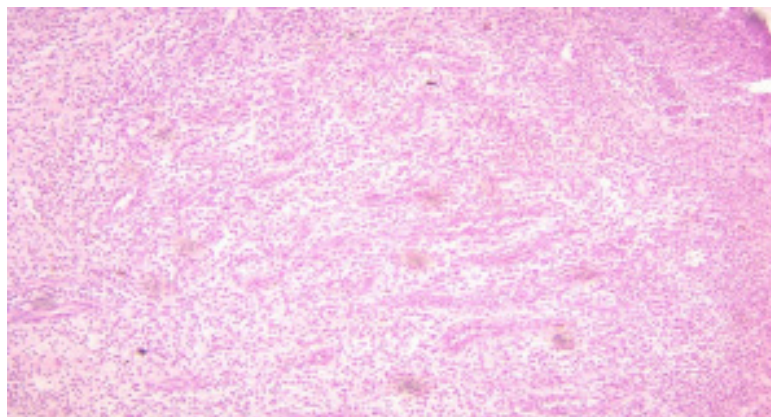


Рис. 1. Гистоструктура раны на 10-е сутки (группа сравнения). Молодая грануляционная ткань с вертикальной ориентацией сосудов, отеком, обильной лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

вал. Последний остается на уровне исходного, и его наличие связано с нейропатическим компонентом, характерным для диабетической стопы. Участки неприжившихся кожных трансплантатов отторглись, а сохранившиеся являются уже островками эпителизации.

В биоптатах ран в эти сроки обнаружена грануляционная ткань умеренной степени зрелости, состоящая из извитых сосудов, выстланных крупными эндотелиоцитами. Обращает на себя внимание наличие межэндотелиальных щелей, образованных вследствие периваскулярного отека и очаговых микрогеморрагий. Здесь же в небольшом количестве определяются клетки воспаления, представленные лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами.

Участки отечной грануляционной ткани перемежаются с крупными, расположенными беспорядочно пучками коллагеновых волокон, образованных коллагеном 3-го и 1-го типов, причем с явным преобладанием коллагена 3-го, «незрелого» типа (рис. 2).

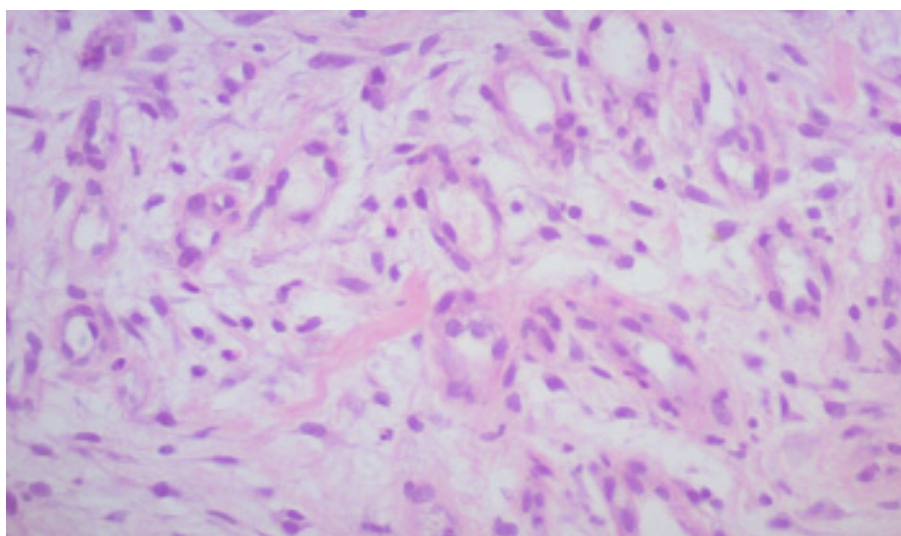


Рис. 2. Гистоструктура раны на 20-е сутки (группа сравнения). Отечная грануляционная ткань с единичными волокнистыми структурами, беспорядочно расположенными сосудами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

В целом, оценив васкуляризацию грануляционной ткани в данной группе, мы отметили выраженную гетерогенность количества сосудов в разных полях зрения, а также вариативность их площади. Так, плотность микрососудов при нейропатической форме составляет $(26,25 \pm 10,00)$ ед. в поле зрения микроскопа, при смешанной форме – $(26,3 \pm 10,0)$ ед. Площадь сосудов при нейропатической фор-

ме СДС составляет $(290,0 \pm 139,5)$ мкм², при смешанной – $(291,7 \pm 133,6)$ мкм². Очаги реэпителизации представлены фокусами многослойного плоского эпителия, имеющими тенденцию к ламинарной ориентации, с высокой степенью пролиферативной активности, без признаков послойной стратификации.

На 30-е сутки у 48 (92 %) пациентов с малыми ранами на стопе под воздействием эпидермального фактора обнаружена полная эпителизация ран. У 9 (69 %) из 13 пациентов с ранами средней величины по площади наступила полная эпителизация ран под действием прижившихся кожных трансплантатов, а у 4 (31 %) – частичная. Следует подчеркнуть, что в эти сроки в ранах обнаружена ткань, в строении которой чередуются незначительный отек и участки выраженного фиброза, которые представлены грубыми пучками коллагеновых волокон, по морфологии напоминающих строение келлоидного рубца (рис. 3). Пучки образованы коллагенами 1-го и 3-го типов, с незначительным преобладани-

ем более зрелого, 1-го типа. В данных зонах определяются единичные щелевидные кровеносные сосуды, с уплощенным эндотелием, сдавленные плотной окружающей тканью. Большая часть рубца покрыта эпителием, который преимущественно истончен, с признаками дистрофических, а местами и некробиотических изменений. Плотность микрососудов в тканях составляет в среднем $(19,5 \pm$

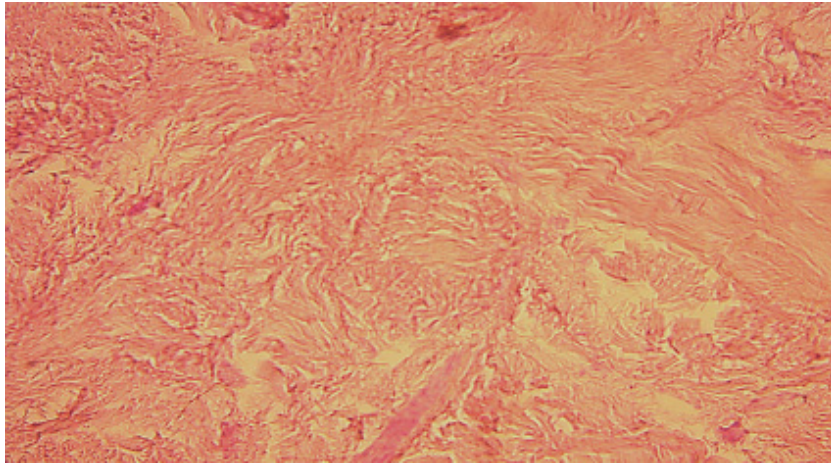


Рис. 3. Гистоструктура раны на 30-е сутки (группа сравнения). Рубцовая ткань, состоящая из грубых, беспорядочно расположенных, скудно васкуляризованных коллагеновых волокон. Окраска по ван Гизону, $\times 100$

$\pm 6,5$) ед. в поле зрения как при нейропатической форме СДС, так и при смешанной. Площадь сосудов при первой составляет $(386,5 \pm 143,7)$ мкм², при второй – $(387,05 \pm 134,60)$ мкм².

Таким образом, под воздействием эпидермального фактора происходит стимуляция процессов репарации у пациентов с нейропатической и смешанной формами СДС, которая в конечном итоге приводит к заживлению раны. Однако процессы формирования соединительной ткани и кожного эпителия качественно отличаются от физиологических.

У всех пациентов основной группы на 10-е сутки под воздействием БТП в ранах обнаружены яркие сочные грануляции с выраженной краевой эпителизацией. Ткани стопы умеренно отечны, что можно объяснить наличием нейропатического компонента в группе больных СДС.

При гистологическом исследовании биоптатов ран в эти сроки установлено, что имеет место тотальное закрытие раневого дефекта грануляционной тканью, в которой среди клеточного массива преобладают фибробласты. Из элементов соединительной ткани обнаружены лимфоциты, гистиоциты и небольшое количество нейтрофилов. Кроме того, обнаружены отдельные очаги грубых, хаотично ориентированных коллагеновых волокон с расположенными среди них немногочисленными клетками и сосудами. Они состоят преимущественно из коллагена 3-го типа, места определяются более нежные фибрилляр-

ные структуры коллагена 1-го типа. Таким образом, в клеточной структуре грануляционной ткани под воздействием БТП появляются волокнистые структуры, чего не наблюдается в эти же сроки в группе сравнения. Данный факт свидетельствует о лучшем созревании грануляционной ткани под воздействием БТП. Эти данные подтверждаются результатами подсчета плотности сосудов и их диаметра. Первая при нейропатической форме составляет $(37,4 \pm 8,3)$ ед., при смешанной – $(37,8 \pm 10,0)$ ед. Площадь микрососудов составляет $(246,75 \pm 77,20)$ и $(242,15 \pm 78,60)$ мкм² при нейропатической и смешанной формах СДС соответственно (рис. 4).

На 20-е сутки лечения ран с помощью БТП в биоптатах в грануляционной ткани обнаружены мощное развитие кровеносных сосудов и пролиферация фибробластов. Последние представлены крупными вытянутыми многоотростчатыми клетками с обильной цитоплазмой, что свидетельствует об их высокой функциональной активности. Они ориентированы параллельно поверхности раны, что особенно выражено в периферических участках и глубоких слоях раневого дефекта. В составе межклеточного вещества увеличено количество коллагеновых волокон, которые агрегировались в пучки. Иммуногистохимически определяются коллагены 1-го и 3-го типов, представленные в приблизительно равных пропорциях (рис. 5).

При том, что плотность микрососудов достаточно высока и составляет $(23,7 \pm 10,3)$ ед.

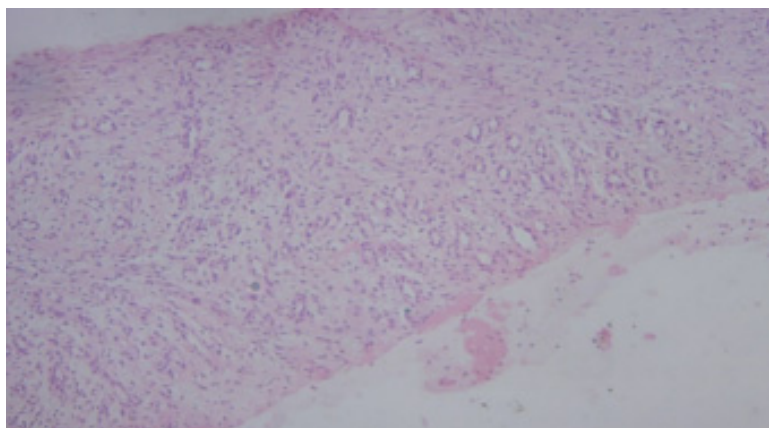


Рис. 4. Гистоструктура раны на 10-е сутки (основная группа). Среди хаотично расположенных волокнистых структур множество мелких и средних кровеносных сосудов. Воспалительная инфильтрация слабо выражена. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

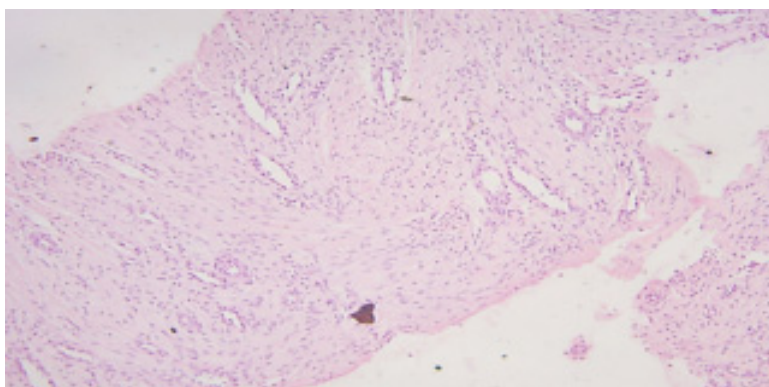


Рис. 5. Гистоструктура раны на 20-е сутки (основная группа). Крупные овальной формы сосуды, лежащие в компактной строме, с минимальной воспалительной реакцией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

при нейропатической форме СДС и $(23,35 \pm 10,36)$ ед. – при смешанной, диаметр их больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), и составляет $(344,6 \pm 126,7)$ мкм² при нейротрофической форме и $(345,2 \pm 128,8)$ мкм² – при смешанной.

Кровеносные сосуды полнокровны, а эндотелиоциты, выстилающие просветы сосудов, имеют уплощенную форму, межэндотелиальные щели отсутствуют. Ввиду этого общее состояние тканей характеризуется отсутствием значимого отека и лейкоцитарной инфильтрации.

На 30-е сутки у всех пациентов основной группы с ранами малых и средних размеров отмечено закрытие раневого дефекта эпителиальным слоем. В биоптатах ран в эти сроки у больных основной группы происходит полная эпителизация раневого дефекта. Эпителиальный пласт средней толщины, с четкой дифференцировкой слоев, а в клетках по-

верхностного слоя определяется кератогиалин и очагово отмечаются признаки начальной кератинизации. Участки дермы представлены равномерно васкуляризованной грубоволокнистой соединительной тканью. Последняя построена из пучков переплетающихся коллагеновых волокон, имеющих тенденцию к продольной ориентации относительно эпидермиса (рис. 6). Коллагеновые волокна представлены преимущественно зрелым коллагеном 1-го типа, коллаген 3-го типа определяет очагово, ближе к глубоким слоям дермы.

Клеточный состав соединительной ткани представлен преимущественно клетками фибропластического домена. Кровеносные сосуды имеют капиллярный тип строения, округлой или овальной формы, с четко выраженной базальной мембраной, на которой расположены уплощенные эндотелиоциты, компактно пригнанные друг к другу (рис. 7). Плотность микрососудов в тканях пациентов дан-

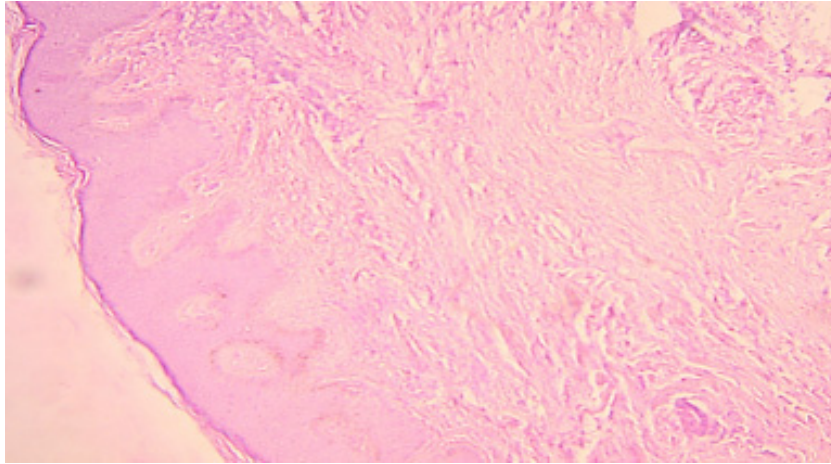


Рис. 6. Гистоструктура раны на 30-е сутки (основная группа). Рубцовая ткань с продольной ориентацией волокон, покрытая зрелым эпидермисом с признаками кератинизации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

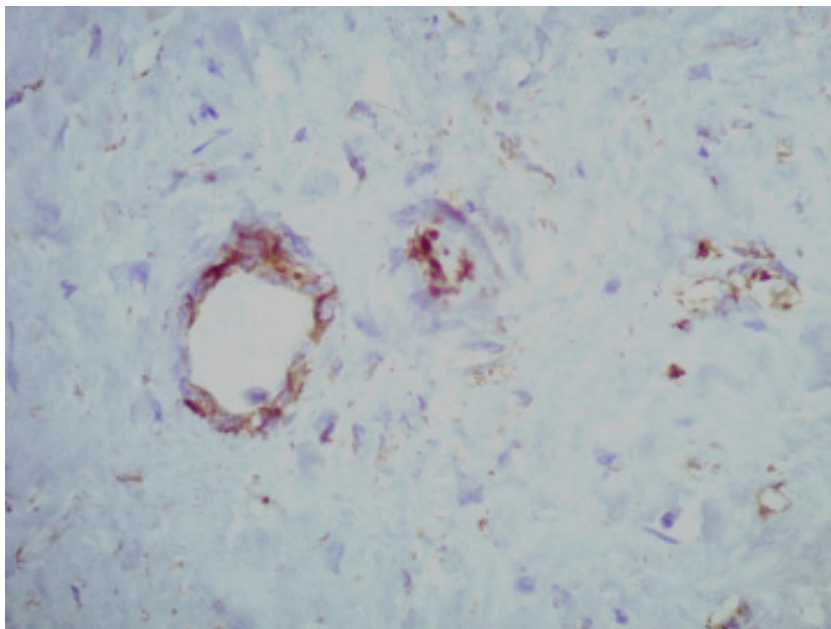


Рис. 7. Гистоструктура раны на 30-е сутки при нейропатической форме СДС (основная группа). Кровеносный сосуд округлой формы с компактным эндотелием. Иммуногистохимическая реакция с CD34⁺, окраска гематоксилином, $\times 400$

ной группы при нейротрофической форме составляет $(14,2 \pm 4,4)$ ед. в поле зрения, при смешанной – $(14,1 \pm 4,1)$ ед. Усредненная площадь сосуда при нейротрофической форме равна $(479,5 \pm 138,9)$ мкм², при смешанной – $(484,3 \pm 136,4)$ мкм² (табл. 3).

В эти же сроки в основной группе исследования наблюдалось дальнейшее снижение плотности микрососудов при увеличении средней площади сосуда относительно таковых в группе сравнения. Сравнив эти показате-

тели, мы отметили, что в основной группе плотность микрососудов достоверно ниже ($p < 0,05$), а усредненная плотность сосуда больше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. Кроме того, в основной группе можно отметить более совершенный процесс коллагеногенеза, чем в группе сравнения.

