

the prevalence of hypertension has remained high with some decline in economically developed countries and an increase in developing ones.

Violation of the daily rhythm of blood pressure, manifested in the lack of its nightly decrease, is an independent risk factor for cardiovascular diseases. The main method of its correction is the chronotherapeutic approach, which makes it possible to increase the effectiveness of treatment in the unconventional mode of administration of antihypertensive drugs. Chronotherapy is based on the choice of the optimal dose and the most appropriate time for taking the drug. The method is simple and effective application. The article indicates the advantages and limitations of two possible approaches to the chronotherapy of hypertension. The interest in chronotherapy of hypertension is due, firstly, to the proven role of nocturnal blood pressure as the most important prognostic factor and, secondly, to the results of a large MAPES study. The MAPES study is the first prospective clinical study that demonstrated a reduction in the risk of cardiovascular complications and overall mortality in the setting of taking antihypertensive drugs in the evening, reducing blood pressure during night sleep and normalizing the daily blood pressure profile.

The presented scientific information requires further study in prospective multi-center studies.

Key words: *hypertension, chronotherapy, 24-hour blood pressure monitoring.*

УДК 615.849.2:616-006-008

DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-21

Остеосцинтиграфія в оцінці комбінованого лікування скелетних метастазів

**В. В. НОВОПАШЕННА, В. І. ЧОБАН,
Р. Г. КРАСІЛЬНИКОВ**

*Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь»*

Резюме

Мета роботи: оцінити результати комбінованого лікування онкологічних хворих з використанням променевої терапії і хіміотерапії бісфосфонатами радіонуклідним методом.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на гамма-камері МВ-9100 (Угорщина) з низькоенергетичним коліматором загального призначення, оснащеної комп'ютерною системою збирання та отримання інформації (МІГРА, Київ). Для діагностики метастатичного пошкодження кістяка використовували радіофармацевтичний препарат ^{99m}Tc пірофосфат. Було двічі обстежено 47 онкологічних хворих. Динаміку результатів комбінованого променевого лікування з паралельним введенням бісфосфонатів оцінювали порівняно з результатами, які були отримані до

лікування. Променеву терапію проводили на гамма-терапевтичному апараті ТераТрон-780-С за стандартизованою методикою. Разову осередкову дозу (3–4–5 Гр) призначали індивідуально на одне, інколи – на два вогнища пошкодження з паралельним отриманням пацієнтами 2–3 внутрішньовенних введень бісфосфонатів за рекомендованими схемами.

Результати роботи. Виявлено вогнищеві включення в кістяк ^{99m}Tc пірофосфату в діапазоні 220–640% у 17 хворих на рак передміхурової залози, 16 хворих на рак молочної і грудної залози, 9 хворих з раком легень, 2 хворих з раком шлунку та 3 – з раком нирки. Локалізація пошкоджень була різноманітна: хребет, кістки таза, ребра, здухвинні суглоби, кістки плеча. Частіше візуалізувались множинні вогнищеві пошкодження. Основні скарги хворих були на біль в кістках та порушення рухомої функції. Через 3–4 тижні після закінчення променевої терапії і отримання бісфосфонатів 90% пацієнтів відмічали зменшення больового синдрому різного ступеня інтенсивності. Позитивним чинником є одночасна дія бісфосфонатів на всі вогнищеві пошкодження. У пацієнтів з множинними метастазами порівняно з даними до лікування включення радіофармпрепарату в деяких вогнищах зменшилось незначно (на 15–30%), а кількість вогнищ зменшилась на 16%. У 12 пацієнтів за даними обстеження кількість кісткових метастазів збільшилась паралельно з погіршенням стану первинного пухлинного процесу. У 25 хворих з поодинокими (двома, трьома) кістковими метастазами після закінчення променевої терапії в комплексі з бісфосфонатами інтенсивність вогнищевого включення радіофармпрепарату через 4–8 тижнів зменшилась на 80–160% і нових вогнищевих пошкоджень кісток не було виявлено.

Висновки. Виявлені нами зміни з вторинними пошкодженнями кістяка до і після променевого лікування і хіміотерапії бісфосфонатами показує, що подвійний механізм дії підвищує більш як на 50% позитивний результат щодо зменшення больового синдрому, зупиняє ріст кісткових метастазів і поліпшує якість життя пацієнтів.

