

ЗМІСТ-CONTENTS

СУЧАСНІ ЗАСОБИ СУПРОВОДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Шалімов С.О., Литвиненко О.О., Сівкович С.О., Калюта О.М. РОЛЬ ВИЯВЛЕННЯ МЕТАСТАТИЧНИХ КЛІТИН У КІСТКОВОМУ МОЗКУ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ 7	Галайчук І.Й. ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ МЕЛАНОМОЮ ШКІРИ 25
Бондар Г.В., Думанський Ю.В., Борота О.В., Кияшко О.Ю. МОЖЛИВОСТІ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ УСКЛАД- НЕННЯМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ 8	Сівкович С.О. ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ НЕ- ХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ 28
Дрижак В.І. ГОРМОНИ І ГОРМОНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ 10	Павлик С.В., Климнюк Г.І., Балицька О.В., Шайда О.В., Кобись В.Л., Жукова В.М., Храновська Н.М. ПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ВИСОКОДОЗОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ З ПІДТРИМКОЮ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТЕРНИХ СОЛІДНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІТЕЙ 29
Чорнобай А.В. ВИКОРИСТАННЯ ЕНДОЛІМФАТИЧНОГО ВВЕДЕННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ПІД ЧАС НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ВЕРХ- НЬОАМПУЛЯРНОГО ВІДДІЛУ ПРЯМОЇ КИШКИ 14	Мельник М.М., Колеснік О.О., Сівкович С.О., Галахін К.О., Денека Є.Р. ІМУНОФЕНОТИПУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН У ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ 31
Виговська Я.І. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ АКТИВАЦІЇ ЗСІДАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕОПЛАЗІЇ 16	Галахін К.О., Воробйова Л.І., Микита М.В., Мельник М.М. КАРЦИНОСАРКОМА МАТКИ: ПРОБ- ЛЕМА ПРОГНОЗУ ХВОРОБИ ТА ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ 33
Губарева Г.О. КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ЛІМФО- ГРАНУЛЕМАТОЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ АУТОМІЄЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ 19	Ткачук Т.Є. НЕОАД'ЮВАНТНА ПОЛІХІМІОТЕРАПІЯ (НПХТ) ЯК КОМПОНЕНТ КОМПЛЕКС- НОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ МІСЦЕВОРОЗ- ПОВСЮДЖЕНИХ КАРЦИНОМАХ ВУЛЬВИ 35
Яковець Ю.І., Гончар О.Г., Кондра- тюк Б.П., Комендант В.В., Чістяков А.А. КОНСЕРВАТИВНА ТЕРАПІЯ НЕОПЕРА- БЕЛЬНОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ З ВИКО- РИСТАННЯМ ТРИВАЛОЇ ЕНДОЛІМ- ФАТИЧНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ 21	Гребеник М.В. ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ, БРОНХІАЛЬНА ОБСТРУКЦІЯ – КОН- КУРЕНТНІ СТАНИ ЧИ КЛІНІЧНІ МАСКИ ОНКОПАТОЛОГІЇ? 37
Дрижак В.І., Загурська Н.О., Домбрович М.І., Данилків С.О., Тернопільська М.Й., Нітефор Л.В. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ 23	

Сівкович С.О., Гнат Н.В., Бобро Л.В.
ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СИНГЛЕТНО-
КИСНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ОПРОМІНЕННІ
ДІЛЯНКИ СЕРЕДОСТІННЯ У ХВОРИХ
ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ЛІМФОМАМИ 39

Баштан В.П., Кравцова А.П.,
Гайовий К.В., Фісенко В.М.,
Лимар Л.О., Жукова Т.О.
ВИКОРИСТАННЯ ОСЕТРОНУ З МЕТОЮ
ПОПЕРЕДЖЕННЯ ВИСОКОМЕТО-
ГЕННОЇ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ
ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА РАК
ЯЄЧНИКІВ 42

Дрижак В.І., Костишин Р.Д., Угляр Ю.В.,
Туманова О.Р., Багній В.С., Назарко Г.І.
ОСОБЛИВОСТІ ДООПЕРАЦІЙНОЇ
ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ
НА РАК ШЛУНКА 44

Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хру-
ленко Т.В., Гореліна Г.Л., Лялька І.Ю.,
Отрощенко І.П.
ПРОФІЛАКТИКА ПІЗНІХ ПРОМЕНЕВИХ
УШКОДЖЕНЬ ПРИ ХІМІОПРОМЕНЕВІЙ
ТЕРАПІЇ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ 45

Сівкович С.О., Орел В.Е.,
Морозов О.Б.

КВАНТИФІКАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ
ІРРЕГУЛЯРНОСТІ КОНТУРУ ЛІМФОЇД-
НИХ КЛІТИН ХВОРИХ ІЗ ЛІМФОМОЮ
ХОДЖКІНА ТА НЕХОДЖКІНСЬКИМИ
ЛІМФОМАМИ 47

Чибісов Л.П., Філатов В.А.
ДОСВІД РОБОТИ ХОСПІСУ
ЛУГАНСЬКОГО ОБЛАСНОГО
КЛІНІЧНОГО ОНКОЛОГІЧНОГО
ДИСПАНСЕРУ 48

Сівкович С.А., Давидович О.В.,
Давидович Н.Я., Калюта А.А.
ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ
УСКЛАДНЕНЬ ПРИ АГРЕСИВНІЙ
ХІМІОТЕРАПІЇ СИСТЕМНИХ
ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ 50

Мечев Д.С., Щербина О.В.,
Авраменко А.И., Полякова Н.И.,
Крушинский Н.В.
ЛІКАРСЬКИЙ СУПРОВІД РАДІОНУК-
ЛІДНОЇ І ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МЕТА-
СТАТИЧНИХ УРАЖЕНЬ СКЕЛЕТА 56

Жулкевич І.В.
ТОМАС ХОДЖКІН – ЖИТТЯ ПІСЛЯ
ЖИТТЯ 59

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ “СУЧАСНІ ЗАСОБИ СУПРОВОДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ”

Глинчак Т.І., Нікула І.П., Бідованець Б.Ю.
ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ПРОМЕНЕВИХ
ЦИСТИТІВ КОМБІНОВАНОЮ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЮ СУМІШШЮ... 63

Самбор Л.Ф., Кривокульський Д.Б.,
Фінашина Т.В.
ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ
ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЯХ
У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ... 63

Самбор Л.Ф., Темченко О.І.,
Фінашина Т.В.
ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ ПОСТКАСТРА-
ЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА
РАК ШИЙКИ МАТКИ 64

Бабанли Ш.Р., Кочан М.М.,
Темченко О.І., Гута Л.В., Загарія Г.В.
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У
ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ 64

Бабанли Ш.Р., Кочан М.М., Угляр Ю.В.,
Юрик О.І., Гуменюк В.В., Яременко А.В.
“БЕРЛАМІН МОДУЛЯР” В ІНТЕНСИВНІЙ
ТЕРАПІЇ ХВОРИХ, ОПЕРОВАНИХ З
ПРИВОДУ РАКУ ШЛУНКА ТА
СТРАВОХОДУ 65

Бабанли Ш.Р., Кочан М.М., Загарія Г.В.
ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “КЕТАНОВ”
ПРИ ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ
ОПЕРАЦІЯХ 65

Бідованець Б.Ю., Бідованець Ю.М. БЦЖ ІМУНОТЕРАПІЯ НЕІНВАЗИВНОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА	66	Гуніна Л.М., Кабан О.П., Сорокін Б.В., Гуменюк Р.С., Парфенюк Н.С. ЗАСОБИ СУПРОВОДУ ПРИ ХІМІОТЕ- РАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ТРАВНОГО КАНАЛУ	71
Дрижак В.І., Назарко Г.І., Туманова О.Р., Костишин Р.Д., Угляр Ю.В., Подолян М.В. ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА	66	Гуніна Л.М., Кабан О.П., Литвинен- ко О.О., Чорний В.В., Парфенюк Н.С. АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЦИТОСТАТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ПЕЧІНКИ	72
Хурані І.Ф., Какаркін А.Я., Печевистий О.Н. ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯПРОМЕНЕВОГО ФІБРОЗУ ГРУДНИХ М'ЯЗІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕТРАЛЕКСУ	67	Матвійчук С.Л., Чернявський Г.О., Макидон О.М., Зотов В.М. ЗАСТОСУВАННЯ ТРОПІСЕТРОНУ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА У ХВО- РИХ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ХІМІОТЕРАПІЮ З ВИСОКОЮ ЕМЕТОГЕННОЮ АКТИВНІСТЮ	72
Дрижак В.І., Туманова О.Р., Бабанли Ш.Р., Костишин Р.Д., Коваль В.П., Багній В.С., Бутов С.В. ДОСВІД АКТИВНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ IV СТАДІЇ	67	Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА РАК ТА ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ	73
Банахевич Н.В., Вельма І.В. РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ТРОПІСЕТ- РОНУ-КМП ПІД ЧАС ВИСОКОЕМОГЕН- НИХ КУРСІВ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ (ПХТ) .	68	Олійніченко Г.П., Глінка Є.П., Калачов О.В. ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ ОНКОЛОГІЧНИМ ХВОРИМ У СВЯТОШИНСЬКОМУ РАЙОНІ М. КИЄВА	74
Какарькін О.Я., Мацишевська І.В., Шнайдерман П.Ю., Одарченко Н.Я. ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ "ТРИ-ВІ ПЛЮС" ТА "СИЛАРД" НА ТОКСИЧНІСТЬ ХІМІОТЕРА- ПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ	68	Матвійчук С.Л., Макидон О.М., Єрко І.П., Зотов В.М. ЗАСТОСУВАННЯ ЕТІОЛУ В ТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ	74
Какарькін О.Я., Мацишевська І.В., Хурані І.Ф. ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ "ТРИ-ВІ ПЛЮС" ТА "СИЛАРД" НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ЇМ ХІМІОТЕРАПІЇ	69	Зіменковський А.Б., Пономаренко В.М. РОЗРОБКА ПРОТОКОЛУ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ПРИКЛАДІ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА	75
Бондар Г.В., Борота О.В., Бондаренко М.В., Бондар О.В., Кияшко О.Ю. РЕГІОНАРНА ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮ- ДЖЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ	70	Кабан О.П. ДЕТОКСИКАЦІЙНА ТЕРАПІЯ В КОМП- ЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ	75
Лехан В.М., Зюков О.Л., Сокур І.В. ДО ПРОБЛЕМИ ВІДМОВЛЕНЬ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ВІД СПЕЦІАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ	70	Кишакевич І.Т. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК ІЗ ФОНОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, АСОЦІЙОВАНИМИ З ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ	76
Єгоров І.В., Кабан О.П. ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ "НЕФО- ПАМ" В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ У РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ	71	Сміян С.І., Жулкевич І.В., Гаврилюк М.Є., Кміта Г.Г., Крамар Л.Т., Шемет В.П. ЗАСТОСУВАННЯ БОНЕФОСУ В ЛІКУВАННІ МІЄЛОМНОЇ ХВОРОБИ ..	76

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Глушко Л.В., Скрипник Л.М.
СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ
СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ
ЖІНОК РІЗНОГО ВІКУ ТА КОРЕКЦІЯ
ЛІКУВАННЯ З ДОПОМОГОЮ
КВЕРЦЕТИНУ 78

Малюкова Н.Г.
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА
ГЕМОДИНАМІЧНИХ ЕФЕКТІВ
ПРАЗОЗІНУ, АГАПУРІНУ І ПРАЗОЗІНУ
В ПОЄДНАННІ З АГАПУРІНОМ
У ХВОРИХ НА ХСН 80

Кашуба М.О.
ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ
РОБІТНИКІВ ПИЛОНЕБЕЗПЕЧНИХ
ПРОФЕСІЙ 82

Масик О.М., Борткевич О.П.
СУЧАСНА ОЦІНКА МІСЦЯ
БІФОСФОНАТІВ У ЛІКУВАННІ
ОСТЕОПОРОЗУ 88

Швед М.І., Мазур Л.П.
ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА
ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З МОРФО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ
ПЕЧІНКИ 91

П'ятночка І.Т., Корнага С.І.,
Рудик В.Д., Беський В.О.,
Дем'янова Г.І., Пелехат Н.Б.
ПРО АНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ ЛЕГЕНЬ ... 93

Бабінець Л.С., Криський О.І.,
Складанюк Л.І.
ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З
ВКЛЮЧЕННЯМ ГОМЕОСІНІАТРІЇ НА
ПАРАМЕТРИ ІМУННОГО СТАТУСУ ТА
СИНДРОМУ ЛІПЕРОКСИДАЦІЇ 95

Андрейчин С.М., Швалюк М.І.
НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ 97

Пострелко В.М., Коновалов О.Г.,
Картель М.Т., Ставицька С.С.,

Петренко Т.П.
КЛІНІЧНА ДИНАМІКА ПРИ ЛІКУВАННІ
СТАНУ ВІДМІНИ ЗА ДОПОМОГОЮ
СОРБЕНТУ "УЛЬТРАСОРБ" У ХВОРИХ
З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ 99

Зіменковський А.Б.
РОЛЬ КЛІНІЧНОГО ПРОВІЗОРА В
ПІДВИЩЕННІ ЯКОСТІ НАДАННЯ
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ
УКРАЇНИ 101

Візір І.В.
ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ЛАЦИДІПІНУ У ХВОРИХ ІЗ
ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО
КРОВООБІГУ, АСОЦІЙОВАНИМИ З
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 103

ХІРУРГІЯ

Коптюх В.В. 107
ДЕРМАТОМ З РОЛИКОВИМИ
ДЕФОРМУЮЧИМИ ЕЛЕМЕНТАМИ ... 107

Нагайчук В.І., Смелянський О.О.,
Гуда Н.В.
АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
РАНЬОГО ОПЕРАТИВНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З
ПОВЕРХНЕВИМИ ОПІКАМИ 108

Венгер І.К., Костів С.Я.,
Шкробот Л.В., Гощинський П.В.
СТРУКТУРНО-ГЕМОДИНАМІЧНІ
АСПЕКТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ
ОКЛЮЗІЇ АОРТО-СТЕГНО-
ПІДКОЛІННОГО СЕГМЕНТА 110

Василишин Р.Й.
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ,
УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОТЕЧЕЮ 112

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мисула І.Р., Сусла О.Б., Творко В.М.
СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ
ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ ТВАРИН У РІЗНІ
ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ
МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ 116

Оленович О.А.
ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ НИРОК У ЩУРІВ З
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ
ГІПЕРТИРЕОЗОМ 119

Головко Л.Л., Гонський Я.І., Кліщ І.М.
ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ
НІТРИТІВ ТА СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ
НА СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ
ОРГАНІЗМУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ 122

Никитюк Г.П.
ФАГОЦИТАРНІ ПРОЦЕСИ В УМОВАХ
ІНКУБАЦІЇ НЕЙТРОФІЛІВ
З ЕНДОТЕЛІОЦИТАМИ У ТВАРИН З
ХРОНІЧНИМ ІМУНОКОМПЛЕКСНИМ
СИНДРОМОМ 124

Качмарська М.О., Бідюк М.М.,
Чоп'як В.В., Ковалишин В.І.
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ
ХРОНІЧНОГО ГІПЕРІМУНОКОМП-
ЛЕКСНОГО ПРОЦЕСУ 125

Жабоедов Г.Д., Васюта В.А., Носов А.Т.
МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ
СТАНУ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА ПРИ
МЕТАНОЛОВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ З
НАСТУПНИМ КОНСЕРВАТИВНИМ
ЛІКУВАННЯМ 128

Коляда Т.І., Романова О.А., Сидорен-
ко Т.А., Руденко С.С., Гогодзе Л.Г.,
Савченко С.П., Волков Т.А.,
Ігумнова Н.І., Єгошина В.А.
ОЦІНКА ВПЛИВУ НИЗЬКОІНТЕНСИВ-
НОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ
НА ГЕМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС
НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ 130

Гнатюк М.С., Гнатко К.В.
МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ
СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ДРІБНИХ
АРТЕРІЙ ОЧНОГО ЯБЛУКА ПРИ
ДИСТРОФІЇ СІТКІВКИ 132

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Дубчак А.Є., Мілевський О.В.,
Дубчак В.Є.
СТАН СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД
У ЖІНОК, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЬ
З ПРИВОДУ НЕПЛІДНОСТІ
ЗАПАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ 134

Ласитчук О.М.
КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ПЛОДА У
ВАГІТНИХ З БАГАТОВОДДЯМ 136

ПЕДІАТРІЯ

Яблонь О.С.
ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ
ВИХОДЖУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ
З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА 139

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Копча В.С.
ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ
ШИГЕЛЬОЗ 141

СУЧАСНІ ЗАСОБИ СУПРОВОДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Шалімов С.О., Литвиненко О.О., Сівкович С.О., Калюта О.М.

РОЛЬ ВИЯВЛЕННЯ МЕТАСТАТИЧНИХ КЛІТИН У КІСТКОВОМУ МОЗКУ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Інститут онкології АМН України, м. Київ

РОЛЬ ВИЯВЛЕННЯ МЕТАСТАТИЧНИХ КЛІТИН У КІСТКОВОМУ МОЗКУ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ – Проаналізовані дані літератури із виявлення мікрометастазів у кістковому мозку хворих на рак молочної залози та власні результати дослідження. Виявлено у 60 % обстежених хворих мікрометастази у кістковому мозку. Цим хворим проводилось 2-3 курси поліхіміотерапії за схемою CMF. Далі проводили повторне дослідження кісткового мозку. У 4 хворих атипичних клітин при повторному дослідженні виявлено не було. В інших пацієнтів відзначалося зниження кількості метастатичних клітин до 1-2 %.

РОЛЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Проанализированы данные литературы по определению микрометастазов в костном мозге больных раком молочной и собственными результатами исследования. Выведено у 60 % обследованных больных микрометастазы в костном мозге. Этим больным проводилось 2-3 курса полихимиотерапии по схеме CMF. Дальше проводили повторное исследование костного мозга. У 4 больных атипичных клеток при повторном исследовании не выявлено. У других пациентов отмечалось снижение количества метастатических клеток до 1-2 %.

SIGNIFICANCE OF DETECTION OF METASTATIC CELLS IN BONE MARROW OF BREAST CANCER PATIENTS – Analysis of data from literature on detection of micrometastases in bone marrow of breast cancer as well as own findings was undertaken. Micrometastases to bone marrow of examined patients were found in 60% of the examined patients. These patients received 2-3 cycles of polychemotherapy on CMF schedule. Then we performed examination of bone marrow. During following study atypical cells were not found in 4 patients, in other patients decrease of amount of metastatic cells occurred.

Ключові слова: метастатичні клітини, кістковий мозок, рак молочної залози.

Ключевые слова: метастатические клетки, костный мозг, рак молочной железы.

Key words: metastatic cells, bone marrow, breast cancer.

ВСТУП Все більше уваги у світі приділяється ранній діагностиці віддалених метастазів у кістковий мозок, що визначає стадію захворювання, тактику лікування та прогноз.

Встановлено, що при раці молочної залози в 35 % хворих без будь-яких клінічних ознак наявності дистальних метастазів при первинному огляді вже визначаються дисеміновані пухлинні клітини в аспіраційному матеріалі кісткового мозку. Багато міжнародних досліджень встановили значне прогностичне значення дисемінованих пухлинних клітин. Хворі з пухлинними клітинами в кістковому мозку мають гірший прогноз, ніж хворі без них. Навіть при тих злоякісних захворюваннях, коли кісткова система не є основною локалізацією дистальних метастазів, наприклад, при раці яєчників, наявність ракових клітин у кістковому мозку корелює з поганим прогнозом. Таким чином, крім дослідження первинної пухлини, виявлення мікрометастазів у кістковий мозок може використовуватися як прогностична оцінка у хворих, так і для моніторингу відповіді на системну терапію. Дисеміновані пухлинні клітини також є мішенями для нових підходів у біологічній терапії, наприклад, специфічної терапії, заснованої на антитілах проти клітково-поверхневих антигенів, наприклад HER2. При раці молочної залози терапія на основі антитіл проти HER2 (Herceptin) уперше використовувалася в клініці при рецидивах захворювання. Однак добір хворих для такої біологічної

терапії пухлин утруднений через зміни фенотипу, що виявляють себе в розходженні між первинною пухлиною і дисемінованими клітинами. Слід зазначити, що характеристика пухлинних біологічних властивостей дисемінованих пухлинних клітин дозволяє виявляти хворих на рак молочної залози чи гінекологічний рак з ризиком рецидивування, незважаючи на користь від системного лікування і/чи нових підходів до біологічної терапії [22].

Pantel K.; Ahr A.; Саркисян Г.П.; Булычева Т.И.; Кудин Ю.А. (1998) використовували імуногістохімічні і молекулярні методи для виявлення мікрометастазів у хворих із солідними епітеліальними пухлинами. Невдачі в досягненні зниження смертності хворих з епітеліальними пухлинами, як думають, пов'язані з ранньою дисемінацією раку та недостатніми методами ранньої діагностики. Проте, за останні 10 років, були розроблені методи, що дозволяють виявляти індивідуальні поодинокі ракові клітини як у регіонарних лімфатичних вузлах, так і у віддалених органах. Серед органів-мішеней, кістковий мозок є найбільш ймовірним центром локалізації ракових клітин, що поширюються гематогенним шляхом. Найбільша інформативність при виявленні ракових клітин належить імуногістохімічним методам виявлення й оцінки епітеліально-специфічних і мембранних антигенів, а також методу полімеразної ланцюгової реакції [21,7].

За даними Bischoff J., Rosenberg R., Dahm W., Janni W., Gutschow K. (1999) наявність прихованих мікрометастазів у кістковому мозку хворих на початковій стадії раку молочної залози збільшує ризик дисемінації. Виявлення циркулюючих пухлинних клітин у периферичній крові може також впливати на прогноз. Наявні поодинокі дані про кореляцію між дисемінацією пухлинних клітин у кістковому мозку і периферичній крові при епітеліальних пухлинах. Клітини, позитивні на цитокератин, було виявлено в 55 % хворих у периферичній крові й у 27 % хворих у кістковому мозку. Слід зазначити, що в 7 з 11 хворих (64 %) були відсутні цитокератин-позитивні клітки в кістковому мозку і периферичній крові. Наявність вісцеральних метастазів асоціювалася з виявленням цитокератин-позитивних клітин у периферичній крові в 20 з 31 хворого (65 %) у цій підгрупі. Імуногістохімічне виявлення цитокератин-позитивних клітин у пацієнтів асоціюється з моментом появи метастазів [14].

У роботі окремих авторів показано, що оцінка дисемінованих епітеліальних пухлинних клітин у хворих на рак молочної залози становить великий інтерес через потенційну асоціацію з рецидивами. Дослідження з метою аналізу користі експресії 5 генів муцина (MUC2, MUC3, MUC5B, MUC6 і MUC7), використовуючи тест RT-PCR для виявлення дисемінованих ракових клітин у хворих з оперованим раком молочної залози. Найвища частота позитивних результатів тесту RT-PCR екстрактів з пухлини молочної залози спостерігалася для MUC5B (7/15). Маючи на увазі, що рак молочної залози характеризується великою фенотипічною різноманітністю, багатомаркерний підхід може зробити внесок у виявлення пухлинних клітин у кістковому мозку і крові [13].

Незважаючи на використання радикальних локально-регіонарних терапевтичних методів і з огляду на той факт, що доступні методи діагностики не вказують на наявність метастазів під час операції, проте віддалені метастази розвиваються приблизно в 50 % хворих карциномою молочної залози протягом 5 років. При резекції солідних пухлин локальні рецидиви є предметом операції, дистальні ж метастази можуть бути наслідком системної дисемінації пухлинних клітин під час операції. Групою авторів представлено перспективне дослідження, у якому проаналізовані 197 хворих карциномою молочної залози, з метою вивчення впливу ізолюваних пухлинних клітин у кістковому мозку на їх прогноз. Хворих оперували в 1993-97 роках і наслідки спостерігали до 1999 року. Моноклональний антитіла CK2 і A4 B/B3 використовувалися при імуноцитохімічних стандартних методах виявлення ізолюваних пухлинних клітин у кістковому мозку. Для культивування клітин, їх мітили моноклональним антитілом 125HEA і відокремлювали магнітним сортуванням (MAC). Виявлення ізолюваних пухлинних клітин у кістковому мозку є незалежним чинником для прогнозу терміну прогресування пухлини. Ризик розвитку рецидиву збільшується при виявленні дисемінованих пухлинних клітин у кістковому мозку, що містить антитіло A4 B/B3, щонайменше в 4 рази [19].

Також у літературі з'являються роботи із лікування та профілактики кісткових метастазів у хворих на рак молочної залози. У роботі Rosen LS et al, 2004 висвітлено, що застосування біфосфонатів, зокрема золедронові кислоти, у хворих на рак молочної залози при наявності остеолітичних уражень у 58 % виникає зменшення остеолітичних метастазів, а в 20 % знижується ризик виникнення нових осередків метастатичного процесу у кістках [7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У відділенні загальної онкології і реконструктивної хірургії молочної залози було проаналізовано 25 пацієнток, що мають рак молочної залози у віці від 33 до 66 років. Гістоморфологічно діагноз було верифіковано у всіх пацієнток. Розподіл хворих за стадіями наступний: IIA – 5 пацієнток; IIB – 5 пацієнток; IIIA – 5 пацієнток; IIIB – 6 пацієнток; IV – 4 пацієнтки. Усім хворим виконувалася стерильна пункція для дослідження кістковомозкового кровотворення і визначення наявності метастазів раку молочної залози в кістковий мозок. Фарбування препаратів виконувалося за Паппенгеймом. В усіх аналізованих хворих не було клінічних даних про метастатичне ураження кісткової системи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Хворі з діагнозом рак молочної залози II-III стадії, скарг на порушення загального стану не пред'являли. У 5 пацієнток з IV стадією пухлинного процесу були скарги на слабкість, виражену депресію, деформацію молочної залози і навколишніх м'яких тканин за рахунок пухлинного конгломерату. Варто

особливо підкреслити, що у всіх хворих показники периферичної крові знаходилися в межах фізіологічних норм.

Кількість мієлокаріоцитів варіювало від 45 до 187х10(9)/л. У 6 пацієнток (44 %) кістковий мозок був клітинним, активним. Співвідношення клітинних елементів мієлоїдного ряду до еритроциту було 3:1, клітин не властивих нормальному кістковомозковому кровотворенню, у препараті не визначалося. У 15 пацієнток (60 %) на тлі зниженої клітинності кісткового мозку були виявлені клітини великих розмірів, округлої форми, з гіпербазофільною, вакуолізованою цитоплазмою, що трактувалися як клітини епітеліальної природи, метастазуючі в кістковий мозок. Відсотковий вміст пухлинних клітин варіює від 4 до 15 %. Виявлення мієлокарцинозу у хворих за стадіями було таким: IIA – 2 хворих; IIB – 2 хворих; IIIA – 3 хворих; IIIB – 4 хворих; IV – 4 хворих. Усім хворим з мієлокарцинозом було проведено 2-3 курси поліхіміотерапії за схемою CMF. Після цього проводили повторне дослідження кісткового мозку. У 4 хворих атипичних клітин при повторному дослідженні не було виявлено. В інших пацієнток відзначалося зниження кількості метастатичних клітин до 1-2 %.

ВИСНОВКИ За нашими даними у 66 % хворих на рак молочної залози даної групи виявлено мієлокарциноз. Тому необхідно робити дослідження кісткового мозку для визначення поширеності процесу, а надалі й для вибору оптимальної тактики лікування хворих на рак молочної залози.

Виявлення ракових клітин у кістковому мозку може бути показником наявності гематогенних метастазів в онкологічних хворих. Необхідний загальноприйнятий метод стандартизації визначення пухлинних клітин, у зв'язку з важливістю прогностичного значення виявлення мієлокарцинозу для визначення тактики лікування хворих. Невдачі зниження показника смертності в хворих з епітеліальними пухлинами, як думають, пов'язані з ранньою дисемінацією раку та недоліками методів ранньої діагностики. Проте, за останні 10 років, були розвинуті методи, що дозволяють виявляти навіть поодинокі ракові клітини як у регіонарних лімфатичних вузлах, так і в кістковому мозку. Кістковий мозок є найбільш ймовірним центром локалізації ракових клітин, що поширюються гематогенним шляхом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Roggel F, Hocke S, Lindemann K, Sinz S, et al. // Recent Results Cancer Res. – 2003. – V. 162. – P. 89-100.
2. Саркисян Г.П., Бульчев Т.И., Кудинов Ю.А. // Клин. лаб. диагност. – 1999. – Вып.8. – С. 21.
3. Pantel K., Ahr A. // Nucl. Med. Commun. – 1998. – V. 6. – P. 512-527.
4. Bischoff J., Rosenberg R., Dahm W., et al. // Recet Resalt Cancer Rec. – 2003. – V. 166. – P. 135-140.
5. Berios N, Varangot M, Sonora C. et al. // Int J Cancer. – 2003. – V. 103, № 4. – P.550-555.
6. Leinung S, Wurl P, Schonfelder A. et al. // Int. J. Surg Investig. – 2000. – V.2, №3. – P.193-202.
7. Rosen L., et al. // Cancer. – 2004. – V.100, P.36-43.

Бондар Г.В., Думанський Ю.В., Борота О.В., Кияшко О.Ю.

МОЖЛИВОСТІ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Донецький обласний протипухлинний центр

МОЖЛИВОСТІ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ – Лімфатична система несе дуже важливу детоксикаційну функцію при розвитку в організмі виражених бактеріальних гнійно-запальних процесів. Тривале використання ендолімфатичної антибіотикотерапії у профілактиці та лікуванні запальних ускладнень, які виникають протягом хвороби та під час хірургічного лікування хворих на рак

прямої кишки, показало її високу ефективність. У 138 пацієнтів із запальними ускладненнями раку прямої кишки, які проявляються у вигляді параректальних інфільтратів та абсцесів, застосування даного способу дозволило купіювати перифокальне запалення і в переважній більшості випадків (69,6 %) виконати сфінктерозберігальні операції з досить низьким числом післяопераційних ускладнень (13,7 %) і летальності (5,8 %). У 149 хворих ендолімфатична антибіотикотерапія

використана при виникненні інтраопераційних труднощів та ускладнень, які створюють реальну загрозу інфікування черевної порожнини, що знизило число післяопераційних ускладнень до 12,3 %, а летальність від них до 2,9 %. При розвитку післяопераційних ускладнень гнійно-септичного характеру у 159 хворих використання запропонованого способу значно прискорило купіювання запальних процесів і покращало показники хірургічного лікування хворих на рак прямої кишки.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ – Лимфатическая система несет весьма важную детоксикационную функцию при развитии в организме выраженных бактериальных гнойно-воспалительных процессов. Длительное использование эндолимфатической антибиотикотерапии в профилактике и лечении воспалительных осложнений, возникающих в течении болезни и при хирургическом лечении больных раком прямой кишки, показало её высокую эффективность. У 138 пациента с воспалительными осложнениями рака прямой кишки, проявляющимися в виде параректальных инфильтратов и абсцессов, применение донного способа позволило купировать перифокальное воспаление и в подавляющем большинстве случаев (69,6 %) выполнить сфинктеросохраняющие операции с довольно низким числом послеоперационных осложнений (13,7 %) и летальности (5,8 %). У 149 больных эндолимфатическая антибиотикотерапия использована при возникновении интраоперационных трудностей и осложнений, создающих реальную угрозу инфицирования брюшной полости, что снизило число послеоперационных осложнений до 12,3 %, а летальность от них до 2,9 %. При развитии послеоперационных осложнений гнойно-септического характера, у 159 больных, использование предложенного способа значительно ускорило купирование воспалительных процессов и улучшило показатели хирургического лечения больных раком прямой кишки.

POSSIBILITIES OF ENDOLYMPHATIC ANTIBIOTIC THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF RECTAL CANCER – Lymphatic system performs extremely important detoxication function during development of severe bacterial purulent-inflammatory processes in the organism. Long-term clinical application of the endolymphatic antibiotic therapy (EAT) for prophylaxis and management of inflammatory complications developing either in the course of disease or during the surgical treatment of rectal cancer proved its high efficacy. At 138 patients with rectal cancer the inflammatory complications (pararectal infiltrates and abscesses) EAT usage allowed to cope the perifocal inflammation and in majority of cases (69,6 %) to accomplish sphincter-retraining operations with quite low occurrence of postoperative complications (13,7 %) and lethality (5,8 %). At 149 patients EAT has been applied in cases of intraoperative difficulties and complications that created the real threat of the abdominal cavity infection. The latter allowed to shorten the occurrence of postoperative complications up to 12,3 % and corresponding lethality equal to 2,9 %. Totally 159 patients with postoperative purulent-septic complications have received EAT. In this the coping of group inflammatory processes was found to take substantially shorter time, the indices of surgical treatment of rectal cancer patients have been considerably enhanced.

Ключові слова: рак прямої кишки, гнійно-запальні ускладнення, ендолимфатична антибіотикотерапія.

Ключевые слова: рак прямой кишки, гнойно-воспалительные осложнения, эндолимфатическая антибиотикотерапия.

Key words: rectal cancer, pyo-inflammatory complications, endolymphatic antibiotic therapy.

ВСТУП У структурі післяопераційних ускладнень у хворих на рак прямої кишки перитоніти і гнійно-септичні ускладнення займають провідне місце, летальність від них залишається високою і досягає 18,6-76 % [3, 7]. У зв'язку з цим пошук раціональних методів підвищення ефективності антибактеріальної терапії є найважливішим завданням. Одним з перспективних шляхів профілактики і лікування післяопераційних бактеріальних запальних ускладнень є ендолимфатичне введення антибіотиків [1, 2, 5, 8].

Основною функцією лімфатичної системи є відведення з інтерстиціального простору продуктів метаболізму [4]. Значення цієї властивості зростає, коли до неї прямують продукти дисметаболізму тканин, мікроби, їх токсини і клітини, які розпадаються. В умовах прогресуючого запального процесу мікроорганізми з високою вірулентністю і патогенністю та їх токсичні речовини, надходячи у великій кількості в лімфатичну систему, знижують захисну та імунну функції лімфатичних вузлів. При цьому мікроби починають посилено розмножуватись, дрібно поступаючи у кровеносне русло через грудну лімфатичну протоку, що може стати джерелом септикопоемії [6, 8].

Отримані дослідниками дані про участь лімфатичної системи в різних запальних процесах в органах і системах привели до висновку про необхідність введення у лімфатичні судини антибактеріальних препаратів для інактивації бактерій та їх токсинів [4, 5, 7].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ У Донецькому обласному протипухлинному центрі близько 15 років використовується пряма тривала ендолимфатична антибактеріальна терапія для профілактики і лікування гнійно-запальних процесів у хворих зі злоскісними пухлинами різної локалізації. Розроблена оригінальна методика катетеризації лімфатичних судин у зоні верхньої третини стегна, яка дозволяє надійно канюлювати периферичні лімфатичні судини на досить тривалий термін. Суть методики полягає у тому, що після проведення місцевої шкірно-підшкірної анестезії 0,25 % розчин новокіну виконується поверхневий розріз шкіри до 3-4 см, спрямований поперечно проекції проходження великої підшкірної вени у верхній його третині. Виділяється поверхнева або глибока лімфатична судина, фіксується на спеціальній площадці і в її отвір вводиться катетер з мандреном за допомогою спеціального мікросудинного розширювача. Після цього катетер фіксується в отворі судини двома лігатурами, периферичний кінець його виводиться з рани через контрапертуру і надійно закріплюється на поверхні стегна. Рана дрениється і зшивається.

Ендолимфатичне введення необхідних лікарських розчинів здійснюється пасивним краплинним способом без використання спеціальних електро-механічних дозуючих апаратів, що робить методику більш доступною. Необхідна кількість лікарського препарату розводиться у 80-100 мл фізіологічного розчину або розчину новокіну, встановлюється на максимально піднятий штатив і вводиться із швидкістю 8-10 крапель за 1 хвилину інфузійно-краплинним способом.

У відділенні проктології за період з 1990 по 2002 роки проведено оперативні втручання в обсязі радикальних 2713 хворим зі злоскісними пухлинами прямої кишки різної локалізації. На доопераційному етапі перифокальний запальний процес ускладнив перебіг хвороби у 138 пацієнтів. Наявність параректальних інфільтратів та абсцесів проявлялась вираженим больовим синдромом, гектичною лихоманкою, ознобами, а також вираженою запальною реакцією з боку лейкоцитогамії (лейкоцитоз, зрушення лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ, анізоцитоз, пойкилоцитоз, токсична зернистість нейтрофілів). Присутність запального компонента підтверджувалась також даними фізикального та інструментального обстеження – ректоскопією, фіброколоноскопією, іригографією, сонографією та комп'ютерною томографією черевної порожнини і малого таза.

На першу добу від моменту госпіталізації в клініку даним хворим виконувалась катетеризація лімфатичних судин і починалось проведення ендолимфатичної антибіотикотерапії. В основному використовувались комбінації цефалоспоринов 2-3 покоління з аміноглікозидами або хіміотерапевтичними протимікробними препаратами (метрагил, бісептол, діоксидін) у максимальних добових дозуваннях. Інфузії проводились один раз на день протягом 2-5 годин залежно від діаметра канюльованої лімфатичної судини. Хворим, окрім цього, проводилась детоксикаційна, загальноозміцнювальна інфузійна терапія, а також корекція існуючої супровідної патології. Після 2-4 денного проведення вищевказаного комплексного лікування стан хворих значно покращився: купіювався або зменшувався больовий синдром, знижувалась температура тіла, нормалізувалися біохімічні показники крові і лейкоцитогамії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ендолимфатична антибіотикотерапія проводилась протягом 5-8 діб, потім усім хворим були проведені оперативні втручання, які у 96 (69,6 %) хворих носили сфінктерозберігальний характер – вдавалось виконувати різні види черевно-

анальних резекцій прямої кишки зі збереженням природнього пасажу по кишконому каналу. У зв'язку з переходом пухлини на анальний канал 9 (6,5 %) хворим виконана черевно-промежинна екстирпація прямої кишки, решті виконані симптоматичні операції із-за розповсюдженого пухлинного процесу.

Для попередження розвитку гнійно-септичних ускладнень 87 (63,1 %) хворим ендолімфатична антибіотикотерапія була продовжена у післяопераційному періоді. В результаті лікування післяопераційний період перебігав рівно у 104 (73,4 %) хворих, ускладнення запального характеру спостерігались у 19 (13,7 %), померло від їх прогресування 8 (5,8 %) хворих.

При виконанні складних, великих і комбінованих операцій іноді виникають різного роду ускладнення (перфорація пухлини або стінки кишки, розтин параректального абсцесу, резекції сусідніх органів з розтином отвору), які створюють реальну загрозу великого інфікування черевної порожнини з подальшим розвитком гнійно-септичних ускладнень. У зв'язку з цим нами широко використовувався метод ендолімфатичної антибіотикотерапії у 149 хворих з пухлинами прямої кишки також при розвитку інтраопераційних ускладнень під час хірургічних втручань. Катетеризацію лімфатичних судин виконували у найближчому післяопераційному періоді з метою проведення ендолімфатичної антибіотикотерапії у ранньому післяопераційному періоді. У зв'язку з регіонарною дією антибіотиків паралельно з ендолімфатичним методом введення здійснювалось парентеральне введення їх у половинних добових дозуваннях. Після проведення комбінованого методу антибіотикотерапії (ендолімфатичний і парентеральний) післяопераційні гнійно-септичні ускладнення розвинулись лише у 17 (12,3 %) хворих, що свідчить про високу ефективність запропонованої методики.

При розвитку післяопераційних ускладнень гнійно-септичного характеру у 159 хворих, котрі перенесли різні види резекцій прямої кишки, до проведення ендолімфатичної антибіотикотерапії брались одразу після їх діагностування. У 56 (35,2 %) хворих відзначались абсцеси і нагноєні гематоми малого таза, у 29 (18,2 %) – нагноєння післяопераційної рани, у 25 (15,7 %) – гнійні параректальні норичі, у 19 (11,9 %) – розлитий гнійний перитоніт. Сполучення різних гнійно-запальних процесів серед хворих з післяопераційними ускладненнями мали місце в 54 (33,9 %) випадках. Антибіотикотерапію у хворих з розвинутими післяопераційними ускладненнями гнійно-септичного характеру проводили з заміненням препаратів та їх комбінації з урахуванням чутливості до них виділеної біогенної флори з осередків запалення. Проведення ендолімфатичної антибіотикотерапії комбінувалось з місцевими протизапальними

заходами, спрямованими на санацію гнійного осередку.

Після проведення ендолімфатичної антибіотикотерапії в усіх хворих загальний стан покращувався, знижувалась температура тіла до нормальних цифр, значно зменшувалась місцева больова реакція, купіювались явища інтоксикації. Значно швидше відбувалось відмежування і санація пресакральних абсцесів та нагноєних гематом малого таза, післяопераційні рани очищувались у більш коротші терміни (5-7 днів) і добре гранулювали.

Відомо, що протизапальна антибактеріальна терапія традиційними методами, яка проводиться хворим зі злоякісними пухлинами прямої кишки, ускладненими розлитими гнійними і каловими перитонітами, що розвинулись у післяопераційному періоді через різні причини, є мало-ефективною і супроводжується високою летальністю – до 76 %. При проведенні 19 хворим з наявністю даних ускладнень комплексної протизапальної терапії з використанням прямої тривалої ендолімфатичної антибіотикотерапії одужання спостерігалось у 15 (78,9 %) випадках, летальне завершення від прогресування гнійно-септичних ускладнень – у 4 (21,1 %).

ВИСНОВКИ Таким чином, використання прямої тривалої ендолімфатичної антибіотикотерапії з метою профілактики та лікування бактеріальних запальних ускладнень, що виникли як протягом хвороби, так і під час хірургічного втручання у хворих зі злоякісними пухлинами прямої кишки, є надійним і високоефективним способом лікування, який може бути рекомендований для широкого застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарь Г.В., Яковец Ю.И., Башеев В.Х. и др. Эндолимфатическая антибиотикотерапия воспалительных осложнений рака ободочной кишки // Клини. хирургия. – 1990. – №2. – С. 32-33.
2. Борота А.В. Эндолимфатическая антибиотикотерапия в одноэтапном хирургическом лечении больных с воспалительными осложнениями рака ободочной кишки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.07. – Донецк, 1994 – 21 с.
3. Кутяков М.Г., Баскаков В.А., Ермолаев В.А. Осложненный рак толстой кишки // Хирургия. – 1997. – №4. – С. 79-81.
4. Лохвицкий С.В., Альбертон И.Н., Жаугашева С.К. и др. Клинико-фармакологическое обоснование прямой эндолимфатической терапии // Актуальные вопросы клинической лимфологии. – Анджан, 1989. – С. 51-52.
5. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В. и др. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
6. Спиченко Ю.П. Лимфатическая система в условиях воспаления и хирургической агрессии // Клини. хирургия. – 1990. – №5. – С. 44-46.
7. Федоров В.Д., Одарюк Т.С., Амелин В.М. и др. Хирургическое лечение больных раком прямой кишки, осложненным воспалительным процессом // Хирургия. – 1987. – №7. – С. 75-79.
8. Цыб А.Ф., Хмелевский Я.М., Словентатор В.Ю. и др. Эндолимфатическая антибактериальная терапия гнойно-септических послеоперационных осложнений у онкологических больных // Хирургия. – 1987. – С. 138-141.

Дрижак В.І.

ГОРМОНИ І ГОРМОНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ГОРМОНИ І ГОРМОНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ – В лекції аналізується роль деяких гормональних порушень у розвитку раку молочної залози (РМЖ) та наводяться результати гормонотерапії поширених та метастатичних форм РМЖ. Подана коротка характеристика та можливості лікарських препаратів основних чотирьох груп, які застосовуються в лікуванні РМЖ: антиестрогенів, прогестинів, інгібіторів ароматази та агоністів гонадотропін-рилізінг гормонів.

ГОРМОНИ І ГОРМОНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЖЕЛЕЗЫ – В лекции анализируется роль некоторых гормональных нарушений в развитии РМЖ и приводятся результаты гормонотерапии распространенных и метастатических форм РМЖ. Подана краткая характеристика и возможности лекарственных препаратов основных четырех групп, которые

применяются в лечении РМЖ: антиэстрогенов, прогестинов, ингибиторов ароматазы и агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов.

HORMONES AND HORMONOTHERAPY OF CANCER OF MILK GLAND – In the article the author analyzes the role of some hormonal disorders in development of breast cancer and the results of hormonal therapy in advanced and metastatic forms of breast cancer. The basic principles of treatment of breast cancer with remedies of four main groups: antiestrogens, progestational agents, aromatase inhibitors and agonists of gonadotropin-releasing hormones have been discussed.

Ключові слова: рак молочної залози, гормони, гормонотерапія.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормоны, гормонотерапия.

Key words: breast cancer, hormonal therapy.

Аналіз статистичних даних за останні два десятиріччя свідчить про інтенсивний ріст захворюваності на рак молочної залози (РМЗ) і смертності від нього. В структурі онкологічної захворюваності жінок він посідає перше місце і цей показник коливається у межах 57-58 на 100 тис. жіночого населення України. Слід підкреслити, що у переважної більшості хворих РМЗ діагностується у пізніх стадіях, а 15-20 % хворих з I-II стадіями хвороби після лікування гинуть від віддалених метастазів. Все це диктує необхідність посилення усіх ланок протипухлинної боротьби, починаючи з профілактичних і діагностичних заходів і закінчуючи підвищенням ефективності лікування.

Успіхи експериментальної онкології, ендокринології, біохімії та інших суміжних дисциплін дозволили дійти висновку, що на виникнення і перебіг РМЗ великий вплив мають ендокринні порушення в жіночому організмі, зокрема дисфункція взаємно зумовленої діяльності гіпофіза, надниркових залоз, щитоподібної, підшлункової залоз і особливо яєчників. Регулюючий вплив на функцію зазначених гормонів здійснюють гіпоталамус і кора головного мозку.

Як відомо, молочна залоза є ідеальною мішенню для дії різних гормонів, а РМЗ, принаймні значна частина його, належить до гормонозумовлених і гормонозалежних пухлин. Слід наголосити, що на загал лише 35-40 % хворих на РМЗ реагують на гормональну терапію. Більшість причин і механізмів резистентності ракових клітин до ендокринних впливів залишаються невідомими. Тому визначення індивідуальних особливостей концентрації гормонів і їх взаємодію в організмі надзвичайно важливе, по-перше, з точки зору оцінки ролі гормонів у патогенезі РМЗ і його перебігу, а по-друге, дозволяє певною мірою визначити показання до оптимальних варіантів гормональної терапії хворих на РМЗ. Врахування особливостей гормонального статусу хворих на РМЗ помітно зросло після появи усвідомленого підходу до ендокринних методів лікування на основі визначення плазматичних рецепторів естрогенів і прогестерону.

Естрогени. Більшість дослідників вважають, що вирішальне значення в розвитку РМЗ мають гормони яєчників: надмірна стимулююча дія естрогенів і порушення взаємовідношення між естрадіолом і прогестероном. В останні роки накопичується все більше даних про те, що естрогени здатні виступати не лише як промотори, але й як ініціатори в механізмі канцерогенезу завдяки їхньому ДНК – пошкоджувальному ефекту [1-2]. Пошкодження ДНК і мутації відбуваються під впливом продуктів метаболізму класичних естрогенів – катехолестрогенів [2-3].

У 1989 році G.T. Beatson вперше виконав двобічну овариоектомію з лікувальною метою у трьох хворих на поширений РМЗ з позитивним лікувальним ефектом у двох з них. З тих пір овариоектомія плюс андрогенотерапія залишались тривалий час чи не єдиним методом гормонотерапії РМЗ. Аналіз досліджень нашої клініки показав, що у переважної більшості хворих на РМЗ (70 %) як у репродуктивному віці, так і в період менопаузи рівень естрадіолу в крові не відрізнявся від контрольних показників. Лише у 15-20 % хворих виявлені високі рівні естрадіолу в крові. На сьогоднішній накопичений достатній досвід щодо успішного застосування кастрації (як профілактичної, так і “лікувальної”) у хворих на РМЗ II-III стадій. Впровадження в клініку за останнє десятиріччя агоністів гонадотропінів – релізинг гормонів (газерелін, супрефакт, лейпролід) значно зменшило кількість овариоектомії. Тривале введення золадексу (гозереліну) хворим на РМЗ у передменструальний період призводить до зниження рівнів фолітропіну, лютропіну та естрадіолу до рівнів, характерних для овариоектомії (фармакологічна кастрація). Тому на сучасному етапі овариоектомія через побічні негативні ефекти замінюється на фармакологічну кастрацію за допомогою гозереліну. За нашими даними, профілактична кастрація показана не більше, як в одній п'ятій частини хворих на РМЗ із збереженою менструальною функцією та

в менопаузі менше 5 років. Значно частіше вона повинна використовуватись з метою лікування поширених форм РМЗ, рецидивів і метастазів.

В останні роки загострилась проблема атипового, агресивного, непередбачуваного перебігу РМЗ, яка потребує свого розв'язання. У цьому контексті цікавими є дані про можливість ендокринної диференціації ракових клітин молочної залози та роль цього феномену для клініки. Вважається, що РМЗ з наявними ендокринними клітинами має досить агресивний клінічний перебіг і вимагає особливого підходу до лікування. Порівняльний аналіз клінічних особливостей (вік хворих, величина пухлини, наявність регіонарних метастазів) та віддалених результатів лікування на РМЗ залежно від наявності ендокринних клітин у пухлинах показав, що гірший прогноз мають ті пацієнтки, в яких у пухлинах містилось 20-50 % ендокринних клітин. Найгірші показники виживання хворих на РМЗ, в яких зафіксований великий відсоток ендокринних клітин (20-50 %), безперечно, пов'язані з агресивним характером росту і метастазування таких карцином, що, в свою чергу, може відповідати спектру вироблених власне ендокринними клітинами гормонів та біогенних амінів, які є промоторами клітинного росту і сприяють “агресивній поведінці” таких пухлин [4].

Підсумовуючи сказане, можна дійти висновку, що в механізмі виникнення і прогресії РМЗ суттєву роль у частини хворих, може відігравати надмірний (абсолютний чи відносний) вміст у крові естрогенів, які продукуються яєчниками. Виключення функції яєчників є суттєвим компонентом комплексного лікування хворих на поширені форми РМЗ, що дозволяє достовірно збільшити показники п'яти- і десятирічного виживання хворих у передменопаузальний період.

Прогестини. Основним джерелом постачання прогестерону в організмі, як відомо, є жовте тіло яєчників. Головним попередником у біосинтезі прогестерону є прегненолон – продукт перетворення холестерину. Цей процес контролюється лютеотропним гормоном гіпофіза.

Біологічна дія прогестинів (гестагенів) на молочну залозу проявляється, головним чином, у рості і диференціації залозистого епітелію. Разом з тим, вони “перекривають” дію естрогенів, завдяки чому “не допускають” переважання проліферативних процесів на секреторних [5]. Прогестерон, образно кажучи, являє собою своєрідний “запобіжний клапан”, який оберігає жіночий організм від надмірного впливу естрогенів. Крім того, прогестини пригнічують секрецію гонадотропінів та володіють прямою цитотоксичною дією. Найвідомішими лікувальними засобами цієї групи є медоксипрогестерону ацетат (МРА) – депо-провера, мегестролу ацетат (МА), а також оксипрогестерону капронат (ОПК). Показаннями до застосування прогестинів є наявність прогестеронових рецепторів у пухлині, а найбільший ефект від лікування отримано у хворих на метастатичний РМЗ менопаузального віку. Численні клінічні дослідження засвідчили, що застосування МРА в дозі 500 мг/добу внутрішньом'язово впродовж 4-х тижнів дозволяє досягнути об'єктивної ремісії приблизно у 40 % пацієнток [6], (табл. 1).

Таблиця 1. Результати застосування МРА у хворих на РМЗ (цит. за [6])

Кількість хворих	Повна + часткова відповідь, %	Середня тривалість ремісії, міс.	Середня тривалість життя, міс.
58	54	7	16
53	37	5	15
79	25	7	16
188	35	13	–
249	40	9	–
119	50	9	28
129	44	17	20
171	34	8	32

Стандартні дози МА (160 мг/добу перорально) дають можливість отримати позитивний ефект від лікування у 30-40 % хворих (табл. 2).

Таблиця 2. Результати застосування МА у хворих на РМЗ (цит. за [6])

Кількість хворих	Об'єктивна відповідь абс. число	%	Середня тривалість ремісії, міс.
91	32	35	9,6
161	48	30	6,5
49	15	31	10
37	9	24	5
20	5	25	–
124	29	24	22
43	19	44	–
74	23	31	13
46	14	30	–
61	17	25	7,7
48	15	31	7
43	11	26	–
Всього 797	237	29,7	5-22

Антиестрогени. Відкриття в 1962 р. рецепторів естрогенів та інших стероїдних гормонів у пухлинах молочної залози дозволило зрозуміти механізм, за допомогою якого гормони здійснюють свій вплив на орган-мішень. На сьогодні достатньо з'ясована загальна схема дії стероїдних гормонів [7]. Циркулюючий в крові білок-стероїд дисоціює на білок і вільний стероїд, який являє собою біологічно активну частину гормону. Вільний стероїд проникає через мембрану клітини, в цитоплазмі зв'язується з рецептором, а утворений комплекс переходить в ядро і, взаємодіючи з хроматином, викликає кількісні і якісні зміни в транскрипції РНК.

