

шення прохідності бронхів (зростання $ФОВ_1$), а після інгаляції сальбутамолу у 17 (15,4 %) пацієнтів відбувалося порушення вентиляційної функції бронхів за обструктивним типом (зниження показника $ФОВ_1$). Це проявлялося від'ємними результатами як ІБС, так і ІБД.

Висновки

Таким чином, використання проби з фізичним навантаженням та інгаляцією β_2 -агоніста у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, показало, що вона володіє достатньою специфічністю як додатковий тест у верифікації тяжкої (неконтрольованої) персистуючої астми. Аналіз лабільності бронхів як інтегрального показника їх реакції на фізичне навантаження та інгаляцію сальбутамолу (ПЛБ) не виявляє суттєвих переваг відносно проби з фізичним навантаженням. Тому у звичайних умовах для верифікації тяжкої форми захворювання можна використовувати виключно пробу з фізичним навантаженням, а в окремих випадках, наприклад, для вибору бронходилатора, проводити додатково пробу з інгаляцією β_2 -агоніста. Використання проби з фізичним навантаженням як додаткового методу верифікації легкої (контрольованої) бронхіальної астми в дітей є невиправданим через високий відсоток хибнопозитивних результатів.

Перспективи подальших досліджень. Оцінка лабільності бронхів за допомогою проби з фізичним навантаженням попри свою «фізіологічність» характеризується високою частотою ви-

никнення хибних результатів, у зв'язку з чим є виправданим у подальшому оцінити діагностичну цінність інгаляційної проби із серійно розведеним гістаміном для верифікації контрольованого та частково контрольованого перебігу бронхіальної астми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Руководство по менеджменту и предотвращению бронхиальной астмы у детей.* Рук. для врачей и среднего медицинского персонала (пересмотр 2006 года) // Здоров'я України. — 2007. — № 5/1 (додатковий). — С. 43-46.
2. *Стандартизація легочних функціональних тестов.* Доклад рабочей группы «Стандартизація тестов исследования легочной функции». Официальный отчет Европейского респираторного общества // Пульмонология. Приложение. — 1993. — 96 с.
3. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999* // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 309-329.
4. *Рекомендации глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой, пересмотр 2006 г* // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. — 2007. — № 5. — С. 20-32.
5. *Сидельников В. М., Безруков Л. А., Мигаль В. Г.* Практическая алергологія детского возраста. — К.: Здоров'я, 1985. — С. 22-23.
6. *Souza A. C., Pereira C. A.* Bronchial provocation tests using methacholine, cyclic ergometer exercise and free running in children with intermittent asthma // J. Pediatr. (RioJ.). — 2005. — Vol. 81, N 1. — P. 65-72.
7. *Declaration of Helsinki and ICH Guideline for Good Clinical Practice.* Research & Development. Clinical Trial Operations. — Dept. of Clinical Documentation, 2003. — 58 p.

УДК 617.721.6-006.81+616-005.1-08

О. А. Вельможко, І. П. Метеліцина, С. О. Кудинов, А. П. Малецький СТАН ПАРАМЕТРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА УВЕАЛЬНУ МЕЛАНОМУ

Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України, Одеса

Вступ

Меланома увеального тракту ока є найбільш розповсюдженим внутрішньоочним новоутворенням (65–88 %), яке часто вражає осіб працездатного віку (40–50 років) [1]. Відомо, що в патології злویкісних пухлин важливу роль відіграють порушення з боку системи гемостазу. Показана їх роль при пухлинах репродуктивної системи, печінки, легенів, шлунково-кишкового тракту тощо [2–

4], причому більшість досліджень свідчить про тенденцію до гіперкоагуляції та дисбалансу між коагуляційною й фібринолітичною ланками гемостазу [5; 6]. Однак відсутні систематизовані дані щодо стану гемостазу у хворих на увеальну меланому. Детальне вивчення механізмів змін гемостазу у таких пацієнтів дозволить, з одного боку, проводити обґрунтовану і вчасну медикаментозну корекцію гемостазіологічних порушень у хворих, а з другого —

на основі отриманих наукових даних виявити роль цих порушень у патогенезі увеальної меланоми.