Ключові слова: остеосцинтиграфія, кісткові метастази, бісфосфонати, дистанційна променева терапія, радіофармпрепарат.

Залучення кістяка в пухлинний процес часто проходить вже на ранніх стадіях захворювання, а інколи являється первинним симптомом онкологічного процесу. Тому важливим чинником збереження працездатності і, особливо, лікування больового синдрому у онкологічних хворих з метастазами в кістки є рання діагностика і повноцінність проведеного лікування.

З початку 70-х років минулого сторіччя для діагностики метастатичного пошкодження кістяка використовуються фосфати, мічені ^{99m}Tc , які стандартизовано започатковані методикою остеосцинтиграфії. Принцип методу оснований на тому, що фосфати мають високу тропність до кісткової тканини, включаються в ділянки підвищеної васкуляризації і патологічної перебудови, причому інтенсивність їх фіксації прямо пропорційна активності патологічної перебудови кісткової тканини,

диференціюючи таким чином характер патологічного процесу. Активні метаболічні процеси в вогнищах патологічної перебудови кісткової тканини на 1–2 місяці раніше виявляють різноманітні осередки деструкції, випереджаючи рентгенологічні дослідження з використання комп'ютерного томографа.

Остеосцинтиграфічно обстежено 47 онкохворих з вторинними пошкодженнями кістяка до і після променевого лікування і хіміотерапії бісфосфонатами. Показано, що подвійний механізм дії підвищує більше як на 50% позитивний результат щодо зменшення больового синдрому, зупиняє ріст кісткових метастазів і поліпшує якість життя пацієнтів. Остеосцинтиграфія запропонована як метод діагностики з метою раннього виявлення патології, контролю, вибору тактики лікування й оцінки результатів.

Мета роботи – методом остеосцинтиграфії оцінити результати комбінованого лікування 47 онкологічних хворих при діагностиці різновиду скелетних метастазів із застосуванням променевої терапії на гамма-терапевтичному апараті з паралельним введенням пацієнтам бісфосфонатів.

Матеріали і методи

Остеосцинтиграфічно виявлено інтенсивне включення в кістяк ^{99m}Tc пірофосфату в вогнищах метастазування від 220 до 640% у 16 хворих з раком молочної і грудної залози, у 9 хворих з раком легенів, у 17 хворих з раком передміхурової залози, у 2 хворих з раком шлунку, та у 3 – з раком нирки. Локалізація вогнищевих пошкоджень була різноманітна: хребет, кістки таза, ребра, здухвинні суглоби, кістки плеча. Частіше візуалізували множинні вогнищеві пошкодження. Основні скарги були на порушення рухомої функції та на болі в кістках.

Променеву терапію проводили на гамма-терапевтичному апараті Тератрон-780-с за стандартизованою методикою: разову вогнищеву дозу (3–4–5 Гр) призначали індивідуально на одне, інколи на два вогнища пошкодження. Внаслідок дії опромінення на метастатичну пухлину у вищевказаних дозах мали місце 2 фази пошкодження клітин: мітотичне і інтерфазне.

Інтерфазне пошкодження клітин – пошкодження клітин в перші години опромінення до вступу їх в фазу мітозу. В більшості випадків відбувається ураження злоякісних клітин з високою радіочутливістю (аналогічно материнській пухлині).

Мітотичне (проліферативне) пошкодження клітин відбувається внаслідок інактивації злоякісних клітин (затримка і припинення) мітоза, яке настає після опромінення як першого, так і наступних мітозів. Тому

навіть при опроміненні в великих дозах цей вид пошкодження клітин може проявлятися через декілька діб.

Використання променевої терапії при даній патології послаблює на 30–50% больовий синдром, а в 3–5% випадків призводить до повного його ліквідації [1, 2]. Застосування бісфосфонатів (памідронат, залендронова кислота, клодронат тощо) за останні роки стало нормою лікування скелетних метастазів. Бісфосфонати поглинаються остеокластами в місцях розростання метастазів, взаємодіють з гідроксіапатитом пошкодженої кістки, знижують виділення мезосомальних ферментів остеокластами, завдяки чому зменшується їхня руйнівна діяльність, сполучення злоякісних клітин з кістковою тканиною.