Під антиестрогенами у вузькому значенні слова розуміють нестероїдні антагоністи естрогенів. Ці препарати блокують зв'язування 17β -естрадіолу з цитоплазматичними рецепторами, що призводить до неможливості утворення естроген-рецепторних комплексів в органах-мішенні, а відтак унеможливають синтез ДНК і реплікацію клітин. Не виключений і механізм непрямого впливу антиестрогенів на РМЗ через ендокринну систему. Так, вивчення впливу антиестрогену 2-го покоління – фарестону (торемифену) на рівні гіпоталамуса-гіпофіза показало, що у хворих на поширений РМЗ цей препарат стимулює гонадотропну функцію гіпофіза, активує фолітропін і лютропін. Рівень естрадіолу при цьому значно знижується [8].

Найбільшого поширення у клінічній практиці набув препарат тамоксифен, який і дотепер залишається важливим компонентом терапії хворих на РМЗ з рецепторпозитивними пухлинами. Переважна більшість спостережень свідчить про те, що тамоксифен особливо ефективний у хворих постменопаузального періоду. Семиглазов В.Ф. і співавтори (1998), [9] отримали достовірне збільшення (на 14 %) п'ятирічного виживання хворих на РМЗ у менопаузі в стадії $T_{1-2}N_0M_0$ при ад'ювантній терапії тамоксифеном у дозі 20 мг/добу протягом 12 міс. Огляд 86 найбільш значних наукових досліджень у світі показав, що загалом об'єктивна позитивна відповідь на застосування тамоксифену у хворих на поширений РМЗ сягає 34 % [10]. На сьогодні для хворих на РМЗ без метастазів у лімфатичних вузлах п'ятирічний період лікування прийнято за стандарт ад'ювантної терапії тамоксифеном. Збільшення тривалості лікування до 10 років або зменшення до 2 років погіршувало результати лікування.

Перевагою тамоксифену є його добра переносимість: припинити лікування вимушені менше 2 % хворих. Однак довготривалість лікування тамоксифеном потребує визначення ступеня ризику появи ускладнень, зокрема пов'язаних з можливою канцерогенною дією препарату. У хворих,

які тривалий час приймали тамоксифен, частіше (у 3-6 разів) розвивається рак ендометрія [11-12].

Найчутливішими до дії тамоксифену виявились метастази в лімфатичні вузли і м'які тканини – ремісія досягалась у 60-77 % хворих. Малочутливими були метастази у внутрішні органи і кістки.

За останніми даними кооперативних досліджень (табл. 3) об'єктивна ремісія в результаті регулярного застосування тамоксифену настає у 32-33 % хворих.

Таблиця 3. Результати лікування хворих на РМЗ тамоксифеном (цит. за [6])

Кількість хворих	Повна + часткова ремісія, %	Стабілізація, %	Прогресування, %
3988	33	20	47
1269	33	18	49
3089	32	21	47

В останні роки клінічні дослідження показали, що у хворих на РМЗ з рецепторпозитивними пухлинами комбіноване застосування тамоксифену і цитостатиків ефективніше, ніж сама гормонотерапія [13]. Особливо це стосується хворих з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. У випадках, коли пухлина прогресує, застосування хіміотерапії у другій лінії після використання тамоксифену збільшує відповідь з 5,5 до 34,7 % [6].

В останні 10 років все частіше застосовується новий антиестроген торемифен (фарестон). Препарат малотоксичний. Особливо важливим для клініцистів є помітне зменшення канцерогенного впливу фарестону на ендометрій порівняно з тамоксифеном [14].

Інгібітори ароматази. Ще у 1957 р. Bulbrook R.D. і Greenwood F.C. виявили, що після овариоектомії у хворих на РМЗ у репродуктивному віці екскреція естрогенів з сечею помітно зменшувалась, але повністю не припинялась. Було також доведено, що в хворих у період менопаузи не відбувається зниження рівня естрогенів у міру збільшення тривалості менопаузи. Стало зрозумілим, що існують інші джерела і механізми продукції естрогенів. Ними виявились переважно надниркові залози, жирова, м'язова тканини та деякі органи (печінка, мозок). Біосинтез естрогенів відбувається через низку перетворень холестерину. Пригнічення або блокування одного з етапів перетворення призводить до пригнічення або припинення естрогенотворення.

Вже перший застосований в клініці інгібітор ароматази – аміноглютетимід проявив свою дію на двох рівнях: на рівні надниркових залоз і на рівні тканин та органів. Пригнічуючи ферментні системи, аміноглютетимід гальмує перетворення холестерину в прегненолон у надниркових залозах і, відповідно, блокує продукцію андрогенів андростендіону і тестостерону. На рівні тканин і органів аміноглютетимід пригнічує активність цитохром P_{450} -ароматази та НАДФН-редуктази, відповідальних за конверсію андрогенів в естрогени. Результати численних клінічних досліджень свідчать про ефективність аміноглютетиміду. В огляді, який охоплює 19 досліджень різних медичних установ і включає 1153 хворих на РМЗ, аміноглютетимід викликає об'єктивну відповідь у 32 % випадків [6]. Середня тривалість ремісії становить 13 міс. Найбільш чутливими до гормонотерапії аміноглютетимідом виявились метастази в кістки, м'які тканини і лімфатичні вузли, найменш чутливими – метастази в печінку.

Більшість клініцистів розглядають інгібітори ароматази як препарати другої лінії гормонотерапії хворих на метастатичний РМЗ, що знаходяться в постменопаузі і резистентні до впливу антиестрогенів (первинної або набутої). Так, у хворих, у яких у минулому спостерігався ефект від лікування тамоксифеном, ремісія від застосування аміноглютетиміду наставала майже вдвічі частіше [15].

Видається доцільним використання інгібіторів ароматази при лікуванні надниркової патогенетичної форми РМЗ.

До інгібіторів ароматази першого покоління відноситься стероїдний препарат форместан. Він має більшу специфічну антиароматазну активність і не впливає на надниркові залози. Форместан зменшує концентрацію естрадіолу в крові на 60 %. В останні роки поширення в онкологічній практиці набули препарати летрозол (фемара) і анастрозол (аримедекс).

Летрозол (фемара) – нестероїдний конкурентний інгібітор ароматази, який за здатністю пригнічувати ароматазу *in vitro* у 150-250 разів активніший за аміноглютетимід і 19 разів – за анастрозол (аримедекс). Результати рандомізованого відкритого дослідження, проведеного у 86 центрах з участю 11 країн, які охоплюють 555 хворих на рецидивний чи прогресуючий РМЗ показали, що фемара в дозі 2,5 мг/добу на тлі терапії тамоксифеном, була значно вищою (19 %), ніж після лікування аміноглютетимідом (9 %), [16]. Було також виявлено, що у хворих на РМЗ, рефрактерних до дії тамоксифену, застосування фемари дозволило досягнути регресії ракових вогнищ у 2,5 рази частіше, ніж при лікуванні мегестролу ацетатом – МА. Причому, ремісія була у 3,6 рази тривалішою, а медіана загального виживання у 3,4 рази вищою.

Накопичені у світі клінічні спостереження дозволяють дійти висновку, що летрозол (фемара) є достатньо ефективним у гормонотерапії другої лінії хворих на поширений (метастатичний) РМЗ у менопаузі з невідомим рецепторним статусом пухлини та при вичерпаному або ж первинно відсутньому ефекті від дії тамоксифену [17].

Варто зупинитись ще на одному інгібіторі (а точніше – інактиваторі) ароматази – стероїдному препараті екземестан (аромазин). У хворих на РМЗ застосування екземестану в дозі 25 мг протягом 6-8 тижнів призводить до зниження рівня естрадіолу, естрогену і естріолу на 85-95 % [18].

Значний клінічний інтерес представляє порівняльний аналіз ефективності лікування екземестаном з іншими методами гормонотерапії. У великому міжнародному дослідженні, яке включало 241 хвору на РМЗ, наведені результати лікування екземестаном (25 мг/добу). Із 241 хворої 136 раніше лікувались аміноглютетимідом, 105-метрозолом або анастрозолом. У всіх хворих (241) на стала рефрактерність до нестероїдних інгібіторів ароматази. Після лікуванні екземестаном (аромазином) загальний показник успішного лікування склав 24,3 %.

У двох дослідженнях простежено результати лікування аромaziном у пацієнок, резистентних до тамоксифену і мегестролу ацетату. У першому з них екземестан призначали 87 хворим на РМЗ з метастазами в кістки і внутрішні органи. Позитивний ефект отримано, відповідно, в 11 і 29 % хворих. У другому дослідженні (91 хвора на метастатичний РМЗ) об'єктивна відповідь склала 16 %, а загальний рівень успішного лікування – 30 %.

Таким чином, екземестан ефективний при лікуванні менопаузальних хворих на РМЗ, у яких розвинулась резистентність до попередньої гормонотерапії антиестрогенами, прогестинами і навіть до терапії нестероїдними інгібіторами ароматази.

До важливих досягнень сучасної гормонотерапії РМЗ слід віднести вивчення і застосування синтетичних аналогів – агоністів гіпоталамічного гонадотропного релізинг-гормону (GnRH), постійне введення яких у надфізіологічних дозах приводить до розвитку рефрактерності рецепторів гіпофіза на пульсуючу фізіологічну стимуляцію гонадотропінів і, як наслідок, до різкого зменшення концентрації в крові естрадіолу, прогестерону, тестостерону (до рівня кастрації). Клінічне застосування одного з таких препаратів – золадексу – справило ефект, еквівалентний овариоектомії у хворих на поширений РМЗ і 35-44 % повних і часткових ремісій, незалежно від віку, морфологічної структури пухлини та її рецепторного статусу [19]. При метастатичних формах РМЗ порівняльний аналіз результатів хірургічної овариоектомії і

застосування золадексу виявив однакові показники безрецидивного і загального виживання хворих [20].

У клініці онкології Тернопільської державної медичної академії в основу підходів до індивідуального гормонального лікування хворих на РМЗ були покладені результати визначення в крові концентрації низки гормонів, відомості про вік хворих, стан оваріально-менструальної функції, урахування фенотипових ознак пацієнок (маса тіла, особливості вторинних статевих ознак, тілобудови, дані про супровідну патологію тощо), стадії РМЗ, форми росту пухлини та її морфологічної структури, патогенетичної форми РМЗ, результати визначення рецепторів естрогенів, цитологічного дослідження вагінальних мазків. На основі отриманих результатів досліджень був розроблений алгоритм гормонального лікування, який дозволив максимально його індивідуалізувати.

Аналіз п'ятирічного виживання показав, що включення в план комплексного лікування розроблених індивідуальних схем гормонотерапії дозволило підвищити його ефективність і покращити 5-річне виживання хворих на поширені і метастатичні форми РМЗ майже на 20 % (табл. 4 і 5).

Таблиця 4. П'ятирічне виживання хворих на РМЗ залежно від стадії хвороби (гормонотерапія проведена)

Стадія за системою TNM	Кількість пролікованих хворих	Кількість хворих, які прожили 5 років	
		абс.	%
T ₁ N ₀ M ₀	3	3	10
T ₂ N ₀ M ₀	21	20	95,2
T ₁₋₂ N ₁ M ₀	61	49	80,3
N ₃₋₄ N ₀ M ₀	6	6	100
T ₂₋₃ N ₁₋₂ M ₀	69	41	59,4
T ₂₋₄ N ₁₋₂ M ₁	47	17	36,1
Всього:	207	136	65,7

Таблиця 5. П'ятирічне виживання хворих на РМЗ залежно від стадії хвороби (гормонотерапія не проведена)

Стадія за системою TNM	Кількість пролікованих хворих	Кількість хворих, які прожили 5 років	
		абс.	%
T ₁ N ₀ M ₀	72	64	89,2
T ₂ N ₀ M ₀	90	77	85,9
T ₁₋₂ N ₁ M ₀	91	66	71,2
T ₂₋₃ N ₀₋₂ M ₀	115	40	34,7
T ₂₋₄ N ₂ M ₁	20	4	20,0
Всього:	388	250	64,4

На сьогодні ще не вичерпані резерви ад'ювантної і неоад'ювантної терапії РМЗ, а також інтенсивно вивчаються і уточнюються показання до послідовного застосування гормональних препаратів "другої лінії" лікування рецидивного РМЗ.

Таким чином, гормональна терапія РМЗ, на сьогодні, є суттєвим компонентом комплексного лікування РМЗ, що дозволяє покращити його ефективність.

ЛІТЕРАТУРА

- Берштейн Л.М. Экстрагонадные эстрогены и гормональный канцерогенез // Вестн. РАМН. – 1997. – № 8. – С. 54-58.
- Yager J.D., Lichr I.G. Molecular mechanisms of oestrogen carcinogenesis // Ann.Rev.Pharmacol. Toxicol. – 1996. – V.36. – P. 203-232.
- Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе // Вопр. онкол. – 1997. – Т.43 (3). – С. 257-262.
- Ахова О.М., Галахін К.О., Бондар С.В. Эндокринні клітини в карциномах молочної залози та їх можливе прогностичне значення // Онкологія. – 1999. – № 2. – С. 100-103.
- Сидоренко Л.Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы. – Л.: Медицина, 1986. – 224 с.

6. Намер М. Гормонотерапия больных раком молочной железы с метастазами в период менопаузы // Онкология. – 1999. – № 2. – С. 136-143.
7. Бассалык Л.С., Муравьева Н.И., Смирнова К.Д. и др. Цитоплазматические рецепторы стероидных гормонов в первичных опухолях молочной железы // Вопр. онкол. – 1982. – № 4. – С. 6-10.
8. Hellman-Blumberg U., Carner M.G., Wutz G.T., DeGregorio M.W. Instrict reality of tamoxifen and toremifene metabolites with DNA // Breast Cancer Res Treat. – 1998. – V.50. – P. 135-141.
9. Семиглазов В.Ф., Иванов В.Г., Моисеенко В.М. и др. Адьювантная гормонотерапия рака молочной железы // Вопр. онкол. – 1995. – Т.41. – № 2. – С. 126.
10. Семиглазов В.Ф. Эффективность адьювантного лечения больных раком молочной железы ранних стадий (I-IIa) // Вопр. онкол. – 1998. – № 2. – С. 137-141.
11. Fisher B. Commentary on endometrial cancer deaths in tamoxifen-treated breast cancer patients // J.Clin.Oncol. – 1996. – V.14. – P. 1027-1039.
12. Peto R. Five years of tamoxifen – or more? // J.Natl. Cancer Inst. – 1996. – V.88. – P. 1791-1793.
13. Fischer B., Dignam J., Wolmark N. et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer // J.Cancer Inst. – 1997. – V.89. – P. 1673-1682.
14. Tominada T., Nomura J., Uchino J. et al. Cyclophosphamide,

adriamycin, 5-fluorouracil and high-dose toremifene for patients with advanced recurrent breast cancer // Japan. J.Clin.Oncol. – 1998. – V.28. – P. 250-264.

15. Kvinnsland S., Lonning P.E., Dahl O. Treatment of breast carcinoma with aminoglutethimide // Acta radiol. Oncol. – 1984. – V.23, N. 6. – P. 421-424.

16. Германович М., Чаудди Х., Кампос Д. и др. Летрозол (фемара), новый ингибитор ароматазы для лечения больных распространенным раком молочной железы (по материалам международной группы клинического изучения летрозола по протоколу AR (BC 3) // Вопр. онкол. – 1999. – С. 361-368.

17. Bisagni G., Cocconi G., Scaglione F. et al. Letrozole, a new oral non steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer. A pilot study // Ann.Oncol. – 1996. – V.7. – P. 99-102.

18. Geisler J., King N., Dowset M. et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on vivo aromatisation and plasma aetrogen levels in postmenopausal women with breast cancer // Brit. J. Cancer. – 1996. – V.74. – P. 1286-1291.

19. Гершанович М.Л., Борисов В.И., Сидоренко Ю.С. и др. Современные возможности и перспективы лекарственной терапии в онкологии // Вопр. онкол. – 1995. – № 2. – С. 116-124.

20. Taylor C.W., Green S., Dalton W.S. et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical positive metastatic breast cancer: an integroup study // J.Clin.Oncol. – 1998. – V. 16. – P. 994-999.

Чорнобай А.В.

ВИКОРИСТАННЯ ЕНДОЛІМФАТИЧНОГО ВВЕДЕННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ПІД ЧАС НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ВЕРХНЬОАМПУЛЯРНОГО ВІДДІЛУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

ВИКОРИСТАННЯ ЕНДОЛІМФАТИЧНОГО ВВЕДЕННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ПІД ЧАС НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ВЕРХНЬОАМПУЛЯРНОГО ВІДДІЛУ ПРЯМОЇ КИШКИ – Досліджено результати лікування 30 (15 – досліджувана та 15 – порівняльна група) хворих на місцевопоширений рак верхньоампулярного відділу прямої кишки. Всі пацієнти в передопераційному періоді отримали неоад'ювантну ендолімфатичну хіміотерапію за схемою MFP (метотрексат, 5-фторурацил, цисплатин). Одночасно 15 хворих досліджуваної групи отримали ендолімфатичне введення імуномодулятора тималіну загальною дозою – 80-100 мкг. Всім пацієнтам виконано радикальне хірургічне лікування. При морфологічному дослідженні видалених препаратів пухлин прямої кишки виявлено, що у тих пацієнтів, які додатково до неоад'ювантної ендолімфатичної цитостатичної терапії отримали ендолімфатичне введення імуномодулятора тималіну інфільтрації пухлини лімфоцитами збільшилася до 2-х разів при позитивних змінах (вираженість гіперплазії та наявність синусового гістiocитозу) у регіональних до пухлини лімфоузлах.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ИМУНОМОДУЛЯТОРОВ ВО ВРЕМЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ – Исследованы результаты лечения 30 (15 – исследуемая и 15 – сравнительная группа) больных местнораспространенным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Все пациенты в предоперационном периоде получили неоадьювантную эндолимфатическую химиотерапию по схеме MFP (метотрексат, 5-фторурацил, цисплатин). Одновременно 15 больных исследуемой группы получили эндолимфатическое введение иммуномодулятора тималина общей дозой – 80-100 мкг. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение. При морфологическом исследовании удаленных препаратов опухолей прямой кишки выявлено, что у тех пациентов, которые дополнительно к неоадьювантной эндолимфатической цитостатической терапии получили эндолимфатическое введение иммуномодулятора тималина степень инфильтрации опухоли лимфоцитами увеличилась до 2-х раз при позитивных изменениях (выраженность гиперплазии и наличие синусного гистиоцитоза) в региональных к опухоли лимфоузлах.

USAGE OF ENDOLYMPHATIC INJECTION OF IMMUNOMODULATORS DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED UPPER-AMPULLARY RECTAL CANCER – The results of treatment of 30 patients (15 patients of the trial group and 15 ones of control group) with locally advanced upper – ampullary rectal cancer were investigated. All the patients had been undergone preoperative neoadjuvant endolymphatic chemotherapy by MFP scheme (methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin). Simultaneously 15 patients of the trial group were given an immuno-modulator timaline via endolymphatic route, the total dose of 80-100 mkg. All the patients had been undergone radical surgery. During morphological examination of the removed tissue it was discovered that in patients who received endolymphatic immunomodulator besides non-adjuvant

cytostatic therapy, lymphocyte infiltration of the tumor was two times higher and enhanced lymph node sinus hystocytosis was shown in comparison to control group.

Ключові слова: рак прямої кишки, ендолімфатична неоад'ювантна хіміотерапія, імуномодулятори.

Ключевые слова: рак прямой кишки, эндолимфатическая неоадьювантная химиотерапия, иммуномодуляторы.

Key words: rectal cancer, endolymphatic neoadjuvant chemotherapy, immunomodulators.

ВСТУП В Україні захворюваність на пухлини прямої кишки за останні 15 років зросла на 50 % (з 10,4 до 15,7 на 100 тис. населення). Віддалені результати лікування хворих на рак прямої кишки протягом останніх десятиріч не покращуються і показники 5-річної виживаності коливаються від 46-58 %. Однією з основних причин невдач є розвиток місцевих рецидивів пухлин, відсоток яких за даними різних авторів складає від 20 до 35 % [1]. Особливе місце серед пухлин товстої кишки займають новоутворення локалізовані у верхньоампулярному відділі прямої кишки. Не достатня вираженість клінічних симптомів, навіть при поширених стадіях, коли пухлина проростає всі шари кишкової стінки і поширюється на суміжні органи та структури (очеревину, сечовий міхур, матку), відсутність больового синдрому при початкових стадіях хвороби призводить до того, що 70-80 % хворих звертаються за допомогою вже в занедбаних стадіях [2]. Одним з методів покращання віддалених результатів лікування цієї патології є застосування комбінованих та комплексних методик, зокрема з використанням на першому етапі неоад'ювантної ендолімфатичної хіміотерапії. Тепер ні в кого не викликає сумнівів про доцільність та перспективність введення у лімфатичне русло не тільки цитостатиків, а й інфузії імуномодуляторів. Серед реакцій організму, що опосередковують вплив ендолімфатичної терапії, значне місце належить імунологічним реакціям. У свій час було показано в експерименті і клініці, що в результаті ендолімфатичної терапії збільшується число лімфоцитів, що дають реакцію бласттрансформації і розеткоутворення, тобто активізуються показники Т-клітинного імунітету [3]. У той же час не виключено, що роль депонування хіміопрепаратів

у лімфатичній системі зводиться не тільки до поступового виділення їх у кров з лімфоїдної тканини. Мова йде про те, що лімфоцити, "навантажені" надлишком хіміопрепаратів в умовах їх ендолімфатичного введення, потрапляючи в тканину пухлини, можуть стати "штучними кілерами", створюючи навколо пухлинної клітини таке мікро середовище, у якому різко підвищується локальна цитотоксична доза хіміопрепарату [4]. Лімфоцити постійно циркулюють по колу: кров – лімфатичні вузли – лімфа – кров. Протягом доби цей шлях більшість лімфоцитів виконує багато разів. Вихід клітин в периферичну лімфу кінцівок здорової людини складає 129×10^3 в 1 год. За добу у грудну протоку надходить $35,5 \times 10^9$ лімфоцитів [5]. Уведення у лімфатичну систему імунотимітичних препаратів та тривалий контакт з лімфоїдною тканиною лімфовузлів за даними [6] значно підвищує активність Т-клітинної системи імунітету. Саме це, на наш погляд, дає підстави для використання імунотимітичних препаратів під час цитостатичної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Було досліджено 30 хворих на місцево поширений рак верхньоампулярного відділу прямої кишки, віком 45-65 років (15 пацієнтів досліджуваної групи та 15 пацієнтів порівняльної). Поширеність пухлини у всіх випадках відповідала $T_3N_0M_0$. Морфологічно – аденокарциноми товстої кишки різних ступенів диференціації. Всі пацієнти в передопераційному періоді отримали неoad'ювантну ендолімфатичну цитостатичну терапію за схемою MPF. Загальна доза препаратів (метотрексат – 100 мг, 5-фторурацил – 4-5 г, цисплатин – 30-50 мг). Токсичність цитостатичної терапії визначалась загальноприйнятими обстеженнями і не перевищувала 0 – I ступінь токсичності за критеріями загальної токсичності Американського інституту раку. Одночасно хворі досліджуваної групи отримували введення тімаліну ендолімфатично в разовій дозі – 10-20 мкг, загальною дозою – 80-100мкг. Тімалін – комплекс поліпептидних тимічних гормонів (поліпептид епітелію тимуса), який підвищує знижену кількість та функціональну активність Т-лімфоцитів, нормалізує співвідношення і функціональний індекс Т-хелпери / Т-супресори, активує диференціювання В-лімфоцитів [7]. Всім хворим після закінчення курсу неoad'ювантної терапії через 5-7 діб виконані радикальні хірургічні втручання в об'ємі передньої резекції прямої кишки або черевно-анальної резекції прямої кишки. Післяопераційні препарати були досліджені за загальноприйнятими методиками: забарвлення гематоксилін-еозином та дослідження світловою мікроскопією при збільшенні 10х40. Крім ступеня диференціювання пухлини, поширення її в кишковій стінці, наявності або відсутності метастазів у регіональних лімфовузлах, визначався ступінь інфільтрації лімфоцитами пухлини та стан морфологічних змін в регіональних до пухлини лімфовузлах. При проведенні морфологічного дослідження регіональних лімфатичних вузлів (брижі) хворих на рак, особливо увагу звертали на вираженість гіперплазії та наявності синусового гістіоцитозу (Т-залежних зон) та збільшення відношення мозкової та коркової частини лімфовузлів [8]. Для зручності користування отриманими даними кількість лімфоцитів в паренхімі пухлини визначалась в 1 мм^2 і позначалась за ступенями: 0 – (3-5 лімфоцитів в полі зору), + (6-10 лімфоцитів), ++ (11-15 лімфоцитів), +++ (16-20). За таким же принципом досліджувався і синусовий гістіоцитоз (за кількістю гістіоцитів) лімфовузлів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати морфологічних досліджень післяопераційних препаратів за ступенем інфільтрації лімфоцитами пухлинної тканини згруповані в таблиці 1.

Таблиця 1. Ступінь інфільтрації пухлини лімфоцитами

Ступінь інфільтрації пухлини лімфоцитами	Групи	
	Досліджувана	Порівняльна
0	3 (20 %)	4 (26,7 %)
+	3 (20 %)	6 (40 %)
++	5 (33,3 %)	3 (20 %)
+++	4 (26,7 %)	2 (13,3 %)

З представлених даних добре видно, що в досліджуваній групі високий рівень інфільтрації лімфоцитами пухлини (++, +++) складає 60 % і практично в 2 рази перевищує такий у порівняльній 33,3 % ($p < 0,05$).

При морфологічному дослідженні патогістологічних змін у регіональних до пухлини лімфовузлах отримали такі результати (таблиця 2).

Таблиця 2. Реакція регіональних лімфовузлів

Виразеність синусового гістіоцитозу	Групи	
	Досліджувана	Порівняльна
0	2 (13,3 %)	3 (20 %)
+	4 (26,7 %)	5 (33,3 %)
++	5 (33,3 %)	7 (46,7 %)
+++	4 (26,7 %)	2 (13,3 %)

Аналізуючи отримані результати можна зробити висновок, що високий рівень гіперплазії (синусового гістіоцитозу) в регіональних лімфовузлах досліджуваної групи (60 %) відрізнявся незначно від такого у хворих порівняльної групи (50 %). У деяких досліджуваних лімфовузлах гіперплазія лімфоїдної тканини була значно виражена і розцінювалась як запальна реакція. Незначна різниця наявних змін в лімфовузлах у досліджуваній та порівняльних групах пояснюється, на наш погляд, тим, що при ендолімфатичному введенні імунотимітичного препарату (тімаліну) тривалий контакт препарату з лімфоїдними елементами лімфовузлів відбувається тільки у тих лімфовузлах, що лежать на шляху магістральної судини куди проводиться інфузія, а в інші групи лімфовузлів (регіональні до пухлини) препарат потрапляє через кров у значно менших концентраціях, які недостатньо посилюють активність проліферативних процесів лімфоїдної тканини лімфовузлів.

ВИСНОВКИ 1. Ендолімфатичне введення імунотимітичного препарату тімаліну покращує результати неoad'ювантної хіміотерапії в комплексному лікуванні місцево поширеного раку прямої кишки активуючи загальний протипухлинний імунітет, що проявляється суттєвим збільшенням (у 2 рази) інфільтрації паренхіми пухлини лімфоцитами за рахунок підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

- Онкологія/ За ред. Б.Т. Білинського, Ю.М. Стернюка, Я.В. Шпарика. – Львів: Медицина світу, 1998. – 272 с.
- Кныш В.И., Бондарь Г.В., Алиев Б.М. и др. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки. – М.: Медицина, 1990. – 160 с.
- Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. Основы клинической иммунологии опухолей. – Киев: Здоров'я, 1986. – 160 с.
- Колобов С.В., Ярема И.В., Зайратьянц О.В. Основы региональной иммунотерапии. – Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 182 с.
- Куприянов В.В., Бородин Ю.И., Выренков Ю.Е. Микролимфология. – Москва: Медицина, 1984. – 234с.
- Гриневич Ю.А. Основные принципы использования иммунотерапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями // Онкология. – 2001. – Т.3. – № 2-3. – С. 216-219.
- Бутенко Г.М. Современные фармакологические подходы к иммунокоррекции // Журн. Практ. Врача. – 1997. – №4. – С. 8-10.
- Вылков И. Патология лимфатических узлов// Медицина и физкультура. – София. – 1980. – 246 с.

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ АКТИВАЦІЇ ЗСІДАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕОПЛАЗІЇ

Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМНУ

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ АКТИВАЦІЇ ЗСІДАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕОПЛАЗІЇ – В огляді висвітлено патогенез виникнення тромботичних ускладнень у хворих на ракову хворобу. Розглядається значення загальноновідомих факторів ризику, розладів у судинній стінці, змін складу крові та, особливо, прокоагулянтів ракових клітин. Описані клінічні прояви тромбофілії при пухлинах різної локалізації. Показане зростання ризику тромбозів після оперативного втручання та в процесі хіміотерапії.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЕЙ – В обзоре отражен патогенез возникновения тромботических осложнений у больных раковой болезнью. Рассматривается значение общеизвестных факторов риска, расстройств в сосудистой стенке, изменений состава крови и, особенно, прокоагулянтов раковых клеток. Описаны клинические проявления тромбофилии при опухолях разной локализации. Показан рост риска тромбозов после оперативного вмешательства и в процессе химиотерапии.

CLINICAL ASPECTS OF ACTIVATION OF BLOOD COAGULATION IN PATIENTS WITH MALIGNANCY – The pathogenesis of thrombotic complications in malignancy is elucidated in the review. The significance of well-known prognostic factors is considered in the article particularly disturbances of vascular endothelium, blood composition and especially neoplastic cells' procoagulants. Clinical signs of thrombophilia in different tumors are described. The increased risk of thrombophilia after surgery as well as during chemotherapy is suggested.

Ключові слова: ракова хвороба, тромбози, тромбофілії, синдром ДВЗ.

Ключевые слова: раковая болезнь, тромбозы, тромбофилии, синдром ДВЗ.

Key words: Cancer thrombotic complications in malignancy, thrombophilia, DIC syndrome.

Клінічні аспекти активації зсідання крові у хворих на ракову хворобу торкаються, в основному, чотирьох питань:

- перебіг ракової хвороби часто ускладнюється тромбоемболіями та кровотечами. Тромбоемболія є найчастішим ускладненням і займає друге місце серед безпосередніх причин смерті хворих на злоякісні пухлини [1, 2, 3];
- тромбоемболії можуть виникати за декілька місяців, а навіть років до маніфестації клініки пухлини. У 3-4 % хворих з так званим ідіопатичним тромбозом глибоких вен через 4-68 місяців виявляли ракову хворобу [4, 5];
- різні методи лікування онкологічних хворих, зокрема хірургічні, хіміо-, гормоно- та радіотерапія можуть посилювати нахил до тромбозів у хворих зі злоякісними пухлинами [2, 4, 6];
- система гемостазу може сприяти поширенню та метастазуванню пухлини [7, 8].

Патогенез виникнення тромбозів у хворих на рак складний і до кінця ще не вивчений. Безсумнівне значення мають загальноновідомі фактори ризику: старший вік, серцево-судинна недостатність, сповільнення плину крові, яке у хворих на ракову хворобу зумовлене знерухомленням хворого в ліжку, стисканням судин пухлиною та гіпоксією, а при деяких пухлинах – підвищена в'язкість крові [4, 9, 10].

Основне значення в активації системи зсідання крові у хворих на злоякісні пухлини мають прокоагулянти ракових клітин [11]. Серед них:

- тканинний фактор (tissue factor, TF);
- раковий прокоагулянт (cancer procoagulant CP);
- PCA/PAA (procoagulant activity and platelet activating activity – активатор фактора V і тромбоцитів);
- HLA-Dr;
- слиз (активатор ф. X);
- фактор V;
- рецептор до фактора V.

Найбільш вивченим серед інших компонентів злоякісних клітин є TF. TF є рецептором і місцем активації фактора VII. TF утворює комплекс з активованим фактором VII –TF-FVIIa, останній активує фактор X, що ініціює зсідання крові за “зовнішнім шляхом”.

Важливе значення в активації зсідання крові у хворих з новоутворами має також CP [11]. Цей прокоагулянт виявлено в клітинах новоутвору і крові хворих на ракову хворобу, не виявляється у здорових людей. CP активує фактор X незалежно від наявності фосфоліпідів та факторів VII та VIII.

PCA/PAA безпосередньо активує фактор X і одночасно активує тромбоцити, але до цього часу PCA/PAA ще повністю не вивчений [12].

HLA-Dr активує зсідання крові за “внутрішнім шляхом” [13].

Фактор V і його рецептор сприяють утворенню протромбінази і зсідання крові [11].

Суттєву роль в активації зсідання відіграє також взаємодія пухлинних клітин з нормальними клітинами господаря [14]. Медіаторами цих реакцій є цитокіни, що звільняються з пухлинних клітин.

Цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин (TNF α), інтерлейкін 1 β (IL1 β), фактор росту ендотелію судин (VEGF) посилюють експресію TF на клітинах ендотелію, знижують експресію тромбомодуліну, гальмують синтез та активацію тканинного активатора плазміногену (t-PA), сприяють звільненню інгібітора плазміногену (PAI) [14]. У результаті цих змін значно підвищується коагуляційний потенціал крові з одночасним зниженням природних антикоагулянтних функцій ендотелію.

Схильність до тромбозів при пухлинах різної локалізації неоднакова. Так, при раку підшлункової залози тромбоемболічні ускладнення спостерігаються у 30 % хворих, при раку легень – у 30 %, раку шлунка у 15 %, раку товстого кишківника – у 3-16 %, раку яйника, матки – у 7 % хворих [15].

Найчастіше спостерігаються тромбози глибоких вен нижніх кінцівок і зв'язана з ним емболія легеневих судин. Значно рідше виникають тромбози глибоких вен верхніх кінцівок.

Одним із притаманних раковій хворобі тромботичних ускладнень є мігруючий тромбофлебіт поверхневих вен (thrombophlebitis migrans), описаний А. Trousseau у 1865 році [16]. Сьогодні він відомий як “синдром Trousseau”; характеризується рецидивуючими тромбозами поверхневих вен, часто нетипової локалізації з нахилом до спонтанної регресії і, одночасно, резистентний до антикоагулянтної терапії. Цей синдром частіше спостерігається у хворих на рак підшлункової залози та при неоплазмах травного тракту [2, 4].

Одним із ускладнень ракової хвороби є небактеріальний ендокардит (thrombotic nonbacterial endocarditis [4]. Тромби в камерах серця слугують джерелом тромбування мозкових артерій, ниркових артерій, серцевих судин тощо. Це ускладнення виявляється при автопсії у половини хворих [17]. Частіше спостерігається при новоутворах, що продукують слиз, але може ускладнювати і інші пухлини в пізніх стадіях хвороби.

Венооклюзійний синдром – тромбози вени печінкової (синдром Badda-Chiari). Спочатку розвивається ураження ендотелію внутрішньопечінкових вен. Їх тромбування, некроз гепатоцитів і, як наслідок, внутрішньопечінкова гіпертензія, збільшення печінки, асцит, гепатаргія. Найчастіше спостерігається цей синдром у хворих на рак печінки [15].

При виникненні цього ускладнення призначають гепарин, стероїдні гормони, гепатопротектори, плазмаферез (знижує вміст цитокінів) [18].

Тромботична мікроангіопатія (ТМА) може проявлятися як тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (синдром Мошковіца) або гемолітико-уремічний синдром (ГУС) [11].

Морфологічним субстратом даного ускладнення є виникнення множинних тромбів у дрібних артеріолах і капілярах,

які складаються з агрегатів тромбоцитів, фібрину та інших білків. В патогенезі TMA основне значення має масивна аглютинація тромбоцитів, зумовлена ультравеликими муль-тимерами фактора v. Вільбранда, які звільняються з клітин пошкодженого ендотелію і надто повільно руйнуються спе-цифічною протеазою ADAMTS [19].

Клінічними проявами TMA є мікроангіопатична гемолі-тична анемія, тромбоцитопенія та ураження нервової системи (при превалюванні ТТП) або ниркова недостатність (у випад-ках з превалюванням ГУС). TMA ускладнює солідні пухлини (рак шлунка, легень, товстого кишківника) у період метаста-зування, може виникати після пересадки кісткового мозку або лікування деякими препаратами (циклоспорин, адриамі-цин, мітоміцин) [20, 21]. Згідно даних літератури це усклад-нення спостерігається у 5-6 % хворих на ракову хворобу [15].

Одним ефективним методом лікування при виникненні TMA є плазмаферез із замінним переливанням високих доз свіжої плазми. Плазмаферез: 2000-3000 мл плазми в день, замінюючи її еквівалентною кількістю свіжої плазми щоденно до підвищення кількості тромбоцитів. Під час плазмаферезу видаляють великі мультимери фактора v. Вільбранда і ток-сичні речовини, а зі свіжою плазмою вводять специфічну протеазу, що зумовлює руйнування великих мультимерів. Ремісія може наступити після видалення пухлини.

За даними W.A. Baker (1989), Ф.В. Манджуга (2002) та інших у 10-75 % онкологічних хворих розвивається синд-ром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром) [21, 22]. За допомогою тестів, що дозволяють встановити активацію зсідання крові та фібринолізу (фібри-нопептид А, комплекси тромбін-антитромбін III, плазмін- α_2 -антиплазмін, D-дімери) майже в усіх хворих на злоякіс-ні пухлини можна виявити приховану внутрішньосудинну активацію зсідання крові.

ДВЗ може розвинути у хворих на меланому, промієло-цитарну лейкемію, рак шлунка, товстої кишки, легень, жов-чевих шляхів, простати, щитовидної залози та інші пухлини [23]. Факторами активації зсідання крові слугують субстан-ції з прокоагулянтною активністю, що звільняється зі зло-якісних клітин. Це, в основному, ТФ, а також цитокіни. Тка-нина злоякісної пухлини може також виділяти ензими з дією подібною до тромбіну, або ензим, який безпосередньо активує фактор X.

Залежно від перебігу процесу виділяють:

1. Гостру форму ДВЗ, тривалість якої вимірюється годи-нами, днями. Гострий перебіг ДВЗ спостерігається при різних формах шоку, при ускладненнях у пологих, гострих органних некрозах, при оперативних втручаннях.

2. Підгостру форму ДВЗ, тривалість якої дні, тижні, місяці. Підгостро процес розвивається саме при злоякісних пухли-нах, а також при цирозі печінки, колагенозах, деяких ін-фекціях.

3. Хронічну форму ДВЗ, яка може тривати роками і спосте-рігатись при гігантській гемангіомі (синдром Касабаха-Меріта).

Вважають, що процес протікає фазно, деякі автори ви-діляють:

1. Фазу гіперкоагуляції.
2. Фазу гіпокоагуляції.
3. Фазу наслідків.

Фаза гіперкоагуляції спричинена звільненням в цирку-люючу кров активаторів зсідання, що зумовлює утворення тромбіну і внутрішньо судинну коагуляцію – утворення множинних пухких згустків фібрину, що закупорюють дріб-ні судини різних органів, викликаючи ряд анатомо-функ-ціональних змін. Паралельно з розвитком фібрин-ембо-лізму виникає більш або менш виражена кровоточивість.

Деколи цей процес може перебігати дуже бурхливо з важким гемокоагуляційним шоком, інколи – підгостро, латентно, а навіть приховано.

На внутрішньосудинне зсідання крові зуживаються тромбоцити та ряд прокоагулянтів: фібриноген, протромбін,

фактори V, VIII, XIII, у зв'язку з чим розвивається "коагуло-патія зужиття", знижується коагуляційна активність крові.

Одночасно з системною зсідання крові активуються і інші протеолітичні системи, зокрема система фібринолізу. В результаті активації фібринолізу утворюється велика кількість продуктів деградації фібрину, які гальмують агре-гацію тромбоцитів та полімеризацію мономерів фібрину.

Висока концентрація продуктів деградації фібриногену повністю гальмує конверсію фібриногену в фібрин. Таким чином, розвивається більше або менш виражена кровоте-чивість, включно з повним незсіданням крові.

Гостра форма ДВЗ-синдрому з виразними геморагічни-ми проявами у хворих з онкологічними хворобами може виникати, в основному, після обширних оперативних втру-чань і клінічно проявляється кровотечею з операційної рани та незгортанням крові.

У хворих на ракову хворобу ДВЗ-синдром може протіка-ти підгостро, але у більшості випадків перебіг ДВЗ тривалий час має латентний характер і виявляється тільки при лабораторному дослідженні. У таких випадках основним клінічним проявом є рецидивуючі тромбози. Саме виник-нення тромбоемболій за декілька місяців, а навіть років до маніфестації клініки пухлини зумовлене фазою гіперкоагу-ляції ДВЗ синдрому. Розвиток фази гіпокоагуляції в різні проміжки часу після тромбоемболічних ускладнень мані-фестується кровоточивістю різної інтенсивності. Найчасті-ше – це кровотеча після екстракції зуба, після травми або операції [25].

При затрудненні визначення маркерів активації зсідан-ня лабораторна діагностика латентних та підгострих форм ДВЗ-синдрому ґрунтується на: наявності тромбоцитопенії, здовженні протромбінового часу плазми (результат зужиття прокоагулянтів) та зниженні рівня фібриногену.

Лікувальна тактика при ДВЗ-синдромі залежить від його форми та фази процесу, але завжди на першому плані стоїть лікування основного захворювання, що зумовило виник-нення ДВЗ, в даному випадку – пухлини.

З метою гальмування активації зсідання крові при під-гострих та латентних формах ДВЗ синдрому у фазі гіпер-коагуляції призначають гепарин у дозі 500-1000 од/годину в тривалій дожильній крапельній інфузії або низькомо-лекулярний гепарин під шкіру під контролем лабораторних досліджень.

Підбір дози є вдалим, якщо час зсідання крові або тром-біновий час плазми хворого здовжується вдвічі. Слід пам'ятати, що при ДВЗ зуживається антитромбін III (АТIII), а в умовах його дефіциту гепарин неефективний, тому при зниженні рівня АТIII нижче 75 % проводиться заміна терапія концентратом АТIII, а при його відсутності – свіжою або свіжозамороженою плазмою. Останнім часом появились в літературі дані про ефективність рекомбінантного акти-вованого протеїну С (APC) при ДВЗ-синдромі [26].

При наявності кровотечі у фазі гіпокоагуляції більшість дослідників гепарин не призначають. З метою гальмування надмірного фібринолізу призначають інгібітори протеаз широкого спектру дії. Поповнення організму прокоагулянтами та іншими компонентами крові здійснюється свіжозаморо-женою плазмою, яка містить всі прокоагулянти, АТIII, протеїн С. Її вводять з розрахунку 10-15 мг/кг маси. Дефіцит тром-боцитів компенсують введенням концентрату тромбоцитів.

Наступне питання – відомий ризик виникнення тромб емболічних ускладнень у хворих на злоякісні пухлини після оперативного втручання [3, 4]. Так, згідно даних Rickles (1992) постопераційні тромбози спостерігаються у хворих на ракову хворобу в 3-5 разів частіше в порівнянні з оперованими хворими без злоякісних пухлин [2]. Ризик виникнення післяопераційних тромбозів в онкологічних хворих, яким проводились операції загальнохірургічного профілю, оцінюється 29 %, хірургії гінекологічної – 20 %, урологічної – 41 %, ортопедичної – 60 %, нейрохірургічно – 28 % [15].

Лікування променевою енергією також сприяє виникненню тромбозів [27].

Ризик тромбозів у хворих на злоякісні пухлини зростає також під час хіміотерапії в комбінації з гормонами [6, 27, 28]. Вважають, що причиною цих ускладнень є звільнення з пухлинних клітин, що розпадаються, про коагулянтів та цитокінів, зниження активності інгібіторів зсідання, а також вазотоксична та гепатотоксична дія медикаментів [29, 30].

Важливо, що частота виникнення тромботичних ускладнень та їх характер залежать від типу пухлини, стадії процесу, характеру хіміотерапії, тривалості її застосування та ефективності [31, 32]. Ризик тромбозу в процесі хіміотерапії рака яйника виносить 11 %, рака товстого кишечника та негоджінських лімфом – 7 % [33].

Синдром Budda-Chiari описано після застосування DTIC; тромботичний небактерійний ендокардит спостерігали після трансплантації кісткового мозку. ТМА виявляли після застосування адриаміцину, алкалоїдів Vinca, цитозару, блеомицину, бусульфана, цисплатини, CCNU, циклоспорину А, даунорубіцину, мітомицину [34]. Виявлено зростання тромбозів при лікуванні талідомідом [35]. Гормонотерапія (тамоксифен, стероїдні гормони) також збільшують нахил до тромбозів [32, 36].

ТМА спостерігали у 10 % хворих на рак молочної залози, лікованих тамоксифеном + програма 3М. Застосування факторів росту гранулоцитів GM-CSF та G-CSF також сприяє збільшенню ризику тромботичних ускладнень [31].

Є дані про зростання тромбозів у хворих з центральними катетерами. Частота тромбозів, зв'язаних з наявністю центрального катетера згідно даних різних авторів коливається від 1 до 66 % [37].

Останнім часом у літературі появляється все більше даних за те, що розлади в системі зсідання крові хворих на злоякісні пухлини не обмежуються лише підвищеною схильністю хворих до тромбозів. У випадку деяких солідних пухлин виявлено активацію зсідання крові в самій пухлині. Так, при дрібноклітинному раку легень, раку нирки, шлунка, підшлункової залози, меланомі виникає залежна від TF активація зсідання крові. Одночасно встановлено недостатню активацію фібринолізу, в результаті чого фібрин нагромаджується навколо пухлинних клітин і на межі пухлина/нормальна тканина. Виникнення тромбину і утворення фібрину в умовах загальмування фібринолізу відіграють визначену роль у біології злоякісної пухлини, впливаючи на розростання пухлини і виникнення метастазів. Відкладення фібрину стають також механічною перешкодою для клітини імунологічного нагляду господаря і тим самим перешкоджають знищенню злоякісних клонів.

Тромбін сприяє також росту пухлини і метастазуванню [38]: впливає на ангиогенез у пухлині, сприяє індукованій злоякісними пухлинами агрегації тромбоцитів – TCIPA (tumor cell-induced platelet aggregation). Тромбін є також своєрідним фактором росту для пухлинних клітин, так як ініціює синтез DNA і мітоз.

Інші фактори, зокрема, TF, Ха, також впливають на розвиток новотвору [39, 40].

Враховуючи вплив активації зсідання крові на прогресування новотвору і його метастазування, проводились численні дослідження про можливість покращити виживання хворих на ракову хворобу при тривалому застосуванні антикоагулянтної терапії. [41]. Позитивний ефект – продовження виживання – спостерігали тільки при допоміжному включенні в програму лікування хворих на дрібноклітинний рак легень варфарину [42, 43], а також гепарину [44]. При інших локалізаціях рака такого результату не було. Так, в рандомізованому дослідженні, що включало 385 хворих на ракову хворобу, які протягом одного року одержували низькомолекулярний гепарин або плацебо, різниці у виживанні не було [45]. Однак дослідження антинеопластичного ефекту антикоагулянтів у хворих на ракову хворобу тривають [31, 45, 46].

ЛІТЕРАТУРА

1. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Mink I.B., Pickren J.W. Causes of death in patients with cancer // *J. Med.* – 1975. – 6. – P. 61-64.
2. Rickles F.R., Levine M., Edwards R.L. Hemostatic alterations in cancer // *Cancer Metast. Rev.* – 1992. – 11. – P. 237-248.
3. Bick R.L. Coagulation abnormalities in malignancy: a review // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1992. – 18. – P. 353-372.
4. Luzzato G., Schafer A.I. The prethrombotic state in cancer // *Semin. Oncol.* – 1990. – 17. – P. 147-159.
5. Hettiarachchi R.J., Lok J., Prins M.H. et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators and diagnosis // *Cancer.* – 1998. – 83. – P. 180-185.
6. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Астахова В.М. Профилактика нарушений системы гемостаза при химиотерапевтическом лечении онкологических больных // *Пробл. гематол. и перелив. крови.* – 2002. – 1. – С. 84.
7. Ornstein D.L., Zacharski L.R., Memoli V.A. et al. Coexisting macrophage-associated fibrin formation and tumor cell urokinase in squamous cell and adenocarcinoma of the lung tissues // *Cancer.* – 1991. – 68. – P. 1061-1067.
8. Wojtukiewicz M.Z., Zimnoch L., Jaromin J. et al. Immunohistochemical demonstration of fibrin II in gastric cancer tissue // *Polish J. Pharmacol.* – 1996. – 48. – P. 229-232.
9. Patterson W.P., Caldwell C.W., Doll D.C. Hyperviscosity syndromes and coagulopathies // *Semin. Oncol.* – 1990. – 17. – P. 210-216.
10. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association // *Thromb. Haemost.* – 1997. – 78. – P. 117-120.
11. Gordon S.G. Cancer cell procoagulants and their role in malignant disease // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1992. – 18. – P. 424-433.
12. Cavanaugh P.G., Sloane B.F., Balkowski A.S. et al. Purification and characterization of platelet aggregating activity from tumor cells: copurification with procoagulant activity // *Thromb. Res.* – 1985. – 37. – P. 309-326.
13. Chelladurai M., Honn K.V., Walz D.A. HLA-Dr is a procoagulant // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – 178. – P. 464-473.
14. Falanga A., Rickles F.R. Pathophysiology of the thrombophilic state in the Cancer patient // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – P. 173-182.
15. Wojtukiewicz M. Zakrzepy a nowotwory // In: Zakrzepy i zatory (red. S.Jopaciuk). – Warszawa, 2002. – P. 105-124.
16. Throsseau A. Phlegmasia alba dolens // *Clin. Med. Hotel. Dieu de Paris* // 1865. – 3. – P. 654-712.
17. Riess H. Hemostasis in malignancy // *Biomedical Progress.* – 1997. – 10. – P. 51-56.
18. Баркаган З.С. Нарушения гемостаза у онкогематологических больных // В кн.: Клиническая онкогематология (под ред. Волковой М.А.) – М.: Медицина, 2001. – С. 469-478.
19. Furlan M., Robles R., Solenthaler M., Lammle B. Stellenwert der von Willebrand-Factor (v. FW) spaltendem Protease im Pathomechanismus der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) // 27 Hämophilie-Symposium. Hamburg: 1996. – S.20.
20. Collins P.W., Jones L., Pocock C., Newland A.C. Mikroangiopathie haemolysis associated with occult carcinoma // *Clin. Lab. Haematol.* – 1991. – 13. – P. 245-249.
21. Rytting M., Wirth L., Jaffe N. Hemolytic disorders associated with cancer // *Haematol. Oncol. Clin. North Am.* – 1996. – 2. – P. 365-376.
22. Baker W.A. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinical's point of view // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1989. – 15. – P. 1-57.
23. Маджуга А.В., Соломонова О.В., Елизарова А.Л., Астахова В.М. Влияние массивной кровопотери на систему гемостаза у онкологических больных // *Пробл. гематол. и перелив. крови.* – 2002. – 1. – С. 53-54.
24. Colman R.W., Rubin R.N. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy // *Semin. Oncol.* – 1990. – 17. – P. 172-186.
25. Вировська Я.І. Геморагічні захворювання. – Львів: Біблос, 1999. – 242 с.
26. Slofstra H.S., Spek C.A., Cate H. Disseminated intravascular coagulation // *Hemathol. J.* – 2003. – 4. – P. 295-302.
27. Holm T., Singnomklaom T., Rutvist L.E., Cedermarck B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effect during long Kuzel T., Esperaz B., Green D., Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluoracil alone or in combination with cisplatin // *Cancer.* 1990. – 65. P. 885-889.
28. Van der Wall E., Nooijen W.J. et al. High-dose carboplatin, thiotepa and cyclophosphamide (CTC) with peripheral blood stem cell support in the adjuvant therapy of high-risk breast cancer: a practical approach // *Br. J. Cancer.* – 1995. – 71. – P. 857-862.
29. Kuzel T., Esperaz B., Green D., Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluoracil alone or in combination with cisplatin // *Cancer.* – 1990. – 65. – P. 885-889.
30. Doll D.C., Yarbo J.W. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents // *Semin. Oncol.* – 1992. – 19. – P. 580-596.
31. Lee A.G., Levine M.N. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patients // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – P. 137-145.
32. Schmitt M., Kuhn W., Harbeck N., Graeff H. Thrombophilic state in breast cancer // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – P. 157-166.
33. Bauer K.A., Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis // W: 35th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology Educational Book (red. M.C.Perry). – American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA. – 1999. – P. 223-233.

34. Gordon L.I., Kwaan H.C. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – P. 217-221.
35. Urbauer E., Kaufmann H., Nosslinger T. et al. Thrombophilic events during treatment with thalidomide // *Blood.* – 2002. – 99. – P. 4247-4267.
36. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surg. Adjuv. Breast // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – 90. – P. 1371-1388.
37. Bona R.D. Thrombotic complication of central venous catheters in cancer patients // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – 25. – C. 147-155.
38. Wojtkiewicz M.Z., Ruciska M. Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory: implikacje kliniczne // *Nowotwory.* – 1999. – 49. – P. 381-391.
39. Bromberg M.E., Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects // *Cancer J.* – 1999. – 3. – P. 132-138.
40. Mueller B.M., Reisfeld R.A., Edgington T.S., Ruf W. Expression of tissue factor by melanoma cells promotes efficient hematogenous metastasis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – 89. – P. 11832-11836.
41. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // *Thromb. Haemost.* – 1997. – 78 – P. 141-144.
42. Zacharski L.R., Henderson W.G., Rickles F.R. et al. Effect of sodium warfarin on survival in small cell carcinoma of the lung // *J. Am. Med. Assoc.* – 1981. – 245. – P. 831-835.
43. Chahinian A., Probert K.J., Ware J.H. et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia group // *Br. J. Clin. Oncology.* – 1989. – 7. – P. 993-1002.
44. Lebean B., Chastang C., Brechot J.M. et al. Subcutaneous heparin treatment in small cell lung cancer // *Cancer.* – 1994. – 74. – P.38-45.
45. Kakkar A.K., Kadziola Z., Williamson R.C.N. et al. Low molecular weight heparin therapy and survival in advanced cancer // *Blood.* – 2002. – 100. – P. 557.
46. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer // *J. thrombosis and hemost.* – 2003. – 1, 7. – P. 1456-1463.