Обсуждение

Учитывая тот факт, что в основе развития грануляционной ткани лежат процессы ангиогенеза, проведено целенаправленное

Таблиця 3. Сравнительные параметры васкуляризации грануляционной ткани ран

Показатель	Срок, сутки	Нейропатическая форма		Смешанная форма	
		группа сравнения	БТП	группа сравнения	БТП
ПМ, ед.	10-е	40,55±10,70*	37,4±8,3	41,0±10,8*	37,8±10,0
	20-е	26,25±10,00*	23,7±10,3	26,3±10,0*	23,35±10,36
	30-е	19,5±6,5*	14,2±4,4	19,5±6,5*	14,1±4,1
ПлС, мкм ²	10-е	201,0±36,7**	246,75±77,20	201,6±35,4**	242,15±78,60
	20-е	290,0±139,5**	344,6±126,7	291,7±133,6**	345,2±128,8
	30-е	386,5±143,7**	479,5±138,9	387,05±134,60**	484,3±136,4

Примечания: 1. ПМ – плотность микрососудов; ПлС – площадь сосуда.

2. $p > 0,05$ при сравнении показателей: * ПМ; ** ПлС – при различных методах лечения у больных с разными формами СДС.

сравнение неоангиогенеза при нейропатической и смешанной формах у больных СДС. Установлено, что процессы неоангиогенеза без воздействия внешнего фактора при этих двух формах СДС не имеют достоверной разницы по плотности микрососудов и площади сосуда. Под воздействием БТП неоангиогенез в структуре грануляционной ткани уже на 10-е сутки лечения достоверно отличается в сторону повышения площади сосуда от такового у больных, раны которых лечили с помощью кожной пластики.

Результаты изучения гистоструктуры ран у больных с нейропатической и смешанной формами СДС свидетельствуют о том, что под воздействием обогащенной тромбоцитами плазмы в ранах на 10-е сутки лечения отмечено более быстрое созревание грануляционной ткани, чем при лечении с помощью дерматопластики. Данный факт подтверждается данными ангиометрии, свидетельствующей о более адекватном ангиогенезе в данной группе. Кроме того, в основной группе отмечены признаки активации синтеза коллагена, чего не наблюдается в эти сроки в ранах пациентов группы сравнения.

Ускорение созревания грануляционной ткани в основной группе при обеих формах СДС подтверждено признаками «созревания» коллагеновых волокон, с более качественным ангиогенезом и, соответственно, более активной реэпителизацией преимущественно в верхних слоях грануляционной ткани. Перечисленное создает условия для более качественной, чем у больных, леченных с помощью дерматопластики, реэпителизации раны. Многослойный плоский эпителий, покрывая большую часть раневого дефекта, демонстрирует тенденции к созреванию, притом что базальный

слой активно пролиферирующих клеток занимает большую часть ширины эпителиального пласта, а в поверхностных структурах пролиферативная активность резко снижается.

При морфологическом исследовании развития грануляционной ткани у больных СДС под воздействием дермального фактора и БТП установлена явная обратная связь между плотностью микрососудов и усредненной площадью сосуда. Взаимосвязь между этими параметрами существенно влияет на качество созревания грануляционной ткани и, соответственно, процессов репарации и реэпителизации раны. Следовательно, чем ниже плотность микрососудов, тем выше степень зрелости грануляционной ткани и, соответственно, больше усредненная площадь сосуда. Сравнив эти показатели в различные сроки заживления ран, мы выявили под воздействием БТП достоверно ($p < 0,05$) более низкий показатель плотности микрососудов, а также достоверно ($p < 0,05$) большую усредненную площадь сосуда. Таким образом, улучшенный ангиогенез в условиях применения БТП приводит к стимуляции репаративных процессов, более завершеному коллагенезу в плане как этапности, так и более зрелого качественного состава коллагеновых волокон в виде явного доминирования зрелого коллагена 1-го типа. Коллагеновые волокна, в свою очередь, являются опорным каркасом для регенерирующего эпителия.

Выводы

1. Под воздействием эпидермального фактора происходит стимуляция процессов репарации в ранах больных с различными формами синдрома диабетической стопы, которые заканчиваются формированием истонченного эпителия и келлоидных рубцов.

2. Применение богатой тромбоцитами плазмы в лечении ран у больных с нейропатической и смешанной формами синдрома диабетической стопы стимулирует процессы репарации путем качественного неоангиогенеза и завершеного коллагенотенеза, которые создают условия для формирования полноценного многослойного плоского эпителия.

Список литературы

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы / Г. Р. Галстян, А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2015. – № 2 (3). – С. 63–83.
2. Привольнев В. В. Обзор рекомендаций Американского общества по инфекционным заболеваниям по ведению пациентов с инфекциями диабетической стопы / В. В. Привольнев, Е. А. Гусева, Е. В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 14–22.
3. Игнатович И. Н. Обоснование оптимального метода лечения пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы на основании сравнения отдаленных результатов применения различных методов / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, Д. Д. Никулин // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 69–75.
4. Герасимов Г. Н. Результаты модифицированного способа аутодермопластики вяло гранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей / Г. Н. Герасимов // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 3 (68). – С. 135–138.
5. Милица Н. Н. Прогнозирование течения раневого процесса у больных с гнойно-некротическими осложнениями диабетической стопы / Н. Н. Милица, В. В. Солдусова // Український журнал хірургії. – 2009. – № 1. – С. 94–96.
6. Возможности комплексного хирургического лечения гнойно-некротических поражений нейроишемической формы синдрома диабетической стопы / В. А. Митиш, И. А. Ерошкин, Г. Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2009. – № 1. – С. 8–13.
7. Каштальян М. А. Застосування збагаченої тромбоцитами плазми в комплексному лікуванні вогнепальних поранень / М. А. Каштальян, Ф. Дауді, І. М. Самарський // Інтегративна антропологія. – 2017. – № 2 (30). – С. 53–54.
8. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биоконпозиционного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2011. – № 2. – С. 26–32.
9. Оптимізація лікування хворих з приводу хронічних ран / С. В. Малик, Я. В. Рибалка, О. С. Осіпов, А. В. Вербя // Клінічна хірургія. – 2017. – № 10 (906). – С. 49–50.
10. Параскевич В. Л. Применение обогащенной тромбоцитами и фибрином плазмы крови для закрытия послеоперационных ран / В. Л. Параскевич // Стоматологический журнал. – 2005. – № 6. – С. 53–55.
11. Суковатых Б. С. Влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, и препарата «Миелопид» на течение острой и хронической ишемии нижних конечностей (экспериментально-клиническое исследование) / Б. С. Суковатых, А. Ю. Орлова, Е. Б. Артюшкова // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 2. – С. 41–48.

References

1. Halstian H.R., Tokmakova A.Yu., Yehorova D.N., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S., Antsiferov M.B. et al. (2015). Klinicheskiye rekomendatsii po diahnostike i lecheniiu sindroma diabeticheskoi stopy [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome]. *Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchenka – Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal*, № 2 (3), pp. 63–83 [in Russian].
2. Privolnev V.V., Huseva Ye.A., Karakulina Ye.V. (2013). Obzor rekomendatsii Amerikanskoho obshchestva po infektsionnym zabolevaniyam po vedeniiu patsientov s infektsiyami diabeticheskoi stopy [Review of the American Society of Infectious Disease Recommendations for the Management of Patients

with Diabetic Foot Infections]. *Klinicheskaiia mikrobiolohiia i antimikrobnaiia khimioterapiia – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 15, № 1, pp. 14–22 [in Russian].

3. Ihnatovich I.N., Kondratenko H.H., Nikulin D.D. (2013). Obosnovaniie optimalnogo metoda lecheniia patsientov s neuroishemicheskoi formoi sindroma diabeticheskoi stopy na osnovanii sravneniia otdalennykh rezultatov primeneniia razlichnykh metodov [Substantiation of the optimal method of treating patients with the neuroischemic form of diabetic foot syndrome based on a comparison of the long-term results of using various methods]. *Novosti khirurgii – Surgery News*, vol. 21, № 2, pp. 69–75 [in Russian].

4. Herasimov H.N. (2015). Rezultaty modifitsirovannogo sposoba autodermoplastiki vialo hranuliruiushchikh ran i troficheskikh yazv niznykh konechnosti [The results of the modified method autodermoplastiki sluggishly granulating wounds and trophic ulcers of the lower extremities]. *Eksperimentalna i klinichna medytsyna – Experimental and Clinical Medicine*, № 3 (68), pp. 135–138 [in Russian].

5. Militsa N.N., Soldusova V.V. (2009). Prohnozirovaniie techeniia ranevoho protsessa u bolnykh s hnoino-nekroticheskimi oslozhneniiami diabeticheskoi stopy [Prediction of the course of the wound process in patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot]. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii – Ukrainian Journal of Surgery*, № 1, pp. 94–96 [in Russian].

6. Mitish V.A., Yeroshkin I.A., Halstian H.R., Doronina L.P., Paskhalova Yu.S., Yeroshenko A.V., Dedov I.I. (2009). Vozmozhnosti kompleksnogo khirurgicheskoho lecheniia hnoino-nekroticheskikh porazhenii neuroishemicheskoi formy sindroma diabeticheskoi stopy [Possibilities of complex surgical treatment of purulent-necrotic lesions of the neuroischemic form of diabetic foot syndrome]. *Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, № 1, pp. 8–13 [in Russian].

7. Kashtalian M.A., Dauadi F., Camarskyi I.M. (2017). Zastosuvannia zbahachenoї trombotsytamy plazmy v kompleksnomu likuvanni vohnepalnykh poranen [Application of plasma-enriched platelets in the complex treatment of gunshot wounds]. *Intehratyvna antropolohiia – Integrative Anthropology*, № 2 (30), pp. 53–54 [in Ukrainian].

8. Kesian H.A., Berchenko H.N., Urazhildeev R.Z., Mikelaishvili D.S., Shulashov B.N. (2011). Sochetannoie primeneniie obohashchennoi trombotsitami autoplazmy i biokompozitsionnogo materiala kollapan v kompleksnom lechenii bolnykh s dlitelno nesrastaiushchimisia perelomami i lozhnyimi sustavami dlinnykh kostei konechnosti [Combined use of platelet-rich autoplasm and biocomposite material kollapan in the complex treatment of patients with long-term non-fracture fractures and false joints of the long bones of the limbs]. *Vestnik travmatolohii i ortopedii im. N.N. Priorova – N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*, № 2, pp. 26–32 [in Russian].

9. Malyk S.V., Rybalka Ya.V., Osipov O.S., Verba A.V. (2017). Optymizatsiia likuvannia khvorykh z pryvodu khronichnykh ran [Optimization of treatment for patients with chronic wounds]. *Klinichna khirurgiia – Clinical Surgery*, № 10, pp. 49–50 [in Ukrainian].

10. Paraskevich V.L. (2005). Primeneniie obohashchennoi trombotsitami i fibrinom plazmy krovi dlia zakrytiia posleoperatsionnykh ran [The use of blood plasma enriched with platelets and fibrin to close postoperative wounds]. *Stomatolohicheskii zhurnal – Dental Journal*, № 6, pp. 53–55 [in Russian].

11. Sukovatykh B.S., Orlova A.Yu., Artiushkova Ye.B. (2012). Vliianiie plazmy, obohashchennoi trombotsitami, i preparata «Mielopid» na techeniie ostroi i khronicheskoi ishemii niznykh konechnosti (eksperimentalno-klinicheskoe issledovaniie) [The effect of platelet-rich plasma and Mielopid on the course of acute and chronic lower limb ischemia (experimental and clinical study)]. *Novosti khirurgii – Surgery News*, vol. 20, № 2, pp. 41–48 [in Russian].

О.В. Пасічник, Т.І. Тамм, О.В. Данилова, М.С. Попов

ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЇ РАН У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ ПІД ВПЛИВОМ БАГАТОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ І ШКІРНИХ КЛАПТІВ

Подано результати гістологічного дослідження ран при нейропатичній і змішаній формах синдрому діабетичної стопи у фазі репарації під впливом місцевого застосування багатої тромбоцитами плазми у 58 хворих і методу аутодермопластики у 52 пацієнтів. Установлено, що процеси репарації в ранах протікають однаково в пацієнтів як з нейропатичною, так і зі змішаною формою синдрому діабетичної стопи. Проте в тих хворих, у лікуванні яких використовували метод аутодермопластики, процеси репарації в ранах завершилися формуванням келоїдного рубця, а новостворений епітелій

був стоншений і з ознаками дистрофічних змін. У пацієнтів, у котрих лікування ран здійснювали за допомогою багатой тромбоцитами плазми, дозрівання грануляційної тканини відбувалось шляхом поліпшення процесів неоангіогенезу і більш досконалого колагеногенезу. Усе це в сукупності створює умови формування якісного багаточарового плоского епітелію для закриття поверхні рани.

Ключові слова: рана в фазі репарації, нейропатична і змішана форми синдрому діабетичної стопи, аутодермопластика, багата тромбоцитами плазма.

О. Pasichnyk, T. Tamm, O. Danilova, M. Popov

DYNAMICS OF WOUND MORPHOLOGY IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME UNDER THE INFLUENCE OF PLATELET-RICH PLASMA AND SKIN GRAFTS

The results of the histological study of wounds in neuropathic and mixed forms of diabetic foot syndrome in the repair phase under the influence of topical application of platelet-rich plasma in 58 patients and the autodermoplasty method in 52 patients are presented. It is established that the processes of repair in wounds occur equally in patients with both neuropathic and mixed forms of diabetic foot syndrome. However, in those patients whose treatment used the autodermoplasty method, the repair processes in wounds ended with the formation of a keloid scar, and the newly formed epithelium was thinned and showed signs of dystrophic changes. In patients whose wound treatment was performed using platelet-rich plasma, the maturation of granulation tissue occurred by the improvement of neoangiogenesis and more advanced collagenogenesis. All this together creates the conditions for the formation of quality stratified squamous epithelium for closing the wound surface.

Keywords: wound in the repair phase, neuropathic and mixed forms of diabetic foot syndrome, autodermoplasty, platelet-rich plasma.

Надійшла 07.06.18

Відомості про авторів

Пасічник Олександр Васильович – старший лаборант кафедри хірургії і проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, ХМАПО.

Тел.: +38(050)903-02-37.

E-mail: drpasechnyk@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-4199-0114.

Тамм Тамара Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії і проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, ХМАПО.

Тел.: +38(050)637-90-02.

E-mail: tamm_ti@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-6372-2092.

Данилова Ольга Вікторівна – лікар-хірург Харківського міського центру «Діабетична стопа».

Адреса: 61037, м. Харків, пр. Московський, 197, Харківський міський центр «Діабетична стопа» на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова» Харківської міської ради.

Тел.: +38(050)957-06-79.

E-mail: oldad765@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-0253-6058.

Попов Максим Сергійович – завідувач хірургічним відділенням № 3 КНП «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова» Харківської міської ради.

Адреса: 61037, м. Харків, пр. Московський, 197, КНП «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова».

Тел.: +38(095)802-29-35.

E-mail: Maxutake@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-7731-4281.

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

УДК 616.12-008-056.257-001-031.14-083.98

В.В. Кучерявченко

Харківський національний медичний університет

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ТРАВМАТИЧНІЙ ХВОРОБІ У ХВОРИХ З ПІДВИЩЕНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА

Проаналізовано динаміку ферментативного метаболізму при травматичній хворобі у хворих з підвищеним індексом маси тіла. Методом математичного моделювання визначено виражене відхилення інтегрального показника від такого в контролі як у ранньому періоді, так і у віддалені терміни в усіх обстежених пацієнтів. Підкреслено значну роль порушень ферментативного метаболізму в патогенезі травматичної хвороби у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла й політравмою.

Ключові слова: маркери рабдоміолізу, кардіоспецифічні маркери, травматична хвороба, системний багатофакторний аналіз, підвищений індекс маси тіла, політравма.

Актуальність

Через декілька хвилин після отримання політравми в організмі розвиваються загальні нейроендокринні реакції, а саме: стимуляція симпатoadреналової й гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, а також ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму, що направлені на підтримку загального об'єму циркулюючої крові і функцій серцево-судинної системи на рівні забезпечення адекватної перфузії тканин [1, 2]. Дезінтеграція цих реакцій призводить до загибелі організму [3, 4]. У свою чергу, тканини відповідають на ушкодження запальною реакцією з різноманітними біохімічними зсувами, що змінюють ферментативну активність тканин і середовищ, а також впливають на кисневе забезпечення тканин, зокрема міокарда [5, 6]. Саме тому дослідження кардіоспецифічних і міоспецифічних маркерів, а також ферментів є невід'ємною частиною у визначенні клініко-патогенетичних аспектів перебігу травматичної хвороби у хворих з підвищеним індексом маси тіла (ПІМТ) [7, 8].

Крім того, доведено, що за сучасними уявленнями синдром поліорганної недостатності визначається як недостатність (дисфункція) багатьох систем органів і є значущою проблемою в хірургічних хворих у критичних станах, насамперед при політравмі і ПІМТ [9, 10]. В останні роки вчені багатьох країн вивчають роль скелетних м'язів у розвитку цього синдрому, враховуючи те, що м'язи становлять близько 40 % загальної маси тіла, і надають виникненню рабдоміолізу статусу пускового фактора [11].

Метою нашої роботи був аналіз динаміки ферментативного метаболізму при травматичній хворобі у постраждалих з підвищеним індексом маси тіла.

Матеріал і методи

На підставі 1344 бланків аналізів у 224 хворих з ПІМТ і політравмою було розраховано 10 провідних показників функціонального стану ферментативної активності й маркерів ушкодження м'язів і міокарда. Дані показники характеризували цю функціональну систему

© В.В. Кучерявченко, 2018

в терміни від однієї доби до одного року з моменту отримання ушкоджень. За допомогою системного багатофакторного аналізу в результаті вивчення динаміки розрахованих показників було визначено інтегральні показники (табл. 1) і побудовано математичні моделі функціонального стану ферментативної

виток ускладнень протягом усіх періодів її перебігу, ми встановили, що поза залежністю від стартових цифр індексу Кетле резервні можливості й адаптаційна система гомеостазу є більш-менш продуктивними протягом першого місяця перебування хворих у стаціонарі.