Мета дослідження — вивчити стан гемостазу у хворих на увеальну меланому, а також виявити зміни параметрів гемостазу залежно від локалізації та розміру пухлини.

Матеріали та методи дослідження

Параметри системи гемостазу були визначені у плазми



крові пацієнтів, хворих на увеальну меланому (30 осіб), а також здорових донорів (14 осіб). Середній вік хворих на меланому становив (53,5±3,0) року, здорових осіб — (51,0±2,4) року. Контрольна група складалася з 3 чоловіків і 11 жінок, група хворих — з 10 чоловіків і 20 жінок; вірогідних відмінностей за досліджуваними показниками між чоловіками і жінками виявлено не було. Дослідження були проведені під час першого звертання пацієнтів до відділення офтальмоонкології Інституту очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова. Для отримання плазми кров, стабілізовану цитратом натрію у співвідношенні 1:9, центрифугували 15 хв при 1200 г. Стан гемостазу був проаналізований за допомогою турбідиметричного експрес-мікрометоду [7]. До термостатованої кювети спектрофотометра при температурі (37,0±0,1) °C вносили 0,05 мл плазми, додавали 0,005 мл розчину стрептокінази (Varidase, Lederle Arzneimittel GmbH, 2085 МО/мл), 0,855 мл 0,02 М вероналового буферу (рН 7,4) і 0,05 мл розчину людського тромбіну (50 NIH ОД/мл). Ретельно перемішували та через кожні 15 с фіксували значення оптичної щільності, за якими будували графік у координатах час — оптична щільність.

За графіком визначали шість параметрів згортання крові та фібринолізу: час згортання й лізису фібринового згустка (час, за який досягаються максимум і мінімум оптичної щільності відповідно), вміст фібриногену (різниця між максимальною та мінімальною оптичною щільністю), швидкість згортання та лізису згустка (відповідає тангенсам кутів нахилу лівої та правої гілок графіка відповідно), а також час напівлізису, який обернено пропорційний концентрації плазміногену.

Отримані результати були оброблені статистично за допомогою програми Statistica версії 6.0. Про наявність або відсутність нормального розподілу даних судили за критерієм Шапі-

ро — Уїлка; у першому випадку для попарних порівнянь використовували t-критерій Стьюдента, а для множинних порівнянь — критерій Ньюмена — Кейлса; за відсутності нормального розподілу користувалися аналогічними непараметричними критеріями [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Першим етапом нашого дослідження було визначення загальної спрямованості змін параметрів гемостазу у пацієнтів із увеальною меланомою без урахування її локалізації і розміру порівняно зі здоровими особами (табл. 1).

У хворих на увеальну меланому були відзначені гіперкоагуляційні зміни, що виражалося у вірогідному збільшенні швидкості згортання крові на 35,1 % порівняно зі здоровими донорами. Зміни за іншими досліджуваними показниками виявилися невірогідними. Так, згортання крові зменшувалося дуже незначно (на 3 %). Це можна пояснити тим, що у хворих на увеальну меланому виявлено збільшений рівень фібриногену (на 7 %), тому утворення фібринового згустка потребувало більше часу. З боку фібринолітичної системи відзначено збільшення швидкості лізису фібринового згустка на 16,3 % і відсутність значущих змін часу лізису та напівлізису. Загалом отримані дані свідчать про те, що у хворих на увеальну меланому активується система згортання крові та спостерігається тенденція до активації фібринолі-

тичної ланки гемостазу для запобігання тромбофілії.