Губарева Г.О.

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ АУТОМІЄЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ

Інститут онкології АМН України

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ АУТОМІЄЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ – У поданій роботі представлений досвід використання аутомієлотрансплантації з метою профілактики пригнічення кісткоствокрового кровотворення внаслідок хіміо- і променевого лікування. Під спостереженням знаходилося 20 хворих з лімфогранулематозом ІІА стадії, яким проводили 2 передпроменеві курси поліхіміотерапії. Потім здійснювалася трансплантація кісткового мозку, узятого у тих же пацієнтів перед спеціальним лікуванням, і променева терапія за радикальною програмою з подальшими 2 консолідуючими курсами поліхіміотерапії за тими ж схемами. У жодного хворого весь період лікування не виникало ознак пригнічення кровотворення, що дозволило в оптимальні терміни провести лікування цих хворих.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОМИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ – Эта работа знакомит с опытом использования аутомиелотрансплантации с целью профилактики притеснения костномозгового кроветворения в результате химио- и лучевой терапии. Наблюдалось 20 больных лимфогранулематозом ІІА стадии, которым проводили 2 предлучевых курса полихимиотерапии. Потом осуществлялась трансплантация костного мозга, забранного у этих пациентов до специального лечения, и лучевая терапия по радикальной программе с последующим проведением 2 консолидирующих курсов полихимиотерапии по тем же схемам. Ни у одного больного на протяжении всего периода лечения не возникало признаков угнетения кроветворения, что позволило в оптимальный срок провести лечение этих больных, которое не осложнялось даже таким наиболее частым симптомом как лейкопения.

THE CHEMO-RADIOTHERAPY FOR HODGKIN'S DISEASE WITH USED AUTOMYELOTRANSPLANTATION – This article presents our experience in the use of automyelotransplantation in the treatment of Hodgkin's disease in order to present suppression of bone marrow haemopoiesis due to chem.- and radiotherapy. We followed 20 patients with Hodgkin's disease ІІА stage. They receive 2 courses polychemotherapy, after realization automyelotransplantation, radiotherapy and 2 courses polychemotherapy. Automyelotransplantation afforded to conduct treatment of these patients in the shortest possible terms, which was not complicated even by such frequently occurring symptom as suppression of bone marrow.

Ключові слова: аутомієлотрансплантація, кістковий мозок, лімфогранулематоз, променева терапія, поліхіміотерапія.

Ключевые слова: аутомиелотрансплантация, костный мозг, лимфогранулематоз, полихимиотерапия, лучевая терапия.

Key words: automyelotransplantation, bone marrow, lymphogranulomatosis, radiotherapy, polychemotherapy.

ВСТУП Пригнічення кісткоствокрового кровотворення та імунітету є основною перешкодою на шляху підвищення ефективності хіміопроменевого лікування. Ідея трансплантації кісткового мозку полягає у тому, що після проведення ад'ювантної поліхіміотерапії і післяпроменевої терапії з поданням в поле опромінювання груднини, тобто в період найбільшої гіпоплазії проводиться пересадження свого, одержаного раніше та збереженого кісткового мозку хворого [1].

Найбільший досвід використання хіміотерапії у високих дозах і трансплантації кісткового мозку, був накопичений у хворих на лейкоз [4]. За останні роки досить широко проаналізовані результати трансплантації аутологічного кісткового мозку (АМТ) і у хворих з неходжкінськими лімфомами та солідними пухлинами [7; 8]. Мієлотрансплантація при лімфогранулематозі (ЛГМ) застосовувалася тільки при лікуванні рецидивів та резистентних форм захворювання після проведення високодозної хіміотерапії, як правило, циклофосфамідом, етопозідом та кармустином [2; 5; 6]. Vogart J.A. із співавторами (1997) описали методику АМТ перед агресивним опромінюванням з приводу резистентних до хіміотерапевтичної дії форм ЛГМ.

Безперечним є той факт, що в останнє десятиліття наголошується не тільки зростання онкозахворюваності, але змінився характер перебігу багатьох злоякісних пухлин, у тому числі і пухлин лімфатичної системи. Проте основною перешкодою в проведенні хіміопроменевої терапії є початково низькі показники кровотворення і імунітету. З метою профілактики останніх була розроблена схема застосування АМТ в комплексному первинному лікуванні хворих з ЛГМ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження кісткового мозку проводилося 45 хворим з реактивним лімфаденоїтом, 187 хворим з ЛГМ, яким АМТ не проводилася, і 20 хворим з ЛГМ, в комбінованому хіміопроменевому лікуванні яких використовувалася АМТ. Діагноз встановлювався на підставі клінічних проявів, променевих, імунологічних і інших методів дослідження, і підтверджувався морфологічно, цитохімічно, цитологічно. Морфологічна діагностика ЛГМ здійснювалася відповідно до класифікації В30 1976 р. Стадія захворювання встановлювалася згідно класифікації Ann-Arbor (1971), затвердженої в Парижі у 1985 році.

Взяття кісткового мозку для дослідження проводили з груднини на рівні ІІ-ІІІ міжребер'їв в об'ємі 0,2-0,5 мл. Мієлограми підраховували в мазках, забарвлених за методом Паппенгейма на 500 формених елементів. За норму кісткового мозку були прийняті дані, опубліковані Л.П.Киндзельським. При дослідженні мієлограм враховувався час взяття кісткового мозку, тобто, до або після аварії на Чорнобильській АЕС.

Взяття кісткового мозку для підготовки до наступної АМТ проводилося 20 хворим з ЛГМ до початку лікування після первинної діагностики захворювання при нормальних показниках мієлограми. Заготівля кісткового мозку проводилася в операційній з дотриманням існуючих правил асептики і антисептики. Перед аспірацією в шприц набирали 5-10 мл

захисного засобу, тобто консервуючий 9 % розчин полівінілпирролідону. У цей же шприц аспірували кістковий мозок і одержану суміш (кісткомозкова суспензія) зливали в металевий контейнер, в який потім додавали консервуючий розчин у співвідношенні з кістковим мозком як 1:1. Шляхом аспірації шприцом вдавалося одержати від 50 до 170 мл кісткомозкової суспензії із загальним числом ядерних елементів порядку $0,6-2,5 \cdot 10^9$. Вилучений кістковий мозок консервували при ультранизкій температурі за методом, який був розроблений в Інституті гематології та трансфузіології АМНУ. Наступного дня у 8 з 20 хворих проводилося взяття 200-400 мл периферичної крові з вени для подальшої обробки плазми з метою активації клітин кісткового мозку.

Для визначення стану системи природної резистентності підраховувалася кількість великих гранулоцитів (ВГЛ) в периферичній крові. З цією метою проводилося звичне для загального аналізу взяття крові з пальця. Мазок крові забарвлювали за методом Паппенгейма і визначали вміст ВГЛ у відсотках на 100 лейкоцитів.

АМТ була вироблена 20 особам, яким вперше був встановлений ЛГМ ІІА стадії. Середній вік їх склав 32 роки (від 19 до 57 років). Варіант лімфоїдного переважання був встановлений у 5 хворих, нодулярний склероз – у 3, змішано-клітинний варіант – у 10 і лімфоїдне виснаження – у 2. Під час вступу до клініки симптоми загальної інтоксикації у всіх пацієнтів були відсутні. Ураження 2-х лімфоколекторів спостерігалось у 3 чоловіків. У решті, 17 пацієнтів відбувалося збільшення лімфатичних вузлів у 3-х і більше ділянках. Рентгенологічні ознаки розширення середостіння за рахунок ураження внутрішньогрудних лімфовузлів реєструвалося у всіх хворих. Екстранодального розповсюдження процесу не було в жодного. Зони ураження у всіх випадках локалізувалися вище за діафрагму.

На 2-5-й день після аспірації кісткового мозку починали проведення 2-тижневого курсу поліхіміотерапії за схемами СОРР, МОРР або АСОР. Через 2 тижні курс поліхіміотерапії повторювали, після чого здійснювалася аутомієлотрансплантація. Перед введенням кісткомозкова розморожена суспензія активувалася плазмою крові того ж хворого, заздалегідь обробленої лазерним промінням широкого спектра (8 хворих). АМТ проводилася внутрішньовенно. На 2-й день після АМТ проводилося дослідження мієлограм, гемограм і визначалася кількість ВГЛ в периферичній крові. Причому 4-м з 20 пацієнтів поверталася лише половина заготовленого кісткового мозку. Другу половину мієлотрансплантата вводили після закінчення радикальної програми променевої терапії перед консолідуючими курсами поліхіміотерапії за тими ж схемами, які проводилися через 2 тижні і через 1 місяць після опромінування. Променева терапія за радикальною програмою припускала послідовне опромінування зон ураження в сумарних дозах на вогнище 40-50Гр і профілактичне опромінування зон можливого метастазування в сумарних осередкових дозах 30-35Гр. На 14-й і 30-й дні контролювали показники периферичної крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні мієлограм у 45 хворих з реактивним лімфаденітом відбувалося достовірне зниження кількості мієлокаріоцитів на 47 % у відношенні до норми і на 22,5 % у відношенні до їх кількості у хворих, обстежених до аварії на ЧАЕС. Вміст клітин лімфоїдного ряду у пацієнтів, обстежених до 1986 р., складав норму, а після 1986 р. – знижувався до 30,1 %. Вміст клітин еритроїдного ряду в даній групі хворих знижувався до 8,1 %, що в 2,5 рази нижче за норму і в 2,9 раза контрольної групи, що нижче вивчається. Відносна і абсолютна кількість недиференційованих бластних клітин достовірно збільшувалася у пацієнтів, хворих до 1986 р., але відповідало нормі. Вміст клітин мієлоїдного ряду у всіх групах був практично однаковим.

При порівнянні показників кісткового мозку у хворих з ЛГМ, хворих до 1986 р., з показниками нормального

кісткового мозку було відмічене незначне збільшення кількості недиференційованих бластних клітин, крім того, відбувалося зменшення кількості лімфоїдних клітин майже в 2 рази. Інші показники були в межах норми. При вивченні мієлограм хворих з ЛГМ, які піддалися хронічній променевої дії, виявлено, що кількість мієлокаріоцитів у відношенні до їх величини у хворих, хворих до 1986, знижувалося на 45 %. Дослідження кісткового мозку також показало збільшення лімфоїдних елементів в 3 рази і зниження клітин червоного ряду на 33 % у відношенні до показників контрольної групи. Знижувався і вміст низькодиференційованих клітин. У відбитках кісткового мозку визначалися голаядерні та зруйновані клітини, які в деяких хворих досягали 12 % і 35 % відповідно. Відбувалися певні зміни і в морфології клітин.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що такі зміни як зниження кількості мієлокаріоцитів, збільшення вмісту лімфоїдних і недиференційованих бластних клітин, наявність деяких морфологічних змін клітин кісткового мозку є загальними для всіх досліджених пацієнтів (як з доброякісними, так і із злоякісними лімфопроліферативними захворюваннями), що піддалися опромінуванню внаслідок аварії на ЧАЕС. При всіх варіантах ЛГМ в період діагностики захворювання, кількісні і морфологічні показники мієлограм істотно не відрізняються від показників здорових осіб. Мірою прогресування процесу збільшується клітинність кісткового мозку і реєструється зсув мієлограми вліво.

Як вже вказувалося вище, для оцінки стану природного імунітету проводили дослідження ВГЛ в периферичній крові, кількість яких і їх функціональна активність мають певне значення в оцінці ефективності трансплантації кісткового мозку. При дослідженні показників крові здорових донорів їх кількість складала 5,15 % лейкоцитів або 0,315 клітин в 1 літрі крові. При даному дослідженні вмісту ВГЛ у хворих, які первинно поступили на лікування, з ЛГМ одержані високі показники у пацієнтів з варіантами ЛГМ лімфоїдне переважання і нодулярний склероз (1,66 % лейкоцитів або 0,138 клітин), що відповідає характеристикам цих варіантів, які найсприятливіше перебігають. Але в групі хворих з ЛГМ із варіантом нодулярного склерозу виявилася чітка залежність кількості ВГЛ від наявності або відсутності ознак загальної інтоксикації. Так, кількість ВГЛ в підгрупі "А" (без явищ загальної інтоксикації) складала 3,1 % лейкоцитів (0,3 клітини в 1 літрі крові), а в підгрупі "Б" (з явищами загальної інтоксикації) – 1,5 % лейкоцитів (0,12 клітин). Найсприятливіше перебігає клінічний варіант ЛГМ – виснаження лімфоїдної тканини – характеризувався низьким вмістом ВГЛ в периферичній крові хворих (0,16 % лейкоцитів або 0,013 клітин). Слід зазначити, що у донорів і у хворих із сприятливо перебігаючими варіантами ЛГМ ВГЛ у периферичній крові присутні в 100 % випадків, а у хворих з варіантом ЛГМ лімфоїдне виснаження – відсутні у 65 %.

Встановлена пряма залежність між зменшенням кількості природних кілерів крові і ступенем злоякісності процесу у хворих з ЛГМ може бути використана при визначенні критеріїв відбору хворих для АМТ і динамічного спостереження за ними.

У 20 хворих з ЛГМ, яким був узятий кістковий мозок для подальшої АМТ, після проведення 2 курсів поліхіміотерапії самопочуття істотно не мінялося, вони добре переносили лікування. Периферичні лімфовузли практично розсмокталися у 16 хворих, а у 4 – зменшилися більш ніж на 50 %. Середостіння рентгенологічно у всіх хворих скоротилося в середньому удвічі. Вміст мієлокаріоцитів у кістковому мозку був на 63,8 % нижче початкового, а кількість лейкоцитів в периферичній крові знизилася удвічі. Викладене вище виразно свідчить про розвиток гіпоплазії кровотворення унаслідок хіміотерапії.

На 7-е добу після АМТ зміст формених елементів кісткового мозку відновлювався майже повністю. Повільніше

відновлення показників периферичної крові (на 14-30-у добу) ймовірно пов'язане з проведенням променевої терапії, на тлі якої проводилося дослідження. У 2-х пацієнтів на 7-у добу реєструвалася поява в периферичній крові ретикулярних і плазматичних клітин. Імунний статус визначався за вмістом ВГЛ в периферичній крові. Вже на 7-у добу абсолютна їх кількість збільшувалася удвічі, а на 30-у добу – ще, приблизно, в 3 рази, тобто вже досягло нормального рівня, не дивлячись на проведення опромінювання.

ВИСНОВОК Всі хворі завершили комбіноване хіміопротименеве лікування за радикальною програмою. У всіх 20 пацієнтів була досягнута повна ремісія. У кожного хворого весь період лікування не спостерігалось пригнічення кровотворення, що дозволило лікування завершити в оптимальні терміни. Сама операція як взяття, так і “повернення” кісткового мозку ані ускладнень, ані навіть побічних ефектів не викликала, що робить її безпечною. Однією з основних переваг даної методики є відсутність необхідності підбирати донора.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кіндзельський Л.П., Губарева А.О., Когут І.І., Глухенька Г.Т. Застосування аутомієлотрансплантації в комплексному лікуванні лімфогранулематозу. IX з'їзд онкологів України – Вінниця 13-15 вересня 1995р. – С. 356-357.

2. Россиев В.А., Александрова И.Я., Паровичникова Е.Н. Высокодозная терапия с аутологичной трансплантацией костного мозга у больных с резистентными формами лимфогранулематоза // Терап. архив, 7. – 1995 С. 80-81.

3. Bogart J.A., Chung C.T., Zamkoff K.W. (1997) Aggressive radiotherapy adjuvant to autologous bone marrow transplant for relapsed Hodgkin's disease. 7th Internat. Congr. on Anti-Cancer Treatment, Febr., 3-6th, Paris, 156.

4. Deag H.J., Urban C.U. (1994) Bone marrow and hemopoietic stem cell transplantation. Acta chir. Austr. 26 (1): 34-42.

5. Nademanee A., O'Donnell M.R., Snyder D.S. et al. (1996) High-dose chemotherapy with or without total irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: Results in 85 patients with analysis of prognostic factors. Blood. 87(2): 563-569.

6. Reed D.E., Barnett M.J., Suhepherd J.D. et al. (1995) High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV+P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. Blood. 86(2): 451-456.

7. Richel D.J., Van der Wall E., Slepser J. et al. (1993) Peripheral blood stem cell (PBSC) mobilization and transplantation (PSCT) in patients with malignant lymphomas and solid tumors: [Pap.] 6th Nat. Cong. Ital. Soc. Hemapheresis, Montesilvano, June 1-4. 1993. Int. J. Artif. Organs. 16 (5): 71-75.

8. Witz F., Schooneman F., Dorvaux V. et al. (1993) L'autogreffe de moelle osseuse dans le traitement des l'adulte-etude de 67 observations. Ann. Med. Nancy et Est. 32(5-6): 353-357.

Яковець Ю.І., Гончар О.Г., Кондратюк Б.П., Комендант В.В., Чістяков А.А.

КОНСЕРВАТИВНА ТЕРАПІЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ТРИВАЛОЇ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

Донецький обласний протипухлинний центр

КОНСЕРВАТИВНА ТЕРАПІЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ТРИВАЛОЇ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ – Розроблений новий спосіб введення хіміопрепаратів при лікуванні неоперабельного раку легень. Цей спосіб дозволяє поліпшити безпосередні і віддалені результати лікування, порівняно з традиційною внутрішньовенною поліхіміотерапією.

Група з ендолімфатичним введенням хіміопрепаратів була представлена 126 первинно неоперабельними пацієнтами. Цим хворим проведена ендолімфатична поліхіміотерапія. Контрольна група (внутрішньовенне введення препаратів) складалася з 115 первинно неоперабельних пацієнтів. Цим хворим проведена внутрішньовенна поліхіміотерапія. Після 3 курсів ендолімфатичної поліхіміотерапії тільки в 14,4 % пацієнтів залишилися ознаки обтураційного пневмоніту. Після внутрішньовенної хіміотерапії таких хворих було 34,7 %. Середня тривалість життя у дослідній групі – 14,0 місяців, а в групі контролю – 9,9 місяців. У групі ендолімфатичної поліхіміотерапії її токсичність складала 0-1 ступінь, що значно краще, ніж у контрольній групі. Таким чином, ендолімфатичне введення хіміопрепаратів є більш ефективним, ніж внутрішньовенне.

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ – Разработан новый способ введения химиопрепаратов при лечении неоперабельного рака легких. Этот способ позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения сравнительно с традиционной внутривенной полихимиотерапией.

Группа с эндолимфатическим введением химиопрепаратов была представлена 126 первично неоперабельными пациентами. Этим больным проведена эндолимфатическая полихимиотерапия. Контрольная группа (внутривенное введение препаратов) формировалась из 115 первично неоперабельных пациентов. Этим больным проведена внутривенная полихимиотерапия. После 3 курсов эндолимфатической полихимиотерапии только у 14,4 % пациентов остались признаки обтурационного пневмонита. После внутривенной химиотерапии таких больных было 34,7 %. Средняя продолжительность жизни в опытной группе – 14,0 месяцев, а в группе контроля – 9,9 месяцев. В группе эндолимфатической полихимиотерапии ее токсичность составила 0-1 степень, что значительно лучше, чем в контрольной группе. Таким образом, эндолимфатическое введение химиопрепаратов является более эффективным, чем внутривенное.

CONSERVATIVE THERAPY OF NON-OPERABLE LUNG CANCER WITH APPLICATION OF LONG-TERM ENDOLYMPHATIC POLYCHEMOTHERAPY – New method of introduction of chemopreparations at treatment of non-operable lung

cancer is proposed. This method allows to improve the immediate and remote results of treatment in comparison with the traditional intravenous polychemotherapy.

The group with endolymphatic introduction of chemopreparations consisted of 126 initially non-operable patients. These patients were undergone to endolymphatic polychemotherapy. Control group (intravenous introduction of preparations) consisted of 115 initially non-operable patients. These patients were undergone to intravenous polychemotherapy. After 3 courses of endolymphatic therapy only in 14,4 % patients remained the symptoms of obstructive pneumonitis. After intravenous chemotherapy in 34,7 % patients remained the symptoms of obstructive pneumonitis. The average life-expectancy in the investigated group was 14,0 months. In the control group it was 9,9 months.

In the group of endolymphatic polychemotherapy its toxicity was 0-1 degree. So, it is much more better then in control group. Endolymphatic way of introducing of preparations is more effective then intravenous.

Ключові слова: неоперабельний рак легень, ендолімфатична поліхіміотерапія.

Ключевые слова: неоперабельный рак легких, эндолимфатическая полихимиотерапия.

Key words: non-operable lung cancer, endolymphatic polychemotherapy.

ВСТУП В усіх економічно розвинутих країнах проблема раку легень є однією з найважливіших у сучасній онкології [1,2,3]. Невпинне зростання захворюваності та смертності від раку легень пов'язане зі складністю діагностики і недостатньою ефективністю лікування. За останнє десятиріччя рак легень (РЛ) став найбільш поширеною формою злоякісних пухлин і в структурі онкологічної захворюваності стійко тримається на першому місці. У 1995 році на території України питома вага РЛ серед онкологічних захворювань складала 15,5 %, що практично в 2 рази вище, ніж двадцять років тому [4,5]. Водночас із зростанням захворюваності на рак легень неухильно підвищується і смертність від цього захворювання, первинна захворюваність досягає в деяких країнах 84,8 випадків на 100 000 населення і має тенденцію до збільшення. По Україні і м. Донецьку ці цифри складають відповідно 41,9 і 50,9 випадків на 100000 населення [6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Об'єктом нашого дослідження стали 241 пацієнт, в яких був виявлений первинно неоперабельний рак легенів. Неоперабельність хворих була обумовлена поширеністю злоякісного процесу. Усіх хворих ми розподілили на дві групи.

Першу групу, позначену як "дослідна", склали 126 хворих, які в період з 1988 року по 1998 рік одержували три лікувальних курси поліхіміотерапії, проведені ендолімфатично за розробленою нами методикою. Надалі вони одержували підтримуючі курси поліхіміотерапії за стандартними методиками.

До другої групи, позначеної як "контрольна", увійшло 115 хворих, які в період з 1988 року по 1998 рік одержували три лікувальних курси поліхіміотерапії, проведені внутрішньовенно за загальноприйнятою схемою САМ. Надалі вони одержували підтримуючі курси поліхіміотерапії за стандартними методиками.

Вивчивши якісний і кількісний склад обох груп, ми дійшли висновку, що контрольна і дослідна групи практично однакові за кількістю, цілком подібні за статеву і віковою ознаками, частотою і характером супутньої патології. Ідентичні вони і за клінічними проявами пухлинного процесу, гістологічною структурою, поширеністю первинного пухлинного процесу, регіональним і віддаленим метастазуванням.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізувавши ускладнення, викликані токсичною дією поліхіміотерапії в обох групах, нами з'ясовано, що кількість і ступінь вираження ускладнень у дослідній групі хворих були меншими, ніж у контрольній майже вдвічі. Відповідно до класифікації ВООЗ, ми виділили 5 ступенів токсичної дії протипухлинних препаратів. Нульовий ступінь токсичності, коли у процесі лікування не відзначено ніяких змін у самопочутті хворих, у дослідній групі виявлений у 64 пацієнтів (50,7±4,5) %. У контрольній групі таких хворих було 9 (7,7±2,5) % і на (43,0±0,5) % менше, ніж у хворих дослідної групи. З першим ступенем токсичності, коли визначалися мінімальні зміни самопочуття хворих, що не впливають на загальну активність пацієнтів, у дослідній групі було виявлено 30 хворих (24,3±3,8) %. У контрольній групі хворих перший ступінь токсичності був притаманний 57 пацієнтам (49,7±4,7) %, що на (25,4±1,3) % більше, ніж у дослідній групі. Однак третій ступінь токсичності, за якого виражені різкі порушення загального стану й об'єктивного статусу хворих, що потребують адекватного додаткового лікування пацієнтів, у дослідній групі виявлений у 10 пацієнтів (7,9±2,4) %, у контрольній групі таких хворих було 11 (9,3±2,7) %, що на (1,4±0,3) % більше, ніж у дослідній. Четвертий ступінь токсичності виставлявся у хворих, в яких токсичний ефект, викликаний застосуванням хіміопрепаратів, створював ускладнення, небезпечні для життя. У дослідній групі хворих таких пацієнтів не виявлено, тоді як у контрольній групі – 4, що склало (3,7±1,8) %.

У дослідній групі хворих в основному превалювали диспептичні розлади. 6 хворим ми змушені були знизити у два рази дози препаратів, які вводились, у зв'язку з вираженістю токсичних ефектів. Терапевтичне лікування з дезінтоксикаційною і гемостимулювальною метою вимагали 23 хворих (18,2±3,4) %. Гемотрансфузії з замісною метою проводилися 2 хворим (1,3±1,0) %. Смертність, викликана застосуванням ендолімфатичної поліхіміотерапії в дослідній групі, нами не зафіксована.

У контрольній групі превалювали диспептичні, інфекційні і гематологічні ускладнення. Так, 32 хворим (27,9±4,2) %

нам довелося знизити дози препаратів, які вводились, у два рази, а в 4 пацієнтів (3,8±1,8) % хіміотерапію довелося припинити через розвиток ускладнень, небезпечних для життя. Додаткової інфузійної терапії з дезінтоксикаційною метою вимагали 32 хворих (27,7±4,2) %, а 7 хворим (5,8±2,2) % проводилися гемотрансфузії з замісною метою. Від ускладнень, викликаних внутрішньовенною поліхіміотерапією і обумовлених токсичною дією хіміопрепаратів, померло 2 хворих (1,9±1,3) %.

Місцеві ускладнення, зумовлені введенням ендолімфально хіміопрепаратів, спостерігалися в 11 пацієнтів, вони виражалися набряком та інфільтрацією за ходом лімфатичних судин вище катетеризації і зникали після застосування напівспиртових компресів.

Вищевикладене вказує на перевагу ендолімфатичного способу введення хіміопрепаратів порівнянню з внутрішньовенним, оскільки ендолімфатична поліхіміотерапія набагато легше переноситься хворими, викликає меншу кількість і більш легкий ступінь токсичних реакцій організму хворого після проведення хіміотерапії.

За ступенем регресії повна і часткова (зменшення розмірів пухлини в 2 та більше разів) ремісія у дослідній групі спостерігалася в 116 пацієнтів (92,2±2,4) %. У контрольній групі таких хворих було 71 (61,7±4,5) %. Стабілізація і прогресування пухлинного процесу в дослідній групі відзначені у 10 пацієнтів (7,8±2,4) %, у контрольній групі – у 44 хворих (38,3±4,5) %.

Тривалість безрецидивного періоду в дослідній групі була більшою і склала (6,9±2,4) місяці, у контрольній групі безрецидивний період дорівнював (4,9±0,5) місяців. Середня тривалість життя була також вищою у дослідній групі і вираховувалася (15,4±3,7) місяцями, а у хворих контрольної групи вона вимірювалася (8,3±1,3) місяцями і була меншою, ніж у дослідній, на 7,1 місяця.

У контрольній групі більше трьох років не прожив жоден хворий, у дослідній групі більше трьох років прожило 12 (10,5±2,7) % пацієнтів.

Таким чином, ми довели більш високу ефективність ендолімфатичної поліхіміотерапії при лікуванні неоперабельного раку легень порівнянню з традиційними схемами загальної поліхіміотерапії.

ВИСНОВКИ 1. Доведена менша токсичність хіміотерапії, проведеної ендолімфатично, що підтверджується основними результатами роботи.

2. Викладено клінічний доказ більш високої ефективності ендолімфатичної поліхіміотерапії порівнянню з внутрішньовенною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агамова К.А., Тихомирова Е.Е. Современные достижения и перспективы развития цитологической диагностики в легочной патологии // Диагностика и лечение рака легкого. – М., 1984. – С. 58-63.
2. Стариков В.И. Рак легкого. – Харьков, 2002. – 212 с.
3. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. – М.: Медицина, 1984. – 186 с.
4. Друкін Э.Я. Первичная множественность рака легкого // Вопросы онкологии. – 1983. – № 1. – С. 63-68.
5. Касьяненко И.В., Асляев Л.А. и др. Комбинированная химиотерапия с цисплатином неоперабельных больных мелкоклеточным раком легкого // Вопросы онкологии. – 1992. – № 6. – С. 736-743.
6. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. Рак в Україні 1998-2000. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. бюлетень національного канцер-реєстру України. – Київ, 2001. – 57 с.

Дрижак В.І., Загурська Н.О., Домбрович М.І., Данилків С.О., Тернопільська М.Й., Нитефор Л.В.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ – У 22 хворих на рак молочної залози під час курсу поліхіміотерапії і у 26 хворих на колоректальний рак в ранньому післяопераційному періоді, поряд із традиційним лікуванням, здійснювали інфузії озонованого фізіологічного розчину. Це сприяло зменшенню проявів синдрому ендогенної інтоксикації, ризику тромбоемболічних ускладнень та поліпшувало безпосередні результати лікування.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – В 22 больных раком молочной железы при проведении курса полихимиотерапии и у 26 больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде во время традиционной детоксикационной терапии дополнительно проводили инфузии озонированного физиологического раствора. Это способствовало уменьшению проявлений синдрома эндогенной интоксикации, риска тромбоемболических осложнений и улучшало непосредственные результаты лечения.

RESULTS OF CLINICAL USE OF OZONOTHERAPY IN ONCOLOGICAL PRACTICE – We have observed 22 patients with breast cancer and 26 patients with colorectal cancer. In the early postoperative period during the course of polychemotherapy we used intravenous infusions of physiological solution of Sodium Chloride enriched by ozone (1600 mkg/L) together with traditional supportive treatment. It resulted in decrease the symptoms of endogenous intoxication, reduced the risk of thromboembolic complications, and improved the immediate results of treatment.

Ключові слова: рак молочної залози, колоректальний рак, озонотерапія, інтоксикаційний синдром.

Ключевые слова: рак молочной железы, колоректальный рак, озонотерапия, интоксикационный синдром.

Key words: breast cancer, colorectal cancer, ozonotherapy, intoxication syndrome.

ВСТУП Злоякісні пухлини є однією з обтяжливих медичних і соціально-економічних проблем в Україні, захворюваність і смертність від яких невпинно зростають [1]. Нерідко хворі страждають від важкої неопластичної інтоксикації, викликаній як впливом самої злоякісної пухлини, так і негативними побічними ефектами спеціального лікування. Тому актуальним залишається питання корекції цих метаболічних порушень [2]. Триває постійний пошук нових, ефективних лікувальних заходів, які покращували б якість життя хворих і мали мінімальну побічну дію.

Протягом останнього десятиріччя значного поширення набуло застосування озонотерапії в загальнохірургічній практиці [3], ендокринології [4], кардіології [5]. Використання озонованого фізіологічного розчину (ОФР) засвідчує його ефективну полінаправлену лікувальну дію: детоксикаційну, імуномодулюючу, бактерицидну, поліпшення реологічних властивостей крові тощо [6]. Експериментальні дослідження також показали, що інтра- і паратуморальне введення ОФР супроводжувалось регресивними морфологічними змінами в пухлині, зокрема лімфосаркоми: значним збільшенням об'єму некротизованої тканини, вираженими розладами мікроциркуляторного русла. Використання ОФР в поєднанні з променевою терапією підвищувало ефективність останньої [7, 8, 9]. Перший досвід клінічного застосування озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак яєчників [10], молочної залози [11], виявився успішним і свідчить про доцільність подальших пошуків в цьому напрямку.

МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ було поліпшити безпосередні результати лікування хворих на рак молочної залози і колоректальний рак шляхом застосування внутрішньовенної озонотерапії, як засобу електрохімічної детоксикації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Озонотерапія застосована в лікуванні 26 хворих (основна група) віком від 40 до 68 років. З них 12 пацієнток на рак молочної залози (РМЗ) отримали спеціальне лікування (доопераційну променевою терапією, мастектомію, 4-5 циклів ад'ювантної поліхіміотерапії за схемою CMF або CAF), 14 хворих (8 чоловіків і 6 жінок) перенесли операцію з приводу колоректального раку (КРР).

Внутрішньовенні краплинні інфузії озонованого фізіологічного розчину, з концентрацією озону 1600 мкг/л проводили щоденно по 400 мл, всього 6-8 разів.

Клініко-лабораторні показники порівнювали з відповідними у 10 хворих на РМЗ і 12 – на КРР, у яких озонотерапія не проводилась (контрольна група). Обидві групи співставили за статеву та віковою ознакою, локалізацією й стадіями пухлинного процесу, частотою та характером супутньої соматичної патології. Клінічні спостереження включали реєстрацію суб'єктивних і об'єктивних даних – загальний стан, самопочуття, апетит, нудота, блювання, діарея тощо. Лабораторний контроль передбачав оцінку показників гемограми, біохімічного аналізу крові, коагулограми, концентрацію молекулярної середньої маси (МСМ), яку визначали за методом Габрієляна Н.І. і співавт. (1985), рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (Гриневич Ю.Я., 1987), інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – за рівнем пероксидування (ПУ), малонового діальдегіду (МДА), активності антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) – за концентрацією супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну (ЦП). Інтегральну оцінку загального стану хворого визначали за шкалою ВООЗ. Всі дослідження проводились до і після озонотерапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найчастішими побічними проявами хіміотерапії у 22 хворих на РМЗ (12 – основна і 10 – контрольна групи) були: загальноклінічні, гематологічні, гастроінтестинальні. Диспепсичні розлади різних ступенів вираженості і мієлодепресія діагностовано у всіх хворих. У 7 жінок контрольної групи (70 %) на час лікування загальний стан за шкалою ВООЗ відповідав 2-3 ступеням. У пацієнток основної групи інтегральна оцінка за шкалою ВООЗ утримувалась в межах 1-2 ступенів. У 9 з них (75 %) вже після проведення 3-4 сеансів озонотерапії скоротилась кількість епізодів нудоти і блювання, менше турбував дискомфорт в животі, відчуття тривоги, з'явився апетит, поліпшився сон. Хворі скаржились лише на епізодичну нудоту та помірну загальну слабкість. В 1,5-2 рази зменшилось застосування антиеметичних засобів і транквілізаторів. У решті 3 пацієнток (25 %) розвинулись лейкопенія 2 ступеня, діарея до 5-6 разів на добу, утримувалась періодична нудота і блювання, турбували поганий сон і апетит. Однак, це не завадило завершити курси ПХТ.

При аналізі лабораторних показників у 5 хворих (41,7 %) основної групи загальна кількість лейкоцитів не виходила за межі допустимої норми, у 4 (33,3 %) – спостерігалась лейкопенія 1 ступеня ($3,2-3,9 \cdot 10^9/\text{л}$), а у 3 (25 %) – лейкопенія 2 ступеня ($2,0-2,9 \cdot 10^9/\text{л}$) (табл. 1). У пацієнток контрольної групи виявлено більш виражені зміни. Лише у 3 хворих (30 %) не спостерігалась лейкопенія, у 5 – 1-2 ступеня, а у 2 пацієнток припинено курс ПХТ в зв'язку із зниженням кількості лейкоцитів менше $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$. При проведенні сеансів озонотерапії відзначалась тенденція до більшого пригнічення тромбоцитарного паростка, ніж у хворих контрольної групи, проте кількість тромбоцитів не виходила за межі допустимих значень.

Вміст МСМ після сеансів озонотерапії становив ($0,413 \pm 0,024$) ум. од., в той час як без її застосування він був достовірно вищим – ($0,620 \pm 0,035$) ум. од. Аналогічна картина спостерігалась і з рівнем іншого маркера ендогенної інтоксикації – ЦІК ($(160,0 \pm 22,1)$ ум. од. в основній групі проти $(258,0 \pm 18,4)$ ум. од. в контрольній). Порівняння концентрації сечовини і креатиніну у сироватці крові хворих обох груп суттєвої різниці як до лікування, так і після нього не виявило.

При порівнянні показників ПОЛ і АОСЗ, як видно з таблиці 1, внаслідок застосування озонотерапії відзначено

достовірну різницю між основною і контрольною групами за концентрацією МДА, СОД і ЦП. Активізація СОД і ЦП в цілому призвела до позитивних зрушень системи ПОЛ-АОСЗ.

Таким чином, порівняльна оцінка перебігу РМЗ за клінічними і лабораторними показниками показала клінічну ефективність озонотерапії, як допоміжного засобу при ад'ювантній ПХТ.

Таблиця 1. Зміни лабораторних показників у хворих на РМЗ при застосуванні озонотерапії (М±m)

Показники	Групи хворих	До лікування		Після лікування	
Лейкоцити (х 10 ⁹ /л)	основна	5,80±0,19	p>0,05	3,71±0,23	p<0,05
	контрольна	6,35±0,43		2,5±0,29	
Тромбоцити (х 10 ⁹ /л)	основна	327,8±7,9	p>0,05	186,3±8,2	p>0,05
	контрольна	342,6±8,3		202,2±6,8	
МСМ (ум. од.)	основна	0,386±0,019	p>0,05	0,413±0,024	p<0,05
	контрольна	0,384±0,012		0,620±0,035	
ЦІК (ум. од.)	основна	184,0±27,4	p>0,05	160,0±22,1	p<0,05
	контрольна	184,0±26,3		258,0±18,4	
МДА (ммоль/л)	основна	3,18±0,02	p>0,05	2,99±0,03	p<0,05
	контрольна	3,11±0,24		3,68±0,03	
ПУ (ммоль/л)	основна	34,61±0,18	p>0,05	33,42±0,13	p>0,05
	контрольна	34,92±0,64		34,96±0,11	
СОД (%)	основна	8,00±0,11	p>0,05	9,45±0,13	p<0,05
	контрольна	8,11±0,16		8,00±0,25	
ЦП (ммоль/л)	основна	13,86±0,16	p>0,05	14,11±0,17	p<0,05
	контрольна	13,86±0,24		12,80±0,35	

У післяопераційному періоді практично у всіх хворих на КРР спостерігався синдром ендогенної інтоксикації. Пацієнти скаржилися на загальну слабкість, сонливість, сухість в роті, нудоту, біль в рані. Об'єктивно відзначалася адинамія, поверхнєве часте дихання, сухість та блідість шкіри, сухість язика, підвищення температури, послаблення або повна відсутність перистальтики кишки. У 10 хворих (71,4 %) при застосуванні ОФР спостерігалися поліпшення самопочуття, нормалізація температури тіла і частоти дихання та пульсу, відновлення перистальтики. Повну нормалізацію лабораторних показників відзначено на 1-2 доби раніше, ніж у пацієнтів контрольної групи. В цілому у них не зафіксовано жодних ускладнень. У решти 4 пацієнтів (28,6 %) спостерігались помірні прояви інтоксикації у вигляді в'ялої перистальтики, сухості в роті, субфебрильної температури. У хворих, які лікувалися без застосування ОФР відзначалася триваліша температурна реакція, погане самопочуття, неспокійний сон. Повноцінне відновлення перистальтики кишки наставало в середньому на 4-5 добу після операції.

За даними лабораторних показників застосування озонотерапії значно зменшувало ступінь інтоксикаційного синдрому. Вже на третю добу після операції вміст МСМ та ЦІК у хворих основної групи був достовірно нижчим, порівняно із контрольною групою (табл. 2). Найбільш виражений дезінтоксикаційний ефект впливу ОФР спостерігали на 7-у добу після операції. За всіма досліджуваними параметрами результати були достовірно нижчими, ніж в контролі. Так абсолютні значення концентрації МСМ у хворих основної групи були меншими на 47,3 %, і становили відповідно (0,458±0,015) ум. од. та (0,675±0,032) ум. од.

Подібну закономірність спостерігали і при аналізі показника ЦІК. В середньому він був нижчим порівняно з контролем на 30-35 %.

Концентрації сечовини та креатиніну в плазмі крові хворих на КРР достовірно збільшувалися в обох групах, починаючи з першої доби після операції. На 7 добу рівень сечовини і креатиніну в основній групі знизився відповідно до (8,6±0,8) ммоль/л та (0,099±0,006) ммоль/л. В контрольній групі зазначені показники продовжували зростати і перевищували доопераційні відповідно в 1,9 ((10,9±0,9) ммоль/л; p<0,05) та в 1,6 рази ((0,124±0,009) ммоль/л; p<0,001). Достовірна різниця за концентрацією креатиніну між обома групами спостерігалась через два тижні, і в контрольній вона продовжувала залишатись підвищеною – (0,108±0,008) ммоль/л.

Таким чином, як свідчать клінічні та лабораторні дані, операційна травма призвела до наростання ендогенної

інтоксикації у пацієнтів обох груп. Однак, у хворих, які отримували озонотерапію, ці зміни були менш виражені і швидше нормалізувалися.

Таблиця 2. Динаміка вмісту окремих показників ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак в післяопераційному періоді (М±m)

Показники		Основна група (n = 14)	Контрольна група (n = 12)	p
Сечовина (ммоль/л)	До операції	6,4±0,3	5,8±0,2	–
	1 доба	7,3±0,3	8,0±0,5	–
	3 доба	9,3±0,6	10,7±0,8	–
	7 доба	8,6±0,8	10,9±0,8	< 0,05
	14 доба	6,5±0,6	7,1±0,7	–
Креатинін (ммоль/л)	До операції	0,084±0,003	0,078±0,002	–
	1 доба	0,095±0,003	0,094±0,006	–
	3 доба	0,117±0,008	0,116±0,009	–
	7 доба	0,099±0,006	0,124±0,009	< 0,05
	14 доба	0,087±0,006	0,108±0,008	< 0,05
МСМ (ум. од.)	До операції	0,430±0,027	0,429±0,019	–
	1 доба	0,660±0,032	0,447±0,055	–
	3 доба	0,608±0,013	0,671±0,015	< 0,05
	7 доба	0,458±0,015	0,675±0,032	< 0,01
ЦІК (ум. од.)	До операції	135,0±26,8	138,0±25,2	–
	1 доба	187,0±18,2	195,0±15,4	–
	3 доба	148,0±13,2	197,0±13,6	< 0,05
	7 доба	141,0±11,5	184,0±15,6	< 0,05

Концентрація фібриногену до операції в обох групах була вищою від норми: в основній групі – (12,18±0,51) мкмоль/л, в контрольній – (12,48±0,62) мкмоль/л (рис. 1). Її максимальні значення зафіксовані на 7 добу післяопераційного періоду. Відзначено також і суттєву різницю між ними. Так, в основній групі вміст фібриногену становив (16,96±1,32) мкмоль/л, а в контрольній – (25,49±1,93) мкмоль/л (p<0,001). На 10 добу ще зберігалася достовірна різниця між обома групами: в основній групі – (15,51±1,53) мкмоль/л, в контрольній – (20,48±0,87) мкмоль/л (p<0,05). До 14 доби вміст фібриногену не відновився до передопераційних значень і значно перевищував показники норми: в основній групі – (15,52±1,26) мкмоль/л (p<0,02), в контрольній – (16,89±1,82) мкмоль/л (p<0,05). Отже, протягом двох тижнів динамічного спостереження хворих на колоректальний рак рівень концентрації фібриногену був вищим від норми. Особливо різке зростання

спостерігалось на 7 добу в контрольній групі. У хворих із застосуванням озонотерапії відзначено значно менші показники на 7 та 10 добу.

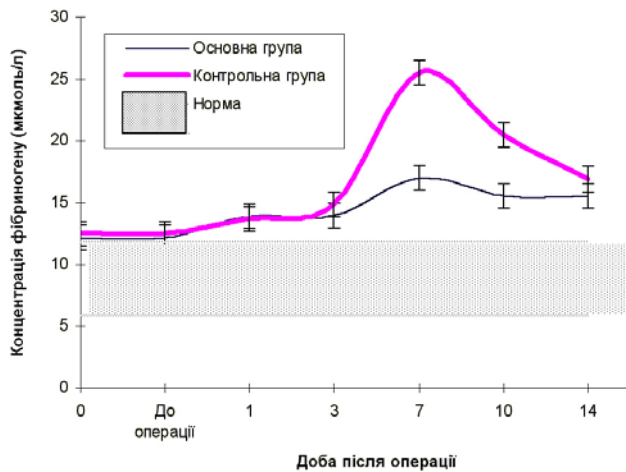


Рис. 1. Динаміка концентрації фібриногену в післяопераційному періоді під впливом озонотерапії.

При дослідженні фібриногену В, його виявлено до операції у 10 хворих (71,4 %) основної групи та 9 хворих (75,0 %) контрольної групи. Протягом 10 діб післяопераційного періоду фібриноген В виявлявся у 100 % випадків в обох групах. Лише на 14 добу у 3 хворих (21,4 %) основної групи та у 2 хворих (16,7 %) контрольної – його не виявлено. Наявність цієї форми фібриногену, яка має підвищену схильність до згортання, свідчить про реальний ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень у даної категорії хворих.

Достовірної різниці між показниками протромбінового індексу (ПТІ) між обома групами протягом всього періоду спостереження не виявлено.

Отже інфузії ОФР хворим на КРР в ранньому післяопераційному періоді поліпшували реологічні властивості крові і знижували ризик тромбоемболічних ускладнень.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на РМЗ і КРР спостерігаються клінічні і лабораторні прояви синдрому ендогенної інтокси-

кації, вираженість яких зростає в процесі спеціального лікування.

2. Використання озонотерапії в комплексі лікувальних заходів зменшує прояви синдрому ендогенної інтоксикації, сприяє врегулюванню дисбалансу систем ПОЛ-АОСЗ, зменшує ризик тромбоемболічних ускладнень, і в кінцевому результаті поліпшує якість життя онкохворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галайчук І.Й., Дрижак В.І., Мороз Г.С., Домбрович М.І., Загурська Н.О. Рак в Україні: нові і старі проблеми в новому столітті // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2002. – Випуск 7. – С. 16-19.
2. Дрижак В.І., Домбрович М.І., Загурська Н.О., Корицький Г.І. Ендотоксикоз в клінічній онкології. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 128 с.
3. Снігоренко А.С. Методи озонотерапії в комплексному ліченні моторних порушень шлунково-кишкового тракту при перитоніті: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 1997. – 24 с.
4. Фомин С.Н. Сравнительная оценка эффективности плазмафереза, аутоотраффузий ультрафиолетом облученной крови и озонотерапии в хирургическом лечении больных диффузным токсичным зобом. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Саранск, 1999. – 19 с.
5. Векслер Н.Ю. Применение гипохлорита натрия и озонированного физиологического раствора в комплексе интенсивной терапии у больных инфекционным эндокардитом: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 1998. – 26 с.
6. Лелянов А.Д. Альтернативные методы детоксикации и иммунокоррекции в лечении гнойно-воспалительной патологии органов брюшной полости: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Смоленск, 1999. – 42 с.
7. Гончарова Т.А. Влияние озонированного физиологического раствора на функции состояния печени крыс в норме и с саркомой 45: Автореф. дис. канд. биол. наук. – Нижний Новгород, 1998. – 25 с.
8. Щербатюк Т.Г. Влияние озонированного раствора на про- и антиоксидантную системы опухолевых животных: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Н.Новгород, 1997. – 13 с.
9. Щербатюк Т.Г., Романов В.С., Иванова И.П. Обоснование озонотерапии в онкологии // Збірник наукових робіт "Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині" (м. Харків, 21-22 травня 2001 р.). – Харків, 2001. – С. 90-91.
10. Гренканев Г.О., Палкина Е.Ю. Медицинский озон в лечении осложненного химиотерапии рака яичников // Збірник наукових робіт "Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині" (м. Харків, 21-22 травня 2001 р.). – Харків, 2001. – С. 94-97.
11. Алясова В.В. К вопросу использования озонотерапии в комплексном лечении рака молочной железы // Збірник наукових робіт "Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині" (м. Харків, 21-22 травня 2001 р.). – Харків, 2001. – С. 92-94.

Галайчук І.Й.

ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ МЕЛАНОМОЮ ШКІРИ

Тернопільська державна медична академія

ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ МЕЛАНОМОЮ ШКІРИ – В статті, на основі власного досвіду і літературних даних, представлені результати паліативного лікування хворих на різних етапах метастатичного прогресування меланоми. Подано характеристику методів лікування залежно від локалізації і числа метастатичних вогнищ. Запропоновано лікувальний алгоритм, в якому хірургічне видалення ізолюваних метастазів здійснюється під прикриттям променевої та хіміо-імунотерапії.

Зроблено висновки, що паліативна хірургія ізолюваних метастазів при індексі Карновського 70-100 % має курабельний ефект, значно продовжує безрецидивний період і покращує якість життя пацієнтів. При дисемінованій меланомі методом вибору є ПХТ, біо-імунотерапія і променева терапія, які на певний час стримують прогресування хвороби. В тих випадках, коли загальний стан пацієнта оцінюється за індексом Карновського <60 %, перевагу слід надавати підтримуючій медикаментозній терапії.

ПАЛІАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ – В статье, на основании собственного опыта и литературных данных, представлены результаты паллиативного лечения больных на различных этапах метастатического прогрессирования меланомы. Описаны методы лечения в зависимости от локализации и количества метастазов. Предложен лечебный алгоритм, при котором хирургическое удаление изолированных метастазов осуществляется под прикрытием лучевой и химиотерапии.

В результате работы сделаны выводы о том, что паллиативная хирургия изолированных метастазов имеет курабельный эффект если индекс Карновского 70-100 %, при этом значительно удлиняется безрецидивный период и улучшается качество жизни пациентов. В случае диссеминированной меланомы, методом выбора является ПХТ, био-иммунотерапия и лучевая терапия, которые на некоторое время сдерживают прогрессирование болезни. Если состояние больного по индексу Карновского оценивается менее 60 %, предпочтение следует отдавать поддерживающей медикаментозной терапии.

PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT MELANOMA – In an article has been describe the different methods of palliative treatment of malignant melanoma depends of stages of metastatic disease, localization and number of metastases. An author introduces the treatment algorithm for isolated metastases, which surgical removing carried out under protection of chemo- and radiotherapy.

There are following statements in conclusion. The palliative surgery of isolated metastases in patients with performance status 70-100 % has curable effect, prolongs disease free period and improves the quality of patients' life. In cases of disseminative melanoma the chemotherapy, radiation and bioimmunotherapy are the methods of choice, which restrain for a while the disease progression. If the performance status is less than 60 % the best method is symptomatic supportive care.

Ключові слова: меланома, метастази, паліативне лікування.
Ключевые слова: меланома, метастазы, паллиативное лечение.
Key words: malignant melanoma, metastases, and palliative treatment.

ВСТУП В Україні щороку від метастатичної меланоми гине біля 1000 хворих. Серед них майже 600 тих, у котрих метастази виникли після проведеного в попередні роки лікування, і 400 хворих з вперше діагностовано меланою IV-ї стадії (19,3 %) [1].

Понад 80 % рецидивів і метастазів меланоми спостерігається протягом 1-3 років після так званого радикального видалення пухлини. Чим товстіша первинна меланома (T4), тим швидше слід очікувати її метастатичного поширення. Майже 50 % товстих меланом супроводжують свій ріст розвитком метастазів у межах одного року з моменту діагностики [3, 4, 5].

Метастатична меланома має надзвичайно агресивний перебіг. Так, при невісцеральних метастазах лише 40 % пацієнтів живе більше одного року, а при ураженні вісцеральних органів – 11 %, при поєднаному ураженні – всього 8 % хворих [5, 6].

Активний диспансерний контроль за перебігом хвороби може вчасно виявити первинні локальні метастатичні вогнища, які піддаються ефективному лікуванню [7, 8, 9]. Проте більшість пацієнтів з рецидивними і метастатичними меланомами звертаються за допомогою при вже значному поширенні місцевого процесу чи прогресуючому рості вісцеральних метастазів, коли можливості отримати тривалий ефект від лікування мінімальні. Безпорадність лікарів загальної практики й онкологів, в тому числі викликана тим, що в Україні до цього часу не розроблено рекомендацій щодо лікування і диспансерного контролю такої категорії хворих. Неусвідомлення пацієнтами особливостей перебігу хвороби і “професійне замовчування” діагнозу врешті-решт приводять до катастрофи. Метастатична меланома невиліковна – це знає лікар і це відчуває пацієнт. Відкрита інформація вимагає насамперед професійної чесності перед пацієнтом, адже паліативне лікування лише на деякий час продовжує життя, покращує його якість, чи підтримує функції згасаючого організму.

Мета роботи: на основі власних клінічних спостережень і літературних даних розробити алгоритм паліативного лікування хворих на різних етапах метастатичного прогресування меланоми.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За останніх п'ять років (1999-2003) в Тернопільській області померло 102 хворих від метастатичного прогресування меланоми. В середньому щороку помирало 20 пацієнтів, в т.ч. 9 вперше виявлених і 11 хворих, які були проліковані в попередні роки (табл. 1). Це становило майже 47 відсотків до вперше діагностованих хворих. Цифра вражає, якщо брати до уваги візуальність цієї локалізації.