Бісфосфонати використовують при остеокластичних і остеобластичних метастазах. Введення бісфосфонатів пацієнтам з кістковими метастазами зменшує больовий синдром на 15–30% [3–5]. Позитивним чинником є одночасна дія препарату на всі вогнища пошкодження.

Результати та їх обговорення

Оцінку ступеня зменшення больового синдрому проводили через 3–4 тижні після закінчення променевої терапії і отримання пацієнтами 2–3 крапельниць бісфосфонатів за рекомендованими схемами. До 90% пацієнтів відмічали зменшення больового синдрому різного ступеня інтенсивності. Цей результат переконує в тому, що запропонована схема комбінованого лікування скелетних метастазів є ефективнішою порівняно з призначенням знеболювальних препаратів.

У пацієнтів з первинно виявленими множинними метастазами, обстежених остеосцинтиграфічно, порівняно з даними до лікування інтенсивність включення радіофармпрепарату в деяких вогнищах зменшилась незначно (на 15–30%) і кількість вогнищ зменшилась на 16%. Проте, на жаль, у 12 пацієнтів за даними остеосцинтиграфії кількість кісткових метастазів збільшилась паралельно з погіршенням стану первинного пухлинного процесу. Це свідчить про те, що бісфосфонати не захищають кісткову тканину пацієнтів від подальшого метастазування. У 25 хворих з поодинокими двома, трьома кістковими метастазами після закінчення променевої терапії в комплексі із застосуванням щомісячно бісфосфонатів інтенсивність вогнищевого включення радіофармпрепарату через 4–8 тижнів зменшилась на 80–160%, при цьому слід позитивно відмітити, що нових вогнищевих пошкоджень кісток не було виявлено. Контрольну остеосцинтиграфію проводили 2–3 рази в рік.

Оцінюючи отримані результати, можна стверджувати, що загибель частини метастатичних клітин кістяка відбувається в результаті проведення променевої терапії (як мітотичної, так і інтерфазної дії), що

доповнюється блокуванням бісфосфонатами остеобластів, знижуючи зчеплення пухлинних клітин з кістковою тканиною. Подвійний механізм дії на кісткові метастази підвищує більше ніж на 50% позитивний результат по зменшенню больового синдрому, зупиняє зростання кісткових метастазів і покращує якість життя хворих.

Наводимо випадок з нашої клінічної практики, який демонструє ефективність остеосцинтиграфії в оцінці результатів комбінованого лікування скелетних метастазів.

Пацієнт К., 66 років, обстежений через 40 міс після променевої терапії кісткового метастазу в тіло лівої здухвинної кістки і багаторазового введення бісфосфонатів з приводу рака передміхурової залози.

За даними початкової остеосцинтиграфії у пацієнта виявляли інтенсивне включення радіофармпрепарату в тіло лівої здухвинної кістки – 460%. Проведена променева терапія на апараті Тератрон (780 с поле 14-+12 см, разова осередкова доза 3 Гр, сумарна осередкова доза 30 Гр) та щомісячно вводили бісфосфонат (залендронову кислоту).

Через 6 міс значно зменшився больовий синдром. Контрольна остеосцинтиграфія показала включення радіофармпрепарату на рівні 220%. Пацієнт продовжував трудову діяльність, ходив з тростиною. Через 40 місяців біль у кістках таза посилювався. Остеосцинтиграфічно було виявлено вогнище підвищення рівня ^{99m}Tc пірофосфату до 400% в лівій здухвинній кістці, що свідчило про рецидив кісткового метастазу. Був проведений повторний курс променевої терапії на кістковий метастаз з паралельним введенням бісфосфонатів.

Висновки

1. При радіонуклідній візуалізації пухлин та кісткових метастазів дослідження на гамма-камері МВ 9100 відображають не тільки структурно-морфологічні, а й функціональні зміни в органах та системах організму з можливістю діагностувати патологічні процеси на ранніх стадіях.