Таблиця 1. Динаміка інтегральних показників функціонального стану ферментативної активності й маркерів ушкодження м'язів у цілому у хворих з ПІМТ і травматичною хворобою ($X_{vi} \pm \sigma_{ei}$)

Доба	Група I	Група II	Група III
1-ша	2,2783±0,0153	1,9343±0,0154	1,5243±0,0223
3-тя	1,9384±0,0146	1,8221±0,0138	1,5154±0,0182
7-ма	1,6224±0,0119	1,5236±0,0181	1,4842±0,0153
14-та	1,4145±0,0931	1,2872±0,0194	0,1318±0,0217
30-та	0,5226±0,0127	0,3339±0,0084	-0,0421±0,0092
360-та	0,0318±0,0133	-0,0015±0,0026	-0,1019±0,0074

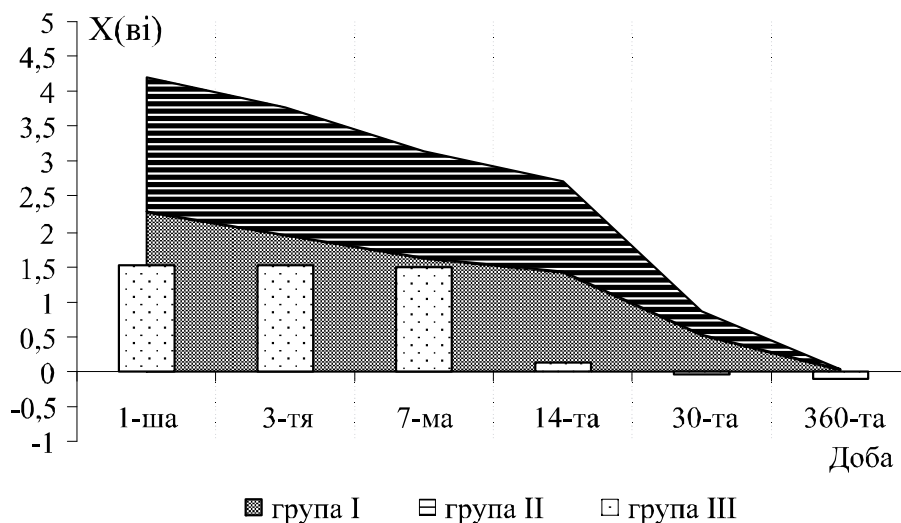
активності й маркерів ушкодження м'язів у цілому (рисунк). При порівняльному аналізі визначали як загальні закономірності, так і особливості, характерні для даних хворих залежно від ІМТ на момент отримання пацієнтами політравми. У зв'язку з цим пацієнтів було розподілено на три групи залежно від ІМТ: I – особи з ІМТ до 29,9 кг/м²; II – з ІМТ 30,0–39,9 кг/м²; III – з ІМТ ≥ 40 кг/м².

Результати та їх обговорення

При аналізі математичної моделі функціонального стану ферментативної активності й маркерів ушкодження м'язів у цілому (рисунк) при травматичній хворобі в пацієнтів з ПІМТ при політравмі, яка впливає на роз-

уже на 30-ту добу в пацієнтів групи III інтегральний показник мав негативні значення – $X_{vi} = -0,0421 \pm 0,0092$, що знайшло відображення й у статусі вагових коефіцієнтів. Через рік після отримання постраждалими з ПІМТ політравми X_{vi} перетнув нульову відмітку і в групі II та дорівнював відповідно $-0,0015 \pm 0,0026$ і $-0,1019 \pm 0,0074$ в групах з ІМТ 30,0–39,9 і ≥ 40,0 кг/м², що свідчило про вплив зайвої маси й усіх її супроводжуючих клініко-патогенетичних аспектів на перебіг пізнього періоду травматичної хвороби й періоду її віддалених наслідків.

Крім того, слід відмітити, що значущість вагових коефіцієнтів при розгляді комплекс-



Математична модель функціонального стану ферментативної активності й маркерів ушкодження м'язів у цілому при травматичній хворобі у хворих з ПІМТ

ної математичної моделі ферментативного метаболізму в цілому співпадала з такою всіх досліджуваних показників, а більш за все зі значущістю параметрів, що характеризували ушкодження скелетних м'язів і можливе виникнення рабдоміолізу (табл. 2). Так, у хворих з ПІМТ і політравмою групи I (ІМТ $\leq 29,9$ кг/м²) показники ферментативного метаболізму за значущістю розташувалися таким чином: ЛДГ, ЛДГ-1, МВ-КФК (табл. 2). Слід відмітити, що найбільший вплив на цю систему в цілому в даних пацієнтів на 1-шу добу чинили ЛДГ (116) і ЛДГ-1 (49,34), на 3-тю добу – ЛДГ (129,44), ЛДГ-1 (83,16) та МВ-КФК (81,49), на 7-му добу – ЛДГ (60,43), на 14-ту добу – ЛДГ (48,37), у подальшому під час контролю у 30-й і 360-й дні спостереження жодних вагомих впливів зазначених у табл. 2 показників у пацієнтів групи I не визначено.

У групі II на 1-шу добу вплив на клінічний перебіг травматичної хвороби справляли показники ЛДГ (171,29), тропоніну Т (100,49), на 3-тю добу – ЛДГ (184,43), КФК (196,13), МВ-КФК (88,17), тропоніну Т (88,43) та АСТ (100,27), на 7-му – КФК (70,06), ЛДГ-1 (70,43) та АСТ (88,34). На 14-й і 30-й дні спостереження не виявлено значущих цифр вагових коефіцієнтів, і тільки на 360-ту добу під час амбулаторного візиту був зафіксований підйом їх у тропоніну Т (200,26).

У групі III максимальний вплив на ферментативний метаболізм протягом усього періоду дослідження здійснювали такі показники: ЛДГ – протягом усього раннього періоду травматичної хвороби (185,01; 162,24; 133,26; 224,43); МГ – на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 30-ту та 360-ту доби (147,68; 117,22; 89,41; 90,26; 114,29 та 77,13 відповідно); КФК –

Таблиця 2. Коефіцієнти впливу показників ферментативного метаболізму у хворих на травматичну хворобу з ПІМТ (зведені дані)

Показник	Термін обстеження, доба					
	1-ша	3-тя	7-ма	14-та	30-та	360-та
<i>Група I, ІМТ $\geq 29,9$ кг/м²</i>						
ЛДГ	116,01	129,44	60,43	48,37	26,09	40,61
МГ	16,24	11,43	29,63	36,08	25,01	10,04
КФК	5,26	11,39	10,41	43,15	24,08	14,57
Креатинін	33,21	56,22	10,46	20,78	35,24	10,27
АЛТ	26,02	33,75	36,68	12,41	16,49	33,29
ЛДГ-1	49,34	83,16	29,51	10,26	35,08	30,17
МВ-КФК	10,29	81,49	15,37	21,29	44,12	32,81
Тропонін Т	26,03	22,49	18,23	34,71	56,08	54,17
Тропонін I	8,43	10,26	7,29	9,13	8,02	7,01
АСТ	20,09	14,31	22,17	15,46	19,43	10,27
<i>Група II, ІМТ – 30,0–39,9 кг/м²</i>						
ЛДГ	171,29	184,43	51,08	31,19	46,03	33,69
МГ	19,08	27,41	10,24	31,24	32,67	12,41
КФК	48,74	196,13	70,06	12,29	16,21	24,09
Креатинін	18,46	27,43	18,83	21,25	30,95	8,43
АЛТ	32,71	51,16	49,21	18,03	20,71	34,16
ЛДГ-1	52,01	45,11	70,43	32,54	16,03	41,29
МВ-КФК	54,08	88,17	23,12	21,07	17,06	44,67
Тропонін Т	100,49	88,43	45,08	39,22	44,16	200,26
Тропонін I	12,27	11,08	10,72	9,74	19,31	8,26
АСТ	48,43	100,27	88,34	12,78	26,03	16,41
<i>Група III, ІМТ $\geq 40,0$ кг/м²</i>						
ЛДГ	185,01	162,24	133,26	224,43	56,41	25,03
МГ	147,68	117,22	89,41	90,26	114,29	77,13
КФК	201,43	224,09	164,27	31,19	15,43	10,22
Креатинін	29,04	274,12	256,21	175,29	70,61	184,26
АЛТ	40,26	49,24	51,43	89,41	126,49	100,29
ЛДГ-1	186,43	169,26	221,16	121,93	49,64	28,15
МВ-КФК	49,43	96,43	31,46	18,49	45,02	181,29
Тропонін Т	126,15	244,03	178,11	94,21	49,02	256,41
Тропонін I	13,01	9,43	18,77	24,26	27,63	10,44
АСТ	61,43	184,26	222,07	113,41	44,81	21,04

протягом першого тижня лікування – на 1-шу, 3-тю та 7-му доби (201,43; 224,09 та 164,27); креатиніну – з 3-го дня перебування в стаціонарі (274,12) і під час усіх інших точок контролю – на 7-му, 14-ту, 30-ту та 360-ту доби (256,21; 175,29; 70,61 та 184,26 відповідно); АЛТ – на 14-, 30- і 360-ту доби (89,41; 126,49 та 100,29); ЛДГ-1 – протягом усіх точок контролю в ранньому періоді травматичної хвороби (186,43; 169,26; 221,16 та 121,93); тропонін Т – на 1-, 3-, 7-, 14- і 360-й дні спостереження (126,15; 244,03; 178,11; 94,21 та 256,41), а також АЛТ – на 3-тю, 7-му та 14-ту доби перебування в стаціонарі (184,26; 222,07 та 113,41). Усе це вказує на погіршення стану хворих групи III, поглиблення в них розладів ферментативного метаболізму в усі періоди травматичної хвороби.

Список літератури

1. Теплова Н. Н. Рабдомиолиз в клинической практике / Н. Н. Теплова // Вятский медицинский вестник. – 2016. – № 4 (52). – С. 37–45.
2. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice / L. O. Chaves, M. Leon, S. Einav, J. Varon // *Critical Care*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 135–137.
3. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis / R. Baeza-Trinidad, A. Brea-Hernando, S. Morera Rodriguez [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2015. – Vol. 45 (11). – P. 1173–1178.
4. Characteritics and thirty day out comes of emergency department patients with elevated creatinekinase / B. E. Grunau, R. Pourvali, M. O. Wiens [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 21 (6). – P. 631–636.
5. Шраменко Е. К. Профилактика и лечение острого повреждения почек, вызванного рабдомиолизом различного генеза / Е. К. Шраменко, В. И. Черный, Б. Б. Прокопенко // *Медицина неотложных состояний*. – 2016. – № 3 (58). – С. 36–41.
6. Рабдомиолиз при минно-взрывной травме: современные принципы и собственный опыт интенсивной терапии / Ю. Ю. Кобеляцкий, А. В. Царев, И. А. Йовенко [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. – 2017. – № 2 (81). – С. 11–18.
7. Матвеева С. А. Лактатдегидрогеназа и глюкоза крови: особенности взаимосвязей у мужчин с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / С. А. Матвеева, И. В. Матвеева // *EURASIAN HEART JOURNAL*. – 2016. – № 2. – С. 102–103.
8. Чернявська І. В. Профіль чинників ризику серцево-судинних захворювань при ішемічній хворобі серця в осіб із нормальним і порушеним вуглеводним обміном / І. В. Чернявська // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2015. – № 8 (72). – С. 83–87.
9. Парахонский А. П. Патогенез клинических проявлений синдрома эндогенной интоксикации / А. П. Парахонский // *Заметки учёного*. – 2015. – Т. 1, № 1–1. – С. 188–195.
10. Loss of mitochondrial pyruvate carrier 2 in the liver leads to defects in gluconeogenesis and compensation via pyruvate alanine cycling / K. S. McCommis, Z. Chen, X. Fu [et al.] // *Cell. Metab.* – 2015. – Vol. 22. – P. 682–694.

References

1. Teplova N.N. (2016). Rabdomioliz v klinicheskoi praktike [Rhabdomyolysis in clinical practice]. *Vyatskii meditsinskiy vestnik – Medical Newsletter of Vyatka*, № 4 (52), pp. 37–45 [in Russian].
2. Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. (2016). Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care*, vol. 20, № 1, pp. 135–137.

3. Baeza-Trinidad R., Brea-Hernando A., Morera Rodriguez S., Brito-Diaz Y., Sanchez-Hernandez S., El Bikri L. et al. (2015). Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern. Med. J.*, vol. 45 (11), pp. 1173–1178.
4. Grunau B.E., Pourvali R., Wiens M.O., Levin A., Li J., Grafstein E. et al. (2014). Characteristics and thirty day out comes of emergency department patients with elevated creatinekinase. *Acad. Emerg. Med.*, vol. 21 (6), pp. 631–636.
5. Shramenko Ye.K., Chernii V.I., Prokopenko B.B. (2016). Profilaktika i lecheniie ostroho povrezhdeniia pochek, vyzvannoho rabdomiolizom razlichnogo heneza [Prevention and treatment of acute kidney damage caused by rhabdomyolysis of various origins]. *Meditsina neotlozhnykh sostoianii – Emergency Medicine*, № 3 (58), pp. 36–41 [in Russian].
6. Kobeliatskii Yu.Yu., Tsarev A.V., Yovenko I.A., Dubina V.N., Yakovenko D.P., Selezneva U.V., Khalimonchik V.V. (2017). Rabdomioliz pri minno-vzryvnoi travme: sovremennyye printsipy i sobstvennyi opyt intensivnoi terapii [Rhabdomyolysis in a mine explosion trauma: modern principles and own experience of intensive care]. *Meditsina neotlozhnykh sostoianii – Emergency Medicine*, № 2 (81), pp. 11–18 [in Russian].
7. Matveieva S.A., Matveieva I.V. (2016). Laktatdehidrogenaza i hlyukoza krovi: osobennosti vzaimosviazei u muzhchin s ishemicheskoi boleznju serdtsa i saharnym diabetom 2 tipa [Lactate dehydrogenase and blood glucose: features of interrelations in men with coronary heart disease and type 2 diabetes]. *EURASIAN HEART JOURNAL*, № 2, pp. 102–103 [in Russian].
8. Cherniavska I.V. (2015). Profil chynnykiv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan pry ishemichnii khvorobi sertsia v osib iz normalnym i porushenym vuhlevodnym obminom [A profile of risk factors for cardiovascular disease in coronary heart disease in people with normal and impaired carbohydrate metabolism]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Endocrinology Journal*, № 8 (72), pp. 83–87 [in Ukrainian].
9. Parakhonskii A.P. (2015). Patohenez klinicheskikh proiavlenii sindroma endohennoi intoksikatsii [Pathogenesis of clinical manifestations of endogenous intoxication syndrome]. *Zametki uchenoho – Notes of the Scientist*, vol. 1, № 1–1, pp. 188–195 [in Russian].
10. McCommis K.S., Chen Z., Fu X., McDonald W.G., Colca J.R., Kletzien R.F. et al. (2015). Loss of mitochondrial pyruvate carrier 2 in the liver leads to defects in gluconeogenesis and compensation via pyruvate alanine cycling. *Cell. Metab.*, vol. 22, pp. 682–694.

V.V. Кучерявченко

АНАЛИЗ ФЕРМЕНТАТИВНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

Проанализирована динамика ферментативного метаболизма при травматической болезни у больных с повышенным индексом массы тела. Методом математического моделирования определено выраженное отклонение интегрального показателя от такового в контроле как в раннем периоде, так и в отдаленные сроки у всех обследованных пациентов. Почеркнута значительная роль нарушений ферментативного метаболизма в патогенезе травматической болезни у пациентов с повышенным индексом массы тела и политравмой.

Ключевые слова: маркеры рабдомиолиза, кардиоспецифические маркеры, травматическая болезнь, системный многофакторный анализ, повышенный индекс массы тела, политравма.

V.V. Kucheryavchenko

ANALYSIS OF ENZYMATIC METABOLISM IN TRAUMATIC DISEASE IN PATIENTS WITH AN INCREASED BODY MASS INDEX

The dynamics of enzymatic metabolism in traumatic disease was analyzed in patients with an increased body mass index. By the method of mathematical modeling the pronounced deviation of the integral index compared to data in the control was determined both in the early period and in the long-term in all

examined patients. The significant role of enzymatic metabolism disorders in the pathogenesis of traumatic disease in patients with an increased body mass index and polytrauma was emphasized.

Keywords: *rhabdomyolysis markers, cardiospecific markers, traumatic disease, systemic multivariate analysis, increased body mass index, polytrauma.*

Надійшла 30.05.18

Відомості про автора

Кучерявченко Валерій Вікторович – кандидат медичних наук, асистент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(063)854-19-62.

E-mail: sharlaik@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-9360-8258.

УРОЛОГІЯ

УДК 616.71-008.82:577.118:616.61-78

Т.Л. Валковская

*Харьковский национальный медицинский университет
Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии
им. В.И. Шановала, г. Харьков*

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИНАКАЛЬЦЕТА В КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Оценивали эффективность применения препарата «Цинакальцета гидрохлорид» для лечения вторичного гиперпаратиреоза, а также его влияние на состояние фосфорно-кальциевого гомеостаза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа. Выявлено, что распространённость вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на заместительной почечной терапии методом гемодиализа составила 66 %. Применение цинакальцета на протяжении 6 мес позволило достичь достоверного снижения сывороточного уровня паратиреоидного гормона у большинства больных, в том числе и с выраженным гиперпаратиреозом, а также способствовало нормализации фосфорно-кальциевого обмена. Эффект от влияния терапии цинакальцетом на секрецию паратиреоидного гормона зависел от назначаемой дозы и степени выраженности гиперпаратиреоза. Наиболее эффективным было лечение больных с умеренно выраженным гиперпаратиреозом.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, гемодиализ, минерально-костная болезнь, цинакальцета гидрохлорид.*

Введение

В настоящее время, несмотря на достижения современной медицины, распространённость болезней почек остаётся достаточно высокой. Неуклонно растёт количество больных с терминальной почечной недостаточностью. Несколько десятилетий назад считали, что достаточно сохранить жизнь больному. Сегодня мы все осознаём, что наши усилия могут оказаться ничего не стоящими, если жизнь больного не будет полноценной и значимой.

Минерально-костная болезнь (МКБ), сопутствующая хронической болезни почек, – это многофакторное прогрессирующее заболевание, наиболее распространённым и тяжёлым

вариантом течения которого является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). Последний играет важную роль в течении хронической болезни почек (ХБП), влияя как на качество, так и на продолжительность жизни пациентов. Это связано с тем, что в лечении таких осложнений, как артериальная гипертензия и анемия, достигнуты существенные результаты, в то время как минерально-костные нарушения тяжело поддаются коррекции [1]. За последнее десятилетие существенно изменилось понимание патофизиологических механизмов минерально-костных нарушений при ХБП. Патогенетическая цепь включает в себя множество звеньев. Изначально в результате снижения экскреции почками фосфата развива-

© Т.Л. Валковская, 2018

ется гиперфосфатемия. Повышение уровня фосфатов в плазме в совокупности со снижением синтеза активной формы витамина D (кальцитриола) в проксимальных канальцах нефрона приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и, как следствие, к гипокальциемии, а это, в свою очередь, – к гиперпродукции паратгормона (ПТГ) паращитовидными железами. Такие последствия могут быть вызваны и снижением стимуляции специфических витамин-D-зависимых рецепторов на мембранах паратиреоцитов. Таким образом, развивается ВГПТ, являющийся основным этиологическим и патогенетическим фактором в возникновении и течении минерально-костных нарушений при ХБП. Гиперпродукция ПТГ, опосредованно повышая активность остеокластов, усиливает резорбцию костной ткани, а также повышает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах нефрона. Вследствие этого развиваются остеодистрофия и гиперкальциемия. Кроме того, сниженный синтез кальцитриола приводит к нарушению образования аморфного фосфата кальция и гидроксиапатитов в органическом матриксе костной ткани. Гиперфосфатемия и гиперкальциемия, а также вызванные ими остеодистрофия и остеомалация, кардиоваскулярные поражения составляют основной синдромокомплекс при ХБП–МКБ [2].