Таблиця 1. Показники захворюваності і смертності у хворих із меланою шкіри

Показники	Тернопільська обл. 1999–2003 рр.	Україна 2000–2001 рр.
Число первинних хворих, М ± m	43±2; (37-51)	2200-2400
Захворюваність на 100 тис. нас.	3,7 (3,2-4,4)	4,5
Смертність: на 100 тис. нас. число хворих, М ± m	1,8 (1,4-2,1) 20±1	2,0 ≈ 1000
Летальність до року: % число хворих, М ± m	20,8 (10,2-29,3) 9±2	19,3 ≈ 400

Лікування меланоми на стадії прогресування є досить складним завданням. У багатьох випадках у хірурга не вистарчає сміливості зважитись на ризиковану операцію, з іншого боку не завжди є можливість сучасного діагностичного обстеження для доклінічного виявлення дрібних метастатичних вогнищ; через відсутність відповідного оснащення

неможливе застосування нових лікувальних технологій, а недостатній клінічний досвід веде до неоправданих (з точки зору продовження життя пацієнта) оперативних втручань, нехтуванням системними методами терапії і т.д. Все це призводить до того, що у частини таких пацієнтів перебіг метастатичної хвороби має природний характер аж до її логічного завершення.

Вибір мети і методів та стратегії лікування для кожного пацієнта з метастатичною меланою мають бути індивідуально підібраними. Однак необхідно дотримуватися певних принципів: перше – наявність навіть невеликих ізольованих метастатичних вогнищ свідчить про дисемінований характер захворювання. Тому лікування доцільно розпочинати з системної поліхіміотерапії (ПХТ) і під її прикриттям здійснювати хірургічні втручання. Друге, необхідно доповнювати хірургічне лікування локальними методами циторедуктивного впливу (променева терапія, регіонарна перфузія, аплікація адсорбентів з цитостатиками та ін.). Третє, це – прогнозування шляхів метастазування меланоми і корекція цитостатиків, залежно від механізму їхньої дії і точки прикладання. Лікування метастатичної меланоми – це довготривалий процес і застосовувати спеціальні методи доцільно лише тоді, коли загальний стан хворого оцінюється за шкалою Карновського на 70-100 %.

Варіанти паліативного лікування меланоми.

Хірургічні методи. У випадку операбельних метастазів (локалізованих, солітарних пухлин) виконують радикальні і умовно радикальні операції. При неоперабельних пухлинах здійснюють циторедуктивні операції з проведенням післяопераційної вакцинотерапії [10].

Поліхіміотерапію застосовують в неоад'ювантному і ад'ювантному режимах [11, 12, 13, 14]. Протоколи ПХТ, які використовують для лікування хворих з дисемінованою меланою: DBCT (“Dartmouth regimen”) – DTIC, BCNU (Carmustine), Cisplatin, Tamoxifen; BOLD – Bleomycin, Vincristine, CCNU (Lomustine), DTIC; DVD – Doxorubicin, Vincristine, DTIC;

CVD+INF-α (режим послідовної хіміо-імунотерапії): Cisplatin 30 мг/м², в/в, 1-4 дні; Vinblastine 1,6 мг/м², в/в, 1-4 дні; DTIC 800 мг/м², в/в, 1-й день; INF-α2β з 5-го дня по 6 млн МО в/в через день, сумарно 30 млн МО; далі по 3 млн МО в/м три рази на тиждень; CVD+INF-α (режим конкурентної хіміо-імунотерапії): Cisplatin 20 мг/м², в/в, 1-4 дні; Vinblastine 1,2 мг/м², в/в, 1-4 дні; DTIC 800 мг/м², в/в, 1-й день, INF-α2β (Laferon) 6 млн МО, в/в, з 1-го по 5-й день, далі в/м по 3 млн МО три рази на тиждень.

Променеву терапію крупними фракціями призначають при метастатичному ураженні шкіри, м'яких тканин і лімфатичних вузлів, а при метастазах в мозок застосовують “гамма-ніж”-радіотерапію [15, 16].

Біо-імунотерапія: INF-α2β, IL-2, CancerVax, БЦЖ [10,14,17].

Ізольована регіонарна перфузія кінцівки, ураженої метастазами (для цього використовують гіпертермічний розчин мелфану або фактор некрозу пухлин, TNF) [18].

Гормонотерапія – кортикостероїди, тамоксифен [14]. **Антиангіогенна терапія** інгібіторами ангіогенезу (талідомід, INF-α) [19].

Симптоматична, підтримуюча терапія пацієнтів, загальний стан яких оцінюється за шкалою Карновського менше, ніж 60 %.

Характеристика методів лікування залежно від місць росту і числа метастазів. У випадку локалізації ізольованих метастазів у шкірі, м'яких тканинах і лімфатичних колекторах тулуба, голови та шиї виконують оперативні втручання за типом радикальних (електровисічення пухлин; лімфаденектомії). При множинних метастазах застосовують променеву терапію, ПХТ, (±) операції, вакцинотерапію, БЦЖ.

Якщо на кінцівках знаходяться ізольовані метастази, їх видаляють хірургічним шляхом. При множинних метастазах здійснюють артеріовенозну регіонарну перфузію кінцівки високими дозами цитостатиків. Альтернативні методи: променева терапія, лазерна вапоризація [2], аутовакцино-терапія, БЦЖ (інтратуморально). Ампутація, як останній засіб

локального контролю за розвитком пухлини, застосовується в рідкісних випадках. Вона не впливає суттєво на тривалість виживання пацієнта, проте різко погіршує якість його життя.

Ураження легень: при ізольованих метастазах – оперативне лікування, при множинних метастазах – ПХТ, біоімунотерапія.

Мозок: ізольований метастаз – операція або “гамма-ніж”-радіохірургія; множинні метастази – “гамма-ніж”-радіохірургія + кортикостероїди [20].

Ураження печінки: ізольований метастаз(и) – резекція + ПХТ; множинні метастази: ПХТ (біо-хіміотерапія) + гормонотерапія [21].

Метастази в кістки: променева терапія, (±) операція.

Шлунково-кишковий тракт, селезінка, нирки, наднирники: при ізольованих метастазах хірургічне лікування, при множинних – циторедуктивна хірургія + вакцинотерапія, ПХТ.

Загальна схема лікувального алгоритму при метастатичній меланомі:

а) солітарні операбельні метастази:

– неoad’ювантний курс ПХТ в поєднанні з інтенсивним курсом передопераційної променевої терапії (±);

– операція;

– післяопераційні курси ПХТ (з 21-28 денним інтервалом) в поєднанні з

модифікаторами біологічної дії (INF, IL). Після завершення ПХТ продовжують лікування лафероном протягом одного року;

– післяопераційна променева терапія (±).

б) дисемінована (неоперабельна) меланома:

– паліативні курси ПХТ з 21-28 денними інтервалами до тих пір поки є відповідь на лікування. Комбінують різні

схеми цитостатиків, залежно від ураження тих чи інших органів і прогнозу ймовірного поширення метастазів. ПХТ поєднують з біотерапією (INF, IL);

– вакцинотерапія;

– променева терапія крупними фракціями на метастатичні пухлини в шкірі, підшкірній клітковині, лімфатичних вузлах;

– монокіміотерапія (DTIC; Cisplatin; Carboplatin);

– підтримуюча терапія.

Згідно з описаними принципами нами було проведено лікування 34 хворих з метастатичною меланомою, серед них жінок було 21, чоловіків 13. Вік пацієнтів: від 26 до 76 років. Час виникнення метастазів після хірургічного лікування: від 6 місяців до 13 років, в середньому 18-20 місяців. Локалізація метастазів: шкіра, підшкірна клітковина, позарегіонарні лімфатичні вузли – 10 хворих; поєднане ураження шкіри, лімфовузлів і легень (6 хворих), мозку (3), печінки (4), селезінки (1), молочних залоз (4), щитоподібної залози (1), кісток (3), шлунково-кишкового тракту (2).

Ефективність лікування оцінювали після кожних 2-3 курсів ПХТ шляхом УЗД, КТ чи рентгенографічного моніторингу. Зміна режимів ПХТ здійснювалась залежно від відповіді метастатичних пухлин (регресування, стабілізація чи прогресування) на вибрану схему лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ
Внаслідок проведення комбінованих методів лікування у 21 хворого (61,8 %) досягнуто регресії чи стабілізації росту метастатичних пухлин на період від 6 до 18 місяців. Ми спостерігали повну регресію невеликих метастатичних пухлин мозку (один випадок), в легенях (2 випадки), в шкірі (6), часткову регресію множинних метастазів у підшкірній клітковині, лімфовузлах, молочних залозах, печінці.

У пацієнтів, прооперованих з приводу ізольованих метастазів (спленектомія, резекція молочних залоз, позарегіонарна лімфаденектомія, резекція м’яких тканин), безрецидивний період тривав від одного до чотирьох років.

За нашими спостереженнями множинні “*in transit*” метастази сигналізують високу ймовірність прихованої гематогенної дисемінації. У таких хворих через 4-6 місяців вісцеральні метастази візуалізуються при УЗД, КТ і рентгенографічно. Прогнозування шляхів метастазування і вчасна заміна

цитостатиків у цих пацієнтів зменшує ризик розвитку нових вогнищ меланоми ще на субклінічному рівні. Наприклад, при метастатичному ураженні шкіри верхньої половини грудної клітки, плечей, шиї, голови (тобто BANS-зони), легень і медіастинальних лімфовузлів існує висока ймовірність метастазування у головний мозок. Тому до схеми ПХТ ми включили ті цитостатики, які проникають через гематоенцефалічний бар’єр (BCNU, CCNU, Temozolomide).

Меланома фактично може метастазувати в будь-які тканини і органи [4]. Найбільш характерними місцями віддаленого метастазування є шкіра, підшкірна клітковина і лімфатичні вузли (42-59 % випадків), на другому місці легень (18-36 %), далі – печінка (14-20 %), мозок (12-20 %), кістки (11-17 %). Однак за даними аутопсії метастатичне ураження внутрішніх органів (легень 70-87 %, печінка 54-77 %, мозок 23-49 %) значно переважає над легень клінічними проявами. Крім того, на аутопсіях знаходять значний відсоток ураження так званих “клінічно мовчазних” органів: серце (40-45 %), підшлункова залоза (38-53 %), наднирники (36-54 %), нирки (35-48 %), щитоподібна залоза (25-39 %) [5]. Все це вказує на те, що розпочинати ПХТ, біоімунотерапію доцільно вже в момент діагностики ізольованих метастазів, тому що при їх значній дисемінації терапевтичні можливості сучасних цитостатиків обмежені.

Згідно з даними клініко-статистичних досліджень [5, 22], пацієнти з метастатичним ураженням шкіри, підшкірної клітковини, лімфатичних вузлів і шлунково-кишкового тракту мають середню тривалість життя 12,5 міс і 5-річне виживання в межах 14 %; при метастазах в легень ці показники становлять відповідно 8,3 місяця і 4 %; при ураженні печінки і мозку 4,4 міс і 3 %.

Багатообіцяльною видається циторедуктивна хірургія вісцеральних метастазів меланоми з наступною терапією вакциною CancerVax, що виготовляється з матеріалу видаленої метастатичної пухлини. При такому лікуванні було досягнуто 5-річного виживання у 33 % хворих [10, 14].

Однак треба визнати, що загалом паліативна системна терапія дисемінованої меланоми немає тривалого курабельного ефекту. Це підтверджено численними рандомізованими клінічними дослідженнями [17, 22, 23]. І тому, отримані нами скромні позитивні результати можуть внести певний вклад на шляху розв’язання цієї складної проблеми.

ВИСНОВКИ Паліативне лікування хворих на метастатичну меланому вимагає продуманої стратегії і професійної взаємодії онкохірурга, хіміотерапевта, радіолога і сімейного лікаря.

Паліативні хірургічні втручання оправдані при солітарних метастазах меланоми у внутрішні органи, підшкірно-жирову клітковину, шкіру і позарегіонарні лімфовузли. Такі операції слід здійснювати під прикриттям ПХТ, променевої та імунотерапії.

При меланомі з множинними метастазами і відносно задовільному стані пацієнта (індекс Карновського > 70 %) методом вибору є курси ПХТ, біоімунотерапії і променевої терапії, які на певний час стримують прогресування хвороби. Якщо індекс Карновського < 60 % – перевагу слід надавати підтримуючій медикаментозній терапії.

Перспективи подальших розробок пов’язані з терапевтичним використанням індивідуальних вакцин, виготовлених після видалення метастатичних пухлин, і клінічним застосуванням генної терапії метастатичної меланоми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2000-2001. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюлетень національного канцер-реєстру (ред. С.О. Шалімов). – Київ, 2002. – 73 с.
2. Акимов М.А., Гельфонд М.Л., Гершанович М.Л., Барчук А.С. Хіміотерапія в поєднанні з лазерною коагуляцією или інтерстиціальною гіпертермією як метод ефективного комбінованого лікування дисемінованої меланоми шкіри // Вопросы онкологии – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 312-315.
3. Галайчук І.Й., Марценюк В.П. Меланома шкіри: математичне моделювання розвитку захворювання на основі кінетики Гомперца // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 1. – С. 101-104.

4. Sun W., Schuchter L.M. Metastatic melanoma // *Curr Treat Options Oncol.* – 2001. – Vol. 2, №3. – P. 193-202.
5. Meyers M.L., Balch C.M. Diagnosis and treatment of metastatic melanoma // In: *Cutaneous melanoma* / edited by Charles M. Balch et al. – QMP, Inc., St. Louis, Missouri, 1998. – P. 325-372.
6. Balch C.M. The revised melanoma staging system: its use in the design and interpretation of melanoma clinical trials // *ASCO Education Book.* – Alexandria, VA, 2001. – P. 82-87.
7. Домбрович М.І., Галайчук І.Й., Угляр Ю.В., Бельма Л.Т. Метастазування меланоми в селезінку і молочної залози: чи можлива рання діагностика? // *Шпитальна хірургія.* – 2002. – № 3. – С. 66-69.
8. Meyer Th., Goehl J., Hohenberger W. Long-term survival after extended surgical resection of melanoma metastasis and immunotherapy // *EJSO.* – 1999. – Vol. 25, No. 1. – P. 105-106.
9. Ollila D.W., Morton D.L. Surgical resection as the treatment of choice for melanoma metastatic to the lung // *Chest Surg Clin North Am.* – 1998. – Vol. 8. – P. 183-196.
10. Morton D.L. Cytoreductive surgery and adjuvant immunotherapy in the management of metastatic melanoma // *Tumori.* – 2001. – Vol. 87 (4). – S. 57-59.
11. Галайчук І.Й., Гаврилюк І.С. Хіміотерапія меланоми шкіри: теоретичні і практичні аспекти // *Вісник наукових досліджень.* – 2003. – № 3. – С. 5-9.
12. Акимов М.А., Гершанович М.Л. Клиническая оценка эффективности современных режимов химиотерапии первой, второй и третьей линии у больных диссеминированной меланомой кожи // *Вопросы онкологии.* – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 428-435.
13. O'Day S.J., Kim C.J., Reintgen D.S. Metastatic melanoma: chemotherapy to biochemotherapy // *Cancer Control.* – 2002. – Vol. 9 (1). – P. 31-38.

14. Ernst M.S., Tretter C.P.G., Titus-Ernst L. Update: medical therapy for cutaneous melanoma // *ASCO Education Book.* – Alexandria, VA, 2003. – P. 198-207.
15. Галайчук І.Й., Дуднік Л.І., Олексій О.П., Мних З.П. Роль променевої терапії в лікуванні меланоми шкіри // *Український радіологічний журнал.* – 2003. – № 2. – С. 168-170.
16. Mingione V., Oliveira M., Prasad D., Steiner M. Gamma surgery for melanoma metastases in the brain // *J Neurosurg.* – 2002. – Vol. 96. – P. 544-551.
17. Atkins M.B. Management of stage IV melanoma // *ASCO Education Book.* – Alexandria, VA, 2002. – P. 175-183.
18. Fraker D.L. Management of in-transit melanoma of the extremity with isolated limb perfusion // *Curr Treat Options Oncol.* – 2004. – Vol. 5, No. 3. – P. 173-184.
19. Степанова Е.В. Антиангиогенная терапия: новые возможности лечения злокачественных заболеваний // *Практическая онкология.* – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 246-252.
20. Fife K.M., Colman M.H., Stevens G.N., Firth I.C. et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases // *Journal of Clinical Oncology.* – 2004. – Vol. 22 (7). – P. 1293-1300.
21. Salmon R.J., Levy C., Plancher C., Dorval T. et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy // *European Journal of Surgical Oncology.* – 1998. – Vol. 24 (2). – P. 127-130.
22. Lee M.L., Tomsu K., Von Eschen K.B. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis // *Melanoma Research.* – 2000. – Vol. 10. – P. 81-92.
23. Eigentler T.K., Caroli U.M., Radny P., Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials // *The Lancet Oncology.* – 2003. – Vol. 4 (12). – P. 748-759.

Сівкович С.О.

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ

Інститут онкології АМН України

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ – У роботі Сівкович С.О. наведені дані про лікування 1270 хворих із неходжкінськими лімфомами. Продемонстровано, що найкращі результати лікування отримано при застосуванні хіміопроменевої терапії у хворих із лімфомами низького ступеня злоякісності. П'ятирічна виживаність дорівнює (59,0±3,8) %.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ – В работе Сивкович С.О. приведены данные о лечении 1270 больных с неходжкинскими лимфомами. Продемонстрировано, что наилучшие результаты лечения получены при применении химиолучевой терапии у больных с лимфомами низкой степени злокачественности. Пятилетняя выживаемость равняется (59,0±3,8) %.

TACTIC OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA – In the article of Sivkovich S.A. have been represented findings about the treatment of 1270 patients with non-Hodgkin's lymphoma. There was demonstrated that the best treatment outcomes have been taken, using Chemo-Radiotherapy for patients with low-grade malignancy lymphoma. The Five-year survival was 59,0±3,8%.

Ключові слова: неходжкінська лімфома, лікування.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, лечение.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, treatment.

ВСТУП Злоякісні лімфоми – нозологічна форма патології, що об'єднує гетерогенну групу захворювань, для якої характерним є первинне пухлинне ураження лімфатичної тканини, переважно позакістковомозкове.

Лімфоїдні пухлини відрізняються за морфологічною картиною, яка обумовлює більшою мірою клінічні особливості та прогноз.

Варіанти злоякісних лімфом установлюють відповідно з морфологічною класифікацією ВООЗ (1999).

Суттєвою проблемою в Україні, за даними Федоренко З.П. та співавт. (2004 р.), є морфологічна діагностика хворих із злоякісними лімфомами. Так, за гістологічними даними, підтверджений діагноз у хворих із лімфогранулематозом в Україні зустрічається у 80,7 % випадків. Охоплено спеціальним лікуванням, у середньому, 83,4 %, а комбіноване або комплексне лікування одержало тільки 12,1 % хворих. Не менш жаклива статистика характерна для пацієнтів із не-

ходжкінськими лімфомами. Гістоморфологічно підтверджений діагноз установлюється тільки у 79, 3 % хворих, а комбіноване або комплексне лікування отримують тільки 17,4 % пацієнтів.

Ці цифри свідчать про незадовільний стан гістоморфологічної діагностики хворих із злоякісними лімфомами.

Ще гірші справи при клінічному стадіюванні пухлин, які повинні здійснюватись за класифікацією Ann-Arbor (1971).

У хворих із лімфогранулематозом у 57,9 % випадків не визначена стадія патологічного процесу, у хворих із неходжкінськими лімфомами цей відсоток сягає 69,4. Як свідство цих сумних цифр є результати: 16,5 % хворих із лімфогранулематозом та 38,6 % хворих із неходжкінськими лімфомами не проживають і одного року з встановленим діагнозом у 2002 році.

Метою даної роботи є покращання результатів лікування хворих із злоякісними лімфомами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У відділенні системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМН України було обстежено 1270 хворих із злоякісними лімфомами. Всім хворим проводилось гістологічне та гістохімічне дослідження біопсованих лімфатичних вузлів (Керівник відділу патоморфології ІО АМНУ, проф. Галахін К.О., виконавець, ст. н. співробітник Мельник М.М.). Також досліджені такі мікроскопічні критерії як характер росту (нодулярний або дифузний), наявність ураження кісткового мозку, наявність в гістопрепараті "стертого" малюнку лімфовузла, мітотична та проліферативна активність, поліморфізм, клітинний вміст (плазматичні клітини, імунобласти, багатоядерні клітини, гістіоцити, еозинофіли, макрофаги), стан мікроциркуляторного русла, наявність сполучнотканинного остова, його ступінь розвитку, наявність некрозів. Вивчалися розміри лімфоїдних клітин (малі, середні, великі), форма їх ядер (круглі, овальні, розщеплені, конволютні), кількість ядра, стан цитоплазми, тобто її збереженість та тинкторіальні властивості (базофільна, вузький обідок, лізована).

Паралельно з вивченням гістологічної будови досліджуваного матеріалу у 53 хворих на базі відділу механізмів протипухлинної терапії (завідувач, чл.-кор. АН України проф. Чехун В.Ф., виконавець, ст. н. співробітник Юрченко О.В. Інституту експериментальної патології, радіобіології та онкології НАН України) проведено імунофенотипування злоякісних клітин з використанням панелі МКАТ та визначено імунофенотипічні критерії, що дозволяють прогнозувати перебіг захворювання. У роботі використані наступні МКАТ: CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD22, CD30, CD45, CD54, CD95, CD150, mdg, bcl-2, Ki-67, κ-, λ-легкі та важкі ланцюги імуноглобулінів. Експресію поверхневих та внутрішньоцитоплазматичних антигенів визначали за допомогою імуноцитохімічного РАР-методу на криостатних та частково парафінових зрізах досліджених пухлин. У роботі використана класифікація ВООЗ (1999) пухлинних захворювань лімфоїдної тканини в якості стандарту діагностики різних форм злоякісних лімфом.

Для визначення ступеня злоякісності процесу та цитоморфологічного варіанту пухлини 520 хворим із неходжкінськими злоякісними лімфомами виконано цитоморфологічне дослідження мазків-відбитків біопсованих лімфатичних вузлів з наступним використанням цитоехімологічних методів. Застосовувалась PAS-реакція, визначення кислій фосфатази, неспецифічної естерази з застосуванням інгібітору реакції. Показник виживання хворих обраховувався за методом Каплана-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що при застосуванні трьох-шести курсів поліхіміотерапії за схемами CHOP, COP та променевої терапії на осередки пухлини, показник 5-річної виживаності при лімфомах низького ступеня агресивності та за умови отримання повного курсу лікування (183 хворих з дрібноклітинними, В-клітинними лімфомами) дорівнює $(59,0 \pm 3,8) \%$. При застосуванні багатокомпонентних схем у хворих із лімфомами високого ступеня агресивності (170 хворих з крупноклітин-

ними лімфомами) показник 5-річної виживаності дорівнює $(46,6 \pm 4,2) \%$. 10-річний рубіж пережили 19,5 % (26 хворих), а 9,0 % пацієнтів (12 осіб) прожили більше, ніж 15 років. Лікування цієї групи хворих базувалось на проведенні 6 курсів поліхіміотерапії за схемами BСНОР, ЄСНОРР, СНОР-Ver, та променевої терапії на осередки не резорбованих після поліхіміотерапії лімфатичних вузлів чи пухлини в сумарній дозі 3000–3500 сГр. При застосуванні тільки хіміотерапевтичних режимів загальна 5-річна виживаність дорівнює $(36,9 \pm 3,6) \%$. Слід відмітити, що при I – II клінічній стадії патологічного процесу при крупноклітинних дифузних лімфомах із застосуванням тільки хіміотерапії, 10-річна виживаність дорівнює $(19,2 \pm 5,2) \%$, а при лікуванні хворих із застосуванням хіміопроменевих методів дорівнює $(21,0 \pm 3,5) \%$. Аналізуючи віддаленні результати у хворих, що мають III клінічну стадію дифузних крупноклітинних лімфом слід відмітити, що 10-річний рубіж переживають лише 10 % хворих, незважаючи на метод лікування. Слід окремо зауважити, що 412 хворих померли до року від моменту встановлення діагнозу, не завершивши курс лікування.

ВИСНОВКИ Таким чином, лікування хворих із злоякісними неходжкінськими лімфомами потребує попереднього ретельного діагностичного дослідження із застосуванням сучасних методів гістохімічної та гістоморфологічної верифікації діагнозу, а найголовніше, пацієнт повинен отримати повний курс хіміопроменевого лікування за призначеними схемами та завершити його в окреслені планом лікування терміни. Це є головною умовою для тривалої ремісії та запобігання ранніх рецидивів хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горюх Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В. Стан реєстрації хворих та показники захворюваності і смертності від злоякісних новоутворень лімфатичної та кровотворної тканини в Україні у 2002 році// Онкологічний дайджест. – 2004, – випуск 2. С. 3-15.
2. Ship MA. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The New England Journal of Medicine 1993;329(14):987-93.

Павлик С.В., Климнюк Г.І., Балицька О.В., Шайда О.В., Кобись В.Л., Жукова В.М., Храновська Н.М.

ПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ВИСОКОДОЗОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ З ПІДТРИМКОЮ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТЕРНИХ СОЛІДНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІТЕЙ

Відділ дитячої онкології, Інститут онкології АМН України, м. Київ

ПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ВИСОКОДОЗОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ З ПІДТРИМКОЮ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТЕРНИХ СОЛІДНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІТЕЙ – Завдяки введенню в схеми режимів високодозової хіміотерапії з підтримкою стовбуровими клітинами периферичної крові, лікування солідних новоутворень у дітей досягло значних успіхів. Однією з головних проблем залишається високий відсоток інфекційних ускладнень такої терапії. Використання підтримки кровотворення аутологічними стовбуровими клітинами та комплексу профілактичних заходів, дало змогу проводити схеми з застосуванням високодозової хіміотерапії ефективно та уникнути життєвонебезпечних ускладнень у пацієнтів з рефрактерними солідними новоутвореннями.

ПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ОСЛОЖНЕНЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВИСОКОДОЗОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОДДЕРЖКОЙ СТОЛОВОУМИ КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНЫХ СОЛІДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ – Благодаря введению в схемы лечения режимов высокодозовой химиотерапии с поддержкой стволовыми клетками периферической крови, лечение солидных новообразований у детей достигло значительных успехов. Одной из главных проблем остается высокий процент инфекционных осложнений такой терапии. Использование поддержки кроветворения аутологическими стволовыми клетками и комп-

лекса профилактических мероприятий, позволило проводить схемы с использованием высокодозовой химиотерапии эффективно и избегать жизненно опасных осложнений у пациентов с рефрактерными солидными новообразованиями.

PROPHYLACTICS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AT APPLICATION OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH SUPPORT BY STEM CELLS OF PERIPHERAL BLOOD FOR TREATMENT OF REFRACTORY SOLID TUMORS IN CHILDREN – The treatment of pediatric solid tumors gained considerable progress because of introduction of stem cell support to high-dose chemotherapy schemes. One of the main problems remains high percentage of infectious complications during such treatment. The application of stem cell support for blood formation with the complex of prophylactic measures enabled to use high-dose chemotherapy effectively and to avoid lifethreaten complications in patients with refractory solid tumors.

Ключові слова: солідні новоутворення у дітей, високодозова хіміотерапія, інфекційні ускладнення.

Ключевые слова: солидные новообразования у детей, высокодозовая химиотерапия, инфекционные осложнения.

Key words: solid new formations at children, high-dose chemotherapy, infectious complications.

ВСТУП За останні десятиліття результати лікування злоякісних солідних новоутворень у дітей суттєво покращилися. Видування спостерігається у 75-85 % пацієнтів [1]. Такому прогресу сприяло введення у схеми лікування режимів високодозової та мегадозової хіміотерапії з трансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Однак смертність від інфекційних ускладнень на тлі значної мієлосупресії займає перше місце в структурі смертності від ускладнень лікування при застосуванні високо- та мегадозової терапії при лікуванні злоякісних новоутворень як у дітей, так і у дорослих [8, 9, 10]. Одним із методів зниження смертності, окрім застосування комплексу профілактичних заходів щодо виникнення інфекційних ускладнень, є використання підтримки кровотворення стовбуровими клітинами. Це дає змогу зменшити період нейтропенії, дотриматись передбачених протоколом інтервалів між блоками ПХТ [10].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У відділі дитячої онкології Інституту онкології АМН України застосовують інтенсивну поліхіміотерапію (ПХТ) з підтримкою аутологічними стовбуровими клітинами периферичної крові (СКПК) з 2002 року. До травня 2004 р. проведено 13 блоків ПХТ з підтримкою СКПК у 7 хворих. Дана методика використовувалась як друга лінія терапії при неефективності стандартних схем лікування.

У 4 хворих були рецидиви саркоми м'яких тканин, по 1-му хворому з остеогенною саркомою, саркомою Юінга, пухлиною Вільмса. Всі пацієнти – хлопці віком 9-19 років (медіана – 14 р.) (таблиця 1).

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за віком та діагнозом

№ п/п	Пацієнт	Вік	Діагноз
1	Б	19	Ангіосаркома м'яких тканин лівої гомілки, 3бст. Рецидив. Метастаз в легені.
2	Х	12	Злоякісна гемангіоендотеліома лівої гомілки 2ст. 2-й місцевий рецидив.
3	Ц	10	Ангіофібросаркома носоглотки, 3ст. Рецидив (метастаз в легені) пролонгація захворювання на тлі лікування.
4	П	14	Остеогенна саркома стегна, 2ст. Рецидив, прогресування.
5	М	10	Синовіальна саркома правого гомілкового суглоба, 4ст. Рецидив (метастаз в легені).
6	Г	9	Нефробластома справа, 2ст. Прогресування захворювання (метастаз в легені, кістковий мозок).
7	К	15	Саркома Юінга лівої малогомілкової кістки, 2 ст. Рецидив 1 (ураження правої ключиці), рецидив 2 (ураження лімфовузлів середостіння).

В якості мобілізуючих використовували блоки хіміотерапії з стимуляцією гранулоцитопоезу колонієстимулювальними факторами (КСФ) до рівня $CD34^+$ клітин в периферичній крові >15 в мкл. Хіміотерапевтичний режим ICE (іфосфамід 1800 мг/м^2 (1-5 дні), карбоплатин 500 мг/м^2 (5день), етопозид 100 мг/м^2 (1-5 дні)) був застосований у 3 хворих, HD Cy (циклофосфан 2000 мг/м^2 (1-3 дні)) у одного, Etop+Cy (циклофосфан 4000 мг/м^2 (1день), етопозид 200 мг/м^2 (2-4дні)) у 3 хворих. Гранулоцитарні КСФ (нейпоген, граноцит) використовувались у 6 пацієнтів у дозі 5-10 мкг/кг/день підшкірно, гранулоцитарно-макрофагальний КСФ (лейкомакс) – у 1 пацієнта у дозі $150 \text{ мкг/м}^2/\text{день}$ підшкірно.

Верхня порожниста вена була використана в якості венозного доступу у 6 пацієнтів (двохпросвітний підключичний катетер), нижня порожниста вена (стеговий катетер) – у 1.

Колекція стовбурових клітин проводилась шляхом апаратного лейкоцитозерезу на апараті "Fresenius AS-104" або "Haemanetics" за одну процедуру. За сеанс проводилась обробка 3-4 об'ємів циркулюючої крові. Після програвованого охолодження, заготовлені стовбурові клітини зберігались при

температурі – 80°C . В якості кріопротектора застосовувався ДМСО. Життєздатність лейкоцитів перевірялась після колекціонування та безпосередньо перед введенням за стандартною методикою з трепановим синім.

Використані наступні кондиціонуєчі режими: ICE – у 5 хворих, HD Cy – у 2, HD Carbo (350 мг/м^2 (1-4 дні)) – у 2, HD Etop (800 мг/м^2 (1-3 дні)) – у 1, Carbo+Etop – у 2, CCE (циклофосфан 360 мг/м^2 (1-5 дні), карбоплатин 500 мг/м^2 (5 день), етопозид 100 мг/м^2 (1-5дні)) – у 1 хворого (табл. 2).

Таблиця 2. Мобілізуючі та кондиціонуєчі режими, статус хворих на початок терапії 2-ї лінії

№ п/п	Пацієнт	Статус на початок терапії 2-ї лінії	Мобілізуючий режим	Кондиціонуєчий режим
1	Б	Часткова ремісія	ICE	ICE HD Cy HD Carbo
2	Х	Повна ремісія	HD Cy	HD Etop HD Cy HD Carbo
3	Ц	Повна ремісія	Cy+Etop	ICE
4	П	Прогресування	Cy+Etop	Carbo+ Etop
5	М	Повна ремісія	Cy+Etop	Carbo+ Etop
6	Г	Повна ремісія	ICE	CCE ICE CCE
7	К	Часткова ремісія	ICE	ICE

До початку лікування усім пацієнтам проводилось детальне серологічне обстеження для виявлення інфікованості чи захворюваності на гепатит "В", "С", інфікованості вірусом групи герпес, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Бар. Гепатит "В" серологічно підтверджено у 3 із 7 пацієнтів, гепатит "С" – у 2. У одного пацієнта виявлено і "В" і "С" гепатити. Всі діти були вакциновані проти гепатиту "В".

Реінфузія СКПК проводилась через 24-48 год після закінчення блоку ПХТ. Введення КСФ розпочинали через 3-6 год після реінфузії, підшкірно, 1 раз у день в дозі 5 мкг/кг/день , а завершувалось при рівні гранулоцитів вище $1 \times 10^6/\text{л}$ протягом 3 наступних днів.

Всі пацієнти отримували деконтамінацію кишечника (бісептол 4 мг/кг по триметоприму та ністатин $50-100 \text{ мг/кг}$) від початку блоку інтенсивної терапії до відновлення рівня нейтрофілів вище $1 \times 10^9/\text{л}$.

При розвитку агранулоцитозу (нейтрофіли нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$) вводився спецрежим, що включав ізоляцію пацієнта та матері, кварцування палат, суворий масковий режим, систематичну обробку шкіри, слизових, санацію мікротравм, стерилізацію продуктів харчування тощо. Одночасно призначався антибіотик широкого спектра дії, найчастіше групи цефалоспоринов 3 покоління (цефотоксим $50-150 \text{ мг/кг/д}$, цефтріаксон $50-150 \text{ мг/кг/д}$). При розвитку фебрильної нейтропенії додатково вводився другий антибіотик – аміноглікозид (амікацин $10-15 \text{ мг/кг/д}$). При виникненні гарячки на тлі нейтропенії обов'язково проводились бактеріологічні посіви крові, сечі, калу, змиви з зіву для виявлення можливого джерела інфекції та чутливості флори до антибіотиків. При неефективності терапії на тлі застосування 2 антибіотиків протягом 24-48 годин призначався антимікотичний засіб (флюконазол $6-12 \text{ мг/кг/д}$).

Для профілактики кровотеч на тлі тромбоцитопенії використовували етамзилат натрію, вікасол, охоронний режим.

Замісна терапія препаратами крові застосовувалась за суворими показами. Еритроцитарна маса переливалась при зниженні гемоглобіну менше 70 г/л обов'язково після опромінення дозою 12 Гр та тільки через лейкоцитарний фільтр. Трансфузія тромбоконцентрату проводилась при рівні тромбоцитів менше $5 \times 10^9/\text{л}$, чи вищому при наявності геморагічного синдрому. Інфузія свіжозамороженої плазми здійснюва-

лась при подовженні часу згортання крові. У зв'язку із високим відсотком інфікованості населення вірусами гепатитів "В" та "С" [11], об'єм стандартного обстеження донорів був розширений за рахунок додаткового визначення титру антитіл до ядерного антигена вірусу гепатиту "В" та "С".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх випадках, після проведення високодозової хіміотерапії спостерігалась лейкопенія IV ст., фебрильна – у 1 хворого, тромбоцитопенія IV ст. – у 6. Тривалість нейтропенії становила 2-12 днів, тромбоцитопенії 4 ст. – 0-7 днів. Оральний мукозит 4 ст. спостерігався у 1 хворого. Проведено переливання тромбоконцентрату в 1 випадку, свіжозамороженої плазми – в 15.

Вказана вище комбінація антибіотиків у більшості випадків була достатньою та ефективною протягом усього періоду нейтропенії. Лише у одного пацієнта у зв'язку з неефективністю була проведена заміна комбінації цефотоксиму та амікацину на тіenam.

Після впровадження додаткового обстеження донорів вдавалось знизити частоту інфікування наших пацієнтів гепатитами "В" та "С". Із 120 донорів у 2 виявлені антитіла до ядерного антигена гепатиту "С", у 6 – до гепатиту "В". Летальності, пов'язані з інфекційними ускладненнями, не спостерігалось.

З 7 хворих – живі 6; повна ремісія спостерігається у 5 пацієнтів; живе з рецидивом 1 (пацієнт № 7 див. таб. №1, 2); помер від прогресування пухлини 1 (пацієнт №4). Медіана спостереження становить 11 міс (3-19 міс).

ВИСНОВОК

Використані заходи профілактики інфекційних ускладнень при застосуванні інтенсивної ПХТ з підтримкою СКПК для лікування злоякісних солідних новоутворень у дітей є адекватними та повноцінними, дають змогу уникнути важких життєвонебезпечних ускладнень.

Мельник М.М., Колеснік О.О., Сівкович С.О., Галахін К.О., Денека Є.Р.

ІМУНОФЕНОТИПУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН У ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ онкологічних ХВОРИХ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Інститут онкології АМН України

ІМУНОФЕНОТИПУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН У ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ онкологічних ХВОРИХ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ – Імунофенотипування пухлин РМЗ дозволяє встановити гормонозалежні випадки і призначати гормонотерапію, хіміопрепарати I, II ряду. У випадках негативного рецепторного статусу РМЗ в поєднанні із гіперекспресією онкобелка c-erbB-2 (HER2/neu) дозволяє призначити Герцептин. Імуногістохімічний аналіз лімфом різноманітних первинних локалізацій дозволяє розподіляти на Т і В-клітинні варіанти, при цьому у випадках високої експресії мкАТ до антигену CD20, призначити Мабтеру. Моноклональне типування лейоміосарком шлунково-кишкового тракту дає змогу виявляти c-kit (CD117) рецептори у 86 % випадків, що свідчить про наявність GIST (gastrointestinal stromal tumor) як самостійної нозологічної форми, при якій є показаним Глівек.

ИМУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ онкологических БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ – Имунофенотипирование опухолей РМЗ позволяет установить гормонозависимые случаи и назначать гормонотерапию, химиопрепараты I, II ряда. В случаях негативного рецепторного статуса РМЗ в сочетании с гиперэкспрессией онкобелка c-erbB-2 (HER2/neu) позволяет назначить Герцептин. Иммуногистохимический анализ лимфом разнообразных первичных локализаций позволяет распределять на Т и В-клеточные варианты, при этом в случаях высокой экспрессии мкАТ к антигену CD20, назначить Мабтеру. Моноклональное типирование лейомиосарком желудочно-кишечного тракта дает возможность выявлять c-kit (CD117) рецепторы в 86 % случаев, что свидетельствует о наличии GIST (gastrointestinal stromal tumor) как самостоятельной нозологической формы, при которой показан Гливек.

IMMUNOPHENOTYPING OF MALIGNANCIES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CANCER PATIENTS AT CURRENT STAGE – Immunophenotyping

ЛІТЕРАТУРА

1. Pinkerton C.R. and Plowman P.N. Paediatric Oncology, second edition.
2. Berthold F., Kremens B., Simon T., Niethammer D., Klingebiel T., Hermann J., Dilloo D., and Hero B. Stem cell transplantation vs. Maintenance chemotherapy in neuroblastoma: a randomized trial of the GPOH group. Medical and Pediatric Oncology, Volume 41, Number 4 Oct 2003; O 118.
3. Kremens B., Gruhn B., Klingebiel T., Hasan C., Laws H.J., Koscielniak E., Hero B., Selle B., Niemeyer C., Finckenstein F.G., Schulz A., Wawer A., Zintl F., Graf N. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with neuroblastoma. Bone Marrow Transplant. 2002 Dec;30(12):893-8.
4. Sarosiek T., Zolnierok J., Langiewicz P., Lesniewski-Kmak K., Szczylk C., Rzepecki P., Jedrzejczak W. High-dose chemotherapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation in patients with poor-prognosis germ cell tumors – single center experience. Citation: Bone Marrow Transplantation, Volume 31, Supplement 1. Abstract: P685.
5. Aleinikova O.V., Strongin IuS., Pochetukhin K.V. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with high-risk malignant neoplasms. Vopr Onkol. 2002;48(3):327-30.
6. Ke X., Yang Y., Zhao X., Wang L. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the patients with hematologic malignancies and solid tumors. Chin Med J (Engl). 2001 Feb; 114(2): 196-9.
7. Garcia B., Clavero E. Follow-up of children with non-Hodgkin's lymphoma after transplantation: results from a single institution. Medical and Pediatric Oncology, Volume 41, Number 4 Oct 2003; PD 040
8. Leda M., Wachowiak J., Boruckiowski D., Pieczonka A. Antimicrobial prophylaxis and microbial flora in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-matched sibling – 11-year experience. Citation: Bone Marrow Transplantation, Volume 31, Supplement 1. Abstract: P782.
9. Begent J., Foot 2, Brock 3, and Veys P. UK audit of the toxicity of myeloablative busulfan/melphalan in neuroblastoma prior to starting the new ESIOP-HR-NBL-1 study. Medical and Pediatric Oncology, Volume 41, Number 4 Oct 2003; PD 042.
10. Kerry Atkinson. Clinical Bone marrow and blood stem cell transplantation. second edition.
11. El-Sayed M.H. Hepatitis B and C in children undergoing chemotherapy and bone marrow transplantation. Medical and Pediatric Oncology, Volume 41, Number 4 Oct 2003; KL 014.

of breast cancers allows detecting hormone dependent cases and prescribe hormone therapy, chemopreparations of I, II line. In cases of negative receptor status of breast cancer alongside with hypersecretion of oncoprotein c-erbB-2 (HER2/neu) it is possible to prescribe Herceptin. Immunohistochemical analysis of lymphomas of various sites permits dividing into T- and B-cell variants and in cases of high expression mAb to antigen CD20, to prescribe Mabtera. Monoclonal typing of leiomyosarcomas of gastro-intestinal tract allows detecting c-kit (CD117) receptors in 86% cases, that evidence on availability of GIST (gastro-intestinal stromal tumor) as independent nosologic form, in which Glivec is indicated.

Ключові слова: рак, молочна залоза, неходжкінські лімфоми, лейоміосаркома, GIST, імуногістохімічний метод, рецептори естрогена та прогестерона, онкобелок c-erbB-2 (HER2/neu), CD20, CD3, c-Kit (CD117).

Ключевые слова: рак, молочная железа, неходжжинские лимфомы, лейомиосаркомы, GIST, иммуногистохимический метод, рецепторы эстрогена и прогестерона, онкобелок c-erbB-2 (HER2/neu), CD20, CD3, c-Kit (CD117).

Key words: Cancer, breast, non-Hodgkin's lymphoma, leiomyosarcoma, GIST, immunohistochemical method, estrogen and progesterone receptors, oncoprotein c-erbB-2(HER2/neu), CD20, CD3, c-Kit (CD117).

ВСТУП На сьогодні онкологи і онкоморфологи усвідомлюють, що без врахування морфофункціональних і біологічних властивостей пухлинних клітин, при оцінці клінічного перебігу онкологічних захворювань, чутливості пухлин до хіміо-, гормонотерапевтичних та променевих факторів, які відображає імуногістохімія, неможливі адекватна діагностика і лікування.

В даний час практичне використання прогностичних імуногістохімічних онкомаркерів, а також їх пошук є одним із найбільш важливих і перспективних напрямків розвитку онкоморфології та клінічної онкології [1,2].

Найбільш поширеним злоякісним новоутворенням на сьогодні є рак молочної залози (РМЗ). Ця хвороба часто потребує гормонотерапії як одного із важливих методів лікування [3]. Наявність в пухлині рецепторів естрогену (ER) і прогестерону (PR) свідчить про чутливість РМЗ до гормонотерапії, і відносно сприятливий клінічний перебіг. Наявність гіперекспресії онкобілка c-erbB-2 (Her2/neu) в поєднанні з негативними показниками ER і PR рецепторів, свідчить про несприятливий клінічний перебіг РМЖ, стійкість ракових клітин до стандартних схем хіміо-, променевої терапії, що є імуногістохімічним показанням до застосування препарату Герцептин [1,4].

Одним із найважчих розділів онкології є адекватна діагностика та лікування неходжкинських лімфом (НХЛ). Важливим аспектом постає їх рання діагностика, оскільки пацієнти нерідко звертаються в спеціалізовані онкологічні заклади вже з прогресуванням хвороби, тобто в занедбаних стадіях. Для ранньої діагностики НХЛ вкрай важливим є застосування імуногістохімії. При низькодиференційованих пухлинах підтвердження їх лімфоїдного гістогенезу неможливе без проведення імунофенотипування з використанням мкАТ до антигену CD45, а також розподіл на Т- або В – клітинні варіанти НХЛ (відповідно мкАТ до антигенів CD3 та CD20), що має кардинальне значення для призначення протипухлинного лікування. У випадках виявлення В-клітинної НХЛ (CD20 позитивної) є показанням препарат Мабтера [5,6,7].

Особливий практичний інтерес представляє рідкісна група неепітеліальних пухлин шлунково-кишкового тракту, зокрема GIST (gastrointestinal stromal tumors), які характеризуються наявністю в пухлинних клітинах c-Kit (CD117) рецепторів, тобто високою тирозинкіназою активністю, що корелює з високим ступенем злоякісності. Лікування цих пухлин представляє значні труднощі, пов'язані з їх високою резистентністю до хіміо- і променевої терапії. Позитивні результати протипухлинного лікування хворих на GIST пухлин на сьогодні пов'язані із застосуванням препарату Глівек [8,9,10,11].

Все вище вказане є підґрунтям для проведення імуногістохімічних досліджень пухлин у хворих на РМЗ, НХЛ та лейоміосаркоми шлунково-кишкового тракту для верифікації нозологічної групи GIST- пухлин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Після попередньої морфологічної верифікації операційного матеріалу (гематоксилін-еозин) у 67 хворих жінок на РМЗ, у 78 пацієнтів на НХЛ та 94 хворих на лейоміосаркоми травного тракту, на парафінових блоках (виготовлялись зрізи товщиною 4-5 мкм, які наносили на спеціальні скельця з полі-L-лізином) проведено імуногістохімічне дослідження. Для проведення імуногістохімічних реакцій на пухлинах РМЗ застосовані Monoclonal Mouse Anti-Human ER-рецептор, Clon 1D5, Monoclonal Mouse Anti-Human PR-рецептор, Clon PqR636, а також Polyclonal Rabbit Anti-Human онкобілок c-erbB2 (HER2/neu) 1:250. Візуалізаційна система LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin). Хромоген DAB (діамінобензидин). Препарати забарвлювали гематоксиліном Мейєра.

Для напівкількісної оцінки імуногістохімічної реакції ER і PR рецепторів використано систему підрахунку Histo score(McCarthy):

H (Histochemical score- гісторахунок) = $\sum P(i) \times i$

де, i – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3,

$P(i)$ – відсоток клітин, із забарвленням різної інтенсивності.

Підрахунки проводились у трьох когортах по 100 пухлинних клітин на різних полях зору (об'єктив х 40). Результат: "Н" – рахунок трактувався наступним чином: від 0 до 10 негативний результат (-), від 10 до 100 – слабкопозитивний(±), від 100 до 300 – позитивний (+).

Для імуногістохімічного дослідження НХЛ (Т або В-клітинний варіант) і типування лейоміосарком (виявлення c-Kit рецепторів у GIST пухлин), використовували мкАТ до CD3 (Polyclonal Rabbit Anti-Human T-cell), мкАТ до CD20 (Anti-human B-cell, clone L26) та Polyclonal Rabbit Anti-Human CD117, c-kit) в розведенні 1:400, візуалізаційна система EnVision – двохетапного методу, в якому полімер кон'югований із вторинними антитілами і ферментом.

Для демаскування антигену використовували високо-температурну обробку в спеціальному розчині "DAKO" Target Retrieval Solution (95-99 °C) протягом 20-40 хвилин. Для візуалізації імуногістохімічної реакції використовувався хромоген DAB і АЕС (етилкарбазол). Зрізи пухлини забарвлювали гематоксиліном Мейєра, з подальшим включенням у спеціальне середовище Faramount Aqueous Mounting Medium.

В кожній пухлині оцінювали інтенсивність забарвлення антитілами на c-Kit та відсоток позитивних клітин (антиген розміщується в цитоплазмі, мембранах). Пухлину оцінювали як позитивну, якщо більше 20 % пухлинних клітин мали позитивну експресію (забарвлення (-), (±), (+) і вище), той самий принцип використовували для НХЛ, а також оцінку експресії онкобілку c-erbB-2 (HER2/neu) для РМЗ (антиген локалізується в мембранах пухлинних клітин, частково в цитоплазмі). Контролем для c-Kit експресії були нормальні меланоцити шкіри, а для лімфом – універсальний негативний контроль (Universal Negative Control-I, Mouse №015, фірми "Дако").

Мікроскопічний аналіз і фотозйомка проведені на діагностичному комплексі (мікроскоп Axiostar-plus, фотокамера Canon G5).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після проведення імуногістохімічного дослідження пухлин у 67 пацієнтів на РМЗ встановлено, що у 29 випадках рецептори були ER+ і PR+ позитивними (рис. 1, 2 – див. колор. вкл.), а в 8 випадках ER+ і PR-, в 6 випадках ER- і PR+, 24 випадках ER- і PR- рецептори були негативними. Тобто у гормонозалежних випадках РМЖ при ER+ і PR+ та варіанти ER+ і PR- рецепторів показано призначення анти-естрогенної гормонотерапії, а на підставі коливання показника експресії онкобілка c-erbB-2(HER2/neu) від слабкопозитивного до позитивного – доцільне призначення хіміотерапії препаратами I або II ряду.

В 11 випадках РМЗ встановлена гіперекспресія онкобілка c-erbB-2 (HER2/neu) (рис. 3, див. колор. вкл.), і якщо цей показник, який поєднувався з негативним рецепторним статусом ER- і PR- у 6 пацієнтів, то такий антигенний статус пухлини вказує на поганий прогностичний клінічний перебіг РМЗ, що є показанням призначення препаратів таксанового та препарату Герцептин.

Проведене моноклональне типування 78 випадків НХЛ, які в більшості випадків 61 (78 %) первинно вражали шлунок, пряму і товсту кишку, і 17 (22 %) випадків-лімфатичні вузли (пахові, шийні, мигдалики і т.д.), за допомогою CD20 і CD3; встановлено 65 випадків хвороби на В-клітинний варіант лімфоми (рис. 4, 5, див. колор. вкл.) і 13 пацієнтів з Т-клітинним варіантом (рис. 6, 7, див. колор. вкл.), про що свідчать дані інших дослідників [12,13]. При цьому доцільно використовувати більш показовий, хоч і менш стійкий хромоген АЕС (діамінобензидин – червоно-вишневий колір) та хромоген DAB (діамінобензидин – коричневий колір).

При цьому ми відмітили, що при В- клітинній формі, так і Т-клітинній формі експресія мкАТ до антигенів CD20, CD3 переважала мембранна локалізація, хоча забарвлювалась і цитоплазма. В 2 випадках спостерігались випадки CD20 коекспресії при Т-лімфомах, на що вказують зарубіжні автори [14]. Звичайно, використаний нами діагностичний комплекс мкАТ при імунофенотипуванні лімфом є вкрай обмеженим, але він допоміг практично "замкнути" послідовний морфологічний діагностичний алгоритм та провести терапію 5 хворим на НХЛ при В-клітинному варіанті препаратом Мабтера.

Після проведення імунофенотипування 94 лейоміосарком шлунку, прямої і товстої кишки виявлено c-Kit (CD117) тирозинкіназу активність у 81 випадку (86 %), тобто GIST-нозологічну форму (рис. 8, 9, див. колор. вкл.), і тільки в 13 випадках (14 %) виявились так звані "чисті" c-Kit негативні лейоміосаркоми (рис. 10, див. колор. вкл.).

Пухлинні клітини GIST за своїми фенотипічними властивостями (позитивна експресія на c-Kit) близькі до інтерстиціальних клітин Кайла шлунково-кишкового тракту. Унікальною особливістю цих пухлин є наявність активуючих мутацій 11 екзона генів c-Kit, які асоційовані із злоякісним фенотипом пухлин. Необхідність типування білка c-Kit (CD117 за стандартизованою класифікаційною термінологією) зумовлена тим, що він є трансмембранним тирозинкіназним рецептором III типу (молекулярна вага 145-160kd) для колонієстимулювального фактора росту (SCF), який детермінований геном c-Kit. Він виявляє високий ступінь гомології із рецепторами тромбоцитарного фактора росту (PDGF) і колонієстимулювального фактора росту (CSF-1 або c-fms) [9,10]. Визначення c-Kit є необхідним, оскільки він відіграє важливу роль в пухлинній прогресії, а селективне їх блокування препаратами типу Глівек дає змогу знизити проліферацію, апоптоз злоякісних клітин, підвищити чутливість до традиційних хіміопрепаратів.

ВИСНОВКИ На сучасному етапі розвитку клінічної онкології без застосування імуногістохімічних досліджень пухлин неможливо діагностувати та проводити протипухлинне лікування хворих РМЗ, НХЛ та GIST пухлин препаратами нового покоління, створених на основі моноклональних антитіл – Герцептин, Мабтера, Глівек.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях /Матер. III съезда онкологов СНГ. – Минск, 2004. – С. 113-116.