2. Дослідження пасажу остеотропного радіофармпрепарату допомагає отримати інформацію про метаболізм виявлених вторинних пухлинних утворень, зміни в метаболізмі в процесі проведення протипухлинної терапії.

3. Проведені спостереження дають можливість рекомендувати комбіноване лікування кісткових метастазів (променеву терапію з бісфосфонатами), а остеосцинтиграфію – як метод вибору тактики, прогнозування і оцінки результатів лікування.

4. Дослідження онкологічних хворих необхідно розпочинати з радіонуклідного методу діагностики, а при множинних метастатичних пошкодженнях кістяка додаткових досліджень можна не проводити.

Література

1. Опухоли костей / Н. Н. Трапезников и др. М. : Медицина, 1986. 301 с.
2. Использование бисфосфонатов на фоне химиогармонолучевой терапии при костных метастазах рака грудной железы / В. В. Степула и др. УРЖ. 2005. № 3. С. 408–410.
3. Роль зомети в системній радіонуклідній терапії кісткових метастазів / М. М. Фірсова та ін. УРЖ. 2010, № 3. С. 340–341.
4. Досвід використання препарату «Кселода» при модифікації радіонуклідної та променевої терапії / Д. С. Мечев та ін. УРЖ. 2010 № 3. С. 313–3216.
5. Остеосцинтиграфия в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных с саркомами костей / А. Б. Блудов и др. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2013. № 2. С. 59–68.

Остеосцинтиграфия в оценке комбинированного лечения скелетных метастазов

В. В. НОВОПАШЕННАЯ, В. И. ЧОБАН, Р. Г. КРАСИЛЬНИКОВ

*Национальный военно-медицинский клинический центр
«Главный военный клинический госпиталь»*

Резюме

Цель работы: оценить результаты комбинированного лечения онкологических больных с применением лучевой терапии и химиотерапии бисфосфонатами радионуклидным методом.

Материалы и методы. Исследования проводили на гамма-камере МВ-9100 (Венгрия) с низкоэнергетическим коллиматором общего назначения, оснащенной компьютерной системой сбора и обработки информации (МИГРА, Киев). Для диагностики метастатического повреждения скелета использовали радиофармпрепарат ^{99m}Tc пирофосфат. Было дважды обследовано 47 онкологических больных. Динамику результатов лучевого лечения с параллельным введением бисфосфонатов оценивали в сравнении с результатами до лечения. Лучевую терапию проводили на гамма-терапевтическом аппарате ТераТрон 780-С по стандартизированной методике. Разовую очаговую дозу 3–5 Гр назначали индивидуально на один, иногда два очага поражения с параллельным назначением пациентам 2–3 внутривенных введений бисфосфонатов по рекомендованным схемам.

Результаты работы. Выявлено очаговые накопления радиофармпрепарата в скелете в диапазоне 220–640%. Из них 17 больных с раком предстательной железы, 16 – с раком молочной и грудной железы, 9 – с раком легких, 2 – с раком желудка и 3 – с раком почки. Локализация поражений была разнообразной: позвоночник, кости таза, ребра тазобедренные суставы, кости плеча. Чаще визуализировались множественные очаговые повреждения. Основные жалобы больных были на боли в костях и нарушения двигательных функций. Через 3–4 недели после окончания лучевой терапии и химиотерапии с бисфосфонатами у 90% больных отмечали снижение болевого синдрома разной степени интенсивности.

Позитивным фактором являлось одновременное действие бисфосфонатов на все очаговые образования. У пациентов с множественными метастазами по сравнению с данными до лечения включение радиофармпрепарата в большинстве очагов снизилось незначительно (на 15–30%). Количество очаговых образований уменьшилось на 16%. У 12 пациентов количество костных метастазов увеличилось параллельно с ухудшением состояния первичного опухолевого процесса. У 25 больных с единичными (2, 3) метастазами после окончания курса лучевой терапии в комплексе с бисфосфонатами интенсивность включения радиофармпрепарата через 4–8 недель снизилась на 80–160%, и новых очаговых образований в костях не было выявлено.

Выводы. Выявленные нами очаговые изменения скелета до и после лучевого лечения и химиотерапии с бисфосфонатами показывают, что двойной механизм воздействия повышает более чем на 50% позитивный результат относительно уменьшения болевого синдрома, останавливает рост костных метастазов и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: остеосцинтиграфия, костные метастазы, бисфосфонаты, лучевая терапия, радиофармпрепарат.