Для більш детального дослідження групи хворих на увеальну меланому був використаний кластерний аналіз, який виявив наявність двох кластерів усередині загальної групи. У хворих, які належали до першого кластеру, спостерігалися більш виражені гіперкоагуляційні тенденції (збільшення швидкості згортання крові, рівня фібриногену та скорочення часу згортання крові) порівняно з хворими другого кластеру; з боку фібринолітичної системи означених відмінностей між кластерами не спостерігалося. Кореляційний аналіз виявив зв'язок між спрямованістю змін параметрів гемостазу та фактом наявності склеральної інвазії пухлини у хворих на меланому, яким була проведена енуклеація: у хворих з інвазією активація згортання крові більш виражена (n=10; r=0,77; P=0,009). Це можна пояснити активізацією запальних процесів під час проростання пухлини у склеру і використати як один із критеріїв визначення наявності інвазії пухлини на доенуклеаційній стадії.

Серед досліджуваних пацієнтів були хворі з меланомою хоріоїдеї і особи, в яких пухлинний процес захоплював також тканини райдужної оболонки та циліарного тіла. Середні показники досліджуваних параметрів гемостазу у цих двох групах хворих наведені в табл. 2.

Оскільки увеальна меланома, що захоплює райдужку та циліарне тіло, трапляється значно рідше, ніж меланома хоріої-

Таблиця 1

Параметри системи гемостазу у пацієнтів з увеальною меланомою та здорових донорів, M±SD

Досліджувані показники	Меланома, n=30	Контроль, n=14
Час згортання, с	82,75±13,43	84,64±15,12
Швидкість згортання	10,23±4,72*	7,57±1,74
Фібриноген, од. опт. щільн.	0,0989±0,0250	0,0918±0,0110
Час лізису, с	229,25±45,92	226,07±47,24
Швидкість лізису	5,77±2,45	4,96±1,46
Час напівлізису, с	150,00±41,39	154,46±44,97

Примітка. * — різниця з контролем вірогідна, P<0,05.



**Параметри системи гемостазу
у пацієнтів з різною локалізацією
меланоми увеального тракту, M±SD**

Досліджувані показники	Меланома хоріоїдеї, n=27	Меланома райдужки, циліарного тіла та хоріоїдеї, n=3
Час згортання, с	82,78±14,18	82,50±0,10
Швидкість згортання	10,03±4,49	12,05±7,40
Фібриноген, од. опт. щільн.	0,0968±0,0210	0,1178±0,0290
Час лізису, с	229,44±48,13	227,50±21,65
Швидкість лізису	5,72±2,50	6,16±1,32
Час напівлізису, с	150,85±43,57	142,33±8,02

деї, досліджувані групи виявилися не однаковими за кількістю. Щоб нівелювати це, для аналізу відмінностей був використаний критерій Манна — Уїтні, який не потребує перевірки гіпотези про рівність дисперсій. Загалом вірогідних відмінностей між цими двома групами не виявлено, але у хворих з розповсюдженим пухлинним процесом відмічаються більш виражені коагуляційні тенденції: швидкість згортання збільшена на 20,1 %, концентрація фібриногену — на 21,7 %; останнє може бути причиною того, що час згортання у хворих із меланою райдужки, циліарного тіла та хоріоїдеї залишається майже незмінним. На цьому фоні практично відсутня тенденція до активації фібринолізу, що може служити передумовою для більш високого ризику розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів із меланою райдужки, циліарного тіла і хоріоїдеї порівняно з хворими на меланому хоріоїдеї.

Наступним етапом нашого дослідження було виявлення залежності стану системи гемостазу від розміру пухлини, який, як відомо, є одним із найбільш важливих факторів для вибору терапевтичної тактики при меланомі: хворим із пухлинами меншого розміру (до 4 мм) зазвичай проводиться фотокоагуляція, за середнього розміру пухлини — фотокоагуляція у комплексі з бета-аплікаційною терапією, за розміру пухлини понад 8 мм рекомендується енуклеація ураженого ока. Таким чином, хворих було розподілено на 3 групи: 1-ша — хворі з промінністю меланоми до 4 мм; 2-га — 4–8 мм; 3-тя — більше 8 мм (табл. 3).