2. Степанова Е.В., Загрекова Е.И., Ерилова В.Д. и др. Молекулярно-биологические маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы I-IIa стадии // Архив патологии. – 2003. – Т.65, №3. – С. 14-18.

3. Эллингс В.Н., Аникиеева Н.В., Гончарова О.А. и др. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона в раке молочной железы // Вопр. онкологии. – 2004. – Т.50, №2. – С. 234-236.

4. Лукашина М.И., Глухова Е.И., Жукова Л.Г. и др. Экспрессия HER-2 / NEU, Ki-67 и плоидность при раке молочной железы // Архив патологии. – 2003. – Т.65, №5. – С. 25-29.

5. Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Скляренко Л.М., Надгорная В.А. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний. – Киев: Морион, 1998. – 335 с.

6. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология / Под ред. М.А.Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 336-375.

7. Бондарь Г.В., Комендант В.В. Первичные изолированные неходжкинские лимфомы желудочно-кишечного тракта // Новости медицины и фармации. – 2002. – №5-6. – С. 36.

8. Dileo P., Desai J., Demetri G.D. Identification and clinical management of patients with gastrointestinal stromal tumors in the era of imatinib mesylate: incorporating the newest information into practice // Monographs in Gastrointestinal Stromal Tumors. – 2004. – Vol.1, №1 – 2. – P. 21-25.

9. Miettinen M., Majidi M., Lasota J. Pathology and diagnostic criteria gastrointestinal stromal tumors. The problem with KIT: clinical implications and practical difficulties with CD117 immunostaining // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2003. – Vol.11, №1. – P. 56-61.

10. Hirota S., Isozaki K., Nishida T. et al. Effects of loss-of-function and gain-of-function mutations of c-kit on the gastrointestinal tract // J. Gastroenterol. – 2000. – Vol.35, №12. – P. 75-79.

11. Heinrich M.C., Griffith D.J., Druker B.J. et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P. 925-932.

12. Shepherd N.A., Hall P.A., Coates P.J., Levison D.A. Primary malignant lymphoma of the colon and rectum: a histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations // Histopathology. – 1988. – Vol. 12. – P. 235-252.

13. Murray A., Cuevas E.C., Jones D.B., Wright D.H. A study of the immunohistochemistry and T-cell clonality of enteropathy associated T-cell lymphoma // Am. J. Pathol. – 1995. – Vol. 146. – P. 909-913.

14. Linder J., Ye Y., Armitage J.O., Weisenburger D.D. Monoclonal antibodies marking B-cell non Hodgkin's lymphoma in paraffin emedded tissue // Mod. Pathol. – 1988. – Vol.1. – P. 29.

Галахін К.О., Воробйова Л.І., Микита М.В., Мельник М.М.

КАРЦИНОСАРКОМА МАТКИ: ПРОБЛЕМА ПРОГНОЗУ ХВОРОБИ ТА ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

Інститут онкології АМН України

КАРЦИНОСАРКОМА МАТКИ: ПРОБЛЕМА ПРОГНОЗУ ХВОРОБИ ТА ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ – Досліджена вибірка з 29 хворих зі карциносаркомою тіла матки (КСТМ), які лікувались в інституті (1978-1999). КСТМ виникають переважно у другій половині життя: 46-55 років (6 випадків, 20,7 %), 56-81 роки (23 випадки, 79,3 %). Хірургічним стандартом лікування при локалізації КСТМ в межах матки є пангістеректомія з білатеральною аднектомією, а при поширенні пухлинного процесу за межі матки, радикалізм оперативних втручань поширюється оментектомією та лімфаденектомією. Післяопераційна хіміотерапія та/або опромінення органів і тканин малого таза не призводять до суттєвої пролонгації виживаності: 28 хворих (96,6 %) не прожили 10 років, а серед них – 23 (79,3 %) хворих не прожили до 5 років.

Більшість КСТМ – 22 випадки (75,9 %) знаходяться в стані гіперваскуляризації за рахунок більш щільної гемо-, лімфоваскуляризації карциноматозного компонента на 30-40 % при порівнянні з помірно-, або гіповаскуляризованим саркоматозним компонентом. Метастази КСТМ складаються з ракових клітин. Проведені дослідження вказують на доцільність пошуку нових комбінацій хіміопрепаратів, а також антиангіогенних препаратів з метою гальмування розвитку власних судин в КСТМ, що в свою чергу буде сприяти зменшенню ризику метастазування.

КАРЦИНОСАРКОМА МАТКИ: ПРОБЛЕМА ПРОГНОЗА БОЛЕЗНИ І ТАКТИКИ ЛЕЧЕННЯ – Исследование выборка из 29 больных с карциносаркомой тела матки (КСТМ), которые лечились в институте (1978-1999). КСТМ возникают преимущественно во второй половине жизни: 46-55 лет (6 случаев, 20,7 %), 56-81 годы (23 случая, 79,3 %). Хирургическим стандартом лечения при локализации КСТМ в пределах матки является пангистеректомия с билатеральной аднектомией, а при распространении опухолевого процесса за пределы матки, радикализм оперативных вмешательств распространяется оментэктомией и лимфаденэктомией. Послеоперационная

химиотерапия и/или облучение органов и тканей малого таза не приводят к существенной пролонгации выживаемости: 28 больных (96,6 %) не прожили 10 лет, а среди них – 23 (79,3 %) больных не дожили до 5 лет.

Большинство КСТМ – 22 случая (75,9 %) находятся в состоянии гиповаскуляризации за счет более плотной гемо-, лимфоваскуляризации карциноматозного компонента на 30-40 % при сравнении с умеренно-, или гиповаскуляризованным саркоматозным компонентом. Метастазы КСТМ состоят из раковых клеток. Проведенные исследования указывают на целесообразность поиска новых комбинаций химиопрепаратов, а также антиангиогенных препаратов с целью торможения развития собственных сосудов в КСТМ, что в свою очередь будет способствовать уменьшению риска метастазирования.

UTERINE CARCINOMA: PROBLEM FOR PREDICTION OF DISEASE OUTCOME AND TACTICS OF THE TREATMENT – Retrospective study of 29 patients with carcinosarcomas of uterine body (CSUB) treated at the Institute of Oncology (1978-199) was performed. CSUB usually occur during second half of life in patients aged between 46 and 55 (6 cases, 20,7 %), 56 and 81 – (23 cases, 79,3 %) that is predominance in elderly and old patients. Surgical standard of the treatment in CSUB sited in uterine is panhysterectomy with bilateral adnexectomy; in dissemination of the process over the limits of uterine radicalism of surgical interventions includes omentectomy and lymphadenectomy. Postoperative chemotherapy and/or radiation of organs and tissues of small pelvis don't result in prolongation of survival – 28 patients (96,6 %) haven't survived for 10 years, of them 23 (79,3 %) haven't survived 5 years.

It is detected that the majority of CSTM – 22 cases (75,9 %) are at a state of hypervascularization at the expense of dense hemo-, lymphovascularization of carcinomatous component by 30-40 % in comparison to sarcomatous component being in a state of median or hypervascularization. CSUB metastases consist of

cancer cells. The performed studies evidence on expedience for search of antiangiogenic preparations for inhibition of development of own vessels in SCUB that in turn will promote decrease of risk of metastatic spread.

Ключові слова: матка, карциносаркома, прогноз, лікування.

Ключевые слова: матка, карциносаркома, прогноз, лечение.

Key words: uterine, carcinosarcoma, prognosis, treatment.

ВСТУП Карциносаркома тіла матки (КСТМ) – злоякісна змішана гомологічна міюлерівська пухлина з високим агресивним рецидивним і метастатичним потенціалом хвороби. КСТМ є біфазною пухлиною, що складається з суміші карциноматозного та саркоматозного компонентів. Проблема прогнозування та лікування КСТМ залишається “білою плямою” в онкології у зв’язку з раритетністю хвороби, яка фрагментарно висвітлюється в літературі на невеликих групах хворих з аналізом епідеміології, методів лікування, які на сьогодні, є малоефективними [1,2,3,4,5]. Хірургічне лікування (ХЛ) залишається стандартом для хворих зі КСТМ, і якщо пухлина обмежена тілом матки, то виконується гістеректомія з білатеральною аднексектомією, а при поширенні пухлинного процесу за межі матки, ХЛ доповнюється оментектомією та лімфаденектомією [6]. Спроби щодо вірогідного зменшення частоти рецидивів і метастазів завдяки використанню променевої терапії (ПТ), хіміотерапії (ХТ) суттєво не впливають на пролонгацію виживаності хворих зі КСТМ [7].

Виходячи з класичної теорії ангіо-, та неангіогенезу Фолкмана, яка базується на зазначенні суттєвої ролі судин пухлини в прогресії злоякісного росту, нами проведено інтегральне (клініко-морфологічне) дослідження хворих зі КСТМ з визначенням впливу “судинного компоненту” на перебіг хвороби.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Сформована та досліджена виборка з 29 хворих зі КСТМ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інституті (1978-1999 рр.). У клінічному аспекті проаналізовано вік пацієнток, строки виживаності, летальності, метастазування, методи лікування. Здійснено ретроспективний перегляд архівних гістопрепаратів з вивченням стану васкуляризації КСТМ в трьох гістологічних зрізах пухлини* з використанням формули:

$$СВП = \frac{n_1 + n_2 + n_3}{3};$$

де: СВП – ступінь васкуляризації пухлини; $n_{1,2,3}$ – максимальна кількість мікросудин в 1 полі зору мікроскопа (стандарт. 36 x 200) в гістологічних зрізах верхнього, середнього, нижнього рівнів пухлини. Окрім гістологічної методики забарвлення зрізів гематоксилін-еозином, додатково виготовлені зрізи з постановкою імуногістохімічної реакції з моноклональними антитілами на CD117 (c-Kit), яка дозволяє встановлювати стромальну природу злоякісних пухлин, зокрема матки [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Гістологічна верифікація КСТМ на операційному матеріалі в переважній більшості випадків не представляє особливих труднощів, однак досліджена вибірка спочатку складала 34 випадки, а критерієм виключення з неї 5 хворих послужила негативна імуногістохімічна реакція на рецептори c-Kit. В інших 29 випадках в саркоматозних клітинах зареєстрована позитивна реакція на експресію або гіперекспресію c-Kit, що дозволило остаточно верифікувати саркоматозний компонент в КСТМ.

Аналіз стандартних карт 29 хворих зі КСТМ показав, що за віковим діапазоном хвороба виникає наступним чином: 46-55 років (6 випадків, 20,7 %), 58-81 (23 випадки, 79,3 %), тобто пухлини виникають переважно в другій половині життя і домінують у жінок похилого та старечого віку. Нами не знайдено вірогідної кореляції між виникненням КСТМ та попередньою патологією матки (міоми, фіброміоми, кількість абортів, безпліддя). Переважна більшість хворих – 14 (48,3 %)

отримала комбіноване лікування (ХЛ+ПТ+ХТ), 6 (20,7 %) хворих (ХЛ+ХТ), 5 (17,2 %) хворих (ХЛ+ПТ), а 4 (13,8 %) хворих тільки ХЛ. Останній метод був застосований у всіх 29 хворих в обсязі пангістеректомії, включаючи оментектомію і/або лімфаденектомію (залежно від поширення пухлинного процесу). ПТ проводилась в загальній дозі 40-80 Гр., для ХТ використовувались найчастіше адриамацин, циклофосфан, платидіам, метотрексат, доксорубіцин, карбоплатин, 5-фторурацил.

При застосуванні тільки ХЛ (4 хворих) або ХЛ+ХТ (6 хворих) не дожили до 5 років всі 10 пацієнтів, при застосуванні ХЛ+ПТ (5 хворих) 5 років прожила тільки 1 пацієнтка. При використанні комплексного підходу у 14 хворих (ХЛ+ПТ+ХТ) прожили 5 років тільки 4 пацієнтки, а до 10 років дожила тільки одна хвора. Таким чином, серед застосованих методів лікування у 29 хворих на КСТМ жоден з них не є ефективним – 28 (96,6%) хворих не досягли 10 – річного терміну виживаності, а серед них – 23 (79,3%) хворих не прожили 5 років.

Виходячи з незадовільних результатів лікування було зроблено аналіз частоти метастазування КСТМ і встановлено, що переважна більшість виникнення метастазів (86,2 %) припадає на 5-річний термін спостережень, що безумовно свідчить про вирішальне значення судинного фактору в прогресії хвороби. Нами встановлено наступні особливості васкуляризації КСТМ.

Переважна більшість КСТМ – 22 випадки (75,9 %) є гіперваскуляризованими: СВП складає 25-30 мікросудин на 1 поле зору мікроскопа, в інших 7 випадках пухлини знаходились в стані помірної або гіповаскуляризації (СВП складає 5-20 мікросудин на 1 поле мікроскопа). Деталізація мікроскопічної оцінки стану васкуляризації КСТМ показала вірогідну перевагу СВП в карциноматозному компоненті на 35-40 % при порівнянні з саркоматозним. За результатами 6 аутопсій, зроблених в інституті, у всіх 6 випадках метастатичні осередки складаються з ракових пухлин. Цей морфологічний факт принципово корелює з імуногістохімічними дослідженнями КСТМ [9], де встановлено, що експресія протеїну VEGF (vascular endothelium growth factor) ендотеліальними клітинами судин в саркоматозному компоненті приблизно в 2 рази нижче ніж в карциноматозному, що вказує на більш високу (щільну) васкуляризацію в останньому компоненті КСТМ.

Виходячи з вищевикладеного, постає логічним щодо критичного перегляду традиційних хіміопрепаратів з пошуком більш спрямованих на раковий – первинний та вторинний (метастатичний) компонент. Справа в тому, що КСТМ, не зважаючи на подвійний гістогенез, мають спільні ознаки генетичних порушень (інактивація Х-хромосоми, генні мутації p53 і k-ras), а за хронодинамікою їх розвитку, спочатку виникають хромосомно-генетичні альтерації в епітеліальних клітинах ендометрія, а для мезенхімальних клітин характерна більш пізня неопластична дивергенція [10,11,12]. Слід також вважати особливо перспективними розробки, спрямовані на пошук антиангіогенних препаратів для пригнічення гемато-, лімфогенного метастазування [13,14].

ВИСНОВКИ 1. Гістологічний діагноз КСТМ доцільно контролювати імуногістохімічним дослідженням стромального їх компоненту, що в разі позитивної реакції моноклональних антитіл на CD117 (c-Kit) дозволяє остаточно верифікувати пухлину.

2. КСТМ є переважно гіперваскуляризованими пухлинами (за рахунок більш високої щільності мікросудин в карциноматозному компоненті, ніж в саркоматозному), що призводить до першочергового метастазування ракових клітин.

3. Недостатня ефективність післяопераційної хіміо-, та/або променевої терапії вказує на доцільність розробок антиангіогенних препаратів, які сприяють пригніченню метастазування КСТМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вакулюк А.П., Комиссаренко Н.И. Анализ заболеваемости и лечения сарком тела матки // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск – 2004. – Ч.2. – С. 188.

* В патологоанатомічному відділі інституту для морфологічної верифікації пухлини завжди готуються гістологічні зрізи на трьох рівнях парафінового блоку (верхній, середній, нижній).

2. Лазарев Н.И., Кузнецов В.В., Нечушкин В.М. Современные подходы к лечению сарком матки // Матер. III съезда онкологов и радиологов в СНГ. – Минск – 2004. – Ч.2. – С. 205.
3. Яринич В.І., Божок М.І., Яринич К.В., Макарук І.М. Аналіз прогностичних факторів та результати лікування хворих на саркому матки // Матер. X з'їзду онкологів України. – Крим – 2001. – С. 242-243.
4. Brooks S., Zhan M., Cote T., Baguet C. Surveillance, epidemiology and results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999 // Gynecol. Oncol. – 2004. – V.93, №1. – P. 204-208.
5. Sherman M.E., Devesa S.S. Analysis of racial differences in incidence, survival and mortality for malignant tumors of the uterine // Cancer. – 2003. – V.98, №1. – P. 176-186.
6. Morice P., Rodrigues A., Pauterier P. Surgery for uterine sarcoma: review of the literature and recommendations for the standard surgical procedure // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2003. – V. 31, №2. – P.147-150.
7. Bodner-Adler B. Prognostic parameters in carcinosarcomas of the uterus: a clinico – pathologic study // Anticancer Res. – 2001. – 4B. – P. 3069-3074.
8. Wand L. The protooncogene c-kit is expressed in sarcomas of the uterus // Gynecol. Oncol. – 2003. – V.90, №2. – P. 402-406.

9. Emoto M., Iwasaki N., Ishiguro M et al. Angiogenesis in carcinosarcomas of the uterus: differences in the microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor between the epithelial and mesenchymal elements // Hum. Pathol. – 1999. – V.30, № 10. – P. 1232-1241.
10. Fujii H., Yoshida M., Gong Z. et al. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity // Cancer Res. – 2000. – V.60, №1. – P. 114-120.
11. Jin Z., Ogata S., Tamura G. et al. Carcinosarcomas (malignant mullerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2003. – V.22, №4. – P.368 – 373.
12. Watanabe M., Shimizu K., Kato M. et al. Carcinosarcoma of the uterus: immunohistochemical and genetic analysis of clonality of one case // Gynecol. Oncol. – 2001. – V.82, №3. – P. 563-567.
13. Лісник І.О., Алістратов О.В., Вінницька А.Б., Неспрядько С.В. Зв'язок рівня фактору росту ендотеліальних клітин з поширеністю пухлинного процесу у хворих на рак тіла та шийки матки // Онкологія. – 2002. – Т.4, №3. – С. 188-190.
14. Новак О.Є., Лісник І.О., Чехун В.Ф. Ангіогенез у розвитку злоякісних пухлин: теоретичні та практичні аспекти // Онкологія. – 2002. – Т.4, №4. – С. 244-251.

Ткачук Т.Є.

НЕОАД'ЮВАНТНА ПОЛІХІМІОТЕРАПІЯ (НПХТ) ЯК КОМПОНЕНТ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИХ КАРЦИНОМАХ ВУЛЬВИ

Волинський обласний онкологічний диспансер, м. Луцьк

НЕОАД'ЮВАНТНА ПОЛІХІМІОТЕРАПІЯ (НПХТ) ЯК КОМПОНЕНТ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИХ КАРЦИНОМАХ ВУЛЬВИ – Неоад'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ) як компонент комплексного лікування при місцеворозповсюджених карциномах вульви. Представлені дані із обстеження та лікування 43 хворих місцеворозповсюдженим раком вульви віком від 51 до 82 років, які спостерігалися у Волинському ООД за період 1998-2003 р. Пацієнтки з первинно-неоперабельними карциномами перебували у T2N1M0 – 11 (25,6 %), у T2N2M0 – 9 (20,9 %), у T3N1M0 – 15 (34,9 %), у T3N2M0 – 8 (18,6 %) стадіях процесу. Хворі отримали 94 курси НПХТ, в тому числі лише один курс – 19 (44,2 %), два – 24 (55,8 %), три – 9 (20,9 %). У схему НПХТ були включені наступні препарати в сумарних дозах: циклофосфан – 2400 мг. (лімфотропно), метотрексат – 150-200 мг (лімфотропно), 5-фторурацил – 1,5 г (в/в), блеоцин – 30 мг (інтратуморально). Ефективність лікування оцінювали за клінічними ознаками через 21-24 доби. НПХТ дозволила досягти повної, або часткової регресії пухлини у – 19 (44,2 %) хворих після одного курсу хіміотерапії, у 24 (55,8 %) після двох, у 9 (20,9 %) після трьох курсів НПХТ, що створило умови виконання адекватної хірургічної операції.

НЕОАД'ЮВАНТНА ПОЛІХІМІОТЕРАПІЯ (НПХТ) КАК КОМПОНЕНТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ КАРЦИНОМАХ ВУЛЬВЫ – Неоад'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ) как компонент комплексного лечения при местнораспространенных карциномах вульвы. Представлены данные по обследованию и лечению 43 больных местнораспространенным раком вульвы в возрасте от 51 до 82 лет, которые наблюдались в Волинском ООД за период 1998-2003 г. Пациентки с первично-неоперабельными карциномами находились в T2N1M0 – 11 (25,6 %), в T2N2M0 – 9 (20,9 %), в T3N1M0 – 15 (34,9 %), в T3N2M0 – 8 (18,6 %) стадиях процесса. Больные получили 94 курса НПХТ, в том числе только один курс – 19 (44,2 %), два – 24 (55,8 %), три – 9 (20,9 %). В схему НПХТ были включены следующие препараты в суммарных дозах: циклофосфан – 2400 мг (лимфотропно), метотрексат – 150-200 мг (лимфотропно), 5-фторурацил – 1,5 г (в/в), блеоцин – 30 мг (интратуморально). Эффективность лечения оценивали по клиническим признакам через 21-24 суток. НПХТ позволила достичь полной или частичной регрессии опухоли у – 19 (44,2 %) больных после одного курса химиотерапии у 24 (55,8 %) после двух, у 9 (20,9 %) после трёх курсов НПХТ, что создало условия для выполнения адекватной хирургической операции.

NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY (NPCT) AS A COMPONENT OF COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY DISSEMINATED VULVA CARCINOMAS – Neoadjuvant polychemotherapy (NPCT) as a component of complex treatment of locally disseminated vulva carcinomas. Presented are the data of examination and treatment of 43 patients aged from 51 to 82 with locally disseminated vulva cancer, who were observed at Volyn Regional Oncologic Dispensary over the period of 1998-2003. Patients with primary inoperable carcinomas were at T2N1M0 – 11 (25,6 %), at T2N2M0 – 9 (20,9 %), at T3N1M0 – 15 (34,9 %), at T3N2M0 – 8 (18,6 %) stages of the process. The patients received 94 courses of NPCT, including only one course – 19 (44,2 %), two courses – 24 (55,8 %), three courses – 9 (20,9 %). The following preparations were included into NPCT scheme in cumulative doses: cyclophosphan – 2400 mg (lymphotroically), methotrexate – 150-200 mg (lymphotroically), 5-fluorouracil – 1,5 g (intravenously), bleocine – 30 mg (intratumorally). Treatment efficiency was evaluated

by clinical signs in 21-24 days. NPCT allowed reaching either complete or partial involution of tumour of 19 (44,2 %) patients after one course of chemotherapy, 24 (55,8 %) patients after two courses, and 9 (20,9 %) patients after three courses of NPCT, which created the conditions for performing of an adequate surgical operation.

Ключові слова: місцеворозповсюджений рак, вульва, резектабельність, неоад'ювантна поліхіміотерапія, ефективність.

Ключевые слова: местнораспространённый рак, вульва, резектабельность, неоад'ювантная полихимиотерапия, эффективность.

Key words: locally disseminated cancer, vulva, resectability, neoadjuvant polychemotherapy, efficiency.

ВСТУП Злоякісні новоутворення жіночих зовнішніх статевих органів складають 4-8 % всіх злоякісних пухлин жіночих статевих органів, але переважна більшість хворих (до 70-75 %) розпочинає лікування при наявності місцеворозповсюдженого бластоматозного процесу [2, 3]. До місцеворозповсюджених злоякісних новоутворень вульви належать пухлини, які згідно з класифікацією TNM – за розмірами належать до T3-T4, а за наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів – до N1-N2. Враховуючи, що 2/3 жінок з карциномами вульви приступають до лікування у III-IV стадіях захворювання, адекватні хірургічні операції на першому етапі лікування переважній більшості хворих виконати неможливо. З метою девіталізації найбільш інвазивних пухлинних клітин, зменшення маси пухлини та досягнення часткової регресії злоякісного новоутворення проводиться неоад'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ), яка здійснює максимально ранній системний протипухлинний ефект (ерадикація мікрометастазів), поєднує дію на мікрометастази зі зменшенням маси пухлини, дозволяє визначити індивідуальну чутливість до цитостатиків з метою оптимізації передопераційного лікування [4, 5]. НПХТ може застосовуватися, як передопераційна, коли вона проводиться у операбельних хворих з метою органозберігального лікування та індукційна, коли хворі неоперабельні і мета НПХТ полягає у зменшенні розмірів злоякісної пухлини та створення технічних умов для виконання адекватної хірургічної операції.

При місцевопоширених злоякісних пухлинах жіночих зовнішніх статевих органів НПХТ призначають ендолімфатично та лімфотропно, що сприяє поступленню хіміопрепаратів безпосередньо у пухлинне вогнище та регіонарні лімфатичні вузли і дає можливість зменшити масу пухлини та провести ерадикацію мікрометастазів, що підвищує ефектив-

ність наступних методів лікування [1]. Метою роботи було проаналізувати ефективність проведення НПХТ при місцеворозповсюджених карциномах вульви для досягнення резектабельності злоякісної пухлини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено та проліковано 43 хворих віком від 51 до 82 років з місцеворозповсюдженим раком вульви, які спостерігались у Волинському обласному онкологічному диспансері за період 1998-2003 рр. Всім хворим проведено комплексне клінічне обстеження, яке включало клініко-лабораторні методи обстеження, цитологічне, гістологічне, УЗ-дослідження.

Проведене лікування складалося з трьох етапів: 1 – індукційна поліхіміотерапія з послідуною клінічною та морфологічною оцінкою її ефективності; 2 – хірургічна операція як основний етап лікування; 3 – ад'ювантна поліхіміотерапія як заключний етап лікування.

Статистичний аналіз проводили, використовуючи t-критерій Стюдента. Вирогідними вважалися дані $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Обстежені хворі за віком розподілились таким чином: 51-60 р. – 8 (18,6 %); 61-70 р. – 24 (55,8 %); 71-82 р. – 11 (25,6 %). Отже, переважна більшість хворих (81,2 %) були старші 60 років. Стадії злоякісних новоутворень вульви визначали за класифікацією TNM (1997) (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих з місцеворозповсюдженим раком вульви, які отримали НПХТ за класифікацією TNM та стадіями злоякісного процесу

Стадія	TNM	Кількість хворих	
		абс.	%
III	T2N1M0	11	25,6
IVA	T2N2M0	9	20,9
III	T3N1M0	15	34,9
IVA	T3N2M0	8	18,6
Всього		43	100

При обстеженні виявлено наступну соматичну патологію: гіпертонічна хвороба – 17 (39,5 %), ожиріння – 15 (34,9 %), посттромбофлебійний синдром – 13 (30,2 %), вузлуватий зоб – 5 (16,7 %), деформуючий поліартрит – 3 (6,9 %). При морфологічному дослідженні біопсійного матеріалу в усіх випадках виявлено плоскоклітинний рак, в тому числі у 27 (62,8 %) – з ороговінням, у 7 (16,3 %) – зі слабковираженим ороговінням, у 9 (20,9 %) хворих – без ороговіння. Пацієнтки отримали 94 курси НПХТ, в тому числі один курс – 19 (44,2 %), два – 24 (55,8 %), три – 9 (20,9 %) (табл. 2).

Таблиця 2. Ефективність лікування місцеворозповсюдженого раку вульви залежно від кількості курсів НПХТ

Кількість хворих	Ефективність лікування			
	ПР	ЧР	СП	ПП
43 (1 курс)	8 (18,6 %)	11 (25,6 %)	17 (39,5 %)	7 (16,3 %)
24 (2 курси)	5 (20,8 %)	10 (41,7 %)	9 (37,5 %)	–
9 (3 курси)	–	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	–

НПХТ проводили за схемою: циклофосфан – 0,6-1,2 г/кв.м., метотрексат – 60-80 мг/кв.м., 5-фторурацил – 1 г/кв.м. Циклофосфан та метотрексат вводили лімфотропно, сумарні дози становили відповідно 2400-2800 мг та 150-200 мг, 5-фторурацил вводили в/в, сумарна доза на курс становила – 1,5-2,0 г. При лімфотропній хіміотерапії всі препарати вводяться на внутрішній поверхні верхньої третини гомілки під шкірою з інтервалом 24 години. Перед введенням препарату на нижню третину стегна накладається манжетка і створюється тиск 40 мм.рт.ст., який утримується 1,5-2,0 години. Для лімфотропної НПХТ застосовуються препарати, які дозволені для внутрішньотканинного введення. Отже, метотрексат та циклофосфан можливо вводили лімфотропно, а 5-фторурацил пацієнтки отримували парентерально. Ефективність лікування оцінювали за клінічними ознаками через 21-24 дні після закінчення курсу лікування згідно з класифікацією BOO3

за такими показниками: повна регресія пухлини (ПР), часткова регресія пухлини (ЧР) – регресія більше ніж 50 % маси пухлини, стабілізація процесу (СП) – відсутність змін розмірів пухлини, або регресія менше 50 %, прогресування злоякісного процесу (ПП) (табл. 3).

Таблиця 3. Ефективність лікування місцевопоширеного раку вульви після першого курсу НПХТ

TNM	Ефективність лікування			
	ПР	ЧР	СП	ПП
T2N1M0 (n=11)	6	5	–	–
T2N2M0 (n=9)	2	3	4	–
T3N1M0 (n=15)	–	3	8	4
T3N2M0 (n=8)	–	–	5	3
Всього (n=43)	8 (18,6 %)	11 (25,6 %)	17 (39,5 %)	7 (16,3 %)

Клінічними ознаками регресії пухлини були зменшення розмірів новоутворення та метастазів у лімфатичних вузлах, відсутність набряку та інфільтрації шкірно-слизових покривів вульви по периферії новоутвору. Ознаками прогресування злоякісного процесу були: збільшення розмірів пухлини, поява нових та збільшення розмірів вже існуючих метастазів у регіонарних лімфовузлах. Отже, після першого курсу НПХТ хворих з первинно-неоперабельними злоякісними новоутвореннями вульви резектабельність пухлини була досягнута у 19 (44,2 %) випадках, в тому числі у 8 (18,6 %) пацієнток досягнута повна регресія пухлини, а в 11 (25,6 %) – часткова регресія, тобто пухлина зменшилась більше, ніж на 50 %. Проведена НПХТ дозволила виконати цим хворим адекватне оперативне лікування в об'ємі розширеної вульвектомії. При морфологічному дослідженні видаленого операційного матеріалу за резектованим краєм на відстані 1-1,5 см злоякісних клітин не виявлено. При наявності стабілізації процесу у другий та третій курси включали хворим в схему НПХТ – блеоцин, який вводили інтратуморально, що забезпечувало збільшення концентрації цитостатика у пухлинному вогнищі, не підвищуючи загальної токсичної дії на організм. Разова доза блеоцину складала 15 мг, сумарна 30 мг. Після інтратуморального введення хіміопрепарату зменшувалися розміри пухлини та паратуморальна інфільтрація, в місцях введення виникали ділянки некрозу, пізніше поступово дно виразкових дефектів очищувалося і заповнювалося грануляційною тканиною. У таблиці 4 наведена ефективність лікування хворих, коли у другий курс НПХТ до стандартної схеми включали блеоцин (СД=30мг).

Таблиця 4. Ефективність лікування місцеворозповсюдженого раку вульви після другого курсу НПХТ

TNM	Ефективність лікування			
	ПР	ЧР	СП	ПП
T2N2M0 (n=4)	3	1	–	–
T3N1M0 (n=12)	2	4	6	–
T3N2M0 (n=8)	–	5	3	–
Всього (n=24)	5 (20,8 %)	10 (41,7 %)	9 (37,5 %)	–

Таким чином, у 15 (62,5 %) з 24 хворих, що отримували таке лікування, була досягнута резектабельність пухлини. При морфологічному дослідженні операційного матеріалу за резектованим краєм на відстані 1-1,5 см злоякісних клітин не виявлено. У 9 (37,5 %) хворих констатована стабілізація процесу. Ці хворі отримували третій курс НПХТ, поєднуючи стандартну схему НПХТ (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) з інтратуморальним введенням блеоцину (СД 30 мг). В усіх випадках констатована часткова регресія пухлини (від 60 до 80 %), що дало можливість виконати адекватне хірургічне лікування. Отже, НПХТ створила умови для виконання хірургічного лікування тим пацієнткам, у яких попередньо, внаслідок місцевопоширеного процесу, були відсутні технічні можливості для здійснення оперативного лікування.

При проведенні НПХТ всі хворі отримували супровідне лікування у вигляді терапії супутньої патології, антикоагу-

лянтів (фраксипарин, аспірин), імуномодуляторів (лаферон, декаріс), препаратів заліза (глобін, ранферон), при лейкопеніях – лейкомакс, граноцит.

Разом з тим, у 3 (6,9 %) спостерігалась алопеція, у 5 (11,6 %) – міелосупресія, у 11 (25,6 %) – ознаки стоматиту. В зоні лімфотропного введення хіміопрепаратів у 4 (9,3 %) хворих виник локальний некроз шкіри.

ВИСНОВКИ 1. НПХТ сприяє регресії пухлини, зменшенню лімфатичних вузлів при їх метастатичному ураженні, зменшенню паратуморальної інфільтрації, очищенню дна виразкових дефектів та появі грануляційної тканини по периферії.

2. НПХТ – важливий компонент протипухлинного лікування при місцеворозповсюджених злоякісних новоутвореннях вульви, яка дозволяє створити умови для виконання адекватних хірургічних операцій у 19 (44,2 %) хворих після одного курсу хіміотерапії, у 24 (55,8 %) після двох, у 9 (20,9 %) після трьох курсів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Thomas G.M., Dembo A.J., Bryson S.P. et al. Review Changing Concepts in the Management of Vulvar Cancer // J. Gynecol. Oncol. – 1991. – №42. – P. 9-21.
2. Воробйова Л.І., Ткачук Т.Є. Діагностика та лікування фонових і передракових захворювань вульви // Лікарська справа. – 1999. – №3. – С.134-137.
3. Bryson S.C., Dembo A.J., Colgan T.J. Thomas G.M., et al. Invasive squamous cell carcinoma of the vulva: Defining low and high risk groups for recurrence, Int. J. Gynecol. Cancer – 1991. – I. – P. 25-31.
4. Балашова О.І., Ливин І.В., Потоцький Ю.Д., Хоменко А.В. Непосредственные результаты неoadьювантного лечения при местно-распространенном раке молочной железы с применением различных схем химиотерапии // Мат. Х з'їзду онкологів України. – Київ. 2001. – С. 171-172.
5. Воробйова Л.І., Винницька А.Б., Доценко Ю.С., Євтушенко Г.В. Злокачественные новообразования женских половых органов // В кн. Цитостатическая терапия злокачественных новообразований. – Киев, – 2000 – С. 99-101.

Гребеник М.В.

ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ, БРОНХІАЛЬНА ОБСТРУКЦІЯ – КОНКУРЕНТНІ СТАНИ ЧИ КЛІНІЧНІ МАСКИ ОНКОПАТОЛОГІЇ?

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ, БРОНХІАЛЬНА ОБСТРУКЦІЯ – КОНКУРЕНТНІ СТАНИ ЧИ КЛІНІЧНІ МАСКИ ОНКОПАТОЛОГІЇ? – Проаналізовано катамнез хворих, які були госпіталізовані з діагнозом гострого коронарного синдрому (ГКС) впродовж 5 років. В структурі віддаленої смертності переважали кардіальна патологія (59,8 %) та злоякісні пухлини (6,4 %). У 0,72 % госпіталізованих з приводу ГКС виявлено злоякісні новоутвори, що склали 39,3 % усіх хворих, які померли від онкопатології в наступні 1-60 місяців. Серед злоякісних утворів переважали пухлини органів дихання та системи травлення. Середня тривалість життя вказаної категорії після виписки з кардіологічного відділу склала (16,2±3,3) міс., з них 39,3 % прожили від 1 до 5 міс., 53,6 % – від 1 до 3 років і 7,1 % – до 5 років. Наявність спільних факторів ризику (вік, паління і ін.), мікст-форм патології, фонових станів, зокрема – часто бронхіальної обструкції, подібність клінічної симптоматики спричинили значні диференційно-діагностичні труднощі. З метою виявлення ініціальних форм ракового захворювання доцільно ретельно аналізувати симптоми і проводити планове поглиблене дообстеження, особливо органів дихання та шлунково-кишкового тракту у пацієнтів госпіталізованих ургентно з ГКС.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ, БРОНХИАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ – КОНКУРЕНТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ИЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ ОНКОПАТОЛОГИИ? – Проанализирован катамнез больных, госпитализированных с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) в течении 5 лет. В структуре отдаленной смертности преобладала кардиальная патология (59,8 %) и злокачественные опухоли (6,4 %). У 0,72 % госпитализированных с ОКС были выявлены злокачественные новообразования, что составило 39,3% больных умерших от онкопатологии в последующие 1-60 мес. Среди злокачественных новообразований преобладали опухоли органов дыхания и пищеварения. Средняя продолжительность жизни указанной категории после выписки с кардиологического отделения составила (16,2±3,3) мес., из них 39,3 % прожили от 1 до 5 мес., 53,6 % – от 1 до 3 лет и 7,1 % – до 5 лет. Наличие общих факторов риска, микст-форм патологии, фоновых состояний, в частности – бронхиальной обструкции, сходство клинической симптоматики создали значительные дифференциально-диагностические трудности. С целью выявления инициальных форм ракового заболевания целесообразно тщательно анализировать симптомы и проводить плановое углубленное дообследование, особенно органов дыхания и пищеварительного тракта у пациентов, госпитализированных ургентно с ОКС.

ACUTE CORONARY SYNDROME, BRONCHIAL OBSTRUCTION ARE THE COMPETITION STATES OR CLINICAL MASKS OF NEOPLASM? – Catamnesis is analysed patients which were hospitalized with the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) during 5 years. Cardiovascular diseases (59,8 %) and malignant tumours (6,4 %) prevailed in the structure of remote death rate. It is found out malignant mass in 0,72 % hospitalizing on an occasion ACS, that made 39,3 % all patients which died from tumour in next 1-60 months. The tumours of organs of breathing and system of digestion prevailed among malignant educations. Mean time of life of the indicated category after the extract from a cardiologic department made (16,2±3,3) a month, from them 39,3 % lived from 1 to 5 months, 53,6 % – from 1 by 3 years and 7,1 % – to 5 years. Presence of general factors of risk (age, smoking and other), background states, in particular – often bronchial obstruction, similarity of clinical symptoms was entailed by considerable differential-diagnostic difficulties.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, бронхіальна обструкція, злоякісні пухлини, діагностика.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, бронхиальная обструкция, злокачественные новообразования, диагностика.

Key words: acute coronary syndrome, bronchial obstruction, malignant tumours, diagnostics.

ВСТУП Друга половина ХХ століття ознаменувалась значним зростанням неінфекційних захворювань. Серед причин смерті, особливо людей середнього і старшого віку впевнено лідирують серцева-судина патології та злоякісні новоутвори. Якщо у більшості розвинутих країн за рахунок глобальних профілактичних програм вдалось частково стабілізувати показники кардіocereбральної патології, то за останнє десятиріччя ХХ століття захворюваність на злоякісні пухлини і смертність від них у світі зросли на 23 % [2]. В 2000 році доля злоякісних новоутворів серед усіх причин смерті досягла у чоловіків старше 65 років 25 %, а у жінок понад 60 років – 30 % [3].

Нажаль, в Україні показники смертності від зазначених форм патології залишаються високими. Так стандартизований по віку коефіцієнт смертності (КСК/100000 населення) від захворювань системи кровообігу в 2002 році склав 799,7 (в Європі – 469,0), від злоякісних новоутворів, відповідно, 166,9 і 179,2. [1]. Не краще вирішуються і проблеми раннього виявлення та адекватного лікування раку. Значна поширеність даних захворювань, наявність спільних факторів ризику, демографічні показники, зокрема зростання частки людей старшого і літнього віку, поєднання захворювань, спільність клінічних ознак створюють проблеми своєчасної діагностики.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити онконастороженість лікарів в умовах роботи спеціалізованого (не онкологічного профілю) відділення, де концентруються переважно однорідні за патологією хворі, встановити особливості клінічної семіотики і перебігу онкопатології, яка маніфестувала проявами гострого коронарного синдрому (ГКС), в ряді випадків ускладненого бронхіальною обструкцією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для аналізу використано комп'ютерний банк даних кардіологічної клініки факультетської терапії, базу даних смертності по області статуправління. З комп'ютерної бази реєстру гострого коронарного синдрому кардіологічної клініки відібрано дані за 5 років (1999-2003 рр.) на хворих, які були госпіталізовані в блок інтенсивної терапії (БІТ) з приводу кардіальної патології і, які в межах зазначеного терміну померли від злоякісних пухлин, згідно звітів облстатуправління. Проведено також ретроспективний

аналіз усіх карт стаціонарного хворого встановленої категорії пацієнтів на період лікування в кардіологічному відділенні. Статистична обробка матеріалу здійснена в електронних таблицях Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За 5-річний період в БІТ кардіологічного відділення поступило 3012 пацієнтів, 2007 чоловіків (66,6 %) і 1005 жінок (33,4 %), з них – 1535 осіб з діагнозом гострого коронарного синдрому (ГКС). В стаціонарі померло від ГКС 109 хворих (3,62 %), летальність від інфаркту міокарда склала 10,7 %. У віддалений період серед усієї виборки від патології серцево-судинної системи померло 260 хворих (8,63 %), від онкопатології 28 (0,93 %), від хронічних бронхообструктивних захворювань – 12 (0,40 %), хронічної патології органів травлення – 9 (0,30 %), від ускладнень цукрового діабету – 5 (0,17 %). Решта представлені одиничними випадками різних форм патології, що становили менше 0,033 %. Таким чином, в структурі віддаленої смертності досліджуваної категорії пацієнтів закономерно суттєво переважала кардіальна патологія (59,8 %). Серед інших причинних факторів домінували злоякісні пухлини (6,4 %), які значно переважали такі поширені форми патології, як хронічні обструктивні хвороби легень (2,8 %) та шлунково-кишкового тракту (2,1 %).

28 осіб, які були госпіталізовані ургентно із діагнозом ГКС (1,82 %) померли від онкозахворювання в межах 1-60 місяців від часу госпіталізації, 22 чоловіки (1,96 % від кількості госпіталізованих мужчин) у віці (62,5±1,8) р. і 6 жінок (1,45 % від кількості госпіталізованих жінок) віком (61,0±3,1) р. Середня тривалість життя хворих, які померли від онкопатології після виписки з кардіологічного відділу склала (16,2±3,3) міс., з них 11 пацієнтів (39,3 %) прожили від 1 до 5 місяців, 15 (53,6 %) – від 1 до 3 років і 2 (7,1 %) – до 5 років. Слід зазначити, що останні два випадки виявлення онкозахворювання і 5-літньої виживаності відносяться до 1999 року, яким проводилось специфічне лікування (оперативне і променеве). Розподіл злоякісних новоутворів в досліджуваній когорті за локалізацією і статтю представлений в таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняльні дані смертності від раку різних локалізацій у хворих, що знаходились на лікуванні з приводу ГКС за період 1999-2003 рр.

Локалізація пухлини	Всього абс. (%**)	Чоловіки абс.	Жінки абс.	Дані МАВР* %**
Пухлини органів дихання:	11 (39,3)	9	2	
- трахеї, бронхів, легень	9 (32,1)	8	1	17,8
- середостіння	1 (3,6)	–	1	
- гортані	1 (3,6)	1	–	
Пухлини органів травлення:	10 (35,7)	7	3	
- шлунка	4 (14,3)	3	1	10,4
- ротоглотки	1 (3,6)	1	–	
- стравоходу	2 (7,1)	2	–	
- печінки	1 (3,6)	–	1	8,8
- підшлункової залози	1 (3,6)	1	–	
- сигмовидної кишки	1 (3,6)	–	1	
Пухлини інших локалізацій:	6 (21,4)	5	1	
- мозку	1 (3,6)	1	–	
- щитовидної залози	2 (7,1)	1	1	
- нирки (нефректомія)	1 (3,6)	1	–	
- сечового міхура	1 (3,6)	1	–	
- гостра лейкоїд	1 (3,6)	1	–	
Пухлина без уточнення локалізації	1 (3,6)	1	–	

* – дані Міжнародного агентства з вивчення раку за 2000 р. [3];

** – частка від загальної кількості померлих від раку всіх локалізацій.

Як видно з таблиці серед злоякісних утворів переважали пухлини органів дихання та системи травлення, частіше в чоловічій популяції, відповідно, в 4,5 і 2,3 рази. Отримані

результати співвідносяться з даними Міжнародного агентства з вивчення раку, за якими захворюваність на рак легень займає 1-ше місце серед злоякісних пухлин у чоловіків і 4-те – у жінок, причому число пацієнтів, що вперше захворіли і кількість померлих суттєво не різняться. Показник захворюваності на рак шлунку донедавна займав 2-ге місце, з переважанням у чоловічій популяції в 2 рази, проте з 2000 року перемістився на 3-тю сходинку після раку легень і пухлин молочної залози. Далі йдуть пухлини товстої і прямої кишки і на 5 місці – гепатоцелюлярна карцинома [3].

Спільність семіотики найбільш поширених форм патології створювали певні діагностичні труднощі і в ургентних ситуаціях спричинили закономірну госпіталізацію у БІТ. Наступний аналіз усіх випадків госпіталізації вказаної категорії хворих із діагнозом гострого коронарного синдрому у вигляді загрудинного дискомфорту, явищ бронхообструкції логічно поставив запитання про наявність мікст патології, чи конкуруючих станів, або клінічних "масок" інших захворювань, зокрема – онкологічних.

Діагноз онкозахворювання вперше встановлено під час лікування в БІТ у 11 хворих (0,72 % від усіх госпіталізованих в БІТ з ГКС і 39,3 % хворих, що померли від раку в наступні 1-60 місяців), термін верифікації діагнозу від припущення до констатації склав (7,4±2,4) днів. Злоякісні новоутвори підтверджені спеціалістом-онкологом в умовах кардіологічного відділення на підставі клінічної симптоматики і даних біопсії – у 27,3 %, комп'ютерної томографії – у 36,4 %, рентгенографії – 9,1 %, ультразвукового дослідження – 18,2 %. З 38 стверджених випадків раку у 17 (1,11 % пацієнтів госпіталізованих з ГКС) на час лікування кардіальної патології ознак пухлинного процесу не виявлено. Всі вони померли в межах (22,6±3,4) місяців після виписки. Згідно реєстру обслуговування, у 35 % випадків діагноз підтверджено на автопсії, у решти – записи в свідоцтві про смерть зроблено на підставі попереднього спостереження за пацієнтом і даних медичної документації.

Усі 11 пацієнтів, у яких новоутвори виявлені в процесі стаціонарного обстеження та динамічного спостереження, були госпіталізовані ургентно із діагнозом ГКС. Останній ідентифікований як гострий інфаркт міокарда у третини хворих, а у решти – як нестабільну стенокардію, причому, в 27,3 % клініка супроводжувалась вираженою бронхообструкцією, що розцінено як ускладнення – серцеву астму. Болі, що нагадували собою "status anginosus" були спровоковані гострим порушенням ритму або перикардитом (часто в поєднанні з плевритом) у 63,6 % госпіталізованих. Стійкість больового синдрому, помірної його вираженості, рефрактерності до нітратів, короткий анамнез захворювання в межах 1-3 місяців, якому не передували типові напади стенокардії, викликали сумнів щодо лише коронарного механізму патології. Однак, поєднання багатьох факторів ризику атеросклерозу вісцевих судин, в тому числі – старший вік, переважно чоловіча стать (78,6 %), наявність артеріальної гіпертензії (45,4 %), порушень серцевого ритму (27,3 %) не завжди дозволяли однозначно виключити ГКС. Крім цього, у 17,9 % пацієнтів електрокардіографічно виявлено рубцеві зміни в міокарді, як наслідок некротичного ушкодження міокарда. У останніх, поява больового синдрому в грудній клітці, дані анамнезу про перенесений раніше ІМ, важкість інтерпретації змін ЕКГ на фоні значних рубцевих процесів, як правило, не залишали сумнівів для діагнозу ГКС. А наявність перикардиту, плевриту, зміни лабораторних показників нерідко розцінено як розвиток постінфарктного синдрому Дреслера.

Разом з тим, анемія, прискорена ШЗЕ характерні для запущених форм онкопатології. Серед усіх хворих, що згодом помели від онкозахворювання, анемічний синдром (Er – 3,24±0,08*10¹² /л, Hb – 102±2 г/л) спостерігався у 28,6 % випадків, причому, у 37,5 % із них діагнозу онкозахворювання не запідозрено. Середня тривалість життя цих пацієнтів після виписки із кардіологічного стаціонару склала (15,8±6,6) місяців. У 28,6 % хворих відмічалось суттєве збільшення ШЗЕ – (28±3) мм/год, у 21,4 % – із пальчиковим зсувом – (15±2) %, що пов'язувалось із наявністю онко-

захворюванням лише у половині випадків. Власне останній показник найбільше корелював із низькою тривалістю життя (в середньому – до 3 міс.) і засвідчував вираженість ракової інтоксикації. Інтерпретація змін периферійної крові була особливо утруднена у літніх чоловіків із явищами бронхо-обструкції на фоні супутнього хронічного обструктивного захворювання легень, яке підтверджено клінічно у кожного третього онкохворого.

Таким чином, значна поширеність злоякісних новоутворів, особливо у людей середнього і старшого віку, загальні тенденції до їх зростання в усьому світі, вимагають ретельного аналізу симптомів, врахування можливості частого поєднання захворювань з модифікацією їх клінічного перебігу, широкого застосування сучасних діагностичних технологій. Сьогоднішній рівень розвитку медичної науки забезпечує можливість адекватного лікування раку, збереження життя пацієнта та забезпечення належної його якості лише за умови раннього виявлення пухлинного процесу.

ВИСНОВКИ 1. У 0,72 % хворих госпіталізованих з приводу ГКС виявлено онкозахворювання. Ще 1,11 % пацієнтів з ГКС, у яких на час лікування кардіальної патології ознак пухлинного процесу не виявлено, померли в межах (22,6±3,4) місяців після виписки від онкозахворювання.

2. Найчастіше у хворих, госпіталізованих із симптомами ГКС раковим процесом були уражені органи дихання (переважно – трахея, бронхи, легені) – 39,3 % та органи травлення (шлунок, стравохід) – 35,7 %.

3. Наявність спільних факторів ризику (вік, паління і ін.) подібність клінічної симптоматики, наявність мікст-форм патології, наявність фонових станів, зокрема – часто бронхіальної обструкції, спричиняють значні диференційно-діагностичні труднощі особливо при ургентних станах.

4. З метою виявлення ініціальних форм ракового захворювання доцільно проводити планове поглиблене дообстеження, особливо органів дихання та шлунково-кишкового тракту після стабілізації кардіогемодинаміки пацієнтів, госпіталізованих ургентно з ознаками ГКС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Европейская база данных "Здоровье для всех" (БД-ЗДВ / HFA-DB) <http://www.euro.who.int/hfadb>.
2. Напалков Н.П. Рак и демографический переход // Вопр. онкологии. – 2004. – Т.50, №2. – С. 127-144.
3. Parkin D.M. Global cancer statistics in the year 2000. // The Lancet. Oncology. – 2001. – Vol.2, №9. – P. 533-543.

Сівкович С.О., Гнат Н.В., Бобро Л.В.

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СИНГЛЕТНО-КИСНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ОПРОМІНЕННІ ДІЛЯНКИ СЕРЕДОСТІННЯ У ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ЛІМФОМАМИ

Інститут онкології АМН України

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СИНГЛЕТНО-КИСНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ОПРОМІНЕННІ ДІЛЯНКИ СЕРЕДОСТІННЯ У ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ЛІМФОМАМИ – У теперішній час в терапії злоякісних пухлин кисень застосовують як радіосенсибілізатор при променевої терапії. В останні роки впроваджується нова технологія модифікації процесів вільнорадикального окислення – Синглетно-киснева терапія (СКТ). На базі відділу системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМНУ проводилось дослідження впливу СКТ як фактора оптимізації лікування при проведенні курсу дистанційної γ -терапії на ділянку середостіння у хворих переважно із злоякісними лімфомами. СКТ проводили при опроміненні ділянки середостіння 50 хворим основної групи, 20 хворим контрольної групи опромінення проводилось без супроводження СКТ. Були встановлені позитивні зміни в суб'єктивній та об'єктивній картині перебігу хвороби, а також зменшення кількості випадків ранніх післяпроменевої ускладнень. Вважаємо, що метод синглетно-кисневої терапії, що впроваджується за допомогою апарату "Valkion", доцільно застосовувати при проведенні променевої терапії на ділянку середостіння у хворих зі злоякісними лімфо-проліферативними захворюваннями.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНГЛЕТНО-КИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ УЧАСТКА СРЕДОСТЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ – В настоящее время в терапии злокачественных опухолей кислород применяют как радиосенсибилизатор при лучевой терапии. В последние годы внедряется новая технология модификации процессов свободнорадикального окисления – синглетная кислородная терапия (СКТ). На базе отдела системных опухолевых заболеваний Института онкологии АМНУ проводилось исследование влияния СКТ как фактора оптимизации лечения при проведении курса дистанционной γ -терапии на участок средостения у больных преимущественно со злокачественными лимфомами. СКТ проводили при облучении участка средостения 50 больными основной группы, 20 больными контрольной группы облучения проводилось без сопровождения СКТ. Были установлены позитивные изменения в субъективной и объективной картине течения болезни, а также уменьшение количества случаев ранних послеоблученных осложнений. Считаем, что метод синглетно-кислородной терапии, который внедряется с помощью аппарата "Valkion", целесообразно применять при проведении лучевой терапии на участок средостения у больных со злокачественными лимфо-пролиферативными заболеваниями.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF SINGLET-OXYGEN THERAPY AT MEDIASTINUM AREA IRRADIATION IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMAS – At present in the treatment of malignant tumors oxygen is used as radiosensitizer in radiotherapy. During recent years, new technology for modification of free radical oxygenation process – synglenic oxygen therapy (SOT) is being implemented. On the basis of the Department Systemic Tumor Diseases of Institute of Oncology AMSc of Ukraine studies of the effect of SOT as factors for optimization of the γ -therapy treatment on the area of mediastinum in malignant lymphoma patients was studied. SOT was performed in radiation of the area of mediastinum in 50 patients of basic group, 20 patients of control group received radiotherapy without SOT. Positive changes in subjective and objective picture of the disease

course were found as well decrease of early postradiation complications. We believe that SOT method with apparatus "Valkion" should be used in radiotherapy on the area of mediastinum in malignant lymphoma patients.