Такая комбинация патологических процессов чревата серьёзными последствиями для пациента при отсутствии адекватной терапии. В связи с этим врачу необходимо чётко разбираться в механизмах действия, возможностях и противопоказаниях к использованию различных препаратов.

Традиционная терапия ВГПТ вытекает из его патогенеза и включает в себя: неотложные мероприятия, такие как коррекция или предотвращение гиперфосфатемии, контроль уровня ПТГ в пределах целевых значений, нормализация уровня сывороточного кальция, и долгосрочные мероприятия, такие как поддержание нормального костного метаболизма, сокращение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Поддержание целевой сывороточной концентрации фосфора является обязательным условием в программе по профилактике развития и предупреждению прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза [3].

Несколько лет назад в арсенале клиницистов появился новый препарат с антигиперпаратиреоидным механизмом действия – «Цинакальцет». Сегодня он является актуальным кальцимитетиком, оказывающим универсальное воздействие на околощитовидные железы. Цинакальцет вызывает аллостерическую модуляцию кальцийчувствительных рецепторов, расположенных на поверхности главных клеток, и тем самым снижает порог реакции этих рецепторов на внеклеточный кальций. Это обеспечивает регуляцию и точный контроль над секрецией ПТГ, что приводит к подавлению и обратному развитию гиперплазии околощитовидных желёз [4]. Результаты первых исследований убедительно продемонстрировали способность цинакальцета не только снижать и длительно удерживать в целевом диапазоне уровень ПТГ в крови и параллельно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена, но и улучшать прочность костной ткани и предупреждать развитие сосудистого и сердечного кальциноза [5].

Цель исследования – оценить эффективность применения препарата «Цинакальцет гидрохлорид» для лечения больных вторичным гиперпаратиреозом, а также его влияние на состояние фосфорно-кальциевого гомеостаза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа.

Материал и методы

Исследование проводили в отделении хронического гемодиализа Областного медицинского клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала (г. Харьков). Обследован 51 пациент с ХБП 5-й Д стадии. В подавляющем большинстве случаев (у 60,3 % больных) терминальная почечная недостаточность была исходом хронического гломерулонефрита, в 2,4 % – хронического пиелонефрита, в 12,8 % – диабетической нефропатии, в 20,5 % – поликистоза почек, в 1,3 % – гипертонического нефроангиосклероза. Возраст больных колебался от 19 до 73 лет и составлял в среднем $(46,0 \pm 2,7)$ года. Средняя продолжительность гемодиализа на начало исследования составила 21 месяц. Гемодиализ проводили по стандартной программе 12–15 ч/нед, скорость кровотока – 250–300 мл/мин. Диализная программа была индивидуальной с учётом «сухой массы», прибавки массы тела

в междиализный период и других параметров. Содержание кальция в диализирующем растворе составляло 1,5 ммоль/л.

В ходе обследования использовали общеклинические методы, включающие в себя: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровней кальция (Ca), фосфора (P) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови, рассчитывали фосфорно-кальциевое произведение ($P \times Ca$), показатели адекватности диализа (Kt/v , клиренс креатинина). Методом иммуноферментного анализа в условиях лаборатории ОМКЦУН им. В.И. Шаповала определяли уровень ПТГ в сыворотке крови. Взятие крови осуществляли перед началом сеанса гемодиализа.

Для коррекции ВГПТ использовали цинакальцета гидрохлорид. Лечебный период состоял из двух фаз. Дозу препарата подбирали индивидуально в зависимости от концентрации ПТГ, кальция и фосфора в сыворотке крови, показателя произведения $P \times Ca$. В первую фазу в течение 3 мес титровали дозу цинакальцета начиная с 30 мг/сут. В дальнейшем дозу постепенно увеличивали, если уровень ПТГ оставался выше 300 пг/мл. Максимальная доза цинакальцета составила 60 пг/мл. При достижении целевого уровня ПТГ (150–300 пг/мл) либо проводили редукцию дозы, либо отменяли препарат. Минимальную дозу

цинакальцета (30 мг/сут) принимали 34 больных, максимальную (60 мг/сут) – 6. Большинство больных в связи с гипокальциемией получали терапию синтетическими аналогами D-гормона (альфакальцидол 0,5–1,0 мкг/сут) и кальцийсодержащими фосфат-биндерами (ацетат кальция 3 г/сут). Период наблюдения составил 6 мес.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью прикладных программ Statistica (версия 7). Использовали критерий Манна–Уитни (для независимых величин), парный критерий Стьюдента (две зависимые величины) и метод ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты

В результате обследования ВГПТ различной степени выраженности был диагностирован у 34 пациентов (66 %). Эти больные были распределены на группы в зависимости от степени выраженности ВГПТ: I – 10 пациентов с уровнем ПТГ ≥ 800 пг/мл; II – 18 больных с содержанием ПТГ от 450 до 800 пг/мл; III – 6 человек с уровнем ПТГ 300–450 пг/мл. Таким образом, лёгкий ВГПТ (ПТГ – от 300 до 450 пг/мл) составил 17,6 %, средней степени тяжести (ПТГ – от 450 до 800 пг/мл) – 52,9 %, тяжёлый (ПТГ ≥ 800 пг/мл) – 29,4 % (таблица).

Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена на фоне терапии цинакальцетом

Показатель	Срок исследования	Группа		
		I (n=10)	II (n=18)	III (n=6)
ПТГ, пг/мл	До лечения	1201,4±20,1*	724,1±12,2	421,4±11,4
	Через 3 мес	973,2±18,7*	528,3±13,7	380,6±16,1
	Через 6 мес	639,7±24,1#	485,2±11,7#	301,1±18,2
P, ммоль/л	До лечения	1,92±0,26	1,70±0,18	1,39±0,21
	Через 3 мес	1,78±0,29	1,52±0,16	1,34±0,21
	Через 6 мес	1,60±0,29**	1,37±0,15#	1,33±0,19
Ca _{иониз.} , ммоль/л	До лечения	0,85±0,12	0,87±0,15	0,90±0,08
	Через 3 мес	0,97±0,21	1,03±0,09	0,97±0,06
	Через 6 мес	1,07±0,09	1,10±0,11#	1,10±0,08
P × Ca	До лечения	7,16±1,16	5,97±0,78	4,30±0,99
	Через 3 мес	5,85±1,23	4,97±0,64	4,00±0,78
	Через 6 мес	4,11±1,01#	4,20±0,89#	3,75±1,02
ЩФ, Ед./л	До лечения	783,5±93,4*	489,6±24,9	205,4±24,3
	Через 3 мес	627,0±51,7	392,1±19,4	168,3±11,7
	Через 6 мес	408,3±54,7#	170,3±18,4#	112,8±15,4#

Примечание. P<0,05; статистически достоверная разница по отношению к показателю: * в других группах; # до начала лечения.

Как следует из данных *таблицы*, большинство больных имели ВГПТ средней степени тяжести. Через 3 мес от начала лечения цинакальцетом регистрировалась удовлетворительная динамика содержания в крови ПТГ и фосфора. Гипокальциемия развилась у 3 (8,8 %) больных с ВГПТ. В последующие месяцы сывороточная концентрация кальция нормализовалась. После 6 мес терапии у 8 (23,5 %) пациентов группы I уровень ПТГ стал ниже 800 пг/мл, у 2 (5,9 %) больных был на уровне 800–1000 пг/мл. У всех 10 (29,4 %) пациентов группы I $P \times Ca$ стал ниже 4,4. Достоверно снизился уровень ЩФ в сыворотке крови.

У 12 (35,3 %) пациентов группы II, которые имели ВГПТ средней степени тяжести, уровень ПТГ снизился до 300–500 пг/мл, $P \times Ca$ – ниже 4,4. У остальных 6 (17,6 %) пациентов показатели фосфорно-кальциевого обмена остались неизменными.

У 6 (17,6 %) пациентов группы III после лечения уровень ПТГ в сыворотке крови соответствовал целевым значениям.

Титрование дозы цинакальцета с использованием мониторинга плазменной концентрации ПТГ позволило поддерживать последнюю в пределах целевых значений у 26 (76,4 %) пациентов.

Обсуждение

Проблема лечения ВГПТ у больных с терминальной ХПН остаётся актуальной из-за высокой его частоты и связанных с ним осложнений. По результатам нашего исследования, распространённость ВГПТ составила 66 %, что согласуется с данными [6] и результатами, полученными в исследовании DOPPS [7]. Паратиреоидный гормон, являясь уремическим токсином, оказывает воздействие на функционирование многих органов и систем больного. Известно о развитии фиброзного остеоита, метастатической кальцификации мягких тканей, стенок сосудов и миокарда. В настоящее время используются различные группы препаратов, направленных на коррекцию гипокальциемии, гиперфосфатемии и снижение уровня ПТГ в сыворотке крови, что в конечном итоге должно предотвратить или замедлить развитие фатальных осложнений.

Накоплен богатый клинический опыт, и проведено значительное количество исследований, результаты которых доказывают эф-

фективность цинакальцета в отношении снижения уровней ПТГ, кальция и фосфора в сыворотке крови. В этих исследованиях [8, 9] цинакальцет назначали как в виде монотерапии, так и в сочетании с витамином D. Снижение уровней ПТГ и кальция в сыворотке крови, а также $Ca \times P$ произведения отмечалось уже через 2 нед от начала терапии. Оно не зависело от исходного уровня интактного ПТГ, диализной модальности, длительности гемодиализа и назначения витамина D. У 60 % больных было достигнуто снижение исходного уровня ПТГ на 30 % и более.

В нашем исследовании компенсации ВГПТ удалось достигнуть у 76,4 % пациентов. Наиболее эффективной была терапия у пациентов с лёгким (ПТГ – 300–450 пг/мл) и умеренно выраженным (ПТГ – 450–800 пг/мл) ВГПТ. При тяжёлом ВГПТ (ПТГ \geq 800 пг/мл) эффект был частичным. Однако, несмотря на тяжесть ВГПТ у обследуемых пациентов (ПТГ – 1280 пг/мл; $Ca \times P$ – 5,72) и короткий срок наблюдения (6 мес) по сравнению с длительностью наблюдения 12 мес в обсервационных исследованиях ECHO [10] (ПТГ – 721 пг/мл, $Ca \times P$ – 56,64 мг/дл) и RENISET [11] (ПТГ – 941 пг/мл, $Ca \times P$ – 4,32 ммоль/л), эффективность цинакальцета в нашем исследовании была сопоставима с результатами этих исследований. Так, у пациентов группы III на фоне терапии цинакальцетом отмечалось снижение уровня ПТГ в сыворотке крови на 66 % ($p \leq 0,01$), кальция – на 12,4 % ($p \leq 0,01$) и $Ca \times P$ произведения – на 29,7 % ($p \leq 0,01$).

Таким образом, результаты исследования показали, что применение цинакальцета расширяет возможности для успешного лечения больных ВГПТ. Препарат обеспечивает хороший и длительный контроль целевых уровней в крови ПТГ и фосфора, назначение же синтетических аналогов активной формы витамина D и ацетата кальция практически исключает развитие гипокальциемии.

Выводы

1. Распространённость вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на заместительной почечной терапии методом гемодиализа составила 66 %.

2. Применение цинакальцета на протяжении 6 мес позволило достичь вероятного снижения уровня паратиреоидного гормона у

большинства больных, в том числе и с выраженным гиперпаратиреозом, а также способствовало нормализации фосфорно-кальциевого обмена.

3. Эффект терапии цинакальцетом на секрецию паратиреоидного гормона зависит от назначаемой дозы и степени выраженности вторичного гиперпаратиреоза.

4. Наиболее эффективным было лечение больных умеренным вторичным гиперпаратиреозом.

5. Применение цинакальцета в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных на заместительной почечной терапии патогенетически оправдано и способствует улучшению медико-социальной реабилитации.

Список литературы

1. Ветчинникова О. Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек / О. Н. Ветчинникова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2013. – № 2. – С. 26–39.
2. Miller P. D. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management / P. D. Miller // Am. J. Kidney Dis. – 2014. – Vol. 64. – P. 290–304.
3. Kenneth R. Phelps. Tradeoff-in-the-nephron: a theory to explain the primacy of phosphate in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism / Kenneth R. Phelps // Nutrients. – 2017. – Vol. 9 (5). – Pii 427.
4. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism / P. Messa, F. Macario, M. Yaqoob [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3 (1). – P. 36–45.
5. Clinical outcomes in secondary hyperparathyroidism and the potential role of calcimimetics / J. Cunningham, J. Floege, G. London [et al.] // NDT Plus. 2008. – Vol. 1, suppl. 1. – i29–i35.
6. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data / E. Hedgeman, L. Lipworth, K. Lowe [et al.] // Int. J. Nephrol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 184321.
7. Blayney M. J. Trends and consequences of mineral bone disorder in haemodialysis patients: lessons from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / M. J. Blayney, F. Tentori // J. Ren. Care. – 2009. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 7–13.
8. Cinacalcet use and the risk of cardiovascular events, fractures and mortality in chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism / M. Evans, S. Methven, A. Gasparini [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 2103.
9. Management of secondary hyperparathyroidism: practice patterns and outcomes of cinacalcet treatment with or without active vitamin D in Austria and Switzerland – the observational TRANSIT Study / W. Pronai, A. R. Rosenkranz, A. Bock [et al.] // Wien Klin. Wochenschr. – 2017. – Vol. 129 (9–10). – P. 317–328.
10. Cinacalcet and achievement of the NKF/KKDOQITM recommended target values for bone and mineral metabolism in realworld clinical practice – the ECHO observational study / P. Urena, S. H. Jacobson, E. Zitt [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 2852–2859.
11. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice / J. Bover, R. Perez, M. Molina [et al.] // Nephron. Clin. Pract. – 2011. – Vol. 118. – P. 109–121.

References

1. Vetchinnikova O.N. (2013). Hiperparatireoz pri khronicheskoi bolezni pochek [Hyperparathyroidism in chronic kidney disease]. *Effektivnaia farmakoterapiia. Urologiia i nefrologiia – Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology*, № 2, pp. 26–39 [in Russian].
2. Miller P.D. (2014). Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 64, pp. 290–304.

3. Kenneth R. Phelps. (2017). Tradeoff-in-the-nephron: a theory to explain the primacy of phosphate in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nutrients*, vol. 9 (5), pp. 427.
4. Messa P., Macario F., Yaqoob M., Bouman K., Braun J., von Albertini B. et al. (2008). The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3 (1), pp. 36–45.
5. Cunningham J., Floege J., London G., Rodriguez M., Shanahan C.M. (2008). Clinical outcomes in secondary hyperparathyroidism and the potential role of calcimimetics. *NDT Plus.*, vol. 1, suppl. 1, i29–i35.
6. Hedgeman E., Lipworth L., Lowe K., Saran R., Do T., Fryzek J. (2015). International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int. J. Nephrol.*, vol. 2015, p. 184321.
7. Blayney M.J., Tentori F. (2009). Trends and consequences of mineral bone disorder in haemodialysis patients: lessons from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J. Ren. Care*, vol. 35, suppl. 1, pp. 7–13.
8. Evans M., Methven S., Gasparini A., Barany P., Birnie K. MacNeill S. et al. (2018). Cinacalcet use and the risk of cardiovascular events, fractures and mortality in chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci. Rep.*, vol. 8 (1), pp. 2103.
9. Pronai W., Rosenkranz A.R., Bock A., Klausner-Braun R., Jager C., Pendl G. et al. (2017). Management of secondary hyperparathyroidism: practice patterns and outcomes of cinacalcet treatment with or without active vitamin D in Austria and Switzerland – the observational TRANSIT Study. *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 129 (9–10), pp. 317–328.
10. Urena P., Jacobson S.H., Zitt E., Vervloet M., Malberti F., Ashman N. et al. (2009). Cinacalcet and achievement of the NKF/KKDOQIM recommended target values for bone and mineral metabolism in realworld clinical practice – the ECHO observational study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 24, pp. 2852–2859.
11. Bover J., Perez R., Molina M., Benavides B., Ariza F., Miguel J.L. et al. (2011). Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron. Clin. Pract.*, vol. 118, pp. 109–121.

Т.Л. Валковська

ЗАСТОСУВАННЯ ЦИНАКАЛЬЦЕТУ В КОРЕКЦІЇ ВТОРИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ В ПАЦІЄНТІВ НА ЗАМІСНІЙ НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ

Оцінювали ефективність застосування препарату «Цинакальцету гідрохлорид» для лікування вторинного гіперпаратиреозу, а також його вплив на стан фосфорно-кальцієвого гомеостазу в пацієнтів, що отримують замісну ниркову терапію методом гемодіалізу. Виявлено, що поширеність вторинного гіперпаратиреозу в пацієнтів на замісній нирковій терапії методом гемодіалізу становила 66 %. Застосування цинакальцету протягом 6 міс дозволило досягти достовірного зниження сироваткового рівня паратиреоїдного гормону в більшості хворих, у тому числі і з вираженим гіперпаратиреозом, а також сприяло нормалізації фосфорно-кальцієвого обміну. Ефект від впливу терапії цинакальцетом на секрецію паратиреоїдного гормону залежав від призначеної дози і ступеня вираженості гіперпаратиреозу. Найбільш ефективним було лікування хворих з помірно вираженим гіперпаратиреозом.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, замісна ниркова терапія, гемодіаліз, мінерально-кісткова хвороба, цинакальцету гідрохлорид.*

T.L. Valkovskaya

CINACALCET USE IN THE CORRECTION OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

The effectiveness of the drug Cinacalcet Hydrochloride for the treatment of secondary hyperparathyroidism, and its effect on the state of phosphorus-calcium homeostasis was evaluated in patients receiving renal replacement therapy by hemodialysis. It was revealed that the prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients on renal replacement therapy by hemodialysis was 66 %. The use of Cinacalcet for 6 months allowed to achieve a significant reduction in the serum level of parathyroid

hormone in most patients, including those with severe hyperparathyroidism, and also contributed to the normalization of phosphorus-calcium metabolism. The effect of therapy with Cinacalcet on the secretion of parathyroid hormone depended on the prescribed dose and severity of hyperparathyroidism. The most effective was the treatment of patients with moderate hyperparathyroidism.