Отримані дані свідчать про неоднорідність спрямованості змін параметрів гемостазу у хворих з різною промінністю пухлини. При промінності до 4 мм спостерігається тенденція до активації коагуляційних процесів: швидкість згортання зростає на 43,1 %, концентрація фібриногену збільшується на 10,2 %, а час згортання зменшується на 14,3 %; при цьому фібриноліз

також активується: швидкість лізису згустка зростає в 1,5 рази ($P=0,02$), час лізису скорочується на 7,7 %, а напівлізису — на 20,2 % ($P>0,05$ в обох випадках) порівняно з відповідними параметрами у здорових осіб. Очевидно, гіперактивація фібринолізу є відповіддю системи гемостазу на підвищене згортання крові та зумовлена зростанням кількості плазміногену в крові; причому ступінь акти-

вації фібринолізу в цілому пропорційний ступеню активації коагуляційних процесів.

У хворих із промінністю пухлини 4–8 мм рівень фібриногену знижується практично до рівня норми. Значення показників, що характеризують згортання крові та фібриноліз, свідчать про деяке уповільнення цих процесів порівняно із контрольною групою, а особливо — із відповідними показниками у хво-

Таблиця 3

**Параметри системи гемостазу у пацієнтів
з різною промінністю меланоми увеального тракту, M±SD**

Досліджувані показники	До 4 мм, n=6	4–8 мм, n=14	Більше 8 мм, n=10	P
Час згортання, с	72,50± ±9,08	90,00± ±14,41	78,75± ±8,10	$P_{1-2} = 0,01$ $P_{1-3} = 0,27$ $P_{2-3} = 0,05$
Швидкість згортання	10,83± ±5,22	8,37± ±3,47	12,48± ±5,29	$P_{1-2} = 0,16$ $P_{1-3} = 0,44$ $P_{2-3} = 0,15$
Фібриноген, од. опт. щільн.	0,1014± ±0,0250	0,0910± ±0,0150	0,1085± ±0,0330	$P_{1-2} = 0,38$ $P_{1-3} = 0,55$ $P_{2-3} = 0,30$
Час лізису, с	208,75± ±20,36	243,21± ±58,59	222,00± ±31,06	$P_{1-2} = 0,26$ $P_{1-3} = 0,54$ $P_{2-3} = 0,33$
Швидкість лізису	7,55± ±3,61	4,95± ±1,78	5,84± ±2,07	$P_{1-2} = 0,04$ $P_{1-3} = 0,13$ $P_{2-3} = 0,43$
Час напівлізису, с	123,33± ±19,37	168,39± ±52,89	140,25± ±12,85	$P_{1-2} = 0,05$ $P_{1-3} = 0,36$ $P_{2-3} = 0,13$

Примітка. P — рівні вірогідності відмінностей: P_{1-2} — між групою 1 (до 4 мм) і групою 2 (4–8 мм); P_{1-3} — між групою 1 (до 4 мм) і групою 3 (більше 8 мм); P_{2-3} — між групою 2 (4–8 мм) і групою 3 (більше 8 мм).



рих з меншою промінністю пухлини (у цьому разі швидкість згортання зменшена на 22,7 %, а час згортання вірогідно збільшений на 24,1 %). Швидкість лізису у хворих із промінністю пухлини 4–8 мм зменшується до відповідних значень у контрольній групі та менше на 37,7 % — порівняно з даними у пацієнтів із промінністю до 4 мм, а час лізису та напівлізису подовжені на 16,5 і 36,5 % відповідно порівняно із хворими з меншою промінністю.

При подальшому рості пухлини знову відзначається збільшення рівня фібриногену на 17,9 % ($P=0,19$) і швидкості згортання крові в 1,7 разу ($P=0,03$), при цьому час згортання скорочується на 7,2 % ($P=0,31$) порівняно із контролем. Спостерігається деяка активація фібринолізу: швидкість лізису зростає на 17,7 % ($P=0,35$), а час лізису та напівлізису зменшується на 2,0 і 9,2 % ($P=0,84$ і $0,44$ відповідно) порівняно з контролем. Отже, можна припустити, що за великої промінності пухлини (понад 8 мм) ступінь активації фібринолітичної системи є недостатнім для компенсації значного прискорення згортання крові. Різнострамованість змін гемостазу у хворих з різною промінністю пухлини може бути пов'язана з різними фа-

зами пухлинної прогресії [9] і потребує подальшого вивчення з використанням додаткових параметрів гемостазу.