Ключові слова: синглетно-киснева терапія, лімфоми.

Ключевые слова: синглетно-кислородная терапия, лимфомы.

Key words: synglenic oxygen therapy, lymphoma.

ВСТУП В даний час медицина і, зокрема, онкологія переживає вельми складний і важливий період у своєму розвитку, який характеризується взаємодією і взаємопроникненням різних систем медичних поглядів і способів лікування.

Відомо, що при розвитку пухлинного процесу виникає гіпоксія тканин, порушується активність дихальних ферментів та вільнорадикальних процесів. Це призводить до порушення обміну функції та структури різних органів та систем організму. Багато фізіологічних та патологічних процесів в організмі перебігають з участю вільних радикалів. Вільний радикал – це атом або молекула, котрий має один, чи більше неспарених електронів. Вільними радикалами вважаються супероксидний радикал кисню (O_2^-) чи гідроксильний радикал OH^- . Вільні радикали занадто реактивні, можуть ушкоджувати і навіть викликати загибель клітин. Найперш за все вони пошкоджують білки та ліпіди клітинних мембран, а також ДНК.

Антиоксидантна система регулює процеси вільнорадикального окислення в організмі. Найбільш вивчені біохімічні фактори антиоксидантної системи – це супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза, вітаміни (ретинол, токоферол, аскорбінова кислота), альбумін, котрі, взаємодіючи з вільними радикалами, перетворюють їх в біохімічно малоактивні речовини [1].

Існують експериментальні докази того, що ріст індукованих та перевивних пухлин у тварин супроводжується пригніченням дихання тканин організму. Це зумовлено високим використанням глюкози пухлинними клітинами, в зв'язку з чим її утилізація зі створенням лактату перебігає у клітинах в анаеробних умовах. При оксигенотерапії додаткове надходження в клітини пухлини кисню викликає активацію гліцерофосфатного шляху утилізації глюкози та спареності гліколітичних ферментів та ферментів окислювального фосфо-

ролювання мітохондрій. Слід відмітити, що виняткова роль належить при цьому цитотоксичним процесам вільнорадикального окислення, які активують розрив ДНК та порушення структури мембран пухлинних клітин [2].

Для лікування захворювань, зумовлених порушенням процесів вільнорадикального окислення в організмі, використовують препарати, в основі яких містяться антиоксиданти або терапевтичні апарати іонізуючого та неіонізуючого випромінювання. Але такий підхід не завжди ефективний, оскільки антиоксидантні заходи мають вузьку направленість, а джерела радіації активують післяпроменеві реакції, не повною мірою впливають на процеси вільнорадикального окислення [1].

В теперішній час у терапії злоякісних пухлин використовують різні антигіпоксанти, а кисень застосовують як радіосенсибілізатор при променевій терапії. Окрім цього, в ролі цитотоксичного фактора використовується синглетний кисень. Використання синглетнего кисню зумовлене його більш високою реакційною здатністю, ніж молекулярного.

Ефекти інгібування пухлинного та метастатичного процесів пов'язані з цитотоксичною та антиметастатичною дією синглетнего кисню, а також інших активних форм кисню та оксидів азоту. Надходження в організм активованого повітря збільшує активність макрофагів, що, в свою чергу, веде до посилення і генерації активних форм кисню (кисневого вибуху), зокрема, супероксидного радикалу, що має цитотоксичні властивості. Крім того, активні форми кисню, супероксидний радикал включно, посилюють фосфорилювальне дихання мітохондрій. Ця дія спрямована на нормалізацію кисневого гомеостазу в пухлині і тим самим, може бути досягнутий протипухлинний ефект. Активні форми кисню та оксиди азоту також стимулюють зменшення адгезивної активності та збільшують величину кровоносних судин [3].

Можливість використання оксигенотерапії в лікуванні злоякісних новоутворень заснована на уявленні про пухлинні клітини як факультативні анаероби, судячи з особливостей тканинного дихання і гліколізу. Напруга кисню в злоякісних тканинах в 3-12 разів менше, ніж в нормальних, і інгаляції кисню істотно гальмують зростання пухлин, що переважаються, у тварин.

Звичайно, самостійне ізолюване застосування оксигенотерапії в онкології не має істотного значення. У зв'язку з цим в даний час основна маса робіт присвячена комбінованому застосуванню її з променевою терапією і хіміотерапією. Найбільшу увагу привертають радіомодифікувальні властивості кисню. Підвищення його парціального тиску збільшує радіочутливість культури клітин людини, підсилює цитотоксичний ефект опромінювання, тоді як в атмосфері чистого азоту, навпаки, зростає резистентність клітин. Комбінації опромінення і кисню подано чітке фізіологічне обґрунтування.

Доведено, що кисень підсилює ефективність променевого лікування злоякісних новоутворень людини, причому тиск кисню повинен бути вищим 1 атм., лікування рекомендується проводити протягом 18-25 днів. Застосування оксигенотерапії в комбінації з опроміненням надавало істотного збільшення ефекту у хворих на рак гортані і глотки, дещо гіршими були результати лікування у хворих на рак легень. Гіпербарична оксигенація підсилювала протипухлинну активність дистанційної γ -терапії відносно пухлинної тканини. Радіомодифікувальні дії (посилення цитостатичної дії на злоякісну тканину) киснетерапії – вдихання зволоженого кисню через маску під тиском 1 атм. – відмічено і при γ -терапії хворих на рак шийки матки. Слід зазначити, що праця клінічного характеру з цього питання дуже багато, і оксигенотерапія в комбінації з променевим лікуванням в даний час поступово з наукової сфери виходить у широку клінічну практику [5].

Що стосується загальновідомих негативних наслідків опромінювання для здорових тканин, то відмічено зменшення частоти і вираженості променевих реакцій на тлі оксигенотерапії. В умовах гіпербаричної оксигенації організм краще переносить променеве навантаження, що може бути наслідком або швидшого відновлення нормальних тканин,

або розвитку спазму судин при надлишку кисню і подальшої гіпоксії.

У той же час, слід зазначити деякі застережні думки. Так, гіпербарична оксигенація в променевій терапії злоякісних новоутворень вивчається вже 20 років, проте результати часто вельми далекі від очікуваних: якщо можна констатувати поліпшення контролю за первинною пухлиною, нерідко наголошується на загибелі хворих від метастазування, внаслідок чого тривалість життя не збільшується; при цьому іноді наголошується на збільшенні частоти появи і вираженості різних ускладнень. Подібні сумніви виказані Ярмоненко С.П. і ін. (1976).

Таким чином, позитивне значення посиленої оксигенації в комплексній терапії онкологічних хворих безперечно. У той же час хотілося б ще раз підкреслити, що дія тільки на одну сторону життєдіяльності організму і пухлини (в даному випадку ізолювана киснева терапія або комбінація її з хіміотерапією або променевою терапією) не може бути вирішальною в цьому питанні. Тільки широкий комплекс лікувально-організаційних заходів може стати вирішальним чинником у боротьбі з важким і поширеним захворюванням нашого століття.

В останні роки впроваджується нова медична ад'юванта-на технологія модифікації процесів вільнорадикального окислення – синглетна киснева терапія, запропонована шведським спеціалістом Van der Valk. Фізико-хімічна концепція цієї технології заснована на фотохімічній сенсibiliзації повітря чи води за допомогою галогенової лампи. Синглетний кисень – це високореактивна речовина, що має дуже короткий період життя: 10^{-10} сек у газі і 2 мкс у воді. Внаслідок трансформації синглетнего кисню створюються вторинні, довгоживучі, фізіологічно активні вільні радикали.

Компанія "Poly-Valk" (Швеція) розробила спеціальний пристрій для проведення інгаляційної терапії та активації води перед прийомом її всередину. Рекомендовано хворому проводити інгаляцію повітрям, попередньо активованим синглетним киснем щоденно двічі по 15 хвилин. Одночасно вважається доцільним двічі приймати 200 мл води, що попередньо протягом 10 хвилин була барбована повітрям, активованим синглетним киснем.

Клінічні випробовування синглетної кисневої терапії проводяться в різних клініках Європи та Америки. Спеціалісти вказують на високу економічну ефективність методу [1, 4].

Результатом застосування синглетно-кисневої терапії, що складалася з 15-30 сеансів, є наступні процеси, які виникають в організмі людини: детоксикація організму, стимуляція обмінних та регенеративних процесів в тканинах, зниження активності запальних явищ, нормалізація функцій зовнішнього дихання, покращання тканинного дихання та зниження гіпоксії легень, покращання мозкового та периферичного кровообігу, стабілізація артеріального тиску, оптимізація метаболічних процесів при фізичному навантаженні, покращання засвоєння кисню тканинами, покращання реологічних властивостей крові, позитивні зміни в динаміці ЕКГ, підвищення рівня гемоглобіну та зниження вмісту цукру в крові до норми, імуномодуляція T- і B-систем імунітету та стимуляція секреторного IgA.

На базі відділу системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМНУ проводилось дослідження, мета якого полягала у вивченні впливу синглетно-кисневої терапії як фактора оптимізації лікування при проведенні курсу дистанційної γ -терапії на ділянку середостіння хворих переважно зі злоякісними лімфомами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Синглетно-кисневу терапію проводили при опроміненні ділянки середостіння 50 хворим основної групи, серед яких 39 пацієнтів хворіли на лімфогранулематоз (ЛГМ), 1 хворий – на лімфому Леннерта, 10 хворих – на неходжкінську злоякісну лімфому. Серед пацієнтів, що хворіли на лімфогранулематоз, змішано клітинний варіант зустрічався у 18 випадках, варіант нодулярного склерозу –

у 10 випадках, лімфоїдного виснаження – у 15 випадках, лімфоїдної переваги – у 2 випадках. Клінічний діагноз підтверджено гістологічно у 45 осіб, а тільки цитологічно – у 5 осіб.

Розподіл хворих зі злоскісними лімфомами, які отримували синглетно-кисневу терапію при опроміненні ділянки середостіння, залежно від нозологічної одиниці та стадії патологічного процесу подано в таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих зі злоскісними лімфомами, які отримували синглетно-кисневу терапію при опроміненні ділянки середостіння

Нозологія	Стадії							
	I		II		III		IV	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Лімфогранулематоз	1	–	9	7	5	12	1	4
Неходжкінська лімфома	–	–	2	3	–	–	–	5
Лімфома Ленгертта	–	–	1	–	–	–	–	–
Всього	1	–	12	10	5	12	1	9

20 хворим проводилось опромінення ділянки середостіння без супроводження синглетно-кисневої терапії – контрольна група пацієнтів.

Вік хворих, що складали досліджувану групу, коливався від 13 до 46 років. У 46 хворих первинні були збільшені лімфатичні вузли середостіння, що визначалося при рутинній рентгенографії грудної порожнини у 32 хворих і у 19 осіб – при додатковій комп'ютерній рентгенографії.

Одному хворому лікування проводилось з приводу істинного рецидиву ЛГМ ІІБ стадії в середостінні. Один пацієнт отримував лікування з приводу рецидиву-поширення ЛГМ ІІБ стадії з ураженням пахвинних, медіастинальних та парааортальних лімфовузлів.

Інші хворі отримували первинне спеціальне лікування за радикальною програмою. Попередньо їм проводилось від 2 до 4 курсів поліхіміотерапії (ПХТ) за схемами COPP, ABVD, BCOP, ACOP, MOPP, ABCOPP, MOPP-Ver, BEACOPP.

Опромінення хворих зі злоскісними лімфомами проводилось за неповною радикальною програмою згідно методики багатопільного опромінення, що передбачає послідовне, через декілька зустрічних шкірних полів, опромінення зони ураження (Переслегин І.А., Филькова Е.М., 1980). Променева терапія здійснювалася г-опроміненням на апараті "Рокус-М". При послідовному багатопільному опроміненню разова вогнищева доза (РВД) незалежно від зони опромінення складала від 2 Гр до 2,4 Гр при опроміненні 5 фракцій на тиждень. Сумарна вогнищева доза (СВД) на середостіння залежно від ступеня ураження і агресивності процесу, складає від 35 Гр до 40-42 Гр протягом 4-6 тижнів. Перед опроміненням проводиться розмітка медіастинальних лімфовузлів за допомогою симулятора SIMVIU 3000.

На тлі опромінення ділянки середостіння всім пацієнтам було застосовано метод синглетно-кисневої терапії за допомогою апарату "Валкюн" (Швеція). Технологія застосування включала 2 сеанси на день (до та після опромінення) за такою схемою:

на I-й день – 100 мл води, збагаченої синглетно-кисневими факторами, всередину і у вигляді 3-хвилинної інгаляції активованим повітрям;

на II-й день – 100 мл активованої води і 6-хвилинна інгаляція;

на III-й день – 150 мл активованої води і 9-хвилинна інгаляція;

на IV-й день – 150 мл води і 12-хвилинна інгаляція;

на V-й день і в подальшому – 200 мл води і 15-хвилинні інгаляції.

Всі хворі отримували синглетно-кисневу терапію протягом 16-18 днів.

Контролювались показники периферичної крові та біохімічні показники крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення дослідження впливу синглетно-кисневої терапії на тлі дистанційної променевої терапії на ділянку середостіння були встановлені позитивні зміни в суб'єктивній та об'єктивній картині перебігу хвороби.

Хворі менше скаржились на загальну слабкість, погане самопочуття, швидку втомлюваність, задишку та почуття недостатності повітря, що говорить про детоксикаційний ефект синглетно-кисневої терапії. До лікування синглетно-кисневою терапією у 35 хворих відмічалось помірне зниження життєвої ємності легень (ЖЕЛ), у 8 хворих – значне зниження ЖЕЛ. Після проведення курсу синглетно-кисневої терапії функція зовнішнього дихання (ФВД) стала прирівнюватись до норми у 25 хворих; у 14 хворих ФВД залишилась помірно зниженою.

Після проведення ПХТ спостерігалась регресія пухлини середостіння на 20-50 %, а після подальшого опромінення середостіння на тлі застосування синглетно-кисневої терапії у 37 хворих була повна регресія пухлини.

При аналізі гематологічних показників встановлено, що при застосуванні синглетно-кисневої терапії на тлі опромінення ділянки середостіння відбувається збільшення кількості еритроцитів (у середньому з $4,11 \cdot 10^{12}/л$ перед опроміненням до $4,31 \cdot 10^{12}/л$ після нього) і гемоглобіну (у середньому з 127 г/л до 130,5 г/л відповідно), також спостерігається незначне зменшення кількості тромбоцитів (у середньому з $206,1 \cdot 10^9/л$ до $203,6 \cdot 10^9/л$) і лейкоцитів (у середньому з $4,55 \cdot 10^9/л$ до $4 \cdot 10^9/л$), відбувається підвищення ШОЕ з $(12 \pm 7,4)$ мм/год до $(14,1 \pm 8,1)$ мм/год. Зменшення кількості тромбоцитів та лейкоцитів, незначний (в діапазоні норми) зріст ШОЕ, може трактуватись як безпосередня дія дистанційної γ -терапії на організм хворого, що наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Зменшення кількості тромбоцитів та лейкоцитів як безпосередня дія дистанційної γ -терапії на організм хворого

Показник	До опромінення	Після опромінення
Ег, $10^{12}/л$	4,11	4,31
Нб, г/л	127,09	130,58
Тг, $10^9/л$	206,10	203,65
Л, $10^9/л$	4,55	4,05
П, %	4,12	4,32
С, %	61,86	64,93
Є, %	3,11	3,65
Б, %	1,37	1,27
Л, %	23,36	19,70
М, %	7,61	7,70
ШОЕ, мм/год	12,04	14,18

При аналізі біохімічних показників виявлено зменшення рівня прямого білірубину у середньому з 6,24 ммоль/л до опромінення до 4,14 ммоль/л після нього, а також значне зниження лужної фосфатази, відповідно з 1799,57 до 1243,42.

Таблиця 3. Аналіз біохімічних показників до опромінення та після нього

Показник	До опромінення	Після опромінення
Білірубін заг., мкмоль/л	11,37	11,06
Білірубін прям., мкмоль/л	6,24	4,14
Сечовина, ммоль/л	4,23	4,32
Тимолова проба, ммоль/год-л	2,05	1,41
Лужна фосфатаза, ммоль/год-л	1799,57	1243,42
АСТ, ммоль/год-л	0,35	0,92
АЛТ, ммоль/год-л	0,30	0,38
Загальний білок, г/л	71,18	70,16
Калій, ммоль/л	4,30	4,24
Натрій, ммоль/л	137,44	134,72

Аналізуючи загальний стан пацієнтів слід відмітити, що в жодного хворого основної групи не відмічалось ранніх післяпроменевих ускладнень. Усі хворі задовільно почували себе при проведенні променевої терапії. Порівняння показників периферичної крові та біохімічних показників показали задовільне їх значення. У чотирьох хворих контрольної групи відмічались ранні післяпроменеві ускладнення – біль при ковтанні, рентгенологічні ознаки запалення легень. У п'яти хворих на тлі лікування відмічалася лейкопенія до $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$.

ВИСНОВКИ 1. Застосування синглетно-кисневої терапії при проведенні променевої терапії на ділянку середостіння можна використовувати як фактор оптимізації лікування хворих зі злоскісними лімфомами та профілактики ранніх післяпроменевих ускладнень.

2. Застосування синглетно-кисневої терапії може бути рекомендовано в комплексній терапії хворим зі злоскіс-

ними лімфомами як засіб, який підвищує якість життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Орел В.Э. Синглетная кислородная терапия// Клінічна терапія. – 1997. – №1. – С.47-48.
2. Синглетная оксигенотерапия экспериментального опухолевого процесса и в комбинированном лечении больных раком легких / Орел В.Э., Смоланка И.И., Дзятковская Н.Н. и др.// Нові технології у біології та медицині. – С.17-22.
3. Влияние синглетной оксигенотерапии на экспериментальный опухолевый процесс / Орел В.Э., Дзятковская Н.Н., Данко М.И. и др.// Доп. Нац. Акад. наук України. – 1999, №1. – С. 179-182.
4. Щербатюк Т.Г., Потехина Ю.П., Скворцова И.С. Экспериментальное обоснование комбинированного использования озono- и лучевой терапии при неоплазии// Медицинская физика. – 2001. – № 11.
5. Яременко К.В., Пашинский В.Г. Злокачественные опухоли. Лечение и лекарственная профилактика. – С.-Петербург, 2003.

Баштан В.П., Кравцова А.П., Гайовий К.В., Фісенко В.М., Лимар Л.О., Жукова Т.О.

ВИКОРИСТАННЯ ОСЕТРОНУ З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ВИСОКОЕМОГЕННОЇ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

Українська медична стоматологічна академія

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер

ВИКОРИСТАННЯ ОСЕТРОНУ З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ВИСОКОЕМОГЕННОЇ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ – Наведені літературні дані про виникнення побічних ефектів нудоти та блювання на тлі цитостатичної терапії. Описані механізми центральної та периферичної активації блювання, а також три його типи, що викликані хіміотерапією. Використання сполучення внутрішньовенного та перорального застосування препарату "Осетрон" (ондансетрон гідроклорид гідрат) сприяє подоланню нудоти та блювання, що виникають за рахунок центрального та периферичного біомеханізмів.

Охарактеризована група хворих (108 чол.) зі злоскісними новоутвореннями яєчників. Представлено розподіл хворих за стадіями захворювання (за системою TNM), віком, гістологічною структурою пухлини, обсягом хірургічного втручання і, перш за все, схемами поліхіміотерапії. Відзначено високоеметогенний характер схем лікування, до складу яких входить препарат цисплатин.

Використання осетрону незалежно від шляхів введення, надає задовільні результати у подоланні нудоти та блювання, навіть у тих хворих, яким раніше застосовували цитостатичну терапію, що супроводжувалося вираженням побічних ефектів.

Запобігання нудоті і блюванню під час проведення хіміотерапії суттєво покращує стан пацієнтів.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСЕТРОНА С ЦЕЛЮ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВИСОКОЕМОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ – Приведены литературные данные о возникновении побочных эффектов тошноты и рвоты на фоне цитостатической терапии. Описаны механизмы центральной и периферической активации рвоты, а также три ее типа, которые вызваны химиотерапией. Использование соединения внутривенного и перорального применения препарата "Осетрон" (ондансетрон гидрохлорид гидрат) способствует преодолению тошноты и рвоты, которые возникают за счет центрального и периферического биомеханизмов.

Охарактеризована группа больных (108 чел.) со злокачественными новообразованиями яичников. Представлено распределение больных по стадиям заболевания (по системе TNM), возрасту, гистологической структуре опухоли, объему хирургического вмешательства и, прежде всего, схемами полихимиотерапии. Отмечен высокоеметогенный характер схем лечения, в состав которых входит препарат цисплатин.

Использование осетрона независимо от путей введения, предоставляет удовлетворительные результаты в преодолении тошноты и рвоты даже у тех больных, к которым раньше применяли цитостатическую терапию, что сопровождалось выражением побочных эффектов.

Предотвращение тошноты и рвоты во время проведения химиотерапии существенно улучшает состояние пациентов.

USAGE OF OSETRONE WITH PURPOSE OF PREVENTION HIGH EMETOGENIC ACTION OF ANTI-TUMOR REMEDIES IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER – Submitted is the data on nausea and vomiting as adverse events during cytostatic therapy. The mechanics of central and peripheral triggering of vomiting are described as well as three types of it in relation to chemotherapy. The

combinatory use of osetron (ondansetron hydrochloride hydrate) by IV and PO route alleviates nausea and vomiting caused by central and peripheral biomechanisms.

The group of 108 patients with malignant ovarian tumor is described. The division of patients by stage (TNM), age, histology tumor structure, extent of surgery and primarily, polychemotherapy schemes are presented. The schemes that include cisplatin are marked for their high emetogenic properties.

The use of osetron, regardless of the administration route, provides satisfactory results in overcoming nausea and vomiting in patients who have previously undergone cytostatic therapy that was accompanied by pronounced side effects.

Prevention of nausea and vomiting during chemotherapy markedly improves patient's condition.

Ключові слова: рак яєчників, цитостатики, високоеметогенна хіміотерапія, нудота, блювота, осетрон.

Ключевые слова: рак яичников, цитостатики, высокоеметогенная химиотерапия, тошнота, рвота, осетрон.

Key words: ovarian cancer, cytostatics, high emetogenic chemotherapy, nausea, vomiting, osetrone.

ВСТУП В останні роки має місце покращання результатів лікування хворих на рак яєчників завдяки, насамперед, цитостатичній терапії [1]. Але препарати платини, завдяки яким досягають найкращих результатів, викликають тяжку затьожну нудоту та блювання, дегідратацію, що суттєво впливає на стан хворих, погіршує якість їхнього життя. Іноді хворі навіть відмовляються від продовження лікування у зв'язку з важкими ускладненнями. На сьогодні в арсеналі лікарів-онкологів з'явився новий препарат – осетрон (ондансетрон гідроклорид гідрат), який виявив високий протиблювотний ефект. У цій статті розглядаються літературні дані щодо біомеханізму блювання, терміну і характеру його виникнення. Характеризується група хворих на рак яєчників (108 чол.), яким вдалося припинити високоеметогенний ефект хіміотерапії завдяки осетрону.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Під нашим спостереженням перебувало 108 хворих на рак яєчників. Серед них стадія T1N0M0 – 11 чол., T2N0M0 – 22 чол., T2N0M1 – 31 чол., T3N0M0 – 22 чол., T3N0M1 – 22 чол. Середній вік хворих ($62 \pm 3,1$) року, до 40 років було 21 чол., після 70 років – 17 чол. Всім хворим у комплексному лікуванні, застосовували хірургічний метод. У 64 жінок виконано радикальну операцію, а іншим умовно радикальні та паліативні операції. Метастази локалізувалися у сальнику – 12 чол., парієтальній та

вісцеральній очеревині – 14 чол., у печінці – 4 чол., плевральній порожнині – 12 чол., легенях – 11 чол., у інших органах – 9 чол. За гістологічною структурою спостерігались наступні види пухлин: залозисто-солідний рак 18 хворих (16 %), залозистий рак – 29 хворих (26 %), залозисто-сосочковий рак – 19 хворих (18 %), низькодиференційований рак – 12 хворих (11 %), аденокарцинома – 11 хворих (10 %), муцинозний рак – 8 хворих (9 %), інші – 15 хворих (14 %). Для лікування хворих застосовували протипухлинні препарати: циклофосфамід, доксорубіцин, фторурацил, вінкристин, цисплатин згідно стандартних схем поліхіміотерапії (CMF, CF, CDC, CVD та ін.). Кількість та режим проведення циклів цитостатичної терапії залежали від стадії процесу, супутньої патології, загального стану хворих, гістологічної структури пухлини, ступеня її диференціації. Променеву терапію проводили при наявності поодиноких вогнищ у черевній порожнині – 8 хворим, у 2 випадках при дисгерміномі. Високометодогенний ефект хіміотерапії було відмічено у 72 % хворих при використанні цисплатину у схемах лікування. Лікування побічних ефектів препаратами церукал, дексаметазон, метаклопролід було малоефективне. Для лікування нудоти та блювання після проведення високометодогенної хіміотерапії нами був застосований препарат "Осетрон" (ондансетрон гідрохлорид гідрат) виробництва Dr. Reddy's Laboratories – ампули по 4,0 та 8,0; таблетки по 4 мг. Стверджується, що ці лікувальні засоби блокують стимуляцію серотоніном аферентних вагальних рецепторів у кишечнику, а також можуть діяти центрально через інгібування серотонінових рецепторів в хеморецепторній пусковій зоні. Препарат вводився внутрішньовенно краплинно в дозі 4-8 мг на 200мл – 0,9 % розчину хлориду натрію (фізіологічний розчин) до початку інфузії хіміотерапії, потім 4 мг після інфузії. У 92 % хворих отримано повний вражаючий ефект: епізоди блювання не виникали протягом усього періоду лікування. У 10 хворих була тільки нудота, у 6 хворих мала місце одноразове блювання. Стан цих хворих покращився після прийому таблетованої форми осетрону у дозі 4 таблетки. Раніше хворі мали тяжкі страждання: багаторазова виснажливе блювання протягом 2-3 діб після інфузії цитостатиків високометодогенної дії, що значно знижувало якість життя. У 18 хворих мала місце пізнє блювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лікування хворих на рак яєчників досягло значних успіхів, але сполучення протипухлинної терапії, оперативного втручання, опромінення, гормональної терапії, імунокорекції відображається на самопочутті хворих. Дуже важливим для них та їх сімей є сприйняття поняття "проходити лікування з приводу злогокісного новоутворення". Зазвичай хворі страждають із-за нудоти та блювання, втрати волосся, апетиту, схуднення, почуття виснаженості, що призводить до значного погіршення якості життя. Крім того, їх хвилює прогноз захворювання, перспективи виникнення метастазів, рецидивів. Наслідки нудоти та блювання викликані хіміотерапією тривожні та серйозні. Виникає дегідратація, порушення електролітної та водно-електролітної рівноваги, анорексія, надриви слизової кишечника та шлунку. Частота таких несприятливих явищ може зростати у хворих, яким проводили променеву терапію, а також при порушеннях анатомічних взаємовідношень після операції або після встановлення зондів. У зв'язку з цим, попередження ускладнень, викликані хіміотерапією (нудота та блювання) може значно покращити якість життя хворих. Для вирішення питання попередження блювання необхідно знати її біомеханізм та патофізіологію. Прийнято вважати, що нудота та блювання, викликані хіміотерапією, розвиваються внаслідок прямої та непрямой стимуляції центру нудоти, що знаходиться у боковій ретикулярній формації поздовжнього мозку. Стимуляція блювотного центру призводить до координованої відповіді діафрагми, слинних залоз, черепно-мозкових нервів, мускулатури органів шлун-

ково-кишкового тракту. Внаслідок чого приривається дихання та відбувається різкий викид вмісту шлунка. Блювотний центр стимулюється аферентною імпульсацією від блукаючих нервів, глотки, кори мозку, холінергічної та гістамінної стимуляції від вестибулярної системи та еферентної імпульсації, від хеморецепторної пускової зони, що знаходиться у задній частині area postrema (дна четвертого шлуночка головного мозку), поза гематоенцефалічним бар'єром, та тому він сприйнятливий до стимуляції речовинами, які знаходяться в крові чи лікворі. Нейромедіатори допамін та серотонін стимулюють блювотний центр посередньо. В додаток до цього серотонін може безпосередньо стимулювати блювотний центр, за допомогою аферентних волокон блукаючих нервів [2]. Існує і інша точка зору, яка полягає в тому, що ділянка активації нудоти та блювання знаходиться у органах черевної порожнини, а хеморецепторна тригерна зона у задній частині мозку вважається другорядною. На користь цієї думки став Andrews (1988). Пусковим токсичним фактором є утворення вільних радикалів, внаслідок, впливу біотоксинів, цитостатичних лікарських засобів, променевої терапії та інше, що призводить до активації інтернейронів слизової шлунка. Вважається, що ці зміни проходять протягом 30 хв і можуть лежати в основі латентного періоду, що завжди має місце між введенням цитотоксичного лікарського засобу чи променевим впливом та розвитком блювання. Існує три варіанти нудоти та блювання, викликані хіміотерапією. Гострий синдром, зазвичай, починається з частих, нерідко тяжких епізодів блювання впродовж 1-2 години після введення цитостатиків. Ці ефекти досягають піку через 4-10 годин і продовжуються 12-24 години. Запізнілі нудота та блювання можуть наступити через 1-5 днів після введення хіміотерапії з досягненням пікового ефекту через 48-72 години. Третій варіант нудоти та блювання, викликані хіміотерапією – попереджувальне блювання, яке може виникнути до гострого, чи до запізнілого блювання, або разом з ними. Вважають, що це умовно – рефлекторна відповідь, які базується на очікуванні чи передчутті хворого. Її розвиток може бути результатом уявлення про хіміотерапію, чи результатом раніше перенесених тяжких ускладнень. Вважається, що попереджувальні нудота та блювання можуть бути пов'язані з імпульсацією кори мозку в блювотний центр. Інформація про біомеханізм нудоти та блювання, їх патофізіології на типах, запозичено нами у K.D. Dower (1996); російський текст – Д. Гуляев (2001). Ми вважаємо, що ця інформація надзвичайно актуальна та представляє великий інтерес для української школи онкологів. Та на жаль в доступній літературі це питання висвітлено недостатньо.

ВИСНОВКИ

Використання осетрону дозволило повністю позбавити хворих від тяжких ускладнень, якими є нудота та блювання після проведення високометодогенної хіміотерапії. Особливо вражаючим був ефект у тих хворих, яким раніше використовували препарати платини, та вони викликали дуже важкі епізоди блювання. Це призводило в ряді випадків до відмови хворих від лікування. На тлі інфузії осетрону цитостатична терапія не викликала нудоти та блювання у багатьох хворих і в найближчий час, і в наступні дні лікування. Ефект від застосування осетрону був повний, стійкий та складав гарне враження на хворих, надихаючи в них віру на видужання та добре самопочуття.

ЛІТЕРАТУРА

1. Евтушенко Г.Е., Винницкая А.Б., Свинцицкий В.С. Сочетанная химиотерапия распространенного рака яичников и ее роль в противоопухолевой резистентности// В кн. Сучасний підхід до діагностики та лікування генітального раку у жінок// Матеріали науково-практичної конференції. К., 1997. – С. 60-61.
2. Dover K.R. Prevention of chemotherapy – induced nausea and vomit. The University of Chicago Medical Center. Topic in Drug Therapy 1996, v.38, № 6.
3. C. Lindley, P. Blower "Oral serotonin type 3 – receptor antagonists for prevention of chemotherapy – induced emesis" Am. J. Health – Syst Pharm 57 (18): 1685 – 1697, 2000.

Дрижак В.І., *Костишин Р.Д., Угляр Ю.В., *Туманова О.Р., *Багній В.С., *Назарко Г.І.
ОСОБЛИВОСТІ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського
***Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер**

ОСОБЛИВОСТІ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА – Доопераційна інтенсивна підготовка 141 хворого на рак шлунка була спрямована на корекцію білкового та водно-електролітного обміну, серцево-судинних та дихальних розладів, стимуляцію імунологічної реактивності, профілактику тромбоемболічних ускладнень, детоксикацію організму. Впровадження в клініці комплексу заходів доопераційної підготовки хворих на рак шлунка дозволило знизити операційну летальність до рівня 4,9%.

ОСОБЕННОСТИ ДООПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА – Особенности дооперационной подготовки больных раком желудка – Предоперационная интенсивная подготовка 141 больного раком желудка была направлена на коррекцию белкового и водно-электролитного обменов, сердечно-сосудистых и дыхательных нарушений, стимуляцию иммунологической реактивности, профилактики тромбоэмболических осложнений, детоксикацию организма. Внедрение комплекса мероприятий предоперационной подготовки больных раком желудка позволило снизить операционную летальность до уровня 4,9 %.

PECULIARITIES OF PREOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH STOMACH CANCER – The authors describe the preoperative management of 141 patients with stomach cancer. The preparation for surgery includes correction of protein and electrolytic disorders, correction cardiac and pulmonary functions, prophylaxis of thromboembolism, and enhances of immune reactions. That kind of preoperative management allow us to decrease the postoperative lethality up to 4,9 %.

Ключові слова: рак шлунка, доопераційна підготовка.

Ключевые слова: рак желудка, дооперационная подготовка.

Key words: stomach cancer, preoperative management.

ВСТУП Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Незважаючи на тенденцію до зниження захворюваності на рак шлунка (РШ) в Україні, у структурі онкозахворюваності ця патологія посідає одне з чільних місць. Рання і своєчасна діагностика РШ залишається незадовільною, оскільки 60-70 % хворих виявляються з поширеними формами, а лише у 13-18 % хворих проводиться радикальне хірургічне лікування [1]. Як правило, здійснюється субтотальна резекція шлунка (дистальна чи проксимальна) або гастректомія (у т.ч. розширена). Самі по собі зазначені оперативні втручання становлять операційний ризик, а, враховуючи похилий і старечий вік хворих, наявність у більшості з них важких супутніх захворювань, цей ризик значно збільшується. Ось чому проблема доопераційної підготовки хворих на РШ залишається актуальною.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ Вивчити вплив інтенсивної доопераційної підготовки хворих на РШ на частоту післяопераційних ускладнень та безпосередні результати хірургічного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням знаходився 141 хворий на РШ, оперованих в клініці онкології впродовж 2000-2003 рр. Чоловіків було 78, жінок – 63. Вік хворих коливався у межах 38-82 років. Всім хворим проведено загальноклінічне лабораторне, рентгенологічне і/або ендоскопічне обстеження, УЗД, ЕКГ, при необхідності – спірометрія.

Доопераційна інтенсивна підготовка хворих, враховуючи результати обстеження, була спрямована на корекцію білкового та водно-електролітного обміну, серцево-судинних та дихальних розладів, стимуляцію імунологічної реактивності, профілактику тромбоемболічних ускладнень, детоксикацію організму. Великого значення надавали психологічній підготовці хворих до операції.

Характер оперативних втручань за роками поданий в таблиці 1.

Необхідно зазначити, що із 101 хворого, яким проведені радикальні операції на шлунку, у 47 (47 %) вони були комбінованими. У цих хворих разом з резекцією шлунка або

гастректомією виконувалась резекція брижі поперекової кишки (18 хв.), резекція підшлункової залози (14 хв.), спленектомія (9 хв.), резекція поперекової кишки (3 хв.), спленектомія і резекція підшлункової залози (4 хв.). Із загального числа оперованих хворих (141) у 82 після операції впродовж року проведено 3-4 цикли системної хіміотерапії 5-фторурацилом в сумарній дозі 3-5 г (по 500-750 мг через день).

Таблиця 1. Характер операцій при раку шлунка

Назва операції	2000 р.	2001 р.	2002 р.	2003 р.
Гастректомія	6	7	9	10
Субтотальна резекція шлунка	23	12	16	18
Гастроентероанастомоз	3	2	4	5
Пробна лапаротомія	6	3	9	5
Діагностична лапаротомія	1	1	–	1
Всього:	39	25	38	39

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в результаті досліджень дані свідчать, що майже у половини радикально оперованих хворих виявилась ІІІ ст. хвороби ($T_{3-4}N_{1-2}M_0$), що не могло не позначитись на загальному стані хворих та лабораторних показниках (табл. 2).

Таблиця 2. Лабораторні показники крові у хворих на рак шлунка

Показники	Кількість хворих (n=101)
ШОЕ, > 25 мм/год	76 (76 %)
Еритроцити, < $3,5 \cdot 10^{12}/л$	80 (80 %)
Лейкоцити, < $4 \cdot 10^9/л$	65 (65 %)
Гемоглобін, < 100 г/л	92 (92 %)
Альбумін загальний, < 4 г/л	78 (78 %)
Калій, < 3,5 ммоль/л	67 (67 %)
Натрій, < 110 ммоль/л	73 (73 %)
Хлор, < 90 ммоль/л	78 (78 %)

Як видно із даних таблиці 2, у більшості хворих на РШ спостерігалась анемія, білковий дефіцит та порушення у водно-електролітному балансі. Корекція білкового обміну здійснювалась за рахунок щоденного (протягом 3-5 днів) внутрішньовенного введення 5 % розчину глюкози та амінокислот (інфезол по 500 мл). Загальна кількість рідини не перевищувала 1,5 л. Доцільним також є застосування харчової суміші “Берламін модулятор” по 100г до 6 разів на добу, яка характеризується збалансованим хімічним складом.

У процесі доопераційної підготовки з метою нормалізації електролітного балансу внутрішньовенно вводили поляризуючу суміш (500 мл), в склад якої входили препарати калію, натрію, хлору.

Порушення кислотно-лужної рівноваги, незначний зсув у бік метаболічного ацидозу чи алкалозу не потребував спеціальної корекції, оскільки після нормалізації мікроциркуляції, білкового та водно-електролітного обміну показники кислотно-лужної рівноваги відновлювались.

У випадках анемії важкого ступеня ($Hb < 70-60$ г/л) здійснювали одноразове переливання еритроцитарної маси в кількості 150-300 мл. З метою стимуляції імунологічної реактивності організму впродовж 5 дів до операції внутрішньом'язово вводили лаферон по 3 млн МО – перший вітчизняний рекомбінантний α -2b інтерферон [2]. Ефективність застосування даного препарату зумовлена його імуномодулюючою та антиметастатичною активністю.

Важливою і не вирішеною проблемою залишається профілактика тромбоемболічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді. В онкологічних хворих серед причин

операційної летальності тромбемболія легеневої артерії посідає одне з перших місць. В клініці був впроваджений комплекс профілактичних заходів, який включає, зокрема, призначення перед операцією препаратів, що впливають на реологічні властивості крові (аспірин, курантил, трентал), застосування серцевостимулювальних засобів у поєднанні з полівітамінами, введення антикоагулянтів прямої дії (гепарин, фраксипарин) підшкірно в дозі 5 тис. ОД за 2 год до операції, механічна компресія гомілки та стегна за наявності варикозно розширених вен, вправи з дихальної гімнастики тощо.

Беручи до уваги наявність в шлунку високовірulentної патогенної мікрофлори, а також продуктів розпаду пухлини і гниття (ахілія), промивання шлунка фурациліном або слабким розчином соляної кислоти протягом 3-5 днів до операції є важливою та обов'язковою складовою підготовки хворого до операції [3]. Особливо це стосується хворих з ознаками стенозування дистального відділу шлунка. Ретельне очищення товстої кишки та адекватна підготовка шкіри на місці майбутнього розрізу сприяє зменшенню гнійних ускладнень. І, накінець, неабияку роль в кінцевому результаті відіграє психологічна підготовка хворих, оскільки усвідомлення діагнозу раку та майбутня складна операція є надзвичайними стресовими чинниками для пацієнта. Встановлення тісного контакту хірурга з хворим, досягнення довірливих взаємин,

застосування в окремих випадках антидепресивних і заспокійливих препаратів – є важливим компонентом у процесі доопераційної підготовки хворих на РШ. Впровадження зазначених заходів доопераційної підготовки хворих на РШ дозволило звести до мінімуму розвиток післяопераційних ускладнень і значно зменшити операційну летальність. Із 141 оперованих хворих померли 7. Таким чином, операційна летальність склала 4,9 %. Причиною смерті хворих після операції були: тромбемболія легеневої артерії – 4 хворих, гостра серцево-легенева недостатність – 3 хворих.

ВИСНОВКИ 1. Рівень ранньої та своєчасної діагностики РШ залишається незадовільним. Відсоток радикально оперованих хворих, за нашими даними, не перевищує 15,1.

2. Впровадження в клініці комплексу заходів доопераційної підготовки хворих на РШ дозволило зменшити операційну летальність до 4,9 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 1998-2000 рр. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / Гол. ред. С.О. Шалімов. – Київ, 2001. – 54 с.
2. Воронцова А.Л., Кудрявцев Ю.П. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных // Онкология. – 2002. – Т.1-2. – С. 16-20.
3. Щепотин И.Б. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению рака желудка // Онкология. – 2002. – Т.4.2. – С. 151-158.

Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В., Гореліна Г.Л., Лялька І.Ю., Отрощенко І.П.

ПРОФІЛАКТИКА ПІЗНІХ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ПРИ ХІМІОПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Інститут онкології АМН України, м. Київ

ПРОФІЛАКТИКА ПІЗНІХ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ПРИ ХІМІОПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ – В статті представлена методика хіміопроменевої терапії у хворих на місцевопоширені форми раку шийки матки (РШМ) з використанням комплексу превентивних заходів запобігання вираженим проявам токсичності лікування. Об'єктом дослідження було 78 хворих на РШМ Т3N0-1M0. До 1-ї (досліджуваної) групи входило 43 пацієнтки, що отримували поєднану променеву терапію на тлі капецитабіну в радіомодифікуючих дозах, та контрольна група – 35 хворих, яким проводилась тільки променева терапія. З метою профілактики променевих циститів, ректитів хворі досліджуваної групи отримували етіол рег гестум і в сечовий міхур у дозі 500 мг у вигляді водного розчину (50 мг/мл) на 3 хвилини за півгодини до кожного сеансу променевої терапії, а після опромінення вводили мікроклізми з лікувальними сумішами. Отримані результати свідчать про те, що застосування системних профілактичних заходів в процесі хіміопроменевої терапії хворих на РШМ дає змогу знизити частоту ранніх та пізніх променевих реакцій та уникнути ушкоджень, що призводять до каліцтва.

ПРОФІЛАКТИКА ПОЗДНІХ ЛУЧЕВИХ ПОВРЕЖДЕНЬ ПРИ ХІМІОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПІЇ РАКА ШИЙКИ МАТКИ – В статті представлена методика хіміолучевої терапії у больових раком шийки матки (РШМ) з використанням комплексу превентивних методів предупреждения выраженных проявлений токсичности лечения. Объектом исследования были 78 больных РШМ Т3N0-1M0. Исследуемая группа – 43 пациентки, получавшие сочетанную лучевую терапию на фоне капецитабина в радиомодифицирующих дозах и контрольная группа – 35 больных, которым проводилась только лучевая терапия. С целью профилактики лучевых циститов, ректитов больные I группы получали этиол рег гестум и в мочевого пузыря по 500 мг в виде водного раствора (50 мг/мл) на 3 минуты за полчаса до каждого сеанса лучевой терапии, а после облучения вводили микроклизмы с лечебными смесями. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение системных профилактических мероприятий в процессе химиолучевой терапии больных РШМ дает возможность снизить частоту ранних и поздних лучевых реакций и избежать калечащих повреждений.

PROPHYLACTICS OF LATE RADIAL DAMAGES AT CHEMORADIOTHERAPY OF CERVICAL CANCER – Article describes method of chemoradiotherapy for cervical cancer patients (OC). Complex of preventive methods were used to prevent undesired side effects of toxic therapy. 76 OC patients T3N0-1M0 were tested. First group consisted of 42 patients were given combinational radiation therapy and capecytidine at radiomodifying doses additionally. Second (control) group of

34 patients were given combinational radiation therapy only. Prophylactics of radial cystitis, rectitis patients of the first group were given ethiol per rectum – 500 mg and intro bladder 500 mg of water solution (50 mg/ml) for 3 min duration half an hour prior to radial therapy. After the treatment these patients were treated with admixture microclyster as well. Results shows that the usage of prophylactics during the chemoradiotherapy course of OC patients makes possible to lower frequency of early and late radial reactions and eliminate cripple damages.

Ключові слова: поєднана променева терапія, капецитабін, етіол, токсичність лікування.

Ключевые слова: сочетанная лучевая терапия, капецитабин, этиол, токсичность лечения.

Key words: combinatory radiation therapy, capecytidine, ethiol, toxic therapy.

ВСТУП Поєднана променева терапія (ППТ) як самостійний засіб лікування застосовується у 75 % хворих на поширені форми раку шийки матки (РШМ) [1-4]. Радикальні програми ППТ передбачають підведення до пухлинного осередка та шляхів лімфогенного метастазування максимальних канцероцидних доз іонізуючого опромінення. Дозолімітуючим фактором ППТ є толерантність оточуючих пухлину "критичних органів". Променеві ушкодження прямої кишки та сечового міхура складають основу пізньої променевої патології у цього контингенту хворих і визначають якість їх подальшого життя [3, 5-8]. Частота пізніх променевих реакцій вказаних суміжних органів за даними різних авторів коливається від 5-10 % до 45-50 % [9-11]. Частота виразкових та фістульних променевих ушкоджень даних органів у різних клініках складає від 0,4-5,5 % до 9-11 % [12-14]. Визначальними параметрами пізніх променевих ускладнень є величини сумарних поглинальних доз, режими їх фракціонування, об'єм опромінюваної мішені, супутня екстрагенітальна патологія, а також індивідуальна радіочутливість [1, 7, 14-16]. Профілактика променевих ускладнень повинна здійснюватись в таких напрямках:

– удосконалення засобів візуалізації пухлини, її топографо-анатомічних особливостей;

- оптимізація допроменевої підготовки, методів планування променевої терапії (ПТ) та контролю за його відтворенням;

- дотримання принципу толерантності доз;
- застосування профілактичних засобів, спрямованих на попередження променевих реакцій.

Застосування радіомодифікуючих засобів, з метою посилення деструктивних процесів у первинному вогнищі при місцевопоширених формах РШМ, потребує особливо ретельного дотримання всіх вищезазначених принципів.

У відділенні променевої терапії ІО АМН України розроблений метод хіміопроменевої терапії РШМ з використанням фторпіримідинів, в тому числі і капецитабіну в радіомодифікуючих дозах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За останні 1,5 року у відділенні променевої терапії згідно розробленої методики опромінення на тлі капецитабіну виліковано біля 80 хворих. Всім пацієнтам з вираженою соматичною патологією проводилось превентивне медикаментозне лікування з метою запобігання загострень, спровокованих променевим та хіміопроменевим впливом.

Допроменева топоетрична підготовка здійснювалась на рентгенівському стимуляторі SimView 3000 (Siemens, Німеччина). Комп'ютерне дозиметричне планування ПТ проводилось індивідуально, з урахуванням особливостей пухлинного процесу.

Хворі 1-ої, досліджуваної групи, отримували ППТ на тлі капецитабіну в радіомодифікуючих дозах 300 мг/м². На І-ому етапі здійснювалось гомогенне дистанційне опромінення малого таза на апаратах РОКУС з енергією 1,25 МеВ та лінійному прискорювачі МЕВАТРОН КД2 (Siemens, Німеччина) з енергією гальмівного випромінювання 6 МеВ. Дистанційна променева терапія (ДПТ) проводилась в статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 14-16 x 16-18 см. Разова осередкова доза (РОД) складала 2 Гр в тт.ОАВ. Опромінення проводилось 5 разів на тиждень. Сумарна осередкова доза (СОД) рівнялась 30 Гр за 15 фракцій. Значення час-доза-фракція (ЧДФ) на І-му етапі лікування складали 49 одиниць.

На ІІ-му етапі ДПТ поєднувалась з брахітерапією на апараті АГАТ-ВУ з джерелом випромінювання Со⁶⁰ за умов середньої потужності дози. Тактика подальшого дистанційного опромінення визначалась особливостями пухлинного процесу. На лінійному прискорювачі МЕВАТРОН КД2 ДПТ проводилась в статичному режимі чотирма скошеними фігурними полями 8 x 16-18 см сумарно до 50-54 Гр в тт.В, РОД 2 Гр 4 рази на тиждень за 10-12 фракцій, ЧДФ – 38 одиниць. На г-терапевтичному апараті РОКУС, залежно від поширення процесу, застосовувались технології рухомого опромінення – методики двовісного та чотирьохвісного коливання. СВД в тт.В складала 46-50 Гр., РОД 2 Гр 4 рази на тиждень, за 8-10 фракцій. ЧДФ складала 25-33 одиниці. Сеанси брахітерапії проводились раз на тиждень, РОД в тт.А 10 Гр, СОД до 40-50 Гр за 4-5 фракцій. Значення ЧДФ від курсу брахітерапії в тт.А складала 100-130 одиниць. Сумарно від курсу ППТ – СОД в тт.А – 86-100 Гр, ЧДФ 152-192 одиниці.

Протягом усього лікування хворим проводили санацію піхви, щоденні аплікації жирових сумішей, збагачених ретинол-ацетатом та метилурацилом. З метою профілактики променевих ректитів та циститів хворим І групи вводили етіол per rectum і в сечовий міхур у дозі 500 мг у вигляді водного розчину (50 мг/мл) на 3 хвилини за півгодини до кожного сеансу променевої терапії, а після опромінення вводили мікроклізма з лікувальними сумішами (жирові суміші, збагачені метилурацилом та ретинол-ацетатом). Хворі контрольної групи отримували тільки жирові аплікації, та мікроклізма з жировими сумішами.

Об'єктом дослідження було 78 хворих на РШМ Т3N0-1M0 віком від 32 до 67 років, що утворювали 2 групи. До 1-ої (досліджуваної) входили 43 пацієнтки, до 2-ої (контрольної) – 35. Морфологічно у всіх хворих І-ої групи діагностовано

епідермоїдний рак різного ступеня диференціації: у 13 високодиференційований, 21 низькодиференційований, і 9 недиференційований рак. За характером пухлинного росту хворі поділялись наступним чином: у 15 переважала ендоефітна форма, 28 мали змішану форму. На тіло матки процес поширювався у 13 пацієнток, у 24 було визначено поширення процесу на регіональні лімфовузли. У 7 хворих виявлена гідронефротична трансформація однієї з нирок, зумовлена пухлинним процесом. 15 хворим до початку лікування діагностована вторинна залізодефіцитна анемія, 19 – в анамнезі була патологія серцево-судинної системи, 23 – захворювання шлунково-кишковидного тракту. Хронічним проктосигмоїдитом страждали 13 хворих, хронічним циститом – 11.

В ІІ-й контрольній групі, високодиференційований плоскоклітинний рак діагностовано у 8 пацієнток, у 19 – низькодиференційований, у 8 недиференційований. 12 хворих мали місцево ендоефітну форму раку, 23 змішану. Поширення процесу на тіло матки було виявлено у 10 хворих, ураження регіональних лімфовузлів – у 19. Гідронефротична трансформація нирок діагностована у 6 хворих, вторинна анемія у 11. Патологія серцево-судинної системи виявлена – у 16, шлунково-кишкового тракту – у 19. Хронічний проктосигмоїдит та цистит в анамнезі мали відповідно – 11 і 9 пацієнток.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При спостереженні за хворими протягом 6 місяців ознак прогресування основного процесу не було виявлено у жодної хворої.

З проявів загальної токсичності лікування, лейкопенія І ступеня відмічалась у 18 хворих 1 групи, та 12 пацієнток контрольної групи, лейкопенія ІІ ступеня токсичності – 11 хворих досліджуваної групи, 9 – контрольної групи. Незначна нудота та поодинокі епізоди блювання протягом хіміопроменевої терапії, які не потребували медикаментозної корекції, спостерігались у переважної більшості хворих усіх груп. Нудота та блювання ІІ ступеня токсичності відмічались у 8 хворих 1 групи, у 4 – в контрольній групі. Ентероколіти І ступеня токсичності спостерігались у 13 хворих досліджуваної групи та у 10 в контрольній групі хворих. Ентероколіти ІІ ступеня токсичності були відмічені у 9 хворих 1 групи, у 6 в 2 групі. Після завершення лікування, протягом місяця стан хворих нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності при обстеженні через 6 місяців після лікування не спостерігалось у жодної хворої.

Окрім того, нами проаналізовані місцеві променеві реакції з боку "критичних органів". Аналізуючи місцеві мукозити ми звернулись до більш звичної для радіоонкологів країн СНГ традиційної класифікації за Бардичевим (1985), згідно з якою всі прояви токсичності в "критичних органах" поділяються на променеві реакції та променеві ускладнення різного ступеня вираженості, а за часом їх проявів – на ранні та пізні.