Keywords: *chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis, mineral bone disease, Cinacalcet Hydrochloride.*

Надійшла 18.05.18

Відомості про автора

Валковська Тетяна Леонідівна – аспірант, асистент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(099)015-85-88.

E-mail: t.valkovskaya@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-7067-6856.

УДК 616.1:616.831-055:612.13:611.1:577.169:616.127:616.45-001.1/3-08

М.О. Желєзнікова

*Харківський національний медичний університет
КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології
ім. В.І. Шаповала», м. Харків*

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПОЛІОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В РЕЦИПІЄНТІВ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Вивчали частоту розвитку ВК-поліомавірусної інфекції на першому році післятрансплантаційного періоду з урахуванням нозологічних форм і впливу імуносупресорів. Обстежено 46 реципієнтів ниркового трансплантата, виявлено 7 (15,21 %) випадків вірусурії та 5 (10,86 %) випадків вірусемії ВК-поліомавірусу. У пацієнтів, які отримували такролімус, вірусемія й вірусурія були достовірно вище, ніж у тих пацієнтів, у схему імуносупресії яких уходить циклоспорин А. Виявлено достовірне підвищення частоти розвитку вірусурії у трансплантованих хворих з цукровим діабетом протягом першого року після операції. З метою поліпшення виживання трансплантата в післятрансплантаційному періоді можна рекомендувати конверсію імуносупресивної терапії з циклоспорину на такролімус.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, трансплантація нирки, ВК-поліомавірусна інфекція, циклоспорин А, такролімус.*

Вступ

Трансплантація нирки за відсутності проти-показань є оптимальним методом лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії в усьому світі. Однак у зв'язку із супутнім застосуванням імуносупресивної терапії в останні роки збільшилась частота розвитку опортуністичних інфекцій, які призводять до пошкодження трансплантата та можуть викликати тяжкі ускладнення [1]. Протягом першого року після трансплантації інфекції можуть досягати 35 % фатальних ускладнень. При цьому віруси є причиною не менш ніж 50 % усіх інфекцій у реципієнтів ниркового трансплантата [2].

Інфекція в реципієнта трансплантата може бути первинною, як результат реактивації персистуючого вірусу або потрапляти під час трансплантації від інфікованого донора [3].

Серед типових опортуністичних інфекцій, які вражають нирковий трансплантат, варто відмітити такі, що викликані сімейством герпес-вірусів, адено- та поліомавірусами. Останні на даний час є недостатньо вивченими.

Поліомавірус – це дволанцюжковий ДНК-вмісний вірус сімейства *Papovaviridae* [4]. За даними серологічних досліджень, до 90 % населення інфікується цим вірусом у дитячому віці, після чого захворювання в більшості випадків протікає безсимптомно, переходячи в латентний стан, при якому вірус персистує у В-клітинах, уротелії та епітелії ниркових каналців [5, 6]. Проведення інтенсивної імуносупресивної терапії в реципієнтів алотрансплантата нирки призводить до реактивації вірусу та розвитку нефропатії трансплантата, яка, за даними [7], частіш за все реєструється в перший рік після трансплантації.

© М.О. Желєзнікова, 2018

Мета роботи – виявлення частоти розвитку ВК-поліомавірусної інфекції у хворих у післятрансплантаційному періоді протягом першого року після операції з урахуванням нозологічних форм захворювань нирок, які призвели до хронічної хвороби нирок, та порівняння впливу різних інгібіторів кальциневрину (циклоспорину А й такролімусу) на розвиток ВК-поліомавірусної інфекції.

Матеріал і методи

Обстежено 46 пацієнтів з трансплантованими нирками, які перебували на амбулаторному і стаціонарному обстеженні та лікуванні у КНП ХОР «ОМКЦУН ім. В.І. Шаповала» упродовж першого року після операції. У 27 (58,7 %) пацієнтів діагностовано хронічний гломерулонефрит (ГН), у 7 (15,2 %) – діабетичну нефропатію (ДН), у 3 (6,5 %) – вади розвитку сечовивідних шляхів (СВШ), у 9 (19,6 %) – хронічний пієлонефрит (ХП), з них у 4 (8,7 %) – полікістозну хворобу.

Усі хворі з трансплантованими нирками отримували індукційну імуносупресію моноклональними антитілами (базиліксимаб інтраопераційно та на 4-ту добу після операції) або поліклональними антитілами (тимоглобулін) та трикомпонентну базисну імуносупресію: I – інгібітори кальциневрину, з них циклоспорин А отримували 27 пацієнтів, такролімус (FK 506) – 19 пацієнтів; II – препарати мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат або мікофенолат натрію у стандартній дозі); III – кортикостероїди (метилпреднізолон). Дозу інгібіторів кальциневрину коригували залежно від рівня концентрації циклоспорину й такролімусу у крові, ураховуючи термін після трансплантації згідно зі стандартними схемами прийому імуносупресорів. Як противірусну профілактику 80 % хворих отримували ацикловір у дозах по 400 мг 4 рази

на добу протягом 3 місяців після операції, пацієнти з високим ризиком розвитку цитомегаловірусної інфекції (20 %) отримували валганцикловір у дозі 900 мг на добу протягом 3 місяців.

Поліомавірус ВК діагностували шляхом визначення ДНК вірусу у крові й сечі методом полімеразної ланцюгової реакції. Для виділення вірусних нуклеїнових кислот зі зразків крові й сечі використовували комерційні набори «RiboPrep» (Російська Федерація).

Основні клініко-лабораторні показники пацієнтів подано в *табл. 1*.

Математичний аналіз і статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводили за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel 2010 з використанням альтернативного, варіаційного та кореляційного статистичного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювали за допомогою параметричного критерію Ст'юдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

У результаті обстеження 46 хворих з трансплантованими нирками протягом першого року після операції було виявлено 7 (15,21 %) випадків вірусурії та 5 (10,86 %) випадків вірусемії ВК-поліомавірусу, що співпадає з даними [8–10]. За даними Randhawa зі співавт., вірусурія й вірусемія є прогностичними факторами розвитку поліомавірус-індукованої нефропатії трансплантата з подальшою втратою його функції [11]. У зв'язку з цим раннє виявлення вірусу в крові або сечі приводить до перегляду схеми імуносупресивної терапії реципієнта ниркового трансплантата.

У 58,7 % хворих до складу імуносупресивної терапії був включений циклоспорин, у 41,3 % – такролімус. Розподіл пацієнтів з різними нозологічними формами хвороб ни-

Таблиця 1. Вихідна характеристика хворих з трансплантованими нирками (M±m)

Показник	Група обстежених				
	ГН (n=27)	ДН (n=7)	ХП (n=9)	вада розвитку СВШ (n=3)	всього (n=46)
Креатинін, мкмоль/л	124,6±44,3	141,2±46,5	132,6±51,2	138,4±49,6	136,7±53,5
Сечовина, ммоль/л	8,4±4,8	10,2±3,6	7,6±3,2	8,7±5,1	9,80±5,15
Загальний білок, г/л	60,4±14,2	58,7±6,3	62,2±10,3	64,3±9,3	63,3±12,1
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	62,1±18,2	59,3±20,6	64,7±22,4	66,1±16,8	68,1±24,4
Гемоглобін, г/л	112,0±25,4	109,2±32,4	116,8±23,5	106,4±30,2	121,6±36,1
ШОЕ, мм/год	8,2±2,6	7,4±3,4	8,9±4,7	9,1±4,2	10,6±5,4
Лейкоцити крові, ×10 ⁹ /л	8,3±2,7	7,9±3,0	7,6±3,2	6,8±2,4	7,2±3,7
Добовий діурез, мл	1800±320	1550±500	1750±300	1800±270	1700±450

рок за призначеними інгібіторами кальциеврину подано в *табл. 2*.

Діагностика поліомавірусної інфекції в Україні майже не проводиться, хоча в усьому

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів з різними нозологічними формами хвороб нирок за призначеними інгібіторами кальциеврину, %

Інгібітор кальциеврину	Група обстежених				
	ГН (n=27)	ДН (n=7)	ХП (n=9)	вада розвитку СВШ (n=3)	всього (n=46)
Циклоспорин А	32,60	8,69	13,04	4,34	58,70
Такролімус	26,08	6,52	6,52	2,17	41,30

За частотою виявлення ВК-вірусемії залежно від нозологічних форм захворювань нирок розподіл пацієнтів був такий: хворі з гломерулонефритом – 4,34 % (з них хворі, які отримували такролімус, – 2,17 % та хворі, які отримували циклоспорин, – 2,17 %); хворі з діабетичною нефропатією – 6,52 % (з них 4,34 % – хворі, що отримували такролімус, та 2,17 % – циклоспорин А); у хворих з хронічним пієлонефритом та з вадою розвитку СВШ вірусемії не виявлено. Усього хворі з вірусемією, які отримували такролімус, становили 6,52 % (n=3), хворі, які отримували циклоспорин, – 4,34 % (n=2).

У пацієнтів, які отримували такролімус, вірусемія була вище, ніж у пацієнтів, у схему імуносупресії яких додано циклоспорин А (p<0,05).

Частота виявлення ВК-вірусурії в пацієнтів залежно від нозологічних форм захворювань нирок була такою: хворі з гломерулонефритом – 6,51 % (з них 4,34 % отримували такролімус та 2,17 % – циклоспорин); хворі з діабетичною нефропатією – 4,34 % (з них ті, що отримували такролімус, – 4,34 % та ті, що отримували циклоспорин, – 2,17 %); хворі з хронічним пієлонефритом – 2,17 % (отримували такролімус); у хворих з вадою розвитку СВШ ВК-вірусурії не виявлено. Усього хворі з вірусурією, які отримували такролімус, становили 10,86 % (n=5); хворі, які отримували циклоспорин, – 4,34 % (n=2).

У нашому дослідженні вірусурія в пацієнтів, які отримували такролімус, була вище за таку в пацієнтів, які отримували циклоспорин (p<0,05).

Обговорення

Розуміння питань патогенезу дисфункції трансплантованої нирки стає все глибше з кожним роком, результатом чого є відкриття нових етіологічних факторів і впровадження нових методів діагностики.

світі для виявлення цієї інфекції у хворих з трансплантованими нирками застосовують комплексне лабораторне дослідження. Зокрема, цитологічне дослідження сечі дозволяє виявити так звані клітини-мішені (decoy-cells), в яких можна побачити збільшені ядра з базofilними включеннями. Однак більш чутливим діагностичним методом, який підтверджує реплікативну активність вірусів, є пошук специфічних вірусних ДНК у зразках сечі й крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Отримані нами дані підтверджують результати інших досліджень щодо виявлення поліомавірусу в біозразках клітин крові й сечі [7]. Виявлення вірусної ДНК у сечі, а згодом і у крові може вказувати на розвиток і прогресування ураження ниркового епітелію на тлі імуносупресивної терапії.

За даними різних авторів, рівень ВК-вірусурії протягом першого року після трансплантації варіює від 13 до 35 %, згідно з результатами наших спостережень він становив 15,21 % [11, 12]. Вірусемія була зафіксована на рівні 10,86 %, що співпадає з результатами інших досліджень, де становить від 10 до 27 % [8, 11, 12]. Єдиної точки зору дослідників щодо причинно-наслідкового зв'язку факторів ризику поліомавірус-індукованої нефропатії не існує. Утрата ниркового трансплантата на тлі даної нефропатії варіює від 10 до 80 %, тому рання діагностика й настороженість щодо даної патології мають велике значення. Одним із факторів ризику вважається імуносупресивна терапія, яка є невід'ємною частиною трансплантації органів. Проаналізувавши отримані дані, ми вважаємо достовірним підвищення розвитку вірусурії та вірусемії поліомавірусу в пацієнтів, які приймають такролімус, порівняно з показниками в тих, що отримували циклоспорин А, на тлі стандартних схем прийому препаратів мікофенолової кислоти і глюкокортикостероїдів.

Висновки

При використанні більш потужних схем імуносупресії частота розвитку вірусурії й вірусемії в післятрансплантаційний період при прийомі такролімусу вище, ніж при прийомі циклоспорину. Виявлення вірусурії й вірусемії поліомавірусу є прогностично несприятливим фактором розвитку поліомавірус-індукованої нефропатії, тому необхідно проводити корекцію терапії хворих даної групи, оскільки специфічної противірусної терапії на даний момент не існує. Рекомендовано зменшення інтенсивності схем імуносупресії з метою поліпшення виживання трансплантата в

післятрансплантаційному періоді та конверсію імуносупресивної терапії з циклоспорину на такролімус.

Крім того, пильну увагу треба приділяти пацієнтам з цукровим діабетом, у яких є більше факторів ризику розвитку поліомавірусної інфекції.

Перспектива подальших досліджень

Виявлене підвищення частоти вірусурії у трансплантованих хворих з цукровим діабетом протягом першого року після операції заслуговує на подальше вивчення на більш показових групах трансплантованих хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References

1. Bohl D.L., Brennan D.C. (2007). BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2 (1), pp. S36–S46.
2. Knowles W.A., Pipkin P., Andrews N., Vyse A., Minor P., Brown D.W., Miller E. (2003). Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J. Med. Virol.*, vol. 71, pp. 115–123.
3. Ranjan R., Rani A., Brennan D.C., Finn P.W., Perkins D.L. (2017). Complete genome sequence of BK polyomavirus subtype Ib-1 detected in a kidney transplant patient with BK viremia using shotgun sequencing. *Genome Announc.*, vol. 5 (6), pii e01474–16.
4. Anzivino E., Bellizzi A., Mitterhofer A.P., Tinti F., Barile M., Colosimo M.T. et al. (2011). Early monitoring of the human polyomavirus BK replication and sequencing analysis in a cohort of adult kidney transplant patients treated with basiliximab. *Virol. J.*, vol. 8, pp. 407.
5. Egli A., Infanti L., Dumoulin A., Buser A., Samaridis J., Stebler C. (2009). Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J. Infect. Dis.*, vol. 199, pp. 837–846.
6. Beimler J., Sommerer C., Zeier M. (2007). The influence of immunosuppression on the development of BK virus nephropathy – does it matter? *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 22 (8), pp. 66–71.
7. Comoli P., Cioni M., Basso S., Gagliardone C., Potenza L., Verrina E. et al. (2013). Immunity to polyomavirus BK infection: immune monitoring to regulate the balance between risk of BKV nephropathy and induction of alloimmunity. *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2013, pp. 256923.
8. Garces J.C. (2010). BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Ochsner. J.*, vol. 10, pp. 245–249.
9. Sawinski D., Goral S. (2015). BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 30, pp. 209–217.
10. Shah K.V. (2000). Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 15 (6), pp. 754–755.
11. Randhawa P., Brennan D.C. (2006). BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *American Journal of Transplantation*, vol. 6 (9), pp. 2000–2005.
12. Hirsch H.H., Vincenti F., Friman S., Tuncer M., Citterio F., Wiecek A. et al. (2013). Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am. J. Transplant.*, vol. 13, pp. 136–145.

М.А. Железнікова

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОЛИОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Изучали частоту развития ВК-полиомавирусной инфекции на первом году посттрансплантационного периода с учетом нозологических форм и влияния иммуносупрессоров. Обследовано 46 реципиентов почечного трансплантата, выявлено 7 (15,21 %) случаев вирусурии и 5 (10,86 %) случаев вирусемии ВК-полиомавируса. У пациентов, получавших такролимус, вирусемия и вирусурия

были достоверно выше, чем у пациентов, в схему иммуносупрессии которых входит циклоспорин А. Выявлено достоверное повышение частоты развития вирусурии у трансплантированных больных с сахарным диабетом в течение первого года после операции. В целях улучшения выживаемости трансплантата в посттрансплантационном периоде можно рекомендовать конверсию иммуносупрессивной терапии с циклоспорина на такролимус.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, трансплантация почки, BK-полиомавирусная инфекция, циклоспорин А, такролимус.

М.А. Zheleznikova

FEATURES OF DIAGNOSIS OF POLYOMAVIRUS INFECTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

The incidence of BK-poliomavirus infection was studied in the first year of the posttransplant period, taking into account the nosological forms and the influence of immunosuppressors. Forty six recipients of renal transplant were examined, 7 (15.21 %) cases of viruria and 5 (10.86 %) cases of viremia of BK-poliomavirus were revealed. Viremia and viruria was significantly higher in patients receiving tacrolimus than in patients in the scheme of immunosuppressive drugs is cyclosporine A. There was a significant increase in the incidence of viruria in transplanted patients with diabetes mellitus during the first year after operation. The conversion of immunosuppressive therapy from cyclosporine to tacrolimus can be recommended to improve graft survival in the posttransplant period.

Keywords: chronic kidney disease, kidney transplantation, BK-poliomavirus infection, cyclosporine A, tacrolimus.

Надійшла 12.06.18

Відомості про автора

Железнікова Марина Олександрівна – аспірант кафедри урології, нефрології та андрології імені професора А.Г. Подреза ХНМУ; лікар-нефролог відділення трансплантації нирки № 2 КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Адреса: 61037, м. Харків, пр. Московський, 195, КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Тел.: +38(066)795-59-08.

E-mail: kh_transplant@meta.ua.

ORCID: 0000-0001-9048-4560.

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-006.6-091:616.441-006.6

*А.Р. Васько¹, В.В. Гаргін²*¹*Департамент охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації*²*Харківський національний медичний університет***ВПЛИВ МОДИФІКОВАНОЇ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ
ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ
З НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИМ І АНАПЛАСТИЧНИМ РАКОМ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Наведено морфологічну оцінку впливу модифікованої неоад'ювантної хіміопроменевої терапії, а також оцінку трирічної виживаності у хворих на низькодиференційований і недиференційований (анапластичний) рак щитоподібної залози. Основна група з 20 хворих отримувала модифіковану неоад'ювантну хіміопроменеву терапію, група порівняння з 18 пацієнтів на першому етапі – хірургічне лікування. Завдяки проведенню модифікованої неоад'ювантної хіміопроменевої терапії у хворих на низькодиференційований і недиференційований рак щитоподібної залози рівень радикальних операцій удалось підвищити до 65 % випадків, що позитивно вплинуло на подальший прогноз виживання цих хворих. При мікроскопічному дослідженні з макроскопічною характеристикою визначено морфологічний бал злоякісності в групах за матеріалами післяопераційних хірургічних досліджень. Використовували метод лікування хворих з низькодиференційованим тиреоїдним раком, який ґрунтується на неоад'ювантному променевому лікуванні з радіомодифікацією доцетакселом. При аналізі трирічної безрецидивної і загальної виживаності хворих встановлено, що завдяки застосуванню розробленого методу хірургічне лікування проведено більш радикально, частота рецидивів знижена на 34,80 % та трирічна виживаність пацієнтів підвищена на 27,15 %.