Osteoscintigraphy in assessment of combined ray treatment of skeletal metastases

V. V. NOVOPASHENNA, V. I. CHOBAN, R. G. KRASILNIKOV

National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital»

Summary

Aim of the study: to assess the results of the combined treatment of oncological patients by using ray and chemical therapy with bisphosphonates.

Materials and methods. The study was carried out on gamma-camera MB-9100 (Hungary) with low energetic collimator of general design, which is equipped with the computer system of data collecting and processing (MIGRA, Kiev). Radiopharmaceutical agent ^{99m}Tc pyrophosphate was used for the diagnosis of skeletal metastases. Forty-seven oncological patients have been examined twice. The dynamics of the results of the combined ray treatment with the parallel injections of bisphosphonates was assessed in comparison with the results that were obtained before the treatment. The ray therapy was carried out on gamma-therapeutic device Teratron 780 – C by the standard technique. One centre dose (3–4–5 Gy) was given individually on one, sometimes on two injured centers with the parallel prescribing 2–3 intravenous infusions of bisphosphates according to the recommended dosage regimen.

Results. The localized uptake of ^{99m}Tc pyrophosphate in the skeleton in the range of 220–640% have been found. Among them, there were 17 patients with prostate cancer, 16 patients with breast cancer, 9 patients with lung cancer, 2 patients with stomach cancer and 3 patients with kidney cancer. The injury location was various: spine, pelvis bones, ribs, pelvis-thigh joints, shoulder bones. More often, multiple focal lesions were visualized. The main complaints concerned the pain in bones and disturbances of the motor function. In 3–4 weeks after completing the ray therapy and

receiving bisphosphonates, 90 patients noticed decreasing the pain syndrome of different degrees. The positive factor is the simultaneous action of bisphosphonates on all focal lesions. The inclusion of radiopharmaceutical agent in some focal lesions decreased slightly (by 15–30%) in patients with multiple metastases by osteoscintigraphy compared with the data before treatment. The number of focal lesions decreased by 16–20%. Number of bone metastases increased simultaneously with the aggravation of the original tumour process in 12 patients. The intensity of the focal lesion inclusion of radiopharmaceutical agent after 4–8 weeks decreased by 80–160% after the completing of the ray therapy and therapy with bisphosphonates in 25 patients with single (two, three) skeletal metastases, new focal lesions of the skeleton were not discovered.

Conclusions. Our findings about focal lesion changes before and after the ray treatment and chemical therapy suggest that the double mechanism of the action increases the positive result over 50% when it comes to pain syndrome. It stops the growth of the bone metastases and improves the patient quality of life.

Key words: osteoscintigraphy, skeletal metastases, bisphosphonates, ray therapy, radiopharmaceutical agent.

УДК 616.24-036.12-036.4-093:575.191-113-061.688]:616.07 DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-22

Погляд на концепцію біологічного розвитку й особливості діагностики хронічного обструктивного захворювання легень у доклінічний період

О. К. ФОРМАНЧУК

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону

Резюме. Діагностика хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) на початкових етапах є перспективною для поліпшення результатів. Для раннього виявлення захворювання в клінічний період введено поняття раннього ХОЗЛ. Нині етіологічним чинником ХОЗЛ, крім зовнішніх чинників ризику, що спричиняють прискорене зниження функції легень з раннього дорослого віку, вважають взаємодію зовнішніх чинників і з чинниками генетичної схильності, які призводять до дефіциту функції легень від народження). Тому особливе значення надається біологічному розвитку захворювання в доклінічний період, що асоціюється з так званім раннім ХОЗЛ. Біологічний розвиток захворювання започатковує дію чинників ризику на сприйнятливую особу. Зворотність ранніх біологічних змін робить їх непомітними.

Моделі початкових біологічних процесів вказують на шляхи сигналізації нейтрофілів, макрофагів і Th1-Th2 клітин. Вплив генетичних чинників на розбалансованість біологічних механізмів підвищує сприйнятливість до ХОЗЛ, і