11. Рачкаускас Г.С. Імунологічні та метаболічні порушення у хворих на різні форми шизофренії / Г.С. Рачкаускас // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: рб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 1999. – Вип. 2 (22). – С. 152-154.

12. Радионова С.И. Опыт лечения больных фебрильной шизофренией с применением иммуноактивных препаратов / С.И. Радионова, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 1. – С.

13. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии / А.С. Тиганов. – М.: Медицина, 1999. – 717 с.

14. Фильченко С.Д. Клиническая психиатрия / С.М. Фильченко. – М.: Медицина, 2003. – 248 с.

15. Хаитов Р.М. Полиоксидоний: новые аспекты применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Новые лекарства. – 2003. – № 3. – С. 21-24.

Резюме

Радіонова С.І. *Ефективність комбінованої терапії хворих на фебрильну шизофренію із використанням нового імуноактивного препарату поліоксидонію.*

Обстежені хворі на фебрильну шизофренію. Встановлено, що включення сучасного імуномодулюючого препарату поліоксидонію в комплекс лікувальних засобів у хворих на фебрильну шизофренію забезпечує більш виразну позитивну клінічну динаміку.

Ключові слова: фебрильна шизофренія, лікування, поліоксидоній.

Резюме

Радионова С.И. *Эффективность комбинированной терапии больных фебрильной шизофренией с применением нового иммуноактивного препарата полиоксидония.*

Обследованы больные фебрильной шизофренией. Установлено, что применение современного иммуномодулирующего препарата полиоксидония в комплексе лечебных мероприятий у больных фебрильной шизофренией обеспечивает более выраженную позитивную клиническую динамику.

Ключевые слова: фебрильная шизофрения, лечение, полиоксидоний.

Summary

Радіонова С.І. *Efficiency of the combined therapy of patients with febril schizophrenia at the use of a new immunoactive preparation polyoxidonium.*

The patients with febril schizophrenia was inspected. It was set that including modern immunoactive preparation polyoxidonium in the complex of remedies at the patients with febril schizophrenia provides the positive clinic dynamic.

Key words: febril schizophrenia, treatment, polyoxidonium.

Рецензент: д.мед.н., проф. Г.С. Рачкаускас

УДК 618.19-006:616-001. 28:575 (083.13)

ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОСТІ АЛГОРИТМІВ РОЗРАХУНКУ ВІРОГІДНОСТІ НОСІЙСТВА МУТАЦІЙ *BRCA1* ТА *BRCA2*

Л.А. Рибченко, Г.М. Бичкова, Г.В. Скибан, С.В. Клименко

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (Київ)

Вступ

Складовою визначення схильності до розвитку раку молочної залози (РМЗ) є виявлення мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*. Найбільш інформативним методом ідентифікації мутацій в генах *BRCA1/2* є секвенування. Однак, проведення масового тестування жінок на наявність мутацій в генах *BRCA1/2*, особливо з огляду на їх розмір, на сьогодні є складним та коштовним методом. Тому, актуальним є питання визначення груп ризику для проведення молекулярно-генетичного скринінгу мутацій в генах *BRCA1/2*. Для оптимізації фінансових та людських ресурсів системи охорони здоров'я, визначення мутаційного статусу *BRCA1/2* повинно бути запропоноване тільки тим особам, які найбільш вірогідно є носіями мутацій. За кордоном для визначення осіб групи ризику носійства мутаційних алелей застосовують такі алгоритми розрахунку прогнозу носійства патологічних мутацій, як BRCAPRO, Манчестерська бальна система, Penn II, Myriad II, IBIS, BOADICEA, тощо. В Україні дотепер не проводилося виявлення вірогідних носійсіїв мутацій *BRCA1/2* для подальшого проведення їм молекулярно-генетичного тестування.

Мета дослідження: оцінити ефективність використання алгоритмів прогнозу носійства мутацій *BRCA1/2*: Myriad, IBIS та Penn II у жінок, що мешкають на території України.

Матеріал та методи дослідження

Матеріалом для дослідження були результати клінічного та молекулярно-генетичного дослідження 229 пацієнток (99 жінок, хворих на РМЗ та 130 осіб без злоякісної пухлини молочної залози). Група дослідження включала 7 жінок із мутацією BRCA1 та 222 жінки без мутаційних алелей. Характеристика груп пацієнток наведена в таблиці 1. Усі пацієнтки східноєвропейського походження.