В процесі лікування та в найближчі 3 місяці катаральні епітеліти піхви мали місце у 27 хворих 1 групи та 21 – 2 групи, півчасті – в 1 групі у 13 пацієнток, в контрольній – у 10. Ранні променеві ректити спостерігались у 19 хворих досліджуваної групи та у 16 – контрольної. При шестимісячному спостереженні лише у однієї хворої контрольної групи, у якої в анамнезі був хронічний проктосигмоїдит, виявлено ознаки променевого ерозивного проктосигмоїдиту. Ранні променеві цистити спостерігались у 21 пацієнтки 1 групи та 18 з 2 групи. За 6 місяців після лікування пізній ерозивний цистит було діагностовано у 1 хворої досліджуваної групи, яка страждала від хронічного сольового діатезу.

ВИСНОВКИ Застосування системних профілактичних заходів в процесі хіміопроменевої терапії хворих на РШМ дає змогу знизити частоту ранніх та пізніх променевих реакцій та уникнути ускладнень, що призводять до каліцтва.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бохан Я.В., Лютра У.К. Рак шийки матки.–Кишинев: Шиинца, 1991. – 239с.

2. Вишнева Е.Е. Эффективность сочетанной лучевой терапии с использованием различных вариантов внутрисполостной гамма-терапии при лечении больных раком шейки матки //Мед. радиол. и радиац. безопасн. – 1998. – Т. 43, – № 4. – С. 44-50.
3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. (отв. редакторы). Избранные лекции по клинической онкологии. – М. – 2000. – 736 с.
4. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. – Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2002. – С. 29.
5. Бардычев М.С. Лучевые повреждения //Лучевая терапия злокачественных новообразований /Под ред. Е.С. Киселевой. – М.: Медицина, 1996. – С. 437-459.
6. Хансон К.П., Барчук А.С., Манихас Г.М. и др. Состояние и перспективы развития онкологической помощи населению Санкт-Петербурга //Вопр. онкологии. – 1999. – Т. 45, №2. – С. 111-117.
7. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений). //Практ.онкология. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 220-227.
8. Chassagne D., Sismonti P.J.C. et al. A glossary for complications of ment in gynecological cancers //Radiother. Oncol. – 1993. – Vol.26. – P. 195-202.

9. Бардычев М.С., Кацалап С.М., Курпешева А.К. и др. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений //Мед. Радиология. – 1992 – Т.37, №11 – С. 12-14.
10. Холин В.В. Оценка результатов лучевого и комбинированного лечения рака шейки матки //Там же. – 1978. – № 8. – С. 75-78.
11. Crentzberg C., Althol V., de Hoog M. et al. Quality control study of the accuracy of patient positioning in irradiation of pelvic fields //Int. J. Radiation. Oncol. Biol. Phys. – 1996. – Vol. 34, No 3. – P. 697-708.
12. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Валькович А.А. и др. Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки //Вопр. онкологии. – 1990. – Т. 36, №9. – С. 1119-1120.
13. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство. – ВООЗ. – М.: Медицина, 2000. – 338 с.
14. Basic clinical radiobiology for Radiation Oncologist //Ed. G. Gordon Steel. – London, 1993. – P.233.
15. Габелов А.А., Холин В.В., Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки //Метод. реком. Минздрава СССР. – Л., 1978. – 18 с.
16. Жаринов Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки в условиях модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. – СПб, 1993. – 30 с.

Сівкович С.О., Орел В.Е., Морозов О.Б.

КВАНТИФІКАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ІРРЕГУЛЯРНОСТІ КОНТУРУ ЛІМФОЇДНИХ КЛІТИН ХВОРИХ ІЗ ЛІМФОМОЮ ХОДЖКІНА ТА НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ

Інститут онкології АМН України, м. Київ

КВАНТИФІКАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ІРРЕГУЛЯРНОСТІ КОНТУРУ ЛІМФОЇДНИХ КЛІТИН ХВОРИХ ІЗ ЛІМФОМОЮ ХОДЖКІНА ТА НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЛІМФОМАМИ – Для квантифікаційного аналізу просторового хаосу лімфоїдних клітин використано параметр іррегулярності. Принцип кількісної оцінки параметра іррегулярності засновано на методі псевдофазового простору. Це дозволило статистично достовірно відрізнити хаотичність в розбіжності форми клітин. За допомогою параметра іррегулярності математично проаналізована хаотичність контуру клітин хворих на лімфаденіт, із неходжкінською лімфомою з крупних В-клітин, неходжкінською лімфомою з дрібних В-клітин, неходжкінською лімфомою з дрібних В-клітин із розщепленими ядрами, лімфомою Ходжкіна (лімфоїдні клітини) та лімфомою Ходжкіна (клітини Ходжкіна та Березовського-Штернберга). Згідно із розрахунків контури клітин неходжкінської лімфоми з крупних В-клітин мали найбільший параметр іррегулярності. Він був на 98 % ($p < 0,05$) більший ніж у хворих із неходжкінською лімфомою з дрібних В-клітин. Отримані результати морфометричних досліджень можуть мати прагматичне значення в клінічній практиці для мультиком'ютерної діагностики та прогнозу вірогідності злоякісності лімфом.

КВАНТИФІКАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ИРРЕГУЛЯРНОСТИ КОНТУРА ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ – Для квантификационного анализа пространственного хаоса лимфоидных клеток использован параметр иррегулярности. Принцип количественной оценки параметра иррегулярности основан на методе псевдофазового пространства. Это позволило статистически достоверно отличать хаотичность в расхождении формы клеток. С помощью параметра иррегулярности математически проанализирована хаотичность контура клеток больных лимфаденитом, с неходжжинской лимфомой из крупных В-клеток, неходжжинской лимфомой из мелких В-клеток с расщепленными ядрами, лимфомой Ходжкина (лимфоидные клетки) и лимфомой Ходжкина (клетки Ходжкина и Березовского-Штернберга). Согласно расчетам контуры клеток неходжжинской лимфомы из крупных В-клеток имели наибольший параметр иррегулярности. Он был на 98 % ($p < 0,05$) больше чем у больных с неходжжинской лимфомой из мелких В-клеток. Полученные результаты морфометрических исследований могут иметь прагматическое значение в клинической практике для мультикомпьютерной диагностики и прогноза достоверности злокачественности лимфом.

QUANTIFICATION ANALYSIS OF IRREGULARITY IN CONTOUR OF LYMPHOID CELLS FOR PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS – For quantification analysis of spatial chaos in lymphoid cells is used parameter irregularity. The principle quantitative estimation of the parameter irregularity is based on a method of pseudo-phase space. It has allowed distinguishing statistically authentically randomness in divergence of shape cells. With the help of parameter irregularity mathematical analysis of chaotic contour in cells of patients with lymphadenitis, non-Hodgkin's large B-cell lymphoma, non-Hodgkin's small B-cell lymphoma, non-Hodgkin's small B-cell lymphoma with irregular nucleus contours, Hodgkin's lymphoma (lymphoid cells), Hodgkin's lymphoma (Hodgkin's and Berezovsky-Shternberg

cells). The contours of non-Hodgkin's large B-cell lymphoma had greater of the parameter irregularity. It was on 98 % ($p < 0,05$) greater than at patient's non-Hodgkin's B-lymphoma small cells. The received results of morphometric research can have pragmatically value in clinical practice for multi-computer diagnostics and forecast of probability malignant lymphomas.

Ключові слова: злоякісні лімфоми, контур клітин, іррегулярність.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы, контур клеток, иррегулярность.

Key words: quantification analysis, lymphoid cell, lymphoma.

ВСТУП Лімфомагенез, як і будь-який онкогенез спирається на загальні біологічні механізми диференціації, апоптозу та клітинного циклу. Вважають, що одна з головних особливостей лімфомагенезу полягає переважно в наявності ефекту хромосомних транслокацій. Сьогодні відомо, що хромосомні транслокації утворюються внаслідок помилок, які виникають в ході численних перебудов ДНК, необхідних для правильного дозрівання лімфоцитів. Загальна нестабільність генома, що виявляється в накопиченні багато-кількісних хромосомних аберацій для лімфатичних пухлин менш властива. Значно рідше при лімфомах спостерігається і ампліфікація протоонкогенів (збільшення їх копій) та точкові мутації. Прикладом первинних онкогенних подій є транслокація $t(14;18)$, що приводить, наприклад, до аномальної експресії онкогена $bcl-2$ при фолікулярній В-клітинній лімфомі. До вторинних онкогенних подій відносять генетичні порушення, які з'являються в процесі пухлинної прогресії внаслідок порушень генів, які регулюють клітинні цикли, що інтенсифікуює проліферацію клітин [1].

Одними з онкогенних подій, що запускають розвиток пухлин, можуть бути генетичні порушення, викликані в наслідок так званого явища "генетичного хаосу" [2]. В теперішній час відомо більше сотні потенціальних онкогенів. При чому, найбільші успіхи досягненні при вивченні гемобластозів. Функціонування онкогенів виявлено і при онтогенезі. Однак, якщо при онтогенезі всі покоління клітин зберігають свої типові ознаки та форми, то при онкогенезі, як і при лімфомагенезі характерна атипія клітин, виникнення поліморфізму, що викликає просторовий хаос форми клітин з неупорядкованою гетерогенною структурою. Гетерогенність є одна з фундаментальних властивостей злоякісного процесу на різних біоієрархічних рівнях [3].

У хворих із злоскісними лімфомами може спостерігатися атипична просторова форма клітин крові, обумовлена квантовим та молекулярним хаосом в генах. Підвищення ефективності лікування хворих із лімфоною Ходжкіна супроводжувалося зменшенням хаотичності коливань сигналу механічної крові, що характеризувало на квантовому рівні зміни в конфігурації та конформації молекул крові [4]. Метою даної роботи був квантифікаційний аналіз просторового хаосу контуру лімфоїдних клітин хворих із лімфоною Ходжкіна та неходжкінськими лімфомами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Згідно із класифікацією ВООЗ 1999р. пухлинних захворювань кровотворної та лімфоїдної тканин досліджували шість груп пацієнтів: 1 група – хворі на лімфаденіт; 2 група – хворі із неходжкінською лімфоною з крупних В-клітин; 3 група – хворі із неходжкінською лімфоною з дрібних В-клітин; 4 група – хворі із неходжкінською лімфоною з дрібних В-клітин з розщепленими ядрами; 5 група – хворі із лімфоною Ходжкіна (лімфоїдні клітини); 6 група – хворі із лімфоною Ходжкіна (клітини Ходжкіна та Березовського-Штернберга). Всього було досліджено 200 клітин у 20 пацієнтів. Середній вік хворих – 32 роки. Мазки-відбитки біопсованих лімфатичних вузлів були зроблені згідно із загальноприйнятим методом та забарвлені за Паппенгеймом. Клітини були проаналізовані з допомогою світлового цифрового мікроскопа "Axioskop 40" (ZEISS, Німеччина).

Для оцінки іррегулярності контурів клітин використовували параметр іррегулярності, чисельне збільшення якого характеризує збільшення хаотичності контуру клітин, який вивчається. Принцип кількісної оцінки параметра іррегулярності засновано на методі псевдофазового простору, що дозволяє статистично достовірно відрізнити хаотичність в розбіжності форми клітин [5]. Статистичну достовірність між групами, що досліджувались, оцінювали згідно з критерієм Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На рисунках 1-6 (див. колор. вкл.) наведено типові зображення комплексів і окремих клітин хворих із лімфоною Ходжкіна та неходжкінськими лімфомами та результати статистичних розрахунків параметра іррегулярності контуру вибірок окремих клітин.

Послідовність розташування за зменшенням хаотичності в досліджених групах розрахована за допомогою параметра

іррегулярності контуру наступна: неходжкінська лімфома з крупних В-клітин – лімфаденіт – неходжкінська лімфома з дрібних В-клітин з розщепленими ядрами – лімфома Ходжкіна (клітини Ходжкіна та Березовського-Штернберга) – неходжкінська лімфома з дрібних В-клітин – лімфома Ходжкіна (лімфоїдні клітини). Аналіз наведених даних свідчить, що за параметром іррегулярності контуру найбільш атипичну хаотичну форму мали клітини неходжкінської лімфоми з крупних В-клітин, а найменшу – клітини неходжкінської лімфоми з дрібних В-клітин і лімфоми Ходжкіна (лімфоїдні клітини).

Відомо, що для хворих із неходжкінською лімфоною з крупних В-клітин характерний найбільший ступінь злоскісності та, вірогідно, гірший прогноз виживання. В той час, як для хворих із неходжкінською лімфоною з дрібних В-клітин, як правило, типовий низький ступінь злоскісності і, більш вірогідно, кращий прогноз виживання. Для хворих із неходжкінською лімфоною з дрібних В-клітин з розщепленими ядрами характерний проміжний ступінь злоскісності. Згідно із розрахунків неходжкінська лімфома з крупних В-клітин мала на 98 % ($p < 0,05$) більший параметр іррегулярності за відношенням до неходжкінської лімфоми з дрібних В-клітин.

ВИСНОВКИ Таким чином, отримані результати аналізу іррегулярності контуру лімфоїдних клітин можуть мати прагматичне значення для наступного розвитку клінічної мультикомп'ютерної діагностики та прогнозу вірогідності злоскісності лімфом на основі морфометричних досліджень, та додаткових аналізів з використанням імунологічних маркерів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rosenwald A, Staudt LM. Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. – 2003 – 44, Suppl 3 – P. 41-47.
2. Calin G., Vasilescu C., Negrini M., Barbanti-Brodano G. Genetic chaos and antichaos in human cancers // *Medical Hypotheses*. – 2002 – 60, №2 – P. 258-262.
3. Castelli C., Losa G.A. Ultrastructural complexity of nuclear components during early apoptotic phase in breast cancer cells // *Analytical Cellular Pathology*. – 2001. – 23 – P. 1-9.
4. Сивкович С.А., Орел В.Э., Дзятковская Н.Н., Данко М.И. Применение механохимически модифицированного доксорубина в полихимиотерапии больных с лимфогранулематозом и неходжинскими лимфомами // *Український медичний часопис*. – 2002. – 28, №2. – С. 119-124.
5. V.E. Orel, A.V. Romanov, N.N. Dzyatkovskaya, Yu.I. Mel'nik The device and algorithm for estimation of the mechanoemission chaos on blood of patients with gastric cancer // *Medical Engineering & Physics*. – 2002. – 24. – P. 365-371.

Чибісов Л.П., Філатов В.А.

ДОСВІД РОБОТИ ХОСПІСУ ЛУГАНСЬКОГО ОБЛАСНОГО КЛІНІЧНОГО ОНКОЛОГІЧНОГО ДИСПАНСЕРУ

Луганський обласний клінічний онкологічний диспансер

ДОСВІД РОБОТИ ХОСПІСУ ЛУГАНСЬКОГО ОБЛАСНОГО КЛІНІЧНОГО ОНКОЛОГІЧНОГО ДИСПАНСЕРУ – Основною метою hospice є забезпечення в повному обсязі кваліфікованої паліативної стаціонарної медичної допомоги онкологічним хворим м. Луганська й області. У hospice проводиться активна симптоматична терапія з усунення чи зменшення ускладнень пухлинного процесу з метою поліпшення якості життя: своєчасно діагностуються ускладнення, які потребують паліативного оперативного втручання: трахеостомії, єюностомії, гастростомії, колостомії та ін. дотримання основ онкологічної деонтології та психотерапії в комплексній симптоматичній терапії забезпечує фізичний та душевний спокій пацієнтів ХОСПІСУ, для покращення умов і якості життя онкологічних хворих з неінкурабельними злоскісними новоутвореннями необхідне будівництво самостійних ХОСПІСів з фінансування державних й соціальних програм.

ОПЫТ РАБОТЫ ХОСПИСА ЛУГАНСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА – Основной целью хосписа является обеспечение в полном объеме квалифицированной паллиативной стационарной медицинской помощи онкологическим больным г. Луганска и области. В хосписе проводится активная симптоматическая терапия по устранению или уменьшению осложненной опухолевого процесса с целью улучшения качества жизни: своевременно диагностируются осложнения,

которые нуждаются в паллиативном оперативном вмешательстве: трахеостомии, еюностомии, гастростомии, колостомии и др. Соблюдение основ онкологической деонтологии и психотерапии в комплексной симптоматической терапии обеспечивает физический и душевный покой пациентов ХОСПИСУ, для улучшения условий и качества жизни онкологических больных с неинкурабельными злокачественными новообразованиями необходимо строительство самостоятельных хосписов с финансированием государственных и социальных программ.

THE EXPERIENCE OF WORK OF THE LUGANSK HOSPICE OF LUGANSK REGIONAL CLINICAL ONCOLOGIC DISPENSARY – In Ukraine during the last years has been enlarged the movement of opening hospices for carrying out the qualified symptomatic medical treatment of oncologic patients. The hospices have been opened in Lviv, Ivano-Frankivsk, Kharkiv, Kyiv and Lugansk.

The main aim of the hospice is providing oncologic patients in Lugansk and its region with a qualified palliative stationary medical treatment of full value.

The work of the hospice must include:

- active symptomatic therapy for removing or decreasing complications of a neoplastic process in order to improve the "quality of life";
- diagnosing the complementation which need palliative surgical intervention: tracheostomy, jejunostomy, gastrostomy, colostomy in time.

Observing the basics of oncologic deontology and psychotherapy in a complex of symptomatic therapy provides the patients of the hospice with a peace of mind and body.

For improving the conditions and the "quality of life" of oncologic patients with incurable malignant neoplasms there is a necessity to build independent hospices with state and social programmes being financed.

Ключові слова: хоспіс, основні завдання роботи, госпіталізація, ускладнення і причини летальності, якість життя, деонтологічний діагноз.

Ключевые слова: хоспис, основные задания работы, госпитализация, осложнения и причины летальности, качество жизни, деонтологический диагноз.

Key words: hospes, basic tasks of work, hospitalization, complication and reasons of lethality, quality of life, deontologic diagnosis.

ВСТУП В Україні за останні роки поширюється рух з відкриття для проведення кваліфікованого симптоматичного лікування онкологічних хворих, які не підлягають спеціальним методам лікування через поширеність злоякісного процесу.

Перший хоспіс відкрився у Львові в 1996 році, в подальшому у містах: Івано-Франківськ, Харків, Київ.

Кожного року в м. Луганську й області помирає біля 5 тисяч онкологічних хворих через поширення злоякісного процесу і тяжкості супутніх захворювань. Більшість з них помирає в стражданнях та без правильного догляду.

У виконання наказу управління охорони здоров'я Луганської обласної державної адміністрації № 310 від 30.11.2001 р. для покращання якості життя онкологічних хворих в термінальних стадіях 01.12.2001 року було відкрито в Луганському обласному клінічному онкологічному диспансері лікувальний підрозділ на 25 ліжок (з рахунку – 15 ліжок гінекологічного відділення і 10 ліжок відділення променевої терапії № 2).

Латинське слово *hospes*, що позначає "гість", в наступний час набуває сучасного значення, як притулок догляду за помираючим хворим із злоякісними новоутвореннями.

Основними завданнями хоспісу є:

1. Забезпечення у повному обсязі кваліфікованою паліативною стаціонарною медичною допомогою онкологічних хворих Луганської області.
2. Забезпечення патогенетичного симптоматичного лікування, спрямованого на покращання якості життя онкохворого, до складу якого входить:
 - ліквідація чи зменшення тяжких симптомів, пов'язаних з прогресуванням пухлини, чи ускладненнями пухлинного процесу;
 - застосування заходів іммобілізації при первинному або метастатичному ураженні кісток скелета, а також при патологічних переломах;
 - забезпечення догляду за всіма видами стом, загального догляду з профілактикою пролежнів.
3. Проводить лікування супутніх захворювань.
4. Забезпечення дієтичного харчування.
5. Надання психотерапевтичної допомоги пацієнтам та їх родичам.
6. Упроваджувати нові прогресивні методи симптоматичного лікування онкологічних хворих, які використовуються в інших хоспісах.

Госпіталізація в хоспіс здійснюється за направленнями районних онкологів, дільничних лікарів через поліклініку ЛОКОД, хворих із занедбанними формами різних локалізацій раку. При уточненні розповсюдження ракового процесу в стаціонарах, пацієнтів переводять у хоспіс для симптоматичної терапії.

У зв'язку з установленим менталітетом у м. Луганську й області, частина хворих та їх родичів відмовляються від госпіталізації до хоспісу, жахаючись незрозумілої їм назви.

Поступово цей бар'єр непорозуміння з боку пацієнтів і родичів переборюється районними онкологами, про що свідчать дані "канцерреєстру" ЛОКОД.

У грудні 2001 р. після відкриття хоспісу було госпіталізовано всього 6 онкохворих, переведено з інших відділень – 3, померло – 2.

У подальші роки кількість прибулих, померлих та виписаних з відділення поступово збільшується (табл. 1).

Таблиця 1. Кількість прибулих, виписаних та померлих у відділенні хоспісу за 2002-2003 роки

Рік, місяць	2002 рік			2003 рік		
	прибу- лих	помер- лих	випи- саних	прибу- лих	помер- лих	випи- саних
Січень	12	7	5	27	7	20
Лютий	21	5	16	27	9	18
Березень	13	2	11	28	13	15
Квітень	21	5	16	32	8	24
Травень	33	12	21	20	5	15
Червень	18	5	13	35	11	24
Липень	30	11	19	31	9	22
Серпень	25	9	16	26	10	16
Вересень	31	3	28	34	5	29
Жовтень	40	10	30	33	5	28
Листопад	31	9	22	28	7	21
Грудень	25	6	19	29	11	18
Всього за рік	300	84	216	350	100	250

При вступі до хоспісу тяжкохворих та вкрай тяжких, а також перебуваючих у відділенні хворих в агональному стані, з 2-місцевих палат доводиться формувати 1-місцеві, переводячи хворих із загальним станом середньої тяжкості до інших палат. Такі "переходи" створюють незручності для пацієнтів, порушують їхню психічну рівновагу.

Найбільш оптимальний шлях для усунення в майбутньому – відкриття хоспісів з наявністю 1-місцевих палат. Враховуючи, що показники хоспісу (смертність, середнє перебування на ліжку) значно відрізняється у зв'язку зі специфіки медичних завдань, від загальнолікувальних і спеціалізованих онкологічних закладів.

Будівництво хоспісу слід передбачити як самостійну медичну установу під патронатом держави й соціальної служби.

Симптоматичну терапію здійснюють в хоспісі в тих випадках, коли злоякісний процес прогресує, й проведення спеціальних методів лікування неможливе у зв'язку з розповсюдженням раку.

Значною особливістю злоякісних новоутворень є схильність до некрозу. У результаті пухлинної деструкції тканин розвивається арозія кровопостачальних судин з кровотечею, перфорація порожнистих органів, патологічні переломи кісток, що призводить до розвитку синдрому здавлення спинного мозку, зруйнованими пухлиною хребців, больового синдрому.

Безпосередні ускладнення пухлинного процесу: анемія внаслідок гострої чи хронічної кровотечі; виснаження (кахексія), які пов'язані з механічним порушенням функції органів шлунково-кишкового тракту; інфекційні процеси, обумовлені зниженням імунітету в онкологічних хворих.

Наприклад, причини смерті хворих на рак шлунка й прямої кишки, які не зазнали спеціального лікування:

- генералізація ракового процесу;
- перитоніт;
- гнійно-септичні процеси;
- непрохідність ураженого органа;
- тромбоемболія;
- кровотеча пухлини, що розпадається, арозія артерій;
- супутні захворювання.

У ряді випадків смерть настає від ураження пухлиною чи метастазами головного мозку, легень, печінки, канцероматозу органів черевної порожнини.

Усі ці вище визначені ускладнення становлять серйозну загрозу життю хворого і потребують активної симптоматичної терапії.

Поняття "якість життя" є критерієм реабілітації хворого з розповсюдженим пухлинним процесом (Герасименко В.Н., 1977). Цілеспрямована активна симптоматична терапія сприяє вартості покращанню "якості життя" онкохворого. Важливо в організації симптоматичної терапії хоспісу виконувати основні принципи.

1. Виділяти причини погіршення загального самопочуття хворого (болі, порушення харчування й обмінних процесів, розлади у нервово психологічній сфері, компресія життєво важливих органів та інші патологічні синдроми).

2. Своєчасне діагностування обертальних станів, у тому числі тих, котрі потребують оперативного втручання (паліативні): трахеостоми, єюностми, гастростоми, колоностми.

3. Використовувати загальнозміцнювальні засоби (вітамінотерапія).

4. Організувати догляд, харчування й заходи зі створення сприятливого психологічного клімату хворому.

5. Призначити лікарські засоби за показниками із дотриманням правил внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення від м'яко- до сильнодіючих засобів, зі своєчасною зміною препаратів, щоб запобігти передчасного звикання й психологічної залежності.

6. При зростанні больового синдрому, застосовувати наркотичні засоби (2 % розчин промедолу 1,0 мл внутрішньом'язово, 2 % розчин омнопону 1,0 мл внутрішньом'язово, 1 % розчин морфіну гідрохлориду 1,0 мл внутрішньом'язово). Призначаються індивідуально, зважаючи на купірування больового синдрому, в поєднанні з анальгетиками й спазмолітиками.

7. Постійно дотримуватися основ онкологічної деонтології і, зокрема, підтримки у хворого впевненості в кінцевому благополучному завершенні лікування.

Деонтологічний підхід, заснований на знанні особливостей психологічних реакцій, забезпечує хворому психологічний комфорт і співробітництво з лікарем. Без цього неможливо розраховувати на успіх (хоча б і тимчасовий) симптоматичного лікування.

Питання про те, чи припустиме інформування хворих про справжній характер онкозахворювання та його прогнозування, ще повністю не з'ясовано.

З точки зору Б.Є. Петерсона (1975), Н.Н. Блохіна (1976) й інших сучасних онкологів, рішення про ступінь інформативності хворого про захворювання потребує індивідуального підходу. Не викликає сумніву той факт, що повідомлення діагнозу захворювання може забезпечити погодження на оперативне лікування, хіміо- й променеу терапію, в тому числі симптоматичне лікування в умовах хоспісу.

За вимогою родичів можлива "деонтологічна версія", яка повинна бути зафіксована в амбулаторній картці й історії

хвороби. Наприклад, при захворюванні раком шлунка з метастазами в печінку, після виставлення справжнього діагнозу, вказується деонтологічний діагноз: "хронічна виразка шлунка", "субтотальна резекція шлунка", "хронічний гепатит". При виписуванні зі стаціонару довідка видається родичам на руки зі справжнім діагнозом, а хворому – з деонтологічним діагнозом, у дужках можна вказати "деонтос".

Тривалість життя при розповсюджених формах злоякісних пухлин, при проведенні активної симптоматичної терапії, може бути відносно тривалою, при чому хворі можуть почувати себе досить задовільно й не губити звичайної активності і надії на одужання.

Медпрацівники відділення хоспісу проводять роботу не лише з полегшення фізичних страждань, але й душевних, проводячи щоденні психотерапевтичні бесіди. Разом з цим на допомогу пацієнтам хоспісу приходять священнослужителі Св.-Пантелеймонівського храму, який побудовано на території диспансеру. Священнослужителі часто проводять обряди для душевного заспокоєння пацієнтів хоспісу перед смертю.

Усі ці заходи в комплексній симптоматичній терапії приносять фізичний та душевний спокій виснаженому онкологічному хворому.

ВИСНОВКИ 1. Основною метою хоспісу є забезпечення в повному обсязі кваліфікованою паліативною стаціонарною медичною допомогою онкохворим м. Луганська та області.

2. Кожного року в Луганській області помирає біля 5 тисяч онкологічних хворих через розповсюдження злоякісного процесу й тяжкість провідних захворювань, у зв'язку з чим виникає необхідність у додатковому будівництві самостійного хоспісу з фінансуванням державної і соціальної програми.

3. Активно проводити симптоматичну терапію із усунення або зменшення ускладнень пухлинного процесу для покращання "якості життя".

4. Своєчасно діагностувати ускладнення ракового процесу, в тому числі потребуючих паліативного оперативного втручання: трахеостоми, єюностми, гастростоми, епіцистостоми, колостоми.

5. Дотримуватись основ онкологічної деонтології й проводити психотерапевтичну терапію із підтримкою душевного спокою пацієнтів відділення хоспісу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гершанович М.Л., Пайкин М.Д. Симптоматическое лечение больных злокачественными новообразованиями в далекозашедших стадиях. – Москва: Медицина, 1980. – с.
2. Гершанович М.Л., Пайкин М.Д. Симптоматическое лечение при злокачественных новообразованиях. – Москва: Медицина, 1986. – с.
3. Позмогов А.І., Баран Л.А. Допоміжна терапія онкологічних хворих. – Київ: Здоров'я, 1988. – с.

Сівкович С.А., Давидович О.В., Давидович Н.Я., Калюта А.А.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ УСКОДНЕНЬ ПРИ АГРЕСИВНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ СИСТЕМНИХ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Інститут онкології АМН України

Київська державна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ УСКОДНЕНЬ ПРИ АГРЕСИВНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ СИСТЕМНИХ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ – Своєчасне призначення препаратів, які попереджують ураження печінки, нирок, серцево-судинної, нервової і інших систем організму дозволяє провести хіміотерапію системних захворювань з високою ефективністю і значно продовжити життя хворих.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЦЕЛЬЮ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АГРЕССИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ СИСТЕМНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – Своевременное назначение препаратов, которые предупреждают поражение печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма позволяет провести химиотерапию системных заболеваний с высокой эффективностью и значительно продлить жизнь больных.

MANAGEMENT FOR PREVENTION COMPLICATIONS IN PATIENTS DURING INTENSIVE CHEMOTHERAPY IN SYSTEMOUS TUMOR DISEASES – Proper initiation therapy aimed to prevent liver, renal, cardiovascular, nerval, and other organs damage enables us to provide chemotherapy systemous tumor diseases with high efficacy and significantly prolong patients duration life.

Ключові слова: попередження ускладнень, хіміотерапія, системні пухлинні захворювання.

Ключевые слова: предупреждение осложнений, химиотерапия, системные опухолевые заболевания.

Key words: prevention complications, chemotherapy, systemous tumour diseases.

ВСТУП За останні 50 років досягнуті істотні успіхи в лікуванні системних пухлинних захворювань (лімфому, лімфогранулематоз), що дозволяє віднести їх до числа небагатьох онкологічних захворювань, що піддаються лікуванню.

Проте навіть у хворих 1-2-ї стадії у разі використання комбінованого лікування очікувана частота рецидивів за трьохлітній період спостереження складає приблизно 10 %, а при поширених стадіях захворювання сучасна терапія неефективна майже у 1/3 хворих. Останнє змушує використовувати в другій лінії більш агресивні курси лікування, які створюють для хворих, що вижили, високий ризик виникнення важких ускладнень, таких як кардіоміопатії (особливо індуковані антрациклінами), порушення серцевого ритму, токсичний міокардит, стенокардію, пневмофіброз, пневмонії, гостру і хронічну ниркову недостатність, токсичні гепатити, гіпотиреоз і інші.

Останнім часом у онкологів зростає інтерес до засобів метаболічної дії, які проявляють позитивний захисний фармакологічний ефект при агресивній хіміотерапії. Будь-який патологічний процес, у тому числі і виникнення пухлинного, супроводжується ішемією, гіпоксією, активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Тому препарати, які проявляють захисні властивості при ушкоджуючих тканини діях, прийнято виділяти в групу “протекторів”: кардіопротектори, енергопротектори, гепатопротектори, цитопротектори. Метаболічними протекторами слід вважати препарати, здатні зменшувати зворотне і незворотне пошкодження органів без істотного впливу на гемодинаміку.

ОСНОВНА ЧАСТИНА Кардіотоксичність ряду цитостатиків (фторурацилу, циклофосфану, похідних таксанів) були помічені практично з самого початку їх використання в хіміотерапії злоякісних пухлин і стала найважливішою клінічною проблемою з початку застосування протипухлинних антрациклінових антибіотиків – доксорубіцину (доксолему, адриабластину, адриаміцину), рубоміцину, і, останнім часом, ідарубіцину (заведос). Причини своєрідного відставання уявлень про істинну частоту, патогенез, клінічний перебіг і інші характеристики побічних ефектів хіміотерапії є певні специфічні особливості виникнення кардіотоксичності і труднощі розпізнавання в ранні терміни.

До таких особливостей відносяться:

- виникнення, окрім гострої і підгострої форм, украй важко зворотної хронічної кардіоміопатії з тяжкою застійною серцевою недостатністю, що розвивається через місяці і роки після закінчення хіміотерапії у 0,4-6,1 % хворих із смертністю від 42,9 до 100 %;

- кардіоміопатії виникають у 7 % хворих при застосуванні у них доксорубіцину в дозі 550 мг/м² а при збільшенні її, іноді необхідному для підвищення або консолідації терапевтичного ефекту, вони спостерігаються до 15 % (600 мг/м²) і до 30-40 % (700 мг/м²);

- відмічається істотне зростання частоти і тяжкості кардіоміопатії у хворих старше 70 років, при супутній серцево-судинній патології (ішемічна хвороба серця, ревматичні вади, міокардит в анамнезі, гіпертонічна хвороба і, особливо, при попередньому опромінюванні середостіння або лівої половини грудної клітки).

Існують певні можливості прогнозування кардіотоксичності хіміотерапії. Найбільш часто застосовується добовий кардіомоніторинг з визначуваною в динаміці фракцією викиду лівого шлуночка. При нормальному відносному показнику ФВ (від 55 % і вище) зниження його на 15 % від початкового до початку лікування або на 1 % від нижньої межі норми служить підставою для припинення хіміотерапії. Так доводиться поступати у випадках появи на ЕКГ порушень ритму (екстрасистолії, миготливої аритмії), зниження вольтажу комплексів QRS. Показанням до відмови від подальшого проведення хіміотерапії служить також наявність двох і більш наступних ознак:

- кардіомегалії;
- ритму галопу при аускультатії серця;
- пароксизмальної задишки, що виявляється при зміні положення тіла;

- значній задишці при фізичному навантаженні.

Для пояснення патогенезу ураження міокарда прийнятними є дві концепції. Згідно “кальцієвої гіпотези”, порушення виникають при зміні тонкого гомеостазу внаслідок “перевантаження” міоцитів кальцієм, що активує деструктивні процеси (Оріє Л. 1999). Інша гіпотеза — “вільнорадикальна”. Вільні радикали змінюють проникність мембран, призводять до іонного дисбалансу. Таким чином, обидві концепції можна об'єднати в один патологічний механізм пошкодження кардіоміоцитів.

Застосування метаболічних засобів в онкології при хіміотерапії засновано на їх здатності підвищувати енергетичний статус міокардіоцитів.

В нормі при достатньому постачанні киснем міокард утилізує вільні жирні кислоти як більш вигідне джерело енергії: при окисненні 1 молекули жирів синтезується 129 молекул АТФ, при окисненні 1 молекули глюкози – 38 молекул АТФ. Надходження жирних кислот з цитозолу в мітохондрії забезпечується карнітиновим човником, який функціонує по градієнтному концентраційному механізму. В 1963 р. Randel et al. обґрунтували теорію “глюкозо-жирнокислотного циклу”, згідно якої їх окислення зв'язане між собою і знаходиться в реципрокній залежності. Тобто, якщо пригнічується окислення жирних кислот, то відбувається збільшення утилізації глюкози. Експериментально встановлено, що якщо серце використовує тільки жирні кислоти, то для виробництва тієї ж кількості АТФ потрібно на 17 % більше кисню.

При припиненні доступу кисню (гіпоксія внаслідок ушкоджувальної дії хіміопрепарату), припиняється мітохондріальне окислювальне фосфорилювання і синтез АТФ. Це означає, що повністю припиняється в-окислення вільних жирних кислот (ацилів). Вони починають нагромаджуватися в мітохондріях. Тому ацил-карнітин не відщеплює їх, змінюються концентраційні градієнти – відбувається накопичення ацил-карнітину як в мітохондріях, так і в цитозолі. Крім того, збільшення концентрації жирних кислот в мітохондріях внаслідок порушення їх β-окислення через блокування метаболічних процесів приводить до виснаження запасів карнітину, його не “вистачає” на скріплення всіх вільних жирних кислот для транспорту в цитозоль, оскільки їх концентраційний градієнт спрямований в мітохондрії.

Мітохондріальний ацил-карнітин і вільні жирні кислоти володіють руйнуючою дією на мембрани мітохондрій. В них починає надходити кальцій, що порушує активність багатьох мітохондріальних ферментів. Нагромаджені в мітохондріях жирні кислоти за механізмом зворотного зв'язку гальмують подальше надходження їх в мітохондрії, оскільки немає вільного карнітину (він знаходиться в зв'язаному стані).

Таким чином, відбувається накопичення жирних кислот в цитозолі, що приводить до активації окислення глюкози, яка метаболізується до лактату і пірувату і під впливом ферментів піруватдегідрогеназного комплексу перетворюється в ацетил-КОА, який далі вступає в цикл Кребса.

Як метаболічний коректор, який запобігає ушкодженню вільній дії агресивної хіміотерапії на міокард, широко використовується предуктал MR (триметазидин) – нова пролонгована форма випуску триметазидину дегідрохлориду, таблетки, вкриті оболонкою з поступовим звільненням активної речовини. Доведено, що на фоні лікування предукталом MR у онкологічних хворих зменшується частота виникнення нападів стенокардії, поліпшується самопочуття, збільшується толерантність до фізичного навантаження, зменшується частота виникнення токсичної кардіоміопатії, зменшується ризик виникнення фатальних порушень ритму. Препарат випускається в таблетках по 35 мг, які призначаються 2 рази на добу протягом двох місяців. Після лікування предукталом MR фракція викиду у пацієнтів підвищувалася від 14 до 19 %.

На фармакологічному ринку України з'явився карнітин, який містить препарат – кардонат. Окрім 100 мг карнітину, він включає 50 мг L-лізину гідрохлориду, 1 мг коферменту B₁₂ (кобаламіду), 50 мг коферменту B₁ (кокарбоксілази), 50 мг коферменту B₆ (піридоксаль-5-фосфату). Синтез карнітину в організмі здійснюється з триметазидину під впливом гамма-бутиробетайнідгидроксилази (ГББГ) по конкурентному механізму.

Збільшення кількості вільного карнітину в цитозолі веде до підвищення його концентрації в мітохондріях, що сприятиме їх розвантаженню від надлишку вільних жирних кислот (ацилів), що нагромадилися в цитозолі за механізмом їх зворотного транспорту, а це призведе до накопичення вільних жирних кислот (ВЖК) в цитоплазмі з подальшою активацією вищевказаного механізму окислення глюкози.

Кардонат застосовується по 1 капсулі 2-3 рази на добу. Добре проникає в міокард, печінку, виводиться нирками.

Одним з кардіопротективних препаратів, що широко використовуються, є АТФ і АТФ-лонг. АТФ при взаємодії з актоміозином розпадається на АДФ (аденозиндифосфорну кислоту) і неорганічний фосфат. При цьому звільняється енергія, яка використовується міокардом для виконання механічної роботи. АТФ уповільнює проведення імпульсу в атріо-вентрикулярному вузлі, подовжує його рефрактерний період. Призначається в/м'язово по 1 мг протягом 2-3 тижнів під контролем ЕКГ.

АТФ-лонг – хімічна назва аденозин-5-трифосфатогістидинато-магній-трикалієва сіль октагідрату з натрієм хлоридом – препарат класу різнолігандних координаційних сполук з макроергічними фосфатами. В умовах коронарної недостатності і ішемії здійснює енергозберігаючий ефект за рахунок пригнічення активності ферменту 5-нуклеотидази, яка відповідає за швидкість гідролізу енергетичних субстратів, попереджає структурно-функціональні пошкодження плазматичних мембран кардіоміоцитів, пригніблює активність процесів перекисного окислення ліпідів, покращує коронарний кровообіг, зменшує споживання кисню міокардом. Призначають в разовій дозі 10-40 мг 3-4 рази на добу сублінгвально. Курс лікування 20-30 днів. Максимальна добова доза – 400-600 мг. Форма випуску: таблетки по 0,01 і 0,02 г.

Можливості хіміотерапії системних пухлинних захворювань часто обмежуються гепато- і нефротоксичністю цитостатичних препаратів. Порушення функцій печінки з підвищенням рівня білірубіну, трансаміназ і лужної фосфатази частіше за все індукують програми комбінованої хіміотерапії, які включають такі цитостатики як циклофосфан, метотрексат, вінкрисин, 6-меркаптопурин, дакарбазин, заведос (ідарубіцин) і інші. Наявність пухлинної інтоксикації і, головним чином, специфічного ураження печінки є сприятливим фоном для розвитку токсичного гепатиту, створюючи таким чином своєрідне порочне коло, коли хіміотерапія не маючи альтернативи усувляє ураження печінки, викликане онкологічним процесом.

Корекція гепатотоксичних змін в максимально короткі терміни як в період інтервалів між циклами, так і під час

хіміотерапії, представляє досить складне завдання, яке частково вдається вирішити за допомогою гепатопротекторної терапії.

Тіотріазолін – синтетичний кардіо- і гепатопротектор. Його фармакологічні властивості обумовлені антиішемічною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною і імунomodуючою дією. Препарат гальмує вільнорадикальне окислення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, попереджає виникнення серцевої недостатності на фоні хіміотерапії, виникнення пошкодження і загибель гепатоцитів, зменшує поширеність централобулярних некрозів, активує процеси репаративної регенерації. Препарат призначають в/м'язово по 2 мл 1 % р-ну 1-3 рази на добу, в подальшому переходять на таблетовані форми (1 тб. – 100 мг 3 рази на добу) курс лікування – 20-30 днів.

Широке застосування отримали есенціале і есенціале-форте – препарати есенціальних фосфоліпідів, які, будучи основною складовою частиною всіх клітинних мембран і органел, відіграють захисну роль у клітинному метаболізмі, процесах дезинтоксикації і регенерації.

Ураження печінки при системних пухлинних захворюваннях на фоні хіміотерапії викликає порушення ультраструктури мітохондрій, пошкодження гепатоцитів, активуються процеси ліпопероксидації. Тому призначення есенціале перешкоджає розвитку печінкової недостатності і фіброзу печінки, справляє нормалізуючий вплив на обмін білків і ліпідів. Лікування починають з комбінованого призначення есенціале у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій і капсул. Вміст 2-4 ампул вводять в/венно, розводячи кров'ю пацієнта в співвідношенні 1:1. Одночасно всередину приймають по 2 капсули 2-3 рази на добу. Через 2-3 тижні хворий продовжує прийом препарату тільки в капсулах. Курс лікування – 3 місяці. Існує і лише капсульна форма випуску препарату під назвою Есел-форте (призначається по 2 капсули 2-3 рази на добу).

Наступна група препаратів з гепатопротективною дією – похідні силімарину. Це ціла серія медикаментів – легалон 70, легалон 140, силібор, карсил, гепатофальк планта, силімарол, які захищають печінкові клітини від ушкоджувальної дії хіміотерапевтичних засобів.

Недавно на українському ринку з'явилися і нові гепатопротектори ліволін форте і гептрал. До складу ліволін форте входять есенціальні фосфоліпіди, вітаміни групи В і Е, призначають по 1 капсулі 3 рази на день під час їжі.

Гептрал (S-аденозил-L-метіонін) покращує перебіг трансметилування і амінопропілювання. В цих метаболічних реакціях він виступає або як донор метильної групи, або як індуктор ферментів. Препарат, беручи участь в транссульфілюванні, збільшує синтез глутатіону – одного з найважливіших детоксикаційних агентів. Форма випуску: флакони по 400 мг ліофілізованого порошку з розчинником, таблетки по 400 мг. Схема призначення: 16 днів пероральний по 2 тб. 2 рази на день (1600 мг на добу).

М.Л. Гершанович і В.В. Тихонова (2002 р.) з НДІ онкології ім. проф. Н.Н. Петрова в Санкт-Петербурзі пропонують з метою корекції гепатотоксичної дії цитостатиків при комбінованій хіміотерапії призначати метадоксил в дозі 0,3 г внутрішньом'язово 3 рази на день або всередину по 0,5 г тричі на добу протягом 7-12 днів.

Метадоксил – піридоксаль-L-2-пірролідон-5-карбоксілат, спочатку використовувався для лікування гострої інтоксикації етанолом у пацієнтів з алкогольною залежністю. Згодом його стали використовувати як гепатопротектор в умовах застосування цитостатиків при хіміотерапії злоякісних пухлин. Метадоксил нормалізує захисну функцію гепатоцитів, збільшує концентрацію глутатіону, перешкоджає структурній дегенерації гепатоцитів, гальмує утворення колагену і розвитку фіброзу і цирозу печінки.

Блювота, нудота і порушення апетиту є дуже обтяжливими ускладненнями хіміотерапії злоякісних пухлин, які часто

перешкоджають її проведенню. До числа широко використовуваних цитостатиків, що володіють високим геметогенним потенціалом, відносяться циклофосфан, дакарбазин, доксорубіцин, причому для останнього характерна тривалість індукованої блювоти від 4 до 24 годин.

Впровадження в практику антиеметиків з групи антагоністів 5-HT₃ рецепторів – тропоситрону (навобану), гранісетрону (китрилу) істотно полегшило завдання профілактики нудоти і блювоти, але не вирішило її повністю. Запропонований препарат цієї групи – ондансетрон (зофран) у формі лінгвальних таблеток, що швидко розпадаються при попаданні під язик, не вимагає запивання водою і, таким чином, не створює додаткової індукції блювоти. Препарат призначається в дозі 8 мг 2 рази на добу в день проведення одноденного циклу і в тій же дозі на наступну добу.

Інтенсивні режими хіміотерапії викликають зміни показників периферичної крові у вигляді мієлодепресії. Ступінь такого гематоксичного ефекту індивідуальний, вона може призвести до збільшення тривалості лікування і/чи до зниження загальнотерапевтичної дози, до збільшення інтервалу між циклами і, зрештою, до зменшення ефективності лікування.

Звичайно для зниження токсичності клініцисти “нормують” дозу препарату на площу поверхні тіла хворого (в м²), яка розраховується за допомогою спеціальних таблиць, в яких вказано зріст і масу тіла пацієнта. Крім того, при зниженні кількості лейкоцитів нижче 1,8·10⁹/л хіміотерапія не проводиться, оскільки в цьому випадку будь-який лікувальний ефект супроводжуватиметься ускладненнями, що вимагають гемостимулюючих заходів.

З метою стимуляції лейкопоезу при легких формах лейкопенії застосовують пентоксил і лейкоген.

Пентоксил відноситься до похідних прімідіну, випускається в таблетках по 0,025 і 0,2 г, приймають по 0,2-0,3 г 3-4 рази на день після їжі.

Лейкоген призначають дорослим по 0,02 г 3-4 рази на день. Протипоказаний при лімфогранулематозі і злоякісних захворюваннях органів кровотворення.

Останнім часом синтезована нова група препаратів, стимулюючих проліферацію і диференціацію клітин-попередниць гемопоєзу. Це – так звані мієлоїдні фактори росту, або колонієстимулюючі фактори (КСФ). Найбільш добре вивчені ефекти гранулоцитарного КСФ (філграстин, ленограстин, нартограстин) і гранулоцитарно-макрофагального КСФ (молграмостин, сарграмостин). Перший стимулює головним чином утворення нейтрофілів, тоді як другий впливає на продукцію клітин різних ліній, у тому числі еозинофілів і монофілів.

Широке застосування КСФ стримує їх висока вартість.

Окремо необхідно зупинитися на застосуванні антибактеріальних засобів у онкологічних хворих. Як було вказане вище, на фоні хіміотерапії часто виникає пошкодження печінки і нирок з подальшим розвитком того чи іншого ступеня хронічної печінкової і ниркової недостатності. Призначення антибіотиків, протівірусних, протигрибкових засобів повинно враховувати кліренс креатиніну пацієнта, ступінь зниження клубочкової фільтрації, підвищення печінкових трансфераз.

Представляємо схеми лікування антибактеріальними препаратами на фоні хронічної печінкової і ниркової недостатності.