Висновки

1. У хворих на увеальну меланому спостерігаються активація згортання крові (швидкість згортання вірогідно зростає на 35,1 %) і тенденція до активації фібринолітичної ланки гемостазу порівняно зі здоровими донорами.

2. Виявлена кореляція активації згортання крові з наявністю інвазії меланому у склеру ($r=0,77$; $P=0,009$).

3. Зміни стану гемостазу у пацієнтів із різною промінністю пухлини мають різнострамований характер: на початкових стадіях відзначається активація коагуляційної та фібринолітичної систем, із ростом пухлини активність обох систем падає, а на термінальних стадіях показаний дисбаланс між коагуляційною та фібринолітичними ланками гемостазу в бік гіперкоагуляції, що може бути фактором ризику підвищеного тромбоемболоутворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bell D. J., Wilson M. W. Choroidal melanoma: natural history and management options // *Cancer Control*. — 2004. — Vol. 11, N 5. — P. 296-303.

2. Relation between angiogenesis, fibrinolysis and invasion/metastasis in breast cancer / J. P. Xiao, X. F. Yu, X. Q. Xu et al. // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. — 2005. — Vol. 27, N 4. — P. 226-228.

3. Investigation on coagulation activity, its inhibitors, and fibrinolysis in patients with colorectal cancer / M. Szczepancki, M. Nowacki, M. Chwalinski et al. // *Exp. Oncol.* — 2003. — Vol. 25, N 3. — P. 216-220.

4. Ovarian cancer, the coagulation pathway, and inflammation / X. Wang, E. Wang, J. J. Kavanagh, R. S. Freedman // *J. Transl. Med.* — 2005. — Vol. 21. — P. 3-25.

5. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management / M. F. Loreto, M. De Martinis, M. P. Corsi et al. // *Pathol. Oncol. Res.* — 2000. — Vol. 6, N 4. — P. 301-312.

6. Di Micco P., D'Uva M. To understand the two way clinical association between cancer and thrombophilia // *Exp. Oncol.* — 2003. — Vol. 25, N 4. — P. 243-244.

7. Турбидиметрический экспресс-микрометод одновременной оценки параметров свертывания и фибринолиза в плазме крови / Т. И. Лежен, Л. И. Соколовская, В. В. Трусская, С. А. Кудинов // *Укр. біохім. журнал.* — 1993. — Т. 65, № 2. — С. 23-29.

8. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

9. Показатели системы гемостаза при развитии карциномы Льюис / А. В. Петик, Т. Н. Платонова, С. И. Андрианов и др. // *Exp. Oncol.* — 2001. — Vol. 23, N 1. — P. 73-75.

УДК 616.33/34-005.1-036.11-089.5-08

О. О. Павлов

СТАН ПОКАЗНИКІВ КИСНЕВОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРОЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України, Харків

Вступ

Гостра крововтрата — це синдром, що виникає у відповідь на первинне зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) у судинному руслі [1]. В умовах гострої кровотечі тиск у порож-

нинах серця зменшується, як наслідок — знижуються ударний об'єм серця (УОС), хвилинний об'єм серця (ХОС) та артеріальний тиск [3]. Крім того, зменшується доставка кисню до тканин, яка визначається як похідне серцевого викиду і вмісту

кисню в артеріальній крові. Отанні є функцією насичення гемоглобіну (сатурації), концентрації гемоглобіну і кисню, фізично розчиненого в артеріальній крові [2]. Хоча зростання серцевого викиду — це первинна компенсаторна реакція при