Таблиця 1

Характеристика груп жінок, які відібрані для оцінки алгоритмів

Групи	Хворі на РМЗ жінки (n=99)	Пацієнтки без РМЗ (n=130)	Всього (n=229)
Жінки з мутацією BRCA1	5	2	7
Жінки без мутацій BRCA	94	128	222

Оцінка ефективності алгоритмів розрахунку вірогідності носійства мутацій генів *BRCA1* та *BRCA2* проводилась на підставі визначення операційних характеристик методики – чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР) та прогностичної цінності негативного результату (ПЦНР) [1].

Під чутливістю тесту на визначення вірогідності мутаційної та дикої алелі генів *BRCA1* та *BRCA2* розрахунковим методом розуміли частку спостережень із наявністю досліджуваного критерію (позитивний результат тесту) в групі пацієнток, в яких виявлені мутації, а під специфічністю – частку спостережень із відсутністю досліджуваного критерію (негативний результат тесту) в групі осіб, в якій за результатами проведеного молекулярного тестування генів *BRCA1* та *BRCA2,* мутаційні алелі не ідентифіковані. За ПЦПР вважали вірогідність наявності мутації при позитивному результаті алгоритму, а за ПЦНР – вірогідність відсутності мутації при негативному результаті алгоритму.

Для проведення дослідження було обрано три найбільш поширені у світовій практиці алгоритми розрахунку вірогідності носійства мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2*, зокрема, Myriad, IBIS та Penn II.

Модель Myriad для проведення розрахунку враховує наступні параметри: наявність або відсутність РМЗ у пацієнта і / або у родичів першого або другого рівня споріднення, вік маніфестації захворювання (<50 або ≥ 50 років), наявність або відсутність раку яєчників (РЯ) у пацієнта і / або у родичів першого або другого рівня споріднення та факту етнічної приналежності пацієнта до євреїв Ашкеназі [2].

Модель IBIS враховує особисту інформацію про жінку: вік на час дослідження, антропометричні дані (зріст та вага), акушерський анамнез (початок менархе, наявність або відсутність родів та вік жінки при перших пологах, наявність або відсутність менопаузи та вік початку менопаузи), наявність у пацієнтки РМЗ або РЯ, проведення гормональної замісної терапії, приналежність до євреїв Ашкеназі. Також модель IBIS враховує інформацію про захворюваність родичів жінки першого, другого та третього рівня споріднення на

РМЗ та/або РЯ, білатеральний РМЗ із зазначенням віку початку захворювання та результатів генетичного тестування мутацій. Під час введення даних в програму створюється схема родоводу [3].

Модель Penn II включає наступні відомості про родичів пацієнтки у трьох поколіннях: кількість жінок в родині з діагнозом РМЗ та РЯ, окремі випадки РЯ або раку фаллопієвих труб за відсутності РМЗ, кількість випадків РМЗ у віці 50 років, наявність злоякісної пухлини грудної залози у матері та доньки, наявність білатерального РМЗ, чоловічого РМЗ, а також випадки раку підшлункової залози та передміхурової залози в родині [5]. Модель Penn II також враховує приналежність жінок до євреїв Ашкеназі. Важливо зазначити, що ця модель не приймає для розрахунків жінок, в родині котрих немає випадків РМЗ.

Отримані результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз моделей, що використані в дослідженні, наведений в таблиці 2. Всі моделі мають одну сторінку анкети. Введення даних до моделі Myriad займає 2 хвилини, до Penn II 3 хвилини і 5 хвилин для моделі IBIS.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз моделей оцінки ризику носійства мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2*

Модель	Метод введення даних	Включена онкопатологія	Застосованість	Сімейний анамнез	Час, необхідний для введення даних
Myriad	on-line	РМЗ у жінок та чоловіків, РЯ	Для усіх осіб	Включає родичів I та II рівнів споріднення	2 хвилини
Penn II	on-line	РМЗ у жінок та чоловіків,РЯ, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози	Для жінок з сімейними випадками РМЗ.	Включає родичів I, II та III рівнів споріднення	3 хвилини
IBIS	off-line	РМЗ у жінок, РЯ	Для жінок без РМЗ	Включає родичів I, II та III рівнів споріднення	5 хвилин

Дані про всіх 229 пацієнток були введені тільки в алгоритм Myriad. Модель Penn II була застосована лише для 45 жінок із сімейним анам-

незом РМЗ, оскільки вона використовується виключно для родинних випадків злоякісних новоутворень молочної залози. За допомогою моделі IBIS розрахований ризик носійства мутацій для 130 жінок без діагнозу РМЗ. Вірогідність носійства мутацій за допомогою моделей Penn II та Myriad визначено на офіційних загальнодоступних веб-сайтах [2,5]. Оцінки моделі IBIS отримані за допомогою завантаженого програмного забезпечення Down [3]. Для алгоритмів IBIS та Penn II проведено розрахунок ризику носійства мутацій окремо для гена *BRCA1* і для гена *BRCA2*, а для моделі Myriad – загальна оцінка ризику генів *BRCA*. Для оцінки алгоритмів використані рекомендації Американського товариства клінічних онкологів, згідно з якими, молекулярно-генетичне визначення мутаційного статусу генів *BRCA1/2* необхідно проводити жінкам із ризиком носійства мутацій 10 % та більше [4].