Ключові слова: *низькодиференційований рак щитоподібної залози, морфологічна діагностика, неоад'ювантна хіміопроменева терапія.*

Вступ

Проблема раку щитоподібної залози (РЩЗ) для населення України є надзвичайно актуальною. Залежно від ступеня диференціювання карцином, що розвиваються з фолікулярних тиреоїдних клітин, їх класифікують як високодиференційований рак щитоподібної залози (ВДРЩЗ), до якого відносять папілярний, фолікулярний та змішаний варіанти, низькодиференційований (НДРЩЗ) та недиференційований (анапластичний) рак щитоподібної залози (АРЩЗ) [1–4]. Якщо ВДРЩЗ має спри-

ятливий прогноз, у даних пацієнтів давно й успішно застосовують стандартну програму лікування, яка складається з тиреоїдектомії, радіойодотерапії та супресивної гормонотерапії, то питання як діагностики, так і лікування хворих на НДРЩЗ майже не вивчені [4, 5].

Частота НДРЩЗ, за даними різних авторів, коливається в межах 4–18 % від усіх злоякісних пухлин щитоподібної залози [2, 3, 5], однак прогноз НДРЩЗ значно гірше, що зумовлює підвищену увагу до проблеми вдосконалення його ранньої діагностики й вибору

тактики лікування. Цьому раку притаманний агресивний і рецидивний тип розвитку, часто зустрічаються як місцево-розповсюджені форми, так і віддалені метастази, рецидиви. Вживаність хворих з цією патологією, за даними іноземних авторів, коливається в межах 50–70 % у 5-річний період, 34–67 % – у 10-річний. Часто безрецидивний період не перевищує 2 років [5–7]. В Україні даних щодо досліджень цієї категорії хворих недостатньо.

Мета дослідження – покращити результати лікування хворих на низькодиференційований рак щитоподібної залози, оптимізувавши лікувальну тактику шляхом проведення неoad'ювантної хіміопроменевої терапії.

Матеріал і методи

Проведено морфологічне оцінювання впливу модифікованої неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (МНХПТ), а також оцінювання трирічної виживаності пацієнтів з НДРЩЗ і АРЩЗ. Хворі були розподілені на дві групи за методом лікування: 20 хворих, які отримували модифіковану неoad'ювантну хіміопроменевою терапію, увійшли в основну групу; 18 пацієнтів, яким першим етапом було проведено хірургічне лікування, – у групу порівняння. Діагноз усім хворим було встановлено гістологічно на попередньому етапі дослідження за даними трепан-біопсії. У хворих основної групи НДРЩЗ було діагностовано в 16 (80,0 %) випадках, анапластичний – у 4 (20 %), у групі порівняння НДРЩЗ – у 14 (77,8 %) пацієнтів, анапластичний рак – у 4 (22,2 %). У всіх з 30 пацієнтів з НДРЩЗ і 8 з АРЩЗ було діагностовано IVa, IVb чи IVc стадію пухлинного процесу з метастатичним ураженням лімфовузлів ший.

Модифіковану неoad'ювантну хіміопроменевою терапію (МНХПТ) було проведено у 20 пацієнтів основної групи шляхом поєднаного використання субтерапевтичної дози доцетакселу з традиційним режимом опромінення дрібними фракціями по 2 Гр, СОД – 40 Гр. На даний спосіб лікування отримано патент на корисну модель [8].

Результати МНХПТ оцінювали шляхом аналізу обсягу хірургічного лікування та визначення морфологічного бала злоякісності (МБЗ) як критерію стадії пухлинної прогресії, який був сумою 7 параметрів, оцінених у балах [9].

Статистичну перевірку відмінностей загальної і безрецидивної виживаності хворих досліджуваних груп проводили методом оцінювання Каплана–Мейєра, технології актуаріальних розрахунків, які реалізовані в програмному середовищі «STATISTICA».

Результати дослідження

Радикальне хірургічне лікування у вигляді екстрафасціальної тиреоїдектомії і функціональної лімфадисекції вдалось виконати 13 (65,0 %) з 20 хворих основної групи та 2 (11,1 %) пацієнтам групи порівняння ($p < 0,01$), субтотальну резекцію щитоподібної залози і функціональну лімфодисекцію – 2 (10,0 %) хворим основної групи і 8 (44,5 %) – групи порівняння ($p = 0,016$), циторедуктивну резекцію було проведено у 2 (10,0 %) хворих основної групи і у 4 (22,2 %) – групи порівняння ($p > 0,05$).

Завдяки неoad'ювантній терапії у хворих на НДРЩЗ і АРЩЗ рівень радикальних операцій удалось підвищити до 65 % випадків, що, безумовно, позитивно вплинуло на подальший прогноз виживання цих хворих.

При гістологічному вивченні мікропрепаратів у 20 хворих після МНХПТ визначали збільшення зон склерозу в пухлинних вузлах, розширення зон некрозу, крововиливи та лімфоїдні інфільтрати. При мікроскопії обширних інвазивних пухлин з деструкцією капсули щитоподібної залози в місцях контакту пухлинних клітин і прилеглих м'яких тканин виявлено вал лімфоцитів, який розмежує пухлинні й непухлинні тканини. Особливо це помітно у хворих з АРЩЗ (рис. 1).

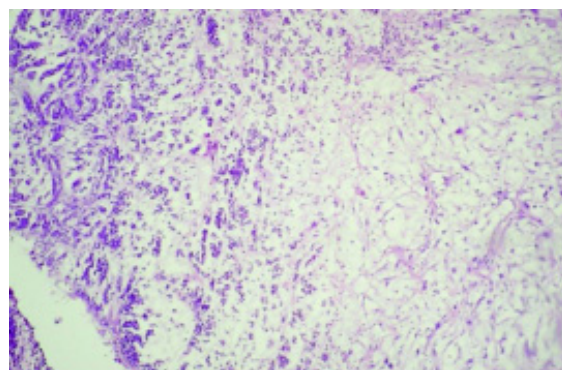


Рис. 1. Анапластичний рак щитоподібної залози після МНХПТ. Крупноклітинний варіант. Явища каріорексису в ядрах пухлинних клітин. Поява дифузної лімфоїдної інфільтрації. Забарвлення гематоксиліном з еозином, зб. $\times 100$

При всіх гістологічних варіантах пухлин щитоподібної залози під впливом МНХПТ виявлялись ознаки патоморфозу, що дозволило диференціювати пухлину як чутливу до хіміотерапії, або резистентну. Патоморфологічні зміни спостерігались на всіх рівнях структурної організації новоутворення, проте їхній характер і ступінь були різними (рис. 2).

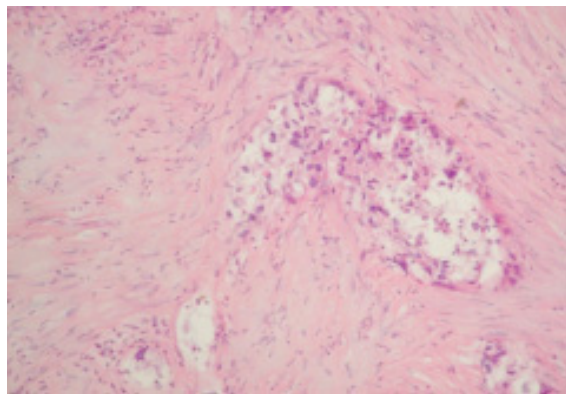


Рис. 2. Анапластичний рак після МНХПТ. Крупноклітинний варіант. Виражений склероз тканини пухлини. У центрі пухлинного вузла виявляються ознаки некрозу необластних клітин. Забарвлення гематоксиліном з еозином, зб. $\times 200$

При детальному морфологічному аналізі пухлин у пацієнтів основної групи після МНХПТ виявлено широкі поля некрозу або гіалінозу строми, розростання грануляційної і більш зрілої сполучної тканини, серед яких локалізуються окремі групи «потворних» ракових клітин. Слід зазначити виражений поліморфізм і атипію онкоцитів, збільшення кількості «апоптотичних тілець», дисконплек-

сацію пухлинної тканини та помірну лімфо-плазмоцитарну інфільтрацію строми. На клітинному рівні відмічено збільшення розмірів пухлинних клітин і появу багатоядерних симпластів.

У цитоплазмі онкоцитів відбувались набухання, зернистість, зрідка – формування вакуоль різної величини. У ядрах відмічена конденсація хроматину, або його розпад на фрагменти різної форми. Кількість патологічних мітозів збільшена на тлі загального пригнічення мітотичної активності. При морфологічному оцінюванні мікропрепаратів пацієнтів групи порівняння подібних змін не виявлено.

При мікроскопічному дослідженні з макроскопічною характеристикою визначили МБЗ у групах за матеріалами післяопераційного хірургічного дослідження.

Параметри оцінювання МБЗ для хворих обох груп наведено в таблиці.

Відмінності у результатах лікування хворих основної і контрольної груп на підставі порівняння МБЗ статистично значущі (таблиця). У хворих на НДРЩЗ основної групи показник МБЗ знизився до 11,23 (медіальне значення) по відношенню до рівня на початку лікування (15,10), зміни носять статистично значущий характер. У пацієнтів групи порівняння медіана МБЗ після лікування становила 14,12. Таким чином, МБЗ у пацієнтів основної групи знизився в 1,25 разу відносно контролю ($p < 0,01$). Аналогічна ситуація спостерігалась і у хворих на АРЩЗ. Медіана МБЗ у пацієнтів основної і контрольної груп дорівнювала 13,63 і 21,86 відповідно, тобто МБЗ у пацієнтів основної групи знизився у 1,55 разу відносно та-

Оцінка морфологічного бала злоякісності після модифікованої неоад'ювантної хіміопроменевої терапії в пацієнтів обох груп, балів ($P \pm \Delta$)

Показник	1-ша група (n=20)		2-га група (n=18)		p	
	НДРЩЗ	АРЩЗ	НДРЩЗ	АРЩЗ	НДРЩЗ	АРЩЗ
Розмір пухлини	1,37 \pm 0,15	1,87 \pm 0,09	2,12 \pm 0,23	2,87 \pm 0,13	<0,01	<0,01
Характер обмежування пухлини капсулою	2,13 \pm 0,17	2,67 \pm 0,17	2,21 \pm 0,18	3,98 \pm 0,25	>0,05	<0,01
Проростання пухлиною в капсулу щитоподібної залози	1,83 \pm 0,13	1,99 \pm 0,15	2,01 \pm 0,14	2,87 \pm 0,22	>0,05	<0,01
Метастази в лімфатичних вузлах	1,25 \pm 0,07	1,67 \pm 0,19	1,54 \pm 0,09	2,54 \pm 0,29	<0,01	<0,01
Інвазія судин	1,21 \pm 0,13	1,77 \pm 0,10	2,01 \pm 0,22	1,87 \pm 0,15	<0,01	=0,020
Вогнища некрозу	2,73 \pm 0,08	2,97 \pm 0,11	2,54 \pm 0,07	2,88 \pm 0,10	<0,01	=0,013
Ступінь клітинної атипії	1,03 \pm 0,12	1,17 \pm 0,23	1,88 \pm 0,22	2,94 \pm 0,58	<0,01	<0,01
МБЗ	11,55 \pm 0,85	14,11 \pm 1,04	14,31 \pm 1,05	20,75 \pm 1,53	<0,01	<0,01

кого у групі порівняння (за центральними тенденціями). Залежність має статистично значущий характер. Наведені результати дозволяють дійти висновків щодо статистично значущих відмінностей у результатах лікування хворих основної і контрольної груп на підставі порівняння МБЗ.

Слід зауважити, що максимально виражений ефект МНХПТ встановлено у хворих з анапластичним раком щитоподібної залози, при цьому зіставлення пухлинної відповіді і клінічного ефекту виявились тотожними. Пухлинну відповідь II і III ступенів на проведенне лікування також досягнуто у хворих на НДРЦЗ, що підтверджує чутливість цього виду раку до хіміопроменевого лікування і його принципову різницю з високодиференційованими (папілярним і фолікулярним) формами тиреоїдного раку.

Графіки оцінених функцій безрецидивної виживаності для двох груп дослідження подано на *рис. 3*. Про кращі результати свідчить графік, розташований вище. Очевидним висновком, якого можна дійти на підставі цих даних, є той факт, що рівень виживаності пацієнтів основної групи вище, ніж у пацієнтів групи порівняння.

З даних *рис. 3*, для пацієнтів групи порівняння медіана безрецидивної виживаності (час, до якого без рецидивів доживе половина пацієнтів) становить 24 місяці, у той час як у пацієнтів 1-ї групи за період спостереження вона не визначена. Проте виявлені залежності не мають статистично значущого характеру, що, мабуть, пов'язано з обмеженим обсягом вибірок.

Графіки загальної виживаності, наведені на *рис. 4*, також демонструють кращі результати запропонованого лікування у хворих основної групи. Медіана виживаності в групі порівняння становить 31 місяць, а в першій, як і раніше, – не визначена.

Графіки функції виживаності для пацієнтів з анапластичним раком двох груп дослідження подано на *рис. 5*, відповідно до критерію Гехана–Вілкоксона дані відмінності є статистично значущими ($p=0,042$).

Таким чином, при аналізі трирічної безрецидивної і загальної виживаності хворих було встановлено, що розроблений новий метод лікування низькодиференційованого тиреоїдного раку, який ґрунтується на неоад'ювантному променевого лікуванні з радіомодифікацією доцетакселом, дозволяє провести хірур-

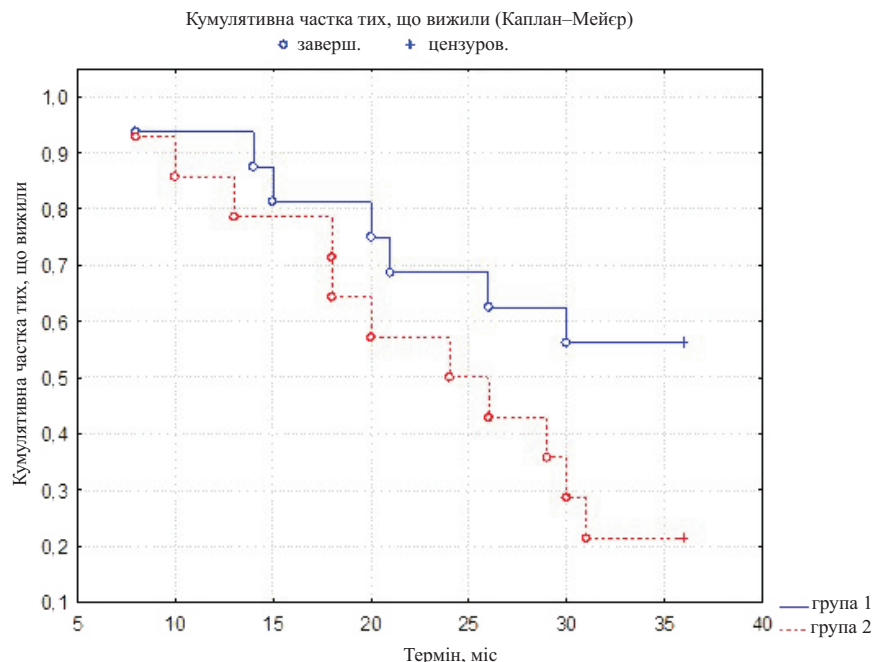


Рис. 3. Графіки оцінених функцій безрецидивної виживаності для пацієнтів двох груп дослідження, отримані методом множинних оцінок Каплана–Мейєра

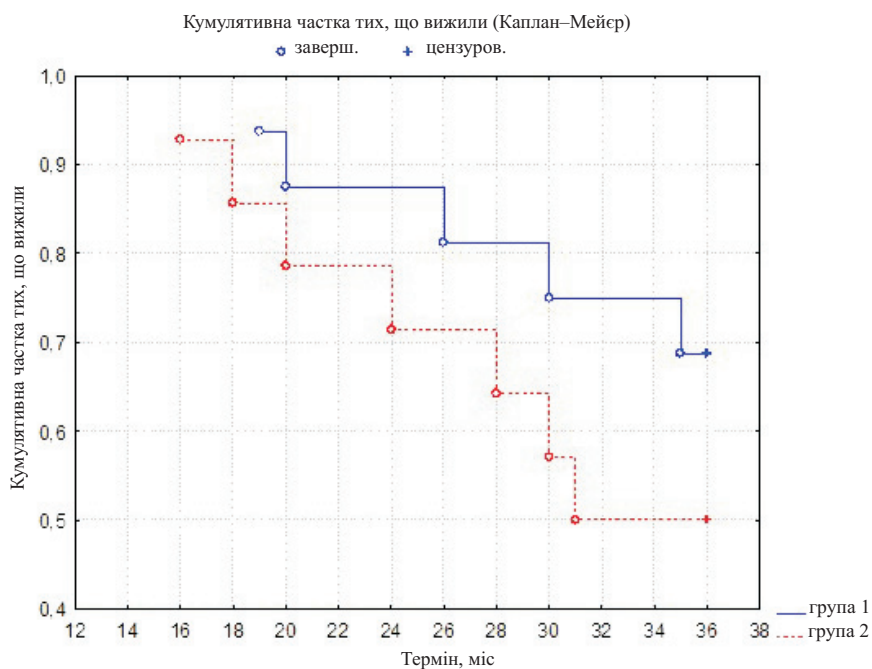


Рис. 4. Графіки оцінених функцій загальної виживаності для пацієнтів двох груп дослідження, отримані методом множинних оцінок Каплана–Мейєра

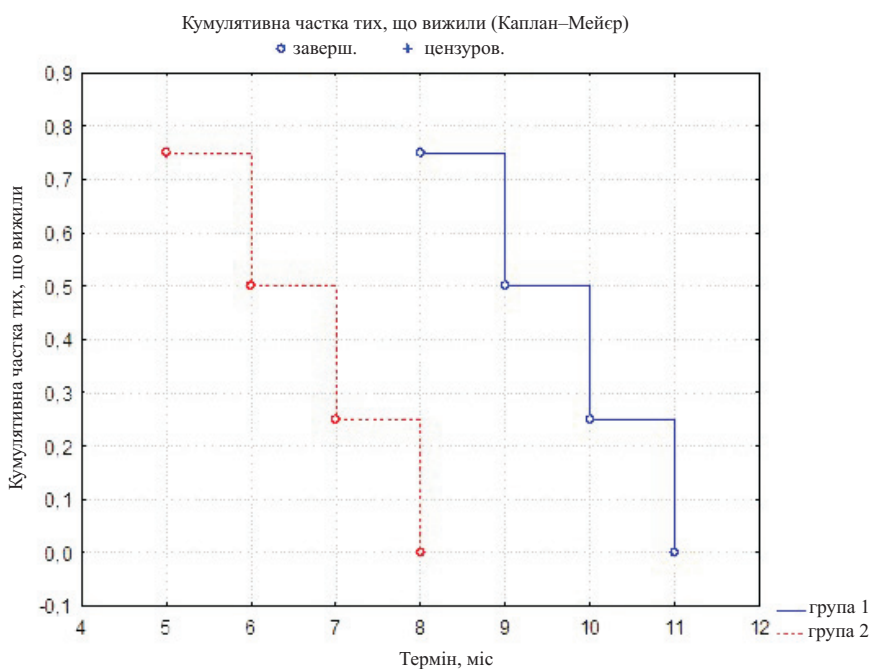


Рис. 5. Графіки оцінених функцій загальної виживаності для пацієнтів з анапластичним раком двох груп дослідження, отримані методом множинних оцінок Каплана–Мейєра

гічне лікування в більш радикальному об'ємі. Застосування запропонованої програми лікування дозволило знизити частоту рецидивів на 34,80 % і підвищити трирічну виживаність пацієнтів на 27,15 %.