Результати визначення чутливості, специфічності, ПЦПР та ПЦНР алгоритмів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Аналіз **чутливості, специфічності, ПЦПР та ПЦНР використання розрахункових методів визначення високого ризику носійства мутацій** *BRCA1/2*

Алгоритми розрахунку вірогідності BRCA	Чутливість	Специфічність	ПЦПР	ПЦНР
Myriad	57%	100%	100%	98%
Penn II	28%	76%	18%	85%
IBIS	0%	100%	не визначається	98%

Модель Myriad показала більшу чутливість у порівнянні із двома іншими математичними системами розрахунку ризику наявності позитивного мутаційного статусу (57% проти 28% та 0%). Однак, різниці між чутливістю алгоритму Myriad та *Penn II* не досягла рівня статистичної значущості (p=0,29). Серед 7 жінок з мутацією 4 випадки згідно з розрахунком моделі Myriad віднесено до групи ризику. Натомість, 3 випадки носійства мутаційної алелі математично не прогнозувались, що найймовірніше пояснюється тим, що у двох із них родоводи не були обтяжені РМЗ та РЯ. Таким чином, ця модель більш ефективна при спадкових формах РМЗ, а також, на відміну від алгоритмів Penn II та IBIS, дозволяє розраховувати загальний ризик носійства мутацій обох генів *BRCA*.

Оскільки алгоритм розрахунку ймовірності мутацій генів BRCA1 та BRCA2 програмою Penn II створений для скринінгу жінок, у яких наявний РМЗ або з відсутністю злоякісного новоутворення молочної залози та позитивним сімейним анамнезом щодо нього, система прогнозування використана для 45 пацієнток. У 11 з 45 жінок (24,4%) відповідно до розрахунку системою Penn II визначено підвищений ризик (більший за 10%) носійства мутацій, хоча тільки у 2-х із цих випадків жінки мали мутаційні алелі. При чому цей алгоритм не відніс до групи ризику 5 осіб із позитивним мутаційним статусом.

Найменш ефективним та трудомістким виявився алгоритм IBIS, введення даних до нього займало близько 5 хвилин на кожну пацієнтку. Недоліком цієї моделі також є те, що її застосування можливе тільки у жінок з відсутністю злоякісного новоутворення молочної залози. Однак, окрім визначення ймовірності носійства мутацій генів *BRCA1* та *BRCA2,* ця модель прогнозує ризик виникнення РМЗ. Проведений розрахунок ризику за допомогою програми *IBIS у* 130 пацієнток без РМЗ не визначив жодного з випадків носійства мутацій, хоча у цій групі 2 жінки мали позитивний мутаційний статус. Отримані результати можуть бути пов'язані з недостатньою вибіркою пацієнтів.

Таким чином, на основі визначених показників чутливості та специфічності, за 10% порогового значення високого ризику носійства мутацій, а також з урахуванням широкого застосування і простоти збору та швидкості введення даних, можна зробити висновок, що модель Myriad є найбільш ефективною і зручною для використання.

Висновки

При прийнятті рішення про вибір найкращої моделі для визначення ймовірності носійства мутацій у генах *BRCA1* і *BRCA2* треба враховувати ряд чинників: модель повинна мати високу чутливість та специфічність, тенденцію до простого і досяжного збору даних, введення даних має бути швидким і ефективним. Також модель має бути застосована до більшості пацієнтів, незалежно від їх онкологічного статусу, статі, або наявності в родоводі випадків РМЗ. При порівнянні алгоритмів *Penn II,* Myriad та IBIS за показниками чутливості, специфічності та при застосуванні 10% порогового значення ризику носійства мутацій, модель Myriad визначена найбільш ефективною і зручною для використання.

Література

1. Alman D.G. Diagnostic test.1: sensitivity and specificity / D.G. Alman, J.M. Bland // BMJ. – 1994. – Vol. 308. – P. 1552.

2. BRCA Risk Calculator [Електронний ресурс]. - Режим доступу: http://www.myriadtests.com/provider/brca-mutation-prevalence.htm.

3. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation (January 31) 2008 [Електронний ресурс]. - Режим доступу: http:www.ems-trials.org/riskevaluator.

4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care.– London: NICE, 2008.- 240 p

5. The Penn II BRCA1 and BRCA2 mutation risk evaluation model [Електронний ресурс]. - Режим доступу: http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2.

Резюме

Рибченко Л.А., Бичкова Г.М., Скибан Г.В., Клименко С.В. *Визначення чутливості та специфічності алгоритмів розрахунку вірогідності носійства мутацій BRCA1 та BRCA2.*

В роботі наведено аналіз ефективності алгоритмів розрахунку вірогідності носійства мутацій BRCA1 та BRCA2 у жінок, що мешкають на території України. Найбільш ефективною і зручною для використання визначено модель Myriad на основі показників чутливості та специфічності, за 10% порогового значення високого ризику носійства мутацій, а також з урахуванням широкого застосування і простоти збору та швидкості введення даних.

Ключові слова: чутливість, специфічність, алгоритми розрахунку, вірогідність носійства мутацій BRCA1 та BRCA2.

Резюме

Рыбченко Л.А., Бычкова А.М., Скибан Г.В., Клименко С.В. *Определение чувствительности и специфичности алгоритмов вероятности носительства мутаций BRCA1 и BRCA2.*

В работе приведен анализ эффективности алгоритмов расчета вероятности носительства мутаций *BRCA1* и *BRCA2* для женщин, проживающих на территории Украины. Наиболее эффективной и удобной для использования является модель Myriad на основе показателей чувствительности и специфичности, 10% порогового значения высокого риска носительства мутаций, а также с учетом широкого применения и простоты сбора и скорости ввода данных.

Ключевые слова: чувствительность, специфичность, алгоритмы расчета, вероятность носительства мутаций *BRCA1* и *BRCA2*.

Summary

Rybchenko L.A., Bychkova A.M., Skyban G.V., Klymenko S.V. *Determination of sensitivity and specificity calculation algorithms of probability carrier brca1 and brca2 mutations.*

This study represents an analysis of the effectiveness of the calculation algorithms probabilities carrier *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Ukrainian women. Myriad model is the most effective and easy, where indicators of sensitivity and specificity are used with 10% threshold high-risk mutation carriers. In addition widespread use and ease of collection and speed of data entry are important.

Key words: sensitivity, specificity, calculation algorithms, the probability of mutation carrier of *BRCA1* and *BRCA2*

Рецензент: д. біол. н., проф. В.К. Рибальченко

УДК 616.24-002.2+616.72-007.234

ХОЗЛ І ОСТЕОАРТРОЗ: ДО ПИТАННЯ ЩОДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСНОВ КОМОРБІДНОСТІ

Т.А. Скиба

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

У сучасній медицині значна увага в останні роки приділяється ко- і поліморбідності. При цьому найбільш часто розглядається проблема коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з іншими захворюваннями внутрішніх органів. Інтерес до нього не випадковий. ХОЗЛ - одне з найпоширеніших захворювань людини [13]. За даними ВООЗ, їм уражено 0,8% населення планети, переважно особи старше 40 років, причому рівень захворюваності серед чоловіків вище (0,9%), ніж серед жінок (0,7%). У найближчі роки прогнозується подальше збільшення захворюваності на ХОЗЛ [14]. ХОЗЛ розвивається під впливом факторів ризику, серед яких найбільш значущими є куріння і стан навколишнього середовища, умови роботи, а також деякі генетичні особливості пацієнта. Під впливом цих факторів ризику розвивається запальний процес в тканинах легені, тривале існування якого на тлі морфологічних змін у легенях забезпечує розвиток системних запальних проявів. Системне запалення в даний час розглядається як значуща складова патогенезу ХОЗЛ, яка здатна слугувати фактором ризику розвитку і прогресування численних ускладнень захворювання [16]. У різних ділянках легені збільшується кількість нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів, зокрема, CD8 +-клітин. У деяких пацієнтів може спостерігатися збільшення кількості еозинофілів, особливо під час загострення захворювання. Клітини запалення виділяють цитокіни та медіатори, серед яких слід відзначити лейкотрієн B_4, інтерлейкін-8 (IL-8) і фактор некрозу пухлини α (TNF-α) [3]. Патогенні інгаляційні подразники здатні викликати окислювальний стрес із виділенням протеаз клітинами запалення і розвитком дисбалансу системи «протеази-антіпротеази». Ризик смерті у пацієнтів із ХОЗЛ визначається насамперед головним параметром – об'ємом форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$).