Висновки

При комплексному оцінюванні морфологічних даних агресивності пухлинного процесу, отриманих після хірургічного лікування, визначено позитивний ефект запропонованого нами неoad'ювантного хіміопроменевого ліку-

вання, що дозволяє збільшити радикалізм хірургічного етапу і покращити прогноз лікування цієї категорії хворих.

Заява про конфлікт інтересів

Автори заявляють, що дослідження проводилось за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відношень, які можна було б визначити як потенційний конфлікт інтересів.

Фінансова підтримка і спонсорство

Для цього дослідження не було отримано фінансової підтримки.

Список літератури

1. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби : бюл. нац. канцер-реєстру України [Електронний ресурс] / Національний інститут раку ; [гол. ред., д-р мед. наук О. О. Колеснік]. – К., 2016. – № 17. – С. 62–63. – Режим доступу : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/PDF.
2. Абросимов А. Ю. Низкодифференцированный рак щитовидной железы / А. Ю. Абросимов, А. В. Сидорин, А. П. Шинкаркина // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 2. – С. 48–54.
3. Hannallah J. Comprehensive literature review: recent advances in diagnosing and managing patients with poorly differentiated thyroid carcinoma / J. Hannallah, J. Rose, M. A. Guerrero // International Journal of Endocrinology. – 2013. – Vol. 2013. – 317487. – DOI : 10.1155/2013/317487.
4. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients / M. Volante, S. Landolfi, L. Chiusa [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol. 100 (5). – P. 950–957.
5. Гаврилюк Д. В. Трудности в диагностике недифференцированного (анапластического) рака щитовидной железы / Д. В. Гаврилюк, Ю. А. Дыхно, Ф. Б. Хлебникова // Сибир. мед. обозрение. – 2013. – № 2. – С. 86–88.
6. Оценка ответа злокачественных опухолей щитовидной железы на противоопухолевую терапию / Ю. А. Винник, В. Н. Горбенко, А. Р. Васько, В. В. Гаргин // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 1 (62). – С. 144–149.
7. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients / D. Hiltzik, D. L. Carlson, R. M. Tuttle [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol. 106 (6). – P. 1286–1295.
8. Пат. 9256/ЗУ/17 Україна, МПК (2017.01) А61N 5/00, А61К 31/00, А61Р 5/00. Спосіб хіміопроменевого лікування місцево-поширеного низкодиференційованого раку щитоподібної залози на передопераційному етапі / Васько А. Р., Віннік Ю. О., Гаргин В. В., Горбенко К. В.; заявник і патенто-власник Харківський національний медичний університет. – № u 2017 00851 ; заявл. 30.01.17 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. – 8 с.
9. Горбенко В. Н. Морфологический балл злокачественности различных гистологических вариантов карцином щитовидной железы / В. Н. Горбенко, А. Ф. Яковцова, Е. В. Кихтенко // Медицина сьогодні і завтра. – 2006. – № 1. – С. 22–25.

References

1. Natsionalnyi instytut raku. (2016). *Rak v Ukraini, 2014–2015. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby* : biul. nats. kantser-reiestru Ukrainy [Cancer in Ukraine, 2014–2015. Occupation, mortality, demonstrators of oncology service: the newsletter of the National Cancer-Register of Ukraine]. O.O. Kolesnik (Ed.). Kyiv, № 17, pp. 62–63. Retrieved from http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/pdf [in Ukrainian].
2. Abrosimov A.Yu., Sidorin A.V., Shinkarkina A.P. (2014). Nizkodifferentsirovannyi rak shchitovidnoi zhelezy [High-grade thyroid cancer]. *Arkhiv Patologii – Archive of Pathology*, vol. 76, № 2, pp. 48–54 [in Russian].

3. Hannallah J., Rose J., Guerrero M.A. (2013). Comprehensive literature review: recent advances in diagnosing and managing patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *International Journal of Endocrinology*, vol. 2013, 317487, DOI 10.1155/2013/317487.
4. Volante M., Landolfi S., Chiusa L., Palestini N., Motta M., Codegone A. et al. (2004). Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer*, vol. 100 (5), pp. 950-957.
5. Havriliuk D.V., Dykhno Yu.A., Khlebnikova F.B. (2013). Trudnosti v diahnostike nedifferentsirovannoho (anaplasticheskoho) raka shchitovidnoi zhelezy [Difficulties in diagnosis of undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma]. *Sibirskoie meditsinskoie obozreniie – Siberian Medical Review*, № 2, pp. 86–88 [in Russian].
6. Vinnik Yu.A., Horbenko V., Vasko A.R., Gargin V.V. (2014). Otsenka otveta zlokachestvennykh opukholei shchitovidnoi zhelezy na protivopukholevuiu terapiiu [Rate answer thyroid cancer tumors for antitumor therapy]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna – Experimental and Clinical Medicine*, № 1 (62), pp. 144–149 [in Russian].
7. Hiltzik D., Carlson D.L., Tuttle R.M., Chuai S., Ishill N., Shaha A. et al. (2006). Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*, vol. 106 (6), pp. 1286–1295.
8. Vasko A.R., Vinnik Yu.O., Gargin V.V., Horbenko K.V.; zaiavnyk i patentovlasnyk Kharkivskiy natsionalnyi medychnyi universytet. (2017). *Patent 9256/ZU/17 Ukraina, MPK (2017.01) A61N 5/00, A61K 31/00, A61R 5/00. Sposib khimiopromenevoho likuvannia mistsevo-poshyrenoho nyzkodyferentsiiovanoho raku shchytopodibnoi zalozy na peredoperatsiinomu etapi [Patent 9256 / ZU / 17 Ukraine, IPC (2017.01) A61N 5/00, A61K 31/00, A61R 5/00. Method of chemo-rays treatment of locally distributed undifferentiated thyroid cancer at the preoperative stage].* № u 2017 00851, stated 30.01.17, published by 12.06.17, newsletter № 11 [in Ukrainian].
9. Horbenko V.N., Yakovtsova A.F., Kikhtenko Ye.V. (2006). Morfolohicheskii ball zlokachestvennosti razlichnykh histolohicheskikh variantov kartsinom shchitovidnoi zhelezy [Morphological score of malignancy of various histological variants of thyroid carcinomas]. *Medytsyna sohodni i zavtra – Medicine Today and Tomorrow*, № 1, pp. 22–25 [in Russian].

А.Р. Васько, В.В. Гаргин

ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ И АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Представлена морфологическая оценка влияния модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии, а также оценка трехлетней выживаемости у больных низкодифференцированным и недифференцированным (анапластическим) раком щитовидной железы. Основная группа из 20 больных получала модифицированную неоадьювантную химиолучевую терапию, группа сравнения из 18 пациентов на первом этапе – хирургическое лечение. Благодаря модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии у больных низкодифференцированным и недифференцированным (анапластическим) раком щитовидной железы уровень радикальных операций удалось повысить до 65 % случаев, что положительно повлияло на дальнейший прогноз выживания этих больных. При микроскопическом исследовании с макроскопической характеристикой определен морфологический балл злокачественности в группах по материалам послеоперационных хирургических исследований. Использовали метод лечения больных низкодифференцированным тиреоидным раком, основанный на неоадьювантном лучевом лечении с радиомодификацией доцетакселом. При анализе трехлетней безрецидивной и общей выживаемости больных установлено, что благодаря применению разработанного метода хирургическое лечение проведено более радикально, частота рецидивов снижена на 34,80 % и трехлетняя выживаемость пациентов повышена на 27,15 %.

Ключевые слова: низкодифференцированный рак щитовидной железы, морфологическая диагностика, неоадьювантная химиолучевая терапия.

A.R. Vasko, V.V. Gargin

INFLUENCE OF MODIFIED NEOADJUVANT CHEMO-RAY THERAPY ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH NON-INFLAMMATORY AND ANAPLASTIC THYROID CANCER

A morphological assessment of the effect of modified neoadjuvant chemo-ray therapy, as well as an assessment of three-year survival in patients with poorly differentiated and undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer is presented. The main group of 20 patients received a modified neoadjuvant chemo-ray therapy, the comparison group of 18 patients at the first stage received surgical treatment. Due to the modified neoadjuvant chemo-ray therapy in patients with poorly differentiated and undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer, the level of radical operations was increased to 65 % of cases, which had a positive effect on the future prognosis of these patients. A microscopic examination with a macroscopic characteristic determined the morphological grade of malignancy in groups based on materials of postoperative surgical studies. Used the method of treatment of patients with low-grade thyroid cancer, based on neoadjuvant radiation treatment with radio modification with Docetaxel. When analyzing the three-year relapse-free and overall survival of the patients, it was found that, owing to the application of the developed method, surgical treatment was carried out more radically, the recurrence rate was reduced by 34.80 % and the three-year patient survival was increased by 27.15 %.

Keywords: *low-differentiated thyroid cancer; morphological diagnosis, neoadjuvant chemo-ray therapy.*

Надійшла 26.03.18

Відомості про авторів

Васько Андрій Романович – головний спеціаліст відділу організації надання медичної допомоги дорослому населенню управління медичної допомоги департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, м. Львів.

Адреса: 79005, м. Львів, вул. Конопницької, 3, департамент охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації.

Тел. +38(050)676-06-83.

E-mail: dr.vaskoa@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-0831-9289.

Гаргін Віталій Віталійович – доктор медичних наук, професор кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(057)707-73-33.

E-mail: vitgarg@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-8194-4019.

СУДОВА МЕДИЦИНА

УДК 340.66:616-018.6-091.8-078:547.458.63

Н.С. Коновал

Харківський національний медичний університет

СТРУКТУРНО-БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ СТАНУ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ В РАНЬОМУ ПОСТМОРТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ: ВМІСТ ГЛІКОГЕНУ ЯК КРИТЕРІЙ У СИСТЕМІ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ

Розглянуто актуальне питання судово-медичної експертизи – визначення давності настання смерті. Наведено результати порівняльного вивчення, оцінювання закономірностей та діагностичної інформативності вмісту глікогену в гомогенатах м'язів міокарда, стравоходу, діафрагми та міжреберних м'язів у різних часових інтервалах раннього постмортального періоду. Розроблено оригінальну табличну номограму визначення давності настання смерті людини залежно від вмісту глікогену у м'язових тканинах різної локалізації й морфологічного типу.

Ключові слова: давність настання смерті, м'язова тканина, біохімічні маркери, глікоген.

Вступ

Проблема судово-медичного визначення давності настання смерті (ДНС) залишається однією з найважливіших проблем науки і практики. В останні роки багато досліджень проведено з метою підвищення якості обґрунтування відповіді на це питання, адже завдяки правильній діагностиці ДНС часто вирішується напрям подальшого розслідування та розкриваються злочини [1–3]. Крім того, правильно визначена ДНС відіграє важливу роль у включенні і виключенні людей зі списку підозрюваних з урахуванням їхнього місцезнаходження на момент смерті [4]. У зв'язку з цим чітка й ефективна робота судового медика під час вирішення даного питання є запорукою успіху фахівців з судової медицини, які беруть участь у всіх етапах розслідування тяжких злочинів проти здоров'я і життя особи.

Одразу після настання смерті і послідовно до повного розкладання тіла в організмі відбу-

ваються різноманітні структурно-біохімічні зміни [5], вивченням яких протягом багатьох років займаються науковці з усього світу [6–12].

Мета даного дослідження – вивчення постмортальних закономірностей вмісту глікогену у м'язовій тканині (МТ) задля підвищення точності діагностики ДНС.

Матеріал і методи

Вміст глікогену визначали в гомогенатах м'язів міокарда (ГММ), стравоходу (ГМС), діафрагми (ГМД) та міжреберних м'язів (ГМР) у 30 трупів людей у ранньому постмортальному періоді (3–13 год після настання смерті). Забір МТ виконано за умов секційної біопсії з використанням спеціального інструментарію [13]. Гомогенати МТ підготували за стандартною методикою з подальшим визначенням у них вмісту глікогену методом Кемпа, в основі якого лежить використання реакції взаємодії полі- та олігосахаридів з концентрованими кислотами Подобєдова–Молі-

ша [14], що приводить до їхнього гідролізу з утворенням глюкози. Остання, у свою чергу, за дії сірчаної кислоти дегідратується, утворюючи оксиметилфурфурол, кількість якого визначається фотометрично (спектрофотометр СФ-46), з подальшим визначенням зі стандартного розчину глюкози по калібровочній кривій.

При статистичному аналізі результатів застосовано метод варіаційної статистики з оцінюванням нормальності розподілу й достовірності одержаних результатів [15]. Інформаційний аналіз патометричної ознаки (вмісту глікогену) виконано шляхом розрахунку його інформативності (I, біт) по кожному часовому інтервалу за формулою $I = -p \times \log_2 p$, де p – відношення між вмістом глікогену в гомогенатах МТ через 3 год до його вмісту у відповідному постмортальному часовому інтервалі. Відображення виявлених нами закономірностей змін вмісту глікогену в кожному з типів гомогенатів МТ забезпечено побудовою динамічних рядів з поліномами різного ступеня (2–5-го) та точністю відтворення $R^2 > 0,95$. Розробку табличної номограми виконано шляхом динамічної екстраполяції залежностей з часовим інтервалом 30 хв.

Результати та їх обговорення

При аналізі постмортальних змін вмісту глікогену у МТ залежно від часових періодів ДНС виявили, що через 3 год з моменту настання смерті найбільш високим був його

показник у міжреберних м'язах, найменшим – у МТ міокарда і становив відповідно $(7,821 \pm 0,064)$ і $(2,192 \pm 0,019)$ мг/г, $p < 0,001$ (табл. 1).

Показники глікогену у м'язах діафрагми і стравоходу були досить близькими, хоча й різнилися, становили відповідно $(4,765 \pm 0,058)$ і $(5,249 \pm 0,038)$ мг/г ($p < 0,05$) та займали проміжне місце між аналогічними показниками МТ міокарда і міжреберних м'язів.

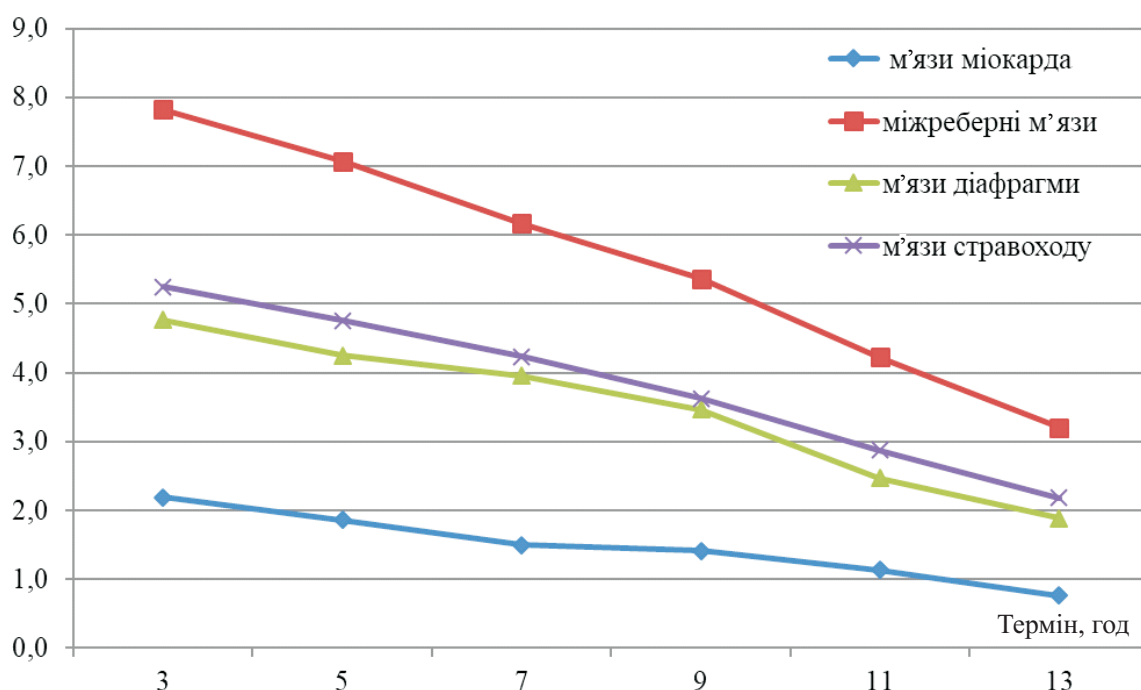
Загальна закономірність вмісту глікогену у МТ різного типу характеризувалась зменшенням вмісту зі збільшенням термінів ДНС. До того ж отримані нами динамічні ряди змін вмісту глікогену у МТ (рисунок, табл. 1) стали базовими при обґрунтуванні кількісних часових залежностей та побудови відповідних номограм для судово-медичної діагностики ДНС за даним показником.

Статистично обґрунтовані нами кількісні залежності між вмістом глікогену та ДНС мають аналітичну форму (поліноми 2–5-го ступеня), а їхнє використання дозволило відобразити виявлену закономірність і визначити «проміжні» (між часовими інтервалами, точність на рівні $p < 0,05$) значення вмісту глікогену, що дозволяє більш точно діагностувати ДНС.

Окрім того, по кожному часовому періоду та для кожного з типів МТ методами клінічної інформатики розраховано показники інформативності динамічних змін вмісту глікогену в МТ. Зокрема, з'ясовано, що загальна інфор-

Таблиця 1. Вміст глікогену у м'язових тканинах різного типу в ранньому постмортальному періоді (мг/г), кількісно-аналітичні закономірності змін (Y_I) та діагностична цінність його визначення (I, біт)

Вміст глікогену в гомогенатах м'язів, його інформативність	Постмортальний період, год					
	3	5	7	9	11	13
ГММ, мг/г $I_{M-1} = 2,005$ біт	$2,192 \pm 0,019$ 0,000	$1,861 \pm 0,017$ 0,200	$1,498 \pm 0,023$ 0,375	$1,413 \pm 0,020$ 0,408	$1,136 \pm 0,017$ 0,492	$0,759 \pm 0,010$ 0,530
$Y_{M-1} = 0,011x^5 - 0,2x^4 + 1,330x^3 - 3,991x^2 + 4,992x + 0,049$; $R^2 = 0,99$						
ГМР, мг/г $I_{P-1} = 1,781$ біт	$7,821 \pm 0,064$ 0,000	$7,071 \pm 0,097$ 0,131	$6,172 \pm 0,073$ 0,270	$5,365 \pm 0,046$ 0,373	$4,229 \pm 0,025$ 0,480	$3,204 \pm 0,031$ 0,527
$Y_{P-1} = -0,041x^2 - 0,635x + 8,497$; $R^2 = 0,99$						
ГМД, мг/г $I_{D-1} = 1,727$ біт	$4,765 \pm 0,058$ 0,000	$4,247 \pm 0,042$ 0,148	$3,956 \pm 0,032$ 0,223	$3,465 \pm 0,034$ 0,334	$2,465 \pm 0,020$ 0,492	$1,883 \pm 0,027$ 0,529
$Y_{D-1} = 0,028x^4 - 0,394x^3 + 1,820x^2 - 3,670x + 6,975$; $R^2 = 0,99$						
ГМС, мг/г $I_{C-1} = 1,020$ біт	$5,249 \pm 0,038$ 0,000	$4,754 \pm 0,030$ 0,129	$4,235 \pm 0,022$ 0,149	$3,625 \pm 0,022$ 0,192	$2,878 \pm 0,019$ 0,264	$2,178 \pm 0,016$ 0,304
$Y_{C-1} = -0,034x^2 - 0,375x + 5,657$; $R = 0,99$						



Порівняльна динаміка абсолютного вмісту глікогену у м'язових тканинах різного морфологічного типу в ранньому постмортальному періоді залежно від давності настання смерті

мативність визначення вмісту глікогену в МТ міокарда для діагностики ДНС становить $I_{M-1}=2,005$ біт, для МТ міжреберних м'язів – $I_{P-1}=1,781$ біт, для МТ діафрагми – $I_{D-1}=1,727$ біт, для МТ стравоходу – $I_{C-1}=1,029$ біт (табл. 1). Зазначимо, що діагностична цінність визначення вмісту глікогену залежить від типу МТ та терміну ДНС (часового інтервалу постмортального періоду), табл. 1. Так, найбільш інформативним у часовому інтервалі від 5 до 11 год є вміст глікогену в МТ міокарда ($I=0,492-0,530$ біт), а в термін понад 11 год окрім рівня глікогену у МТ міокарда високу діагностичну цінність має його вміст у МТ діафрагми ($I=0,492\div 0,529$ біт). Таким чином, вибір критерію «вміст глікогену у МТ міокарда» є більш обґрунтованим і пріоритетним (вища діагностична цінність), однак у вирішенні конкретних завдань судово-медичної експертизи може бути використаний і критерій «вміст глікогену у МТ діафрагми».

Для використання у практиці судово-медичних експертів виявлених нами в дослідженні закономірностей і впровадження в роботу лікарів – судово-медичних експертів по-

будовано графічну номограму та складено її спрощену (традиційну) форму – табличну для визначення ДНС за рівнем глікогену у МТ різного типу (табл. 2). Наведені номограми дозволяють визначати ДНС як за одним діагностичним критерієм, так і за кількома. Для забезпечення точності на рівні $p<0,05$ достатнім є використання одного критерію (наприклад, «вміст глікогену у МТ міокарда»), а для підвищення точності та за умов наявності морфологічного матеріалу слід застосовувати кілька критеріїв.

Висновки

Вміст глікогену закономірно зменшувався в усіх досліджених гомогенатах м'язових тканин, однак початковий і кінцевий рівні глікогену залежно від типу м'язових тканин розрізняються. Окрім того, динаміка вмісту глікогену в часовому періоді 3–13 год з моменту настання смерті залежно від типу м'язової тканини також розрізняється. Виявлені в дослідженні кількісні аналітичні залежності зміни вмісту глікогену у м'язових тканин у ранньому постмортальному періоді дозволили обґрунтувати відповідні номограми. Використання

Таблиця 2. Кількісна номограма визначення терміну давності настання смерті людини залежно від вмісту глікогену у м'язових тканинах різної локалізації і морфологічного типу

ДНС		Вміст глікогену у гомогенаті м'язів, мг/г					
хв	год	міокарда, Y_m	стравоходу, Y_c	діафрагми, Y_d	міжреберних, Y_p		
180	3	2,15	5,25	4,76	7,82		
210	3,5	2,08	5,14	4,53	7,64		
240	4	2,02	5,02	4,38	7,45		
270	4,5	1,95	4,90	4,28	7,26		
300	5	1,88	4,77	4,21	7,06		
330	5,5	1,81	4,64	4,16	6,86		
360	6	1,75	4,51	4,11	6,65		
390	6,5	1,68	4,37	4,05	6,44		
420	7	1,61	4,23	3,98	6,22		
450	7,5	1,54	4,08	3,87	6,00		
480	8	1,48	3,93	3,73	5,77		
510	8,5	1,41	3,77	3,57	5,54		
540	9	1,34	3,61	3,37	5,30		
570	9,5	1,28	3,45	3,14	5,06		
600	10	1,21	3,28	2,89	4,81		
630	10,5	1,14	3,11	2,63	4,56		
660	11	1,07	2,93	2,37	4,30		
690	11,5	1,01	2,75	2,13	4,03		
720	12	0,94	2,57	1,91	3,76		
750	12,5	0,87	2,38	1,75	3,49		
780	13	0,81	2,18	1,66	3,21		

номограмного методу оцінювання давності настання смерті за вмістом у м'язових тканинах глікогену дозволяє підвищити точність діагностики термінів настання смерті з точністю до 30 хв.

Перспективи подальших досліджень щодо підвищення точності діагностики давності настання смерті пов'язані з вивченням інформативності інших структурно-біохімічних маркерів м'язових тканин.

Список літератури

1. Мішалов В. Д. Визначення давності настання смерті у судово-медичній експертизі (методичні рекомендації, затв. МОЗ України) / В. Д. Мішалов, О. Х. Завальнюк, І. О. Юхимець. – К., 2012. – 36 с.
2. Судебно-медицинская оценка трупных изменений для определения времени и давности смерти : [практическое и учебно-методическое пособие] / Н. Н. Тагаев, В. В. Хижняк, Д. В. Костылев, Е. А. Моргун. – Харьков : СПДФЛ Бровин А. В., 2011. – 100 с.
3. Коновал Н. С. Мінливість критеріальності дослідження давності настання смерті у ранньому періоді / Н. С. Коновал // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 231–236.
4. Donaldson A. Estimation of post-mortem interval using biochemical markers / A. Donaldson, L. Lamont // Australian Journal of Forensic Sciences. – 2013. – Vol. 46. – P. 1–19.
5. Swift B. The timing of death / B. Swift // Essentials of autopsy practice / ed. by G. N. Ratty. – London : Springer, 2006. – P. 189–214.
6. Decomposition chemistry of human remains: a new methodology for determining the postmortem interval / A. A. Vass, S. A. Barshick, G. Sega [et al.] // J. Forensic Sci. – 2002. – Vol. 47, issue 3. – P. 542–553.
7. Coe J. I. Postmortem chemistry update. Emphasis on forensic application / J. I. Coe // Am. J. Forensic Med. Path. – 1993. – Vol. 14, issue 2. – P. 91–117.

8. Maeda H. Forensic biochemistry for functional investigation of death: concept and practical application / H. Maeda, T. Ishikawa, T. Michiue // *Legal Med.* – 2011. – Vol. 13, issue 2. – P. 55–67.

9. Comparison of morphological changes in white blood cells after death and in vitro storage of blood for the estimation of postmortem interval / H. Dokgoz, N. Arican, I. Elmas, S. K. Fincanci // *Forensic Sci. Int.* – 2001. – Vol. 124, issue 1. – P. 25–31.

10. Bardale R. Evaluation of morphological changes in blood cells of human cadaver for the estimation of postmortem interval / R. Bardale, P. G. Dixit // *Medico-Legal Update.* – 2007. – Vol. 7, issue 2. – P. 35–39.

11. Биохимические методы исследования в практике судебно-медицинской экспертизы / [Т. А. Дежинова, Е. В. Краевский, В. Л. Попов и др.]. – СПб., 2001. – 60 с.

12. Кинле А. Ф. Правила забора, хранения, доставки биоматериала для биохимического исследования и трактовки биохимических показателей в судебно-медицинской практике : методические рекомендации / А. Ф. Кинле. – М., 2002. – 35 с.

13. Пат. на корисну модель № 132401 Україна, МПК А61В 17/28 (2006.01), А61В 17/295 (2006.01). Пристрій для виділення фрагментів органів та тканин / Коновал Н. С., Ольховський В. О., Хижняк В. В., Моргун А. О.; заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет. – Заявл. 18.09.18; опубл. 25.02.19, Бюл. № 4.

14. Molisch H. Zwei neue Zuckerreactionen / H. Molisch // *Monatshefte fur Chemie. Monatshefte Fur Chemie Und Verwandte Teile Anderer Wissenschaften.* – 1886. – Vol. 7, issue 1. – P. 198–209.

15. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / [за заг. ред. В. М. Москаленка, Ю. В. Вороненка]. – Тернопіль, 2002. – С. 50–75.

References

1. Mishalov V.D., Zavalniuk O.Kh., Yukhymets I.O. (2012). *Vyznachennia davnosti nastannia smerti u sudovo-medychnii ekspertyzi (metodychni rekomendatsii, zatverdzheni MOZ Ukrainy) [Determination of the prescription of death in forensic medical examination (methodical recommendations approved by the Ministry of Health of Ukraine)]*. Kyiv, 36 p. [in Ukrainian].

2. Tahaiev N.N., Khizhniak V.V., Kostylev D.V., Morhun Ye.A. (2011). *Sudebno-meditsinskaia otsenka trupnykh izmenenii dlia opredeleniia vremeni i davnosti smerti: prakticheskoe i uchebno-metodicheskoe posobiie [Forensic assessment of fatal changes to determine the time and duration of death: a practical and educational handbook]*. Kharkov: SPDFL Brovin A.V., 100 p. [in Russian].

3. Konoval N.S. (2018). Minlyvist kryterialnosti doslidzhennia davnosti nastannia smerti u rannomu periodi [The variability of the validity of the study of the prescription of death in the early period]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, vol. 3, № 5, pp. 231–236 [in Ukrainian].

4. Donaldson A., Lamont L. (2013). Estimation of post-mortem interval using biochemical markers. *Australian Journal of Forensic Sciences*, vol. 46, pp. 1–19.

5. Swift B. (2006). The timing of death. *Essentials of autopsy practice*. G.N. Ritty (Ed.). London: Springer, p. 189–214.

6. Vass A.A., Barshick S.A., Sega G., Caton J., Skeen J.T., Love J.C., Synsteliem J.A. (2002). Decomposition chemistry of human remains: a new methodology for determining the postmortem interval. *J. Forensic Sci.*, vol. 47, issue 3, pp. 542–553.

7. Coe J.I. (1993). Postmortem chemistry update. Emphasis on forensic application. *Am. J. Forensic. Med. Path.*, vol. 14, issue 2, pp. 91–117.

8. Maeda H., Ishikawa T., Michiue T. (2011). Forensic biochemistry for functional investigation of death: concept and practical application. *Legal Med.*, vol. 13, issue 2, pp. 55–67.

9. Dokgoz H., Arican N., Elmas I., Fincanci S.K. (2001). Comparison of morphological changes in white blood cells after death and in vitro storage of blood for the estimation of postmortem interval. *Forensic Sci. Int.*, vol. 124, issue 1, pp. 25–31.

10. Bardale R., Dixit P.G. (2007). Evaluation of morphological changes in blood cells of human cadaver for the estimation of postmortem interval. *Medico-Legal Update*, vol. 7, issue 2, pp. 35–39.

11. Dezhinova T.A., Kraievskii Ye.V., Popov V.L., Zaslavskii H.I., Babakhanian R.V. (2001). *Biokhimicheskie metody issledovaniia v praktike sudebno-meditsinskoi ekspertizy [Biochemical research methods in the practice of forensic medicine]*. Saint Petersburg, 60 p. [in Russian].

12. Kinle A.F. (2002). *Pravila zabora, khraneniia, dostavki biomateriala dlia biokhimicheskoho issledovaniia i traktovki biokhimicheskikh pokazatelei v sudebno-meditsinskoi praktike: metodicheskiie rekomendatsii* [Rules for the collection, storage, delivery of biomaterial for biochemical research and interpretation of biochemical parameters in forensic medical practice: guidelines]. Moscow, 35 p. [in Russian].

13. Konoval N.S., Olkhovskiy V.O., Khyzhniak V.V., Morhun A.O.; zaiavnyk i patentovlasnyk Kharkivskiy natsionalnyi medychnyi universytet. (2018). *Patent na korysnu model № 132401, UA, MPK A61V 17/28 (2006.01), A61V 17/295 (2006.01). Prystrii dlia vydilennia frahmentiv orhaniv ta tkanyin* [Patent for Utility Model No. 132401, UA, IPC A61V 17/28 (2006.01), A61V 17/295 (2006.01). Device for the selection of fragments of organs and tissues]. Stated 18.09.18, published by 25.02.19, newsletter № 4 [in Ukrainian].

14. Molisch H. (1886). Zwei neue Zuckerreactionen. *Monatshefte fur Chemie. Monatshefte Fur Chemie Und Verwandte Teile Anderer Wissenschaften*, vol. 7, issue 1, pp. 198–209.

15. Moskalenko V.M., Voronenko Yu.V. (Eds.). (2002). *Sotsialna medytsyna ta orhanizatsiia okhorony zdorovia* [Social medicine and healthcare organization]. Ternopil, pp. 50–75 [in Ukrainian].

Н.С. Коновал

СТРУКТУРНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ В РАННЕМ ПОСТМОРТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА КАК КРИТЕРИЙ В СИСТЕМЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

Рассмотрен актуальный вопрос судебно-медицинской экспертизы – определение давности наступления смерти. Приведены результаты сравнительного изучения, оценки закономерностей и диагностической информативности содержания гликогена в гомогенатах мышц миокарда, пищевода, диафрагмы и межреберных мышц в различных временных интервалах раннего постмортального периода. Разработана оригинальная табличная номограмма определения давности наступления смерти в зависимости от содержания гликогена в мышечных тканях человека различной локализации и морфологического типа.

Ключевые слова: давность наступления смерти, мышечная ткань, биохимические маркеры, гликоген.

N.S. Konoval

STRUCTURAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF MUSCULAR TISSUE CONDITION IN THE EARLY POSTMORTAL PERIOD: THE CONTENT OF GLYCOGEN AS A CRITERION IN THE SYSTEM OF FORENSIC-MEDICAL DIAGNOSIS OF DETERMINATION OF TIME SINCE DEATH

The actual question of forensic examination – determination of the limitation of the onset of death was considered. The results of a comparative study, evaluation of patterns and diagnostic informative content of glycogen in homogenates of myocardium, esophagus, diaphragm and intercostal muscles at various time intervals of the early postmortal period were presented. An original tabular nomogram was elaborated for determination of the prescription of death depending on the content of glycogen in human muscles various localisation and morphological type.

Keywords: time of death, muscular tissue, biochemical markers, glycogen.

Надійшла 11.04.18

Відомості про автора

Коновал Наталія Станіславівна – аспірант кафедри судової медицини, медичного правознавства ім. засл. проф. М.С. Бокаріуса ХНМУ.

Адреса: 61120, м. Харків, вул. Гвардійців Широнінців, 22 А, кв. 95.

Тел. +38(099)922-60-65.

E-mail: n.konoval89@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3668-2448.

Вимоги до оформлення статей для публікації в журналі «Медицина сьогодні і завтра»

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – 5–12 сторінок тексту, оглядової – до 18, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах та в електронному варіанті (на диску, флешці, електронною поштою).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf та міститися в одному файлі. Ім'я файлу (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора.

5. Текст статті має бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вміщати 60–65 знаків у рядку, 28–30 рядків на сторінці.

6. Рукопис підписується всіма авторами.

7. На титульному листі роботи повинна знаходитися позначка керівника установи, в якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційне направлення від керівника установи (або іншої уповноваженої особи) та довідка про перевірку на плагіат.

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК;

Автори (ім'я, по батькові та прізвище, посада, звання);

Установа;

Назва статті;

Вступ (опис проблеми, яка вирішується у статті);

Аналіз літературних даних (посилання не тільки на роботи, які підкріплюють результати дослідження, а й на ті, які мають протиріччя; роботи, які підкреслюють наукову новизну проблеми);

Мета і завдання дослідження;

Матеріал і методи дослідження (має бути чітко описана система дослідження та шляхи отримання результатів);

Результати та їх обговорення (описується результат дослідження або експерименту; результати можуть бути подані за допомогою таблиць, діаграм, рисунків і обов'язково містити пояснювальну частину);

Висновки (порівнюються результати власного дослідження з результатами попередників, роз'яснюється, чим результати дослідження можуть бути корисними у даній галузі; як можна застосовувати отримані результати в подальшому як у даній галузі, так і в інших; як отримані результати узагальнюють результати попередніх досліджень);

Перспективність подальших досліджень;

Список літератури (не менше 7 джерел у порядку згадування в тексті; якщо авторів більше чотирьох, вказуються три прізвища, а потім «та ін.», якщо чотири – всі чотири прізвища; обов'язково дається назва журнальної статті). Оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Мінімум 50% посилань мають бути на літературні джерела, які були опубліковані не пізніше 10 років тому;

Список літератури, транслітерований англійськими літерами. Оформлюється відповідно до міжнародного стандарту;

Резюме із назвою і прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською. Ключові слова мають бути якомога більш інформативними.

9. Стаття може бути написана українською, російською або англійською мовами.

10. Текст статті може бути ілюстрований таблицями, графіками, схемами, діаграмами будь-якого ступеня складності, фотографіями мікропрепаратів. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця – вставити таблицю» редактора Word). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка–Об'єкт–Equation), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення слід подавати в оригіналі й обов'язково окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з роздільною здатністю не менш ніж 300 dpi.

11. Текст статті й матеріали до неї повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Авторам необхідно повідомити такі дані: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail, реєстраційний номер ORCID.

Усі статті, подані в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коригувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інші друковані видання.

Тел. +38 (057) 707-73-00

e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net