Препарат	Зміна дозування при кліренсі креатиніну*		
	> 50 мл/хв	10-50 мл/хв	< 10 мл/хв
1	2	3	4
Азлюцилін	100 % кожні 4-6 год	100 % кожні 6-8 год	100 % кожні 8-12 год
Амоксицилін	100 % кожні 8 год	100 % кожні 8-12 год	100 % кожні 24 год
Амоксицилін/клавуланат	100 % кожні 8 год	100 % кожні 8-12 год	100 % кожні 24 год
Ампіцилін	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6-12 год	100 % кожні 12-24 год
Ампіцилін/сульбактам	100 % кожні 6-8 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 24-48 год
Бензилпеніцилін	100 % кожні 4-6 год	75 % кожні 4-6 год	20-50 % кожні 4-6 год
Карбеніцилін	100 % кожні 4-6 год	75 % кожні 6-8 год	50 % кожні 8 год
Оксацилін	100 % кожні 4-6 год	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год
Піперацилін	100 % кожні 4-6 год	100 % кожні 6-8 год	100 % кожні 12 год
Піперацилін/тазобактам	100 % кожні 6 год	60-70 % кожні 6 год	60-70 % кожні 8 год
Тикарцилін/клавуланат	100 % кожні 4 год	60-70 % кожні 4-8 год	60-70 % кожні 12 год
Феноксиметилпеніцилін	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год
Цефадроксил	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 24-48 год
Цефазолін	100 % кожні 8 год	50-100 % кожні 8-12 год	50 % кожні 18-24 год
Цефаклор	100 % кожні 8 год	50-100 % кожні 8 год	50 % кожні 8 год
Цефалексин	100 % кожні 8 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Цефепім	100 % кожні 12 год	100 % кожні 16-24 год	100 % кожні 24-48 год
Цефіксим	100 % кожні 12 год	75 % кожні 12 год	50 % кожні 12 год
Цефоперазон	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Цефоперазон/сульбактам	100 % кожні 12 год	50 % кожні 12 год	25 % кожні 12 год
Цефотаксим	100 % кожні 6 год	100 % кожні 8-12 год	100 % кожні 24 год
Цефтазидим	100 % кожні 8-12 год	50-75 % кожні 12-24 год	25-50 % кожні 24-48 год
Цефтибутен	100 % кожні 24 год	100 % кожні 48 год	50-100 % кожні 48-96 год
Цефтріаксон	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год
Цефуроксим	100 % кожні 8 год	50-100 % кожні 12 год	50 % кожні 24 год
Імпінем	100 % кожні 6 год	50 % кожні 8-12 год	25-50 % кожні 12 год
Меропінем	100 % кожні 6 год	50 % кожні 12 год	50 % кожні 24 год
Азтреонам	100 % кожні 8-12 год	Доза навантаження 100 %, потім 50 % дози навантаж. кожні 6-12 год	Доза навантаження 50 %, потім 25 % дози навантаж. кожні 6-12 год
Азитроміцин	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год
Джозаміцин	100 % кожні 8-12 год	100 % кожні 8-12 год	100 % кожні 8-12 год
Кларитроміцин	100 % кожні 12 год	75 % кожні 12 год	50 % кожні 12 год
Мідекаміцин	100 % кожні 8 год	100 % кожні 8 год	100 % кожні 8 год
Рокситроміцин	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Спіраміцин	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Еритроміцин	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год	50-75 % кожні 6 год

1	2	3	4
Амікацин	Доза навантаження, потім 50-90 % дози навантаження кожні 12-24 год	Доза навантаження, потім 10-50 % дози навантаження кожні 24-72 год	Доза навантаження, потім 10 % дози навантаження кожні 72-96 год
Гентаміцин	Доза навантаження, потім 80-90 % дози навантаження кожні 8-12 год	Доза навантаження, потім 35-80 % дози навантаження кожні 12 год або 60-90 % кожні 24 год	Доза навантаження, потім 10-35 % дози навантаження кожні 12 год або 20-60 % кожні 24 год
Канаміцин	Доза навантаження, потім 80-100 % дози навантаження кожні 8-12 год	Доза навантаження, потім 35-80 % дози навантаження кожні 12 год або 60-90 % кожні 24 год	Доза навантаження, потім 10-35 % дози навантаження кожні 12 год або 20-60 % кожні 24 год
Нетілміцин	Доза навантаження, потім 55-80 % дози навантаження кожні 8-12 год	Доза навантаження, потім 15-50 % дози навантаження кожні 12 год	Доза навантаження, потім 10 % дози навантаження кожні 24-48 год
Стрептоміцин	Доза навантаження, потім 80-90 % дози навантаження кожні 8-12 год	Доза навантаження, потім 35-80 % дози навантаження кожні 12 год або 60-90 % кожні 24 год	Доза навантаження, потім 10-35 % дози навантаження кожні 12 год або 20-60 % кожні 24 год
Тобраміцин	Доза навантаження, потім 80-90 % дози навантаження кожні 8-12 год	Доза навантаження, потім 35-80 % дози навантаження кожні 12 год або 60-90 % кожні 24 год	Доза навантаження, потім 10-35 % дози навантаження кожні 12 год або 20-60 % кожні 24-48 год
Доксициклін	100 % в перший день кожні 12 год, потім кожні 24 год	100 % в перший день кожні 12 год, потім кожні 24 год	100 % в перший день кожні 12 год, потім кожні 24 год
Тетрациклін	100 % кожні 6 год	100 % кожні 12-24 год	Не застосовується
Львофлоксацин	100 % кожні 12-24 год	Доза навантаження, потім 50 % кожні 24 год	Доза навантаження, потім 25 % кожні 24 год
Ломефлоксацин	100 % кожні 24 год	Доза навантаження 100 %, потім 50 % дози навантаж. кожні 24 год	Доза навантаження 100 %, потім 50 % дози навантаж. кожні 24 год
Моксифлоксацин	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год
Норфлоксацин	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 24 год
Офлоксацин	100 % кожні 12 год	100 % кожні 24 год	50 % кожні 24 год
Пефлоксацин	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 12-24 год
Спарфлоксацин	100 % в перший день, потім 50 % кожні 24 год	100 % в перший день, потім 50 % кожні 48 год	100 % в перший день, потім 50 % кожні 48 год
Ципрофлоксацин	100 % кожні 12 год	50-100 % кожні 12-18 год	50 % кожні 18-24 год
Ванкоміцин	> 80 мл/мин – 100 % кожні 6-12 год 50-80 мл/мин – 100 % 1 разів в кожні 24-72 год	100 % 1 разів на кожні 3-7 днів	100 % 1 разів на кожні 7-14 днів
Тейкопланін	> 60 мл/мин – 100 % кожні 24 год. У діапа-зоні 40-60 мл/мин - 100 % кожні 24 год протягом 4 днів, потім 50 % кожні 24 год	< 40 мл/мин – 100 % кожні 24 год протягом 4 днів, потім 30 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год протягом 4 днів, потім 30 % кожні 24 год
Кліндаміцин	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год
Лінкоміцин	100 % кожні 6 год	100 % кожні 12 год	25-30 % кожні 12 год
Лінезолід	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Метронідазол	100 % кожні 6-8 год	100 % кожні 8 год	50 % кожні 8-12 год
Орнідазол	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Секнідазол	100 % за схемою	100 % за схемою	50 % за схемою
Тинідазол	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год
Нітрофурантоїн	100 % кожні 6 год	Не застосовується	Не застосовується
Ніфуроксазид	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год
Ніфурател	100 % кожні 8-12 год	100 % кожні 8-12 год	100 % кожні 12-24 год
Фуразолідон	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год
Поліміксин В	1-1,5 мг/кг кожні 24 год	1-1,5 мг/кг кожні 48-72 год	1 мг/кг кожні 5 днів
Хлорамфенікол	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год
Спектиноміцин	100 % однократно	100 % однократно	100 % однократно
Сульфаніламід і котримоксазол	100 %	50 %	Не застосовуються
Ізоніазид	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год
Капреоміцин	7-12,7 мг/кг кожні 24 год	3,6-5,9 мг/кг кожні 24 год, або 7,2-11,7 мг/кг кожні 48 год	1,3-2,4 мг/кг кожні 24 год, або 2,6-4,9 мг/кг кожні 48 год, або 3,9-7,3 мг/кг кожні 72 год
Піразинамід	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год
Рифабутин	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 12-24 год
Рифампіцин	100 % кожні 24 год	50-100 % кожні 24 год	50 % кожні 24 год
Фтивазид	100 % кожні 12 год	Не застосовується	Не застосовується
Етамбутол	100 % кожні 24 год	100 % кожні 36 год	100 % кожні 48 год
Етіонамід	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	50 % кожні 12 год
Амфотерицин В	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 36 год
Гризеофульвін	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Ітраконазол	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 12-24 год	50-100 % кожні 12-24 год
Кетоконазол	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 12-24 год
Натаміцин	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год	100 % кожні 6 год
Ністатин	100 % кожні 6-8 год	100 % кожні 6-8 год	100 % кожні 6-8 год
Флуконазол	100 % кожні 24 год	50 % кожні 24 год	50 % кожні 24 год

1	2	3	4
Абакавір	100 % кожні 12 год	Немає даних	Немає даних
Амантадин	100 % кожні 12-24 год	100 % кожні 48-72 год	100 % один раз в 7 днів
Ампренавір	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Ацикловір	100 % кожні 8 год	100 % кожні 12-24 год	50 % кожні 24 год
Валацикловір	100 % кожні 8 год	100 % кожні 12-24 год	50 % кожні 24 год
Ганцикловір	100 % за схемою	25-50 % кожні 24 год	25 % 3 рази на тиждень
Диданозин	100 % кожні 12 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24-48 год
Зальцитабін	100 % кожні 8 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 24 год
Занамівір	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Зидовудин	100 % кожні 8 год	100 % кожні 8 год	50 % кожні 12 год
Індінавір	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Інтерферон альфа	100 % за схемою	50-100 % за схемою	Не застосовується
Іфавіренс	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год	100 % кожні 24 год
Ламівудин	100 % кожні 12 год	75-100 % однократно	15-30 % однократно
Невірапін	100 % за схемою	Немає даних	Немає даних
Нельфінавір	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Озельтамівір	100 % кожні 12 год	50 % кожні 24 год	Не застосовується
Пегинтерферон альфа	100 % за схемою	50-100 % за схемою	Немає даних
Рибавірін	100 % за схемою	100 % за схемою	50 % за схемою
Римантадин	100 % за схемою	100 % за схемою	50 % за схемою
Ритонавір	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Саквінавір	100 % кожні 8 год	100 % кожні 8 год	100 % кожні 8 год
Ставудин	100 % кожні 12 год	50 % кожні 12 год	50 % кожні 24 год
Фамцикловір	100 % кожні 8 год	50-100 % кожні 12-48 год	50 % кожні 48 год
Фоскарнет	100 % кожні 8-12 год	50 % кожні 12 год	50 % кожні 24 год
Фосфазид	100 % за схемою	Немає даних	Немає даних
Артемізинін і його похідні	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Галофантрин	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Дегідроemetину дигідрохлорид	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Меглюміну антимонат	100 % за схемою	Не застосовується	Не застосовується
Мефлохін	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Паромоміцин	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Піриметамін	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Піриметамін/сульфа-доксин	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Примахін	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Прогуаніл	100 % за схемою	100 % за схемою	50 % за схемою
Хінін	100 % кожні 8 год	100 % кожні 8-12 год	100 % кожні 24 год
Хлорохін	100 % за схемою	100 % за схемою	50 % за схемою
Еметину гідрохлорид	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Етофамід	100 % кожні 12 год	50 % кожні 12 год	50 % кожні 12-24 год
Албендазол	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год	100 % кожні 12 год
Діетилкарбамазин	100 % за схемою	50 % за схемою	Не застосовується
Івермектин	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Левамізол	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Мебендазол	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Никлозамід	100 % за схемою	Не застосовується	Не застосовується
Пірантелу памоат	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою
Празиквантел	100 % за схемою	100 % за схемою	100 % за схемою

* Відсотки вказані по відношенню до разової дози;

** "+" – потрібна корекція дози, при важкій печінковій недостатності доцільно утриматися від застосування препарату;

"-" – зміни дозування не вимагається, не застосовується – протипокази при порушеннях функції печінки.

Кліренс креатиніну у чоловіків можна розрахувати за

$$\text{Кліренс креатиніну (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{вік}) \cdot \text{ідеальна маса тіла (кг)}}{0,8 \times \text{креатинін сироватки крові (мкмоль/л)}}$$

формулою:

Кліренс креатиніну для жінок = 0,85 · кліренс креатиніну для чоловіків.

ВИСНОВКИ Таким чином, своєчасне призначення гепато-, кардіо-, і нефропротекторів дозволяє ефективно провести хіміотерапію і продовжити життя хворих на системні пухлинні захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акимов А.А., Ильин Н.В. Некоторые биологические аспекты лимфомы Ходжкина и новые подходы к её терапии. // Вопр. онкологии. – 2003. – Т.49. – №1. – С. 31-40.
2. Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю., Медведева Н.В., Михайлова Н.Б., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность интенсификации полихимиотерапии, включая аутогенную трансплантацию гемопоэтических клеток у больных неходжкинскими лимфомами высокой степени злокачественности // Вопр. онкологии. – 2003. – Т.49. – №1. – С. 66-70.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Ленахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М., 2000. – 537 с.
4. Белоусова А.Е. Молекулярно-биологические подходы к терапии опухолей. М.:НПЦ "МедБиоСпектр"–ВИНИТИ, 1993. – 180 с.
5. Варфоломеева С.Р., Добренчиков А.В., Тимаков А.М. и др. Опыт применения колониестимулирующих факторов у детей с гемато-онкологическими заболеваниями // Рос. онколог. журнал – 1998. – № 2. – С.50-53.

6. Виноградов В.М., Василевская И.В., Исаева И.Е., Ялынич Н.Н. Основные принципы и реализация интенсивной лучевой и фармакотерапии онкологических больных. // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т.49. – №5. – С. 664-675.
7. Воробьев А.А., Гершакович М.Л., Петров Л.Н. Предпосылки и перспективы применения пробиотиков в комплексной терапии онкологических больных // *Вопр. онкологии.* – 2004. – Т.50. – №3. – С. 361-365.
8. Гарин А.М., Горбунова В.А., Бычков М.Б., Миндра Н.В. и др. Результаты кооперированного клинического изучения препарата дикарбамина по 2 фазе в качестве протектора лейкопоза у онкологических больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии. // *Вопр. онкологии.* – 2004. – Т.50 – №2. – С. 184-188.
9. Гершакович М.Л., Беринева И.А., Махнова Е.В. Новая лекарственная форма Онданстерона (зофран)-лингвальные таблетки в предупреждение рвоты, тошноты и нарушений аппетита, индуцируемых цитостатиками // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т.49. – №4. – С. 505-509.
10. Гершакович М.Л., Тихонова В.В., Применение метадоксина для коррекции гепатотоксического действия химиотерапии у онкологических больных // *Вопр. онкологии.* – 2002. – Т.48. – №4-5. – С. 598-600.
11. Гершакович М.Л., Стуков А.Н., Акимов А.А., Филов В.А. Токсикология противоопухолевых препаратов // *Токсикол. вестн.* – 1995. – №5. – С.6-14.
12. Воробьев А.А., Гершакович М.Л., Петров Л.Н., Предпосылки и перспективы применения пробиотиков в комплексной терапии онкологических больных // *Вопр. онкологии.* – 2004. – Т.50. – №3. – С. 361-365.
13. Иванов С.Д., Акимов А.А., Акимов М.А., Гершакович М.Л. Молекулярно-клеточные механизмы устойчивости опухоли к цитостатикам и возможные пути преодоления этой химиорезистентности // *Успехи современной биологии.* – 2001. – Т.121. – №2. – С. 198-210.
14. Канаев С.В., Новиков С.Н., Энжукова Л.А. Пострадиационная компенсаторная периферическая экспансия гемопоэза у больных лимфогранулематозом // *Вопр. онкологии.* – 2001. – Т.47. – №4. – С. 417-420.
15. Колыгин Б.А. Кардиотоксин – препарат для профилактики антрациклиновой кардиомиопатии в детской онкологии // *Вопр. онкологии.* – 2002. – Т.48. – №1. – С. 110-112.
16. Колыгин Б.А. Отдаленные результаты полихимиотерапии лимфомы Ходжкина у детей // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т.49. – №4. – С. 501-504.
17. Коновалова Н.Г., Гончарова С.А., Волкова Л.М., Раевская Т.А., Еременко Л.Т., Королёв Л.М. Донор оксида азота повышает эффективность цитостатической терапии и задерживает развитие лекарственной резистентности // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т.49. – №1. – С. 71-75.
18. Овчинников И.В. Современные биохимические технологии в лабораторной диагностике и мониторинге терапии онкологических заболеваний // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т.49. – №5. – С. 555-562.
19. Поддубная И.В. Реальность и перспективы лекарственной терапии неходжкинских лимфом // *Соврем. онкол.* – 1999. – №1. – С. 16-19.
20. Переводчикова Н.И. (ред.) Химиотерапия опухолевых заболеваний. – М. – 2000. – 391 с.
21. Севастьянова Н.В., Исаева Г.М., Уразева Л.Н. Особенности иммунологических и вирусологических показателей у онкологических больных // *Вопр. онкологии.* – 2001. – Т.47. – №4. – С. 446-448.
22. Aisenberg A.C. Problems in Hodgkin's disease management // *Blood.* – 1999. – Vol. 93. – P.761-779.
23. Anagnostopoulos I., Herbst H., Niedobitek G., Stein H. Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's disease and Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma by combined Southern and in situ hybridization // *Blood.* – 1989. – Vol. 74. – P. 810-811.
24. Armstrong A.A., Alexander F.E., Paes R.P. et al. Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease // *Amer. J. Pathol.* – 1993. – Vol. 142. – P. 1683-1688.
25. Axtdorff U., Sjöberg J., Grimfors G. et al. Biological markers may add to prediction of outcome achieved by the international prognostic score in Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 1405-1411.
26. Bargou R., Emmerich F., Krappmann D. et al. Constitutive nuclear factor- κ B activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cell // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 12. – P. 296-301.
27. Björkholm M., Axtdorff U., Grimfors G. et al. Fixed versus response adapted MOPP/ABVD chemotherapy in Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 895-899.
28. Brink A.A., Qudejans J.J., van den Brule A.J. et al. Low p53 and high Bcl-2 expression in Reed-Sternberg cells predicts poor clinical outcome for Hodgkin's disease: Involvement of apoptosis resistance? // *Mod. Pathol.* – 1998. – Vol. 11. – P. 376-385.
29. Dolcetti R., Guai M., Gloghini A. et al. Biologically relevant phenotypic changes and enhanced growth properties induced in B lymphocytes by an EBV strain derived from a histologically aggressive Hodgkin's disease // *Int. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 80. – P. 240-249.
30. Ellis R., Yuan Y., Horvitz R. Mechanisms and functions of cell death // *Ann. Rev. Cell Biol.* – 1991. – Vol. 7. – P. 663-693.
31. Falini B., Flenghi L., Fedeli L. et al. Response of refractory Hodgkin's disease to monoclonal anti-CD30 immunotoxin // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 1195-1196.
32. Ferone D., Hofland L.J., Colao A. et al. Neuroendocrine aspects of Immunolymphoproliferative diseases // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12 (Suppl. 2). – P. 125-130.
33. Frisan T., Sjöberg J., Dolcetti R. et al. Local suppression of Epstein-Barr virus (EBV) – specific cytotoxicity in biopsies of EBV-positive Hodgkin's disease // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – P. 1493-1501.
34. Hallahan D., Teng M. The protease: A molecular target for cancer therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 47. – P. 859-860.
35. Hiruma K., Koike T., Nakamura H. et al. Somatostatin receptors on human lymphocytes and leukaemia cells // *Immunology.* – 1990. – Vol. 71. – P. 480-485.
36. Hummel M., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. et al. EBV infection patterns in Hodgkin's disease and normal lymphoid tissue: expression and cellular localization of EBV gene products // *Brit. J. Haematol.* – 1992. – Vol. 82. – P. 689-695.

Мечев Д.С., Щербина О.В., Авраменко А.И., Полякова Н.И., Крушинский Н.В.

ЛІКАРСЬКИЙ СУПРОВІД РАДІОНУКЛІДНОЇ І ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МЕТАСТАТИЧНИХ УРАЖЕНЬ СКЕЛЕТА

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

Київська міська онкологічна лікарня

ЛІКАРСЬКИЙ СУПРОВІД РАДІОНУКЛІДНОЇ І ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МЕТАСТАТИЧНИХ УРАЖЕНЬ СКЕЛЕТА – У роботі аналізовані результати лікування 206 хворих (150 – на рак грудної та 56 – передміхурової залози) з метастазами в кістки, яким призначалися різні схеми радіонуклідної (^{32}P , ^{89}Sr), променевої (стандартні методики), гормонотерапії. Лікування проходило на фоні введення цитопротектора широкого спектру дії – етіолу з обов'язковою участю одного з трьох найбільш відомих бісфосфонатів (бонефос, аредія, зомета). Терміни поетапного застосування цих схем складали від 6,5 до 11 місяців, терміни спостереження за хворими після лікування – 18-26 місяців. Зроблено основний висновок: впровадження комплексних схем використання цих препаратів і методів призводить до вираженого клінічного ефекту у вигляді подовження «комфортності якості життя» (60-100 % за шкалою Карнофського) в терміни протягом 2 років.

ВРАЧЕБНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ РАДИОНУКЛИДНОЙ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТА – В работе проанализированы результаты лечения 206 больных (150 – на рак грудной и 56 – предстательной желез) с метастазами в кости, которым назначались разные схемы радионуклидной (^{32}P , ^{89}Sr), лучевой (стандартные методи-

ки), гормонотерапии. Лечение проходило на фоне введения цитопротектора широкого спектра действия – этиола с обязательным участием одного из трех наиболее известных бисфосфонатов (бонефос, аредия, зомета). Сроки поэтапного применения этих схем составляли от 6,5 до 11 месяцев, сроки наблюдения за больными после лечения – 18-26 месяцев. Сделан основной вывод: внедрение комплексных схем использования этих препаратов и методов приводит к выраженному клиническому эффекту в виде удлинения «комфортности качества жизни» (60-100 % за шкалой Карнофского) в сроки на протяжении 2 лет.

MEDICAL ACCOMPANIMENT OF RADIONUCLID AND RADIATION THERAPY OF METASTATIC DISEASES OF SKELETON – To analyze results combined radionuclide (^{32}P , ^{89}Sr), local radiotherapy, and drugs (bisphosphonates, hormones, amifostine) systemic therapy 206 patients with bone metastases breast and prostate cancer. Efficacy treatment was evaluated using Karnofski's scale as well as laboratory (blood count, blood calcium) and radiological (RIA, PSA, radiography, bone scan, MRI) methods. Authors recommend protocols for treatment bone metastases using radionuclide, hormone therapy, as well as bonefost with zometa and supporting drug therapy.

Ключові слова: радіонуклідна терапія, променева терапія, бісфосфонати, гормональні препарати, цитопротектори, схеми лікування, метастази раку грудної та передміхурової залоз в кістки.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, лучевая терапия, бисфосфонаты, гормональные препараты, цитопротекторы, схемы лечения, метастазы рака грудной и предстательной желез в кости.

Key words: radionuclide therapy with ^{89}Sr , ^{89}Sr , bisphosphonates: bonafos, zometa, aredia, Karnofski's scale, evaluation treatment efficacy, protocole for treatment, bone metastases breast and prostate cancer.

ВСТУП У структурі онкологічної захворюваності значну питому вагу займають нозологічні форми, що часто супроводжуються множинними метастазами в кістки: рак молочної, передміхурової, щитовидної залоз, рак легені, нирок і ін. Так, у США щорічно близько 700.000 людей вмирають від онкологічних захворювань і близько 500.000 з них мають метастази в кістки. При цьому тільки на частку рака молочної і передміхурової залоз припадає 80 % всіх метастатичних уражень кісткової системи [1]. Метастатичні ураження кісток клінічно виявляється больовим синдромом, обмеженням рухової активності, деформацією, симптомами гіперкальціємії, а іноді і патологічними переломами, які значною мірою знижують якість життя хворих.

Разом із спробами застосування різних схем хіміотерапії і гормонотерапії в таких випадках проводять і симптоматичну терапію, спрямовану в основному на усунення больового синдрому. Для цього використовуються нестероїдні анальгетики, наркотичні препарати, променева і радіонуклідна терапія, а також лікарські препарати – інгібітори остеокластів (кальцитонін, мікальчик, бісфосфонати) [2, 3]. Анальгетики володіють тільки тимчасовим протибольовим ефектом; променева терапія надає тільки місцеву дію, тому її застосування при множинних метастатичних вогнищах обмежене. Застосування кальцитоніну дозволяє швидко досягти певного лікувального ефекту, проте вимагає постійного парентерального введення препарату [4]. Розширення спектру хіміотерапевтичних препаратів мало вплинуло на ефективність лікування хворих з кістковими метастазами взагалі і на ступінь вираженості больового синдрому, зокрема. Гормонотерапія, будучи ефективним способом лікування генералізованих форм гормонозалежних пухлин (молочна, передміхурова, щитовидна залози), на жаль, не є самостійним методом лікування.

В останні 10-15 років можливості паліативного лікування метастазів в скелет, особливо в плані поліпшення якості і термінів життя, а також отримання тривалого вираженого анальгезуючого ефекту, значно розширилися за рахунок:

- впровадження в клінічну практику нових остеотропних РФП для системної радіонуклідної терапії (стронцій ^{89}Sr , самарій ^{153}Sm , реній ^{186}Re), які прийшли на зміну ^{131}I і ^{32}P [5];
- використання відносно нової групи лікарських засобів – бісфосфонатів, які є потенційними інгібіторами кісткової резорбції, викликаній активацією остеокластів – кінцевої ланки в патогенезі пухлинного остеолізу;
- застосування в якості монотерапії при адьювантному і неоадьювантному лікуванні відносно нових ефективних гормональних препаратів – золадексу, касодексу, аримідексу;
- використання селективних цитопротекторів (типу етіолу) для ефективного і максимального захисту здорових тканин від токсичних ефектів хіміопроменевої і радіонуклідної терапії.

Виходячи з висловленого, метою даної роботи став порівняльний аналіз результатів лікування різних груп хворих з метастазами гормонозалежних пухлин в кістках для визначення найефективнішої схеми (комплексу терапевтичних заходів).

Опис компонентів схеми і режимів дозування препаратів

I. Серед методів системної радіонуклідної терапії як за кордоном, так і в країнах СНД (Росії, Україні і Білорусі) найбільше розповсюдження отримав метод з використанням препарату "Метастрон" ^{89}Sr ("Нікомед-Амершам") або ^{89}Sr -хлориду польського ("Polatom") і російського ("Медрадіопрепарат") виробництва.

^{89}Sr є чистим бета-випромінювачем з періодом напіврозпаду 50,6 дні. Енергія бета-часток 1,463 Мев, їх пробіг в м'яких тканинах не перевищує 8 мм, в кістках – 3,5 мм. Нуклід, будучи хімічним аналогом кальцію, активно проникає в матрицю кістки і вибірково нагромаджується кістковими метастазами з мінімальним опромінюванням здорових тканин. У патологічних вогнищах нагромаджується до 80 % введеного ^{89}Sr , який не метаболізується і зберігається в них до 100 днів, тоді як здорова кісткова тканина втрачає ^{89}Sr протягом перших 14 днів [6]. Близько 10 % нефіксованого в скелеті нукліда виводиться з організму нирками з періодом напіввиведення 1,5 дні (1-й день залишається 60 %, 2-й день – 30 %, 3-й день – 20 %, 5-й день – 4 %). ^{89}Sr вводили внутрішньовенно активністю 148 МБк (4 мКи).

II. Бісфосфонати є аналогами пірофосфату, який є основною мінеральною компонентою кісткової тканини. На відміну від пірофосфату, який має в своїй структурі Р-О-Р зв'язок, бісфосфонати мають Р-С-Р зв'язок (звідси і назва цієї групи), який дозволяє уникнути ферментного гідролізу і забезпечує біохімічну резистентність сполук. Бісфосфонати інгібують індуквану остеокластами кісткову резорбцію. Вони зазвичай мають тривалий ефект, який зберігається протягом довгого часу (місяці) після припинення лікування і обумовлений депонуванням препарату в мінеральній частині кісткового матриксу. Таким чином, бісфосфонати володіють лікувальним ефектом при гіперкальціємії, больовому синдромі, а також дозволяють попереджати деформації і патологічні переломи [7]. У ряді робіт вказується на можливість попередження виникнення нових кісткових метастазів за допомогою цих препаратів у хворих з дисемінованими злоякісними пухлинами. В даний час найбільше розповсюдження в клінічній практиці отримали три препарати: клондрат (бонифос) з 1985 р., памідронат (аредія) з 1989 р. і золендронат (зомета) з 2000 р.

Бонифос використовували в двох варіантах:

- пероральний, 1600 мг/доб (2 капсули) протягом 6 місяців після закінчення радіонуклідної терапії;
- внутрішньовенно краплинно протягом 2-х годин по 5 мл; сумарно 5-10 флаконів перед початком радіонуклідної терапії; після закінчення лікування – повернення до першого перорального варіанту.

Аредія вводилася інфузійно протягом 2-х годин по 30 мг, 1 раз на 10 днів протягом місяця (3 інфузії в місяць), двічі на рік до і між курсами радіонуклідної терапії.

Зомета вводилася у вигляді однократної 15-хвилинної інфузії по 4 мг один раз на місяць в 50 мл ізотонічного розчину хлористого натрію до початку радіонуклідної терапії: на курс лікування 4-6 інфузій препарату.

III. Гормональні препарати

У жінок залежно від фізіологічного стану (репродуктивний вік, пременопауза, постменопауза) використовували відомі препарати і їх поєднання:

Тамоксифен (нолвадекс) – 20 мг/добу;

Фарестон – 30 мг/добу;

Фемара – 2,5 мг/добу;

Аримідекс – 1 мг/добу;

Золадекс – 3,6 мг (підшкірно – 1 раз на місяць, до 12 місяців).

Серед цих препаратів особливу увагу привертає препарат золадекс (газерилін), який вводиться один раз на місяць підшкірно. Золадекс – синтетичний аналог гонадотропін-релізінг фактора (ЛГРГ). Відомо, що препарат ефективний в якості монотерапії разом з променевою при адьювантному лікуванні (гормональна одночасно з променевою) і неоадьювантному лікуванні (застосування гормонотерапії перед променевою у жінок репродуктивного віку і в пременопаузі) як компонент режиму максимальної андрогенної блокади (МАБ).

У чоловіків залежно від попереднього лікування первинного вогнища (простатектомія, орхідектомія, відсутність хірургічного втручання) використовували наступні препарати і їх поєднання:

– хонван (фосфестрол) – 1,2 г або 0,3 г в/в краплинно, бажано №20, потім по 1 таб. (0,1 г) 2 р/добу протягом 3-6 міс;

– касодекс (бікалутамід) – по 1 таб. (50 мг) 1 раз на добу протягом 3-6 міс;

– флутамід (флуцином) – по 1 таб. (50 мг) 3 рази на добу протягом 3-6 міс;

– андрокур (стероїдний антиандроген) – по 1 таб. (50 мг) 2 рази на добу протягом 3-6 міс.

Серед цієї групи препаратів привертає увагу касодекс (бікалутамід), який має простий режим застосування у вигляді 1 таб. на добу. Касодекс – нестероїдний антиандроген, який, особливо в комплексі з аналогом ЛГРГ (релізинг гормон лютеїнізуючого гормону) сприяє достовірному збільшенню виживання при поширеному раку передміхурової залози. Якщо не було проведено лікування первинного вогнища, основна схема гормонотерапії виглядала таким чином: касодекс 150 мг (3 таб. на добу) + золадекс 3,6 мг підшкірно 1 раз на місяць до 12 місяців.

IV. Ефективний захист здорових тканин від токсичних ефектів хіміопроменевої і радіонуклідної терапії здійснювався за допомогою селективного цитопротектора широкого спектру дії – етіолу (аміфостину). Препарат вводився в дозі 350-500 мг у вигляді 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії за 15-20 хвилин до введення ⁸⁹Sr (або ³²P) або сеансу променевої терапії. Етіол, проявляючи протективні ефекти відносно гематологічної токсичності, а також нефро-, нейро-, гепатотоксичності, дозволяє коректувати дози хіміопроменевого і радіонуклідного лікування у бік їх збільшення.

V. За наявності вираженого локального больового синдрому в кістках, вищеперелічені методи системної терапії поєднувалися з локальною телегамматерапією в сумарній дозі (СОДВ) 30-36 Гр (12-15 сеансів по 2-3 Гр).

КЛІНІЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ у роботі проаналізовані результати лікування 206 хворих на рак грудної (150) і передміхурової (56) залоз, яким призначалися різні схеми радіонуклідної (³²P, ⁸⁹Sr), променевої і лікарської терапії. Всі хворі були розділені на 6 груп, в яких радіонуклідна (при необхідності променева) терапія поєднувалася з трьома препаратами розряду бісфосфонатів, різними поєднаннями гормональних засобів і інфузіями етіолу.

Оцінка анальгезуючого ефекту, рухових функцій і якості життя пацієнтів проводилася за допомогою лабораторних і інструментальних методів дослідження, а також за шкалою Карнофського і системі балів, що оцінюють анальгетичний ефект (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Шкала Карнофського оцінки якості життя

%	Стан хворого
100	Норма
90	Нормальна активність, слабовиражені скарги/ознаки
80	Субнормальна активність, певні скарги/симптоми
70	Неможливість роботи або продовжувати нормальний активний спосіб життя
60	Час від часу потрібна допомога
50	Потрібна значна допомога і часта медична активність
40	Непрацездатність, потрібен спеціальний відхід
30	Абсолютна непрацездатність, госпіталізація
20	Виражена слабкість, госпіталізація з активним підтримуючим лікуванням
10	Морбідний стан
0	Смерть

Ефект лікування оцінювався як “добрий” при 60-90 % за шкалою Карнофського і 0-1 – системою балів; “частковий” при 40-50 % і 2-3; “без ефекту” при 10-30 % і 4.

Лабораторні і інструментальні методи дослідження включали:

- визначення гематологічних показників до і в різні терміни після лікування, а також через 3-12 міс (216 хворих);
- визначення рівнів кальцію в крові (56 хворих);

Таблиця 2. Бальна система оцінки анальгезуючого ефекту і болю

Бали	Оцінка необхідності прийому анальгетиків	Оцінка болю (вираженість, частота)
0	Відсутність анальгетиків	Відсутність болю
1	Ненаркотичні анальгетики час від часу	Слабкий, час від часу
2	Ненаркотичні анальгетики регулярно	Середній, переміжний
3	Наркотики час від часу	Сильний, переміжний
4	Наркотики регулярно	Сильний, постійний

– радіоімуннологічне визначення рівнів ПСА крові (загального і вільного) у хворих на рак передміхурової залози (РПЗ – 56 осіб);

– рентгенологічні дослідження в динаміці (216 осіб);

– остеосцинтиграфія в динаміці (198 осіб);

– магніторезонансна томографія (28 осіб).

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ В одній публікації неможливо детально описати схеми лікарського супроводу променевої і радіонуклідної терапії по даній проблемі.

Як приклад і одного з рекомендованих підсумків роботи, можна навести бажану (на сьогоднішній день) схему лікарського супроводу радіонуклідної і променевої терапії хворих на рак молочної залози з множинними метастазами в кістки.

I етап.

1. Системна терапія за допомогою радіоактивного фосфору (³²P) – 400-500 МБк, пероральний, в два прийоми з інтервалом в 7 днів;

2. За 15 хв до прийому ³²P з метою селективного захисту здорових тканин – в/в введення 500 мг етіолу (аміфостину), який є цитопротектором широкого спектру дії.

3. Гормональна терапія:

3.1.золадекс 3,6 мг підшкірно 1 раз на місяць – 12 міс – для жінок репродуктивного віку;

3.2. золадекс 3,6 мг + фемара 2,5 мг/доб – 12 міс – для жінок в пременопаузі;

3.3.тамоксифен (нолвадекс) 20 мг/доб – 12 міс – для жінок в постменопаузі.

4. Бонефос (клюдронат натрію) – 5,0 мл 6 % розчини, в/в краплинно в 500 мл ізотонічного розчину 5 днів, потім по 800 мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно 1600 мг) – 100 днів.

Тривалість I етапу лікування складає ~ 4,5 міс.

II етап.

1. Системна терапія за допомогою радіоактивного стронцію ⁸⁹Sr-хлориду – 150 МБк, внутрішньовенно, одноразово;

2.За 15 хв до введення ⁸⁹Sr – в/в 500 мг етіолу (аміфостину).

3. Гормонотерапія:

3.1 золадекс 3,6 мг підшкірно 1 раз на місяць – 12 міс.

3.3 золадекс + аримідекс 1 мг/доб – 12 міс.

3.3 фарестон – 30 мг/доб – 12 міс (як варіант аримідекс + тамоксифен).

4. Зомета (золендроновна кислота) – 4,0 мг внутрішньовенно краплинно в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, 1 раз на місяць, на курс – 6 введень препарату.

5. Імунореєктори – амніокор (2,0 в/м № 10) або ехінація (1,0 в/м № 20).

Тривалість II етапу лікування складає ~ 6,5 місяців.

У даній роботі аналізувалися результати лікування 150 жінок з раком молочної залози. За вищеописаною схемою лікувалося 44, живі більше 2 років з оцінкою 60-100 % за шкалою Карнофського 38 (86,4 %). Це найвищий показник серед хворих аналізованих нами груп.

ВИСНОВКИ

• Дія β-випромінювання ³²P і ⁸⁹Sr на пухлинні клітини приводить до їх загибелі, зниження мітотичної активності, внаслідок чого сповільнюється прогресування кісткових

метастазів; у ряді випадків спостерігається регресія метастазів (що виявляється при остеосцинтиграфії і МРТ).

- Завдяки розумно підібраній ендокринній терапії досягається, при необхідності, максимальна андрогенна блокада (МАНБ).

- Бісфосфонати пригнічують активність остеокластів, внаслідок чого різко знижується резорбція кісткової тканини

- Аміфостин, як селективний цитопротектор широкого спектру дії, різко знижує гемато-, нефро-, гепатотоксичність променевої і радіонуклідної терапії.

- Комплексне застосування цих препаратів приводить до вираженого клінічного ефекту, що відображається на комфортності якості життя в терміни більше 2-х років.

ЛІТЕРАТУРА

1. Elte J., Bijvoet Pro., Cleton F. Osteolytic bone metastasis in breast carcinoma: pathogenesis, morbidity and bisphosphonate treatment //Eur. J. Cancer Clin. Oncology. – 1986. – Vol. 22. – P. 493-500.

2. Housyon S., Rubens R. Systemic treatment lone metastases //Clin. Orth. Rel. Res. – 1995. – P. 312

3. Моисеєнко В.М., Блинов Н.Н., Семіглазов В.В. і ін. Рандомізоване дослідження двох схем введення бонефоса у хворих з метастазами в кістки, що супроводяться болем //Питання онкології. – 1998. – Т. 44 № 6. – С. 725-728.

4. Riccabona G. Nuclear medicine in diagnosis and therapy bone and joint diseases //J. Nucl. Med. Rew. – 1999. – Vol. 2 № 1. – P. 42-52.

5. Fuster D., Herranz R., Vidal S. et al. Usefulness^{89Sr} for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients //Nucl. Med. Communic. – 2000. – Vol. 21. – P. 623-626.

6. Pons F., Herranz R. et al. ^{89Sr} palliation pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer //Eur. J. Nucl. Med. – 1997. – Vol. 24. – P. 1210-1214.

7. Hortobagyl G., Theriault R., Lipton A. Et al. Long-term prevention skeletal complications metastatic breast cancer with pamidronate //J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 2038-2044.

Жулкевич І.В.

ТОМАС ХОДЖКІН – ЖИТТЯ ПІСЛЯ ЖИТТЯ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ТОМАС ХОДЖКІН – ЖИТТЯ ПІСЛЯ ЖИТТЯ – Освітлені основні етапи життя Томаса Ходжкіна та історія формування наукових поглядів на етіологію, основні патогенетичні аспекти і лікування хвороби Ходжкіна.

ТОМАС ХОДЖКІН – ЖИЗНЬ ПОСЛЕ ЖИЗНИ – Освещены основные этапы жизни Томаса Ходжкіна и история формирования научных взглядов на этиологию, основные патогенетические аспекты и лечение болезни Ходжкіна.

THOMAS HODGKIN – LIFE AFTER THE LIFE – The basic stages of life of Thomas Hodgkin and history of forming of scientific looks on etiology, basic patogeneticheskies aspects and medical treatment of the Hodgkins disease are lighted up.

Ключові слова – Томас Ходжкін, біографія, історичні аспекти дослідження хвороби Ходжкіна.

Ключевые слова – Томас Ходжкін, биография, исторические аспекты исследования болезни Ходжкіна.

Key word – Thomas Hodgkin, history aspekt researches of the Hodgkins disease.

*"Історія хвороби Ходжкіна – одна з найбільш захоплюючих в історії онкології.
Ще дотепер клінічні дослідження хвороби Ходжкіна
являють собою модель багатьох інших
онкологічних захворювань".*

Bonadonna G.

Томас Ходжкін народився 17 серпня 1798 року. Він був третім з чотирьох дітей у сім'ї англійських протестантів (вікторіанських квакерів) Джона Ходжкіна (1766-1845) та Елізабет Рікман. Двоє його старших братів померли в дитячому віці.

Батько Томаса Ходжкіна був досить освіченою людиною, що дозволило йому отримати приватну освіту та відмінно оволодіти латинською, французькою, італійською, німецькою та іспанською мовами.

В юнацькому віці Томас Ходжкін почав навчання учнем аптекаря і в майбутньому обрав кар'єру лікаря, однак будучи протестантом він не міг здобувати освіту в престижних англійських медичних університетах Оксфорда чи Кембриджа і це, можливо, вже в той час почало формувати погляди Ходжкіна як майбутнього соціального реформатора. Медичну освіту Ходжкін отримав в університеті Единбургу, ставши студентом у віці 21 року.

Першою відомою студентською роботою Томаса Ходжкіна була стаття "On the use of the spleen", присвячена функціям селезінки, що і обумовило його подальші наукові вподобання [1].

За час навчання в Единбурзі Ходжкін двічі переривав здобуття освіти, провівши рік в Італії і Франції. Серед паризьких знайомств Ходжкіна були відомі в той час люди: Рене Теофіл Гіацинт Лаєнек - відомий французький лікар і анатом, винахідник стетоскопа та засновник клініко-анатомічного методу діагностики (1781-1826); барон Олександр фон Гумбольдт – видатний натураліст, антрополог, географ, мандрівник, державний та громадський діяч (1769-1859); барон Георг Кувієр – натураліст, анатом і палеонтолог (1769-1832), а також мандрівник Томас Боудитч [2]. Однак особливо слід відзначити знайомство з відомим в той час єврейським філантропом сером Мойсеєм Монтефіор (1784-1885), що переросло в багаторічну дружбу.

Саме в Парижі видається латинською мовою його спільна з J.J. Lyster робота [3], присвячена фізіологічним механізмам абсорбції, за яку він і був удостоєний звання доктора медицини в Единбурзі.

У 1825 році Томас Ходжкін повернувся в Англію, де завершив медичну освіту. Того ж року він зайняв посаду аптечного лікаря і був обраний членом Королівського лікарського товариства. З 1826 року Томас Ходжкін працює лікарем-патологом та доглядачем музею патологічної анатомії в одному з найбільших і найвідоміших госпіталів Великої Британії – Guy's госпіталю, який був заснований у 1212 році та знаходився в самому центрі Лондона.

Томас Ходжкін, як доглядач музею патологічної анатомії, зосередився на накопиченні взірців, що демонстрували вплив захворювань на людський організм, і й довів їх загальну кількість до 1700. У 1829 році Ходжкін видає каталог патанатомічного музею, чим і створює собі репутацію як лідируючого патолога Лондона [4].

З великим ентузіазмом і натхненням Ходжкін впроваджує ретельне порівняльне дослідження клінічних проявів захворювань та виявлених патанатомічних змін. У наукових виданнях Ходжкіном вперше висвітлені перитоніт, що виник внаслідок перфорації апендикулярного відростка, метастатичне ураження лімфатичних вузлів, явище двояковігнутості еритроцитів і перехресних смуг у волокнах м'язу тощо.

Спільно с Томасом Аддісоном він вперше повідомив про зміну волоссяного покриву шкіри при витиліго, а в 1828 році, за 20 років до Домініка Корригана (D. Corrigan, 1802-1880 pp.), зробив перший порівняльний (патологоанатомічний і клінічний) опис недостатності клапанів аорти [5]. Аускультативний феномен при недостатності аорти при зміненому клапанному

апараті, описаний Томасом Ходжкіном, відомий в англомовній літературі під назвою "Hodgkin-Key sound". Серед багатьох створених ним патологічних препаратів був і препарат з точним описом симптомів гострого апендициту, захворювання, описаного на 50 років пізніше.

З 1827 року Томас Ходжкін першим в Англії починає читати лекції з патологічної анатомії і згодом їх публікує в двох томах [6, 7]. Сучасники високо цінили його науковий ентузіазм і лекторській професіоналізм, який проявився не тільки на теренах патологічної анатомії, а й в профілактичній медицині. Лекційний курс та рекомендації Ходжкіна по профілактичній медицині та медичній освіті були видані в Лондоні та користувались великим попитом [8., 9., 10].

Першим на Британських островах Ходжкін прочитав лекцію про використання стетоскопу для діагностики легеневих захворювань на конференції лікарів Guy's-госпіталю, однак ця доповідь була зустрінута скептично і тільки через декілька років його близький друг та співробітник Уїлліам Строуд впровадив в практику гнучкий стетоскоп.

Безумовно, основною роботою, що увіковічила постать Томаса Ходжкіна, було видання в 1832 році статті в "On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen" [11], де він описав історії хвороб та результати власних патологоанатомічних досліджень шести пацієнтів зі змінами лімфатичних вузлів та селезінки, яких він спостерігав в Guy's-госпіталі. Сьомий випадок, яким Ходжкін ілюстрував свою роботу, був переданий йому його другом і знайомим лондонським патологом Робертом Карсвеллом.

Вражає наукова й історична ретельність, з якою підходить Ходжкін до описання та обговорення виявлених ним клінічних та патологоанатомічних змін. На сторінках свого повідомлення Ходжкін відкрито вступає в суперечку з авторитетним анатомом Девідом Крайгі (David Craigie), який в 1828 році описав подібні випадки в своєму підручнику загальної і патологічної анатомії, однак відносив виявлені зміни до вторинних змін запального характеру. Розглядаючи історичні аспекти опису виявлених змін, Томас Ходжкін зазначає, що подібні зміни спостерігали багато відомих дослідників минулого, зокрема повідомляє про опис Круїкшанка (Cruikshank) в 1786 році та Мальпігі (Malpighi) в 1666 році.

Загалом епохальна для нас робота Томаса Ходжкіна не привернула до себе уваги медиків того часу. І тільки найбільші авторитети лондонської медицини Томас Аддісон (1793-1860) та Річард Брайт (1789-1858) згадували про описане Томасом Ходжкіном захворювання в своїх публічних лекціях.

Спільна і наполеглива робота Ходжкіна в Guy's-госпіталі з відомими медичними авторитетами того часу Томасом Аддісоном та Річардом Брайтом була яскравою подією англійської медичної громадськості того часу, що і вилилось у створення наукової співдружності "Тріумфірат Guy's-госпіталю" ("Гіганти Guy's-госпіталю").

Проте не все завжди було просто в спільному існуванні в межах одного медичного закладу трьох таких відомих науковців-медиків. Так, Річард Брайт до останніх днів свого життя не користувався стетоскопом і використовував його як вазу для квітів, через що постійно піддавався критиці зі сторони Ходжкіна, а останній не хотів змиритися з високими гонорарами Томаса Аддісона за лекції, які він читав в консервативній манері.

Професійний медичний авторитет Ходжкіна був настільки великим, що в 1836 році його запросили до товариства Королівського лікарського коледжу (членами якого могли бути тільки вихованці Оксфорду або Кембриджу), однак Ходжкін відкинув цю пропозицію, вважаючи обмеження при вступі в товариство дискримінаційними для багатьох лікарів.

Виятково освічена людина – Томас Ходжкін – вів широке листування з відомими людьми свого часу: Майклом Фарадеєм, сером Джоном Хершелом, Джозефом Хумом та Елізабет Фрі тощо.

Незважаючи на значний авторитет у лікарському товаристві Лондона, Томас Ходжкін повністю нехтував кар'єрним

ростом та приватною практикою. Його беззастережна професійна та лекторська компетентність поєднувалась з непопулярністю, особливо серед старших консервативних колег, через його постійне реформаторське прагнення до вдосконалення надання медичної допомоги та медичної освіти.

У 1937 році внаслідок адміністративного конфлікту Томас Ходжкін провалився на конкурсі за виборну посаду асистента госпіталю і наступного дня покинув займану посаду патолога в Guy's-госпіталі. Його місце зайняв не менш відомий в свій час Бенджамін Гай Бабінгтон, (Benjamin G. Babington, 1794-1866), що викликало широкий резонанс серед медичної громадськості Лондона.

Після звільнення з Guy's-госпіталю Томас Ходжкін деякий час займався приватною практикою і одружившись у 1850 році з Сарою Франціско Скайф (Callow) (1804-1874), вдовою з Нотингему, проживав у Лондоні на площі Бедфорд у будинку, що до нього належав Томасу Ваклею – засновнику і першому редактору відомого медичного часопису "Lancet". Останні роки життя Томаса Ходжкіна характеризувалися все більшим відступом від медицини і присвяченням себе філософським, географічним і етнографічним дослідженням.

У 1837 році Ходжкін стає одним із засновників Англійського і Зарубіжного Товариства Захисту аборигенів і відкриває його філію у Франції. Він активно працював у Королівському Географічному Товаристві і відігравав важливу роль в організації і становленні Англійського Етнологічного Товариства в 1843 році. З найбільш відомих праць Томаса Ходжкіна того часу є "Меморандум про взаємовідносини релігії та фізіології", яка була задумана після дискусій з Семюелем Туком ще в 1821 році, в ті часи, коли Ходжкін був студентом в Единбурзі.

Найбільший вплив на Томаса Ходжкіна в останні десятиліття його життя здійснив його давній знайомий сер Мойсей Монтефіор, відомий єврейський фінансист-філантроп, перший не англієць, який зайняв посаду шерифа Лондону і разом з Натаном Меїром Ротшильдом фінансував англійську програму відміни рабства, за що і був посвячений у рицарі королевою Вікторією. Томас Ходжкін супроводжував Мойсея Монтефіора в багатьох подорожах на Схід, зокрема в Іспанію, Марокко [12] та Палестину.

Під час спільної з сером Мойсеєм Монтефіором подорожі в Палестину в 1866 році Томас Ходжкін помер від кишкової інфекції та був похований на протестантському кладовищі в місті Jaffa (Yafo, Ізраїль) [13, 14].

У 1856 році сер Самуель Уїлкс описав захворювання, давши йому назву "амілоїдоз", і використав для ілюстрації три з описаних Ходжкіном випадки аутопсії. Через дев'ять років (в 1865 році) після детального ознайомлення з роботами Томаса Ходжкіна та музейними патологоанатомічними препаратами сер Самуель Уїлкс видав статтю під назвою "Cases of Enlargement of the Lymphatic Glands and Spleen (or Hodgkin's Disease) with Remarks" ("Випадки розширення лімфатичних вузлів та селезінки (хвороба Ходжкіна) з зауваженнями"), що, з одного боку, додатково закріпило пріоритет Томаса Ходжкіна в описі даного захворювання, а з другого закріпило за захворюванням епонім – хвороба Ходжкіна.

І якщо період між першим та наступним описом у медичній літературі хвороби Ходжкіна становив фактично чверть століття, то подальші події розвивалися надзвичайно стрімко.

1870 рік – Tuckwell наводить опис "великих клітин, що містять два чи три ядра", які він спостерігав при мікроскопічному дослідженні зрізів збільшених лімфатичних вузлів, отриманих на аутопсії 49-річної жінки з величезною селезінкою.

1878 рік – Greenfield робить першу замальовку гігантських двоядерних клітин, виявлених при малому збільшенні мікроскопу в лімфатичному вузлі.

1890 рік – С.Я. Березовський вперше робить припущення, що багатоядерні гігантські клітини являються патогномонічними для хвороби Ходжкіна.

1898 рік – австрійський патолог Karl von Sternberg (1872-1935) робить перший опис гістопатології хвороби Ходжкіна [15].

1902 рік – Dorothy Mendenhall Reed (1874-1964) робить перший морфологічно вичерпний опис гістопатології хвороби Ходжкіна [16].

1902 рік – W.A. Pusey вперше застосовує рентгенівське випромінювання з метою лікування хвороби Ходжкіна [17].

1904 рік – на VII з'їзді німецьких патологів хвороба Ходжкіна отримала синонім лімфогранулематоз.

1908 рік – Much виявив у гістологічних зрізах лімфатичних вузлів зернисті утвори (зерна Муха) і вважав їх збудниками хвороби Ходжкіна.

20-ті роки XX століття – Lamotte і Barilton вважають хворобу Ходжкіна інфекційним захворюванням та інтенсивно займаються пошуком “вхідних” воріт інфекції, а Besanson провів серію дослідів по зараженню морських свинок матеріалом, взятому від хворих на хворобу Ходжкіна, та не отримав доказів “заразності”.

1925 рік – R.Gilbert вперше постулює принципи сегментарної променевої терапії хвороби Ходжкіна [18].

1926 рік – Х. Fox повторно дослідив гістологічні зрізи, що зберігались в музеї патології Guy's госпіталю. В основу оцінки були покладені гістологічні критерії, запропоновані D. Reed. З шести візріців у трьох випадках діагностовано хворобу Ходжкіна, в інших – туберкульоз, сифіліс та неходжкінську лімфому [19].

1932 рік – Heimeyer, Hoffman, Rattino довели (методом фазоконтрастної мікроскопії) спорідненість R-S та ракових клітин і виявили однаковий вплив на них ряду хімічних речовин.

1947 рік – Н. Jackson та F.Parker [20] пропонують першу клінічну класифікацію хвороби Ходжкіна.

1950 рік – M.V. Peters повідомляє про покращення показників 5- та 10-річного виживання після профілактичного опромінення суміжних лімфоїдних регіонів і наводить трьохстадійну клінічну класифікацію [21].

1952 рік – J.D. Kinmonth [22] вперше впроваджують лімфографію для становлення ступеня розповсюдженості процесу.

1962 рік – H.S. Kaplan впроваджує широкопольну методику безперервного опромінення множинних ланок вузлів (мантія, перевернутий Y і повна лімфоїдна променева терапія), ідентифікація рівнів доз, які знищують пухлинні клітини [23].

1963 рік – Lukes встановлює відношення гістологічних особливостей хвороби Ходжкіна до клінічних стадій і прогнозу.

1965 рік – корінна зміна пріоритетів: повний відхід від принципів монохіміотерапії та перехід до комбінованих методів лікування (поліхіміотерапія та променева терапія) і тривалого підтримуючого лікування [24].

1966 рік – E. Frei повідомляє про високу ефективність у лікуванні хвороби Ходжкіна циклічної комбінації з чотирьох препаратів (MOMP) [25].

1967 рік – J.Bernard впроваджує протокол MOPP [26].

1968 рік – S.A. Rosenberg проводить перше порівняльне контрольоване дослідження ефективності поєднаної променевої терапії і хіміотерапії [27].

1969 рік – H.S. Kaplan та F. Glatstein впроваджують лапаротомію як метод стадійної діагностики [28].

1970 рік – De Vita впроваджує перші високодозові протоколи для лікування хвороби Ходжкіна [29].

1973 рік – G. Bonadonna вводить в лікування хвороби Ходжкіна протокол ABVD та альтернуючі режими хіміотерапії [30].

1974 рік – створення концепції “salvage” терапії.

1979-1987 – створення, адаптація та розвиток моделі Goldie-Coldman – основної математичної моделі лікування хворих на лімфому Ходжкіна з несприятливим прогнозом [31].

Початок 90-х років XX століття – фактично одночасно і незалежно запропоновано програми Stanford V та BEACOPP-базовий.

80-90 роки XX століття – використання високодозової ПХТ з наступною трансплантацією для лікування хвороби Ходжкіна в тому числі при резистентності до хіміотерапії [32, 33, 34].

Однак навіть використання новітніх клітинних технологій потребують їх подальшого удосконалення. Так, А.Р. Rapoport et al. [35] вважають, що оптимальним протоколом для процедури мобілізації в гемопоетичних клітин з периферичної крові хворих на хворобу Ходжкіна є комбінація циклофосфаміду та етопозиду з Г-КСФ чи ГМ-КСФ. В той же час, дослідники з університетської клініки в Брно [36] пропонують використовувати протокол MINE для досягнення цитопенії з подальшою стимуляцією рекомбінантним Г-КСФ в дозі від 5 до 16 мкг/кг/добу. Інші дослідницькі групи пропонують протоколи DHAP [37], D-TEC [38], MIME [39] та IEV [40].

1996 рік – Стівен Розенберг на меморіальній лекції, присвяченій пам'яті Генрі Каплан, висунув прогнози щодо повної виживності хвороби Ходжкіна у XXI столітті.

2000 рік – Bonadonna G. вважає “...зараз ми повинні переосмислити віддалені наслідки терапевтичних стратегій”. [41].

Проте як ніколи справедливо звучать сьогодні слова Й.А. Касирського “Проблема лечения лимфогранулематоза в настоящее время переживает период ревизии некоторых старых взглядов и методов..... Не следует, однако, думать, что наши замечания должны парализовать новые поиски наиболее рациональных подходов к терапии лимфогранулематоза” [42].

ЛІТЕРАТУРА

- Hodgkin T. On the use of the spleen // *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, 1822.
- Zuckermann R. Herzauskultation. – Leipzig, 1963. – P. 98.
- Hodgkin T., Lyster J. J. Sur quelques observations microscopiques sur le sang et le tissu des animaux // *Annales des sciences naturelles*. – Paris, 1827.
- Hodgkin T. Catalogue of the preparations in the anatomical museum of Guy's Hospital. Arranged and edited by desire of the treasurer of the hospital and the teachers of the surgical school. – London, 1829.
- Th. Hodgkin: On the retroversion of the valves of the aorta // *London Medical Gazette*. – 1828. – Vol. 3. – P. 433-443.
- Hodgkin T. Lectures on the Morbid Anatomy of the Serous and Mucous Membranes. – London, Sherwood, 1836. – Vol. 1.
- Hodgkin T. Lectures on the Morbid Anatomy of the Serous and Mucous Membranes. – London: Simpkin, Marshall & Co., 1840. – Vol. 2.
- Hodgkin T. Essay on medical education. London, 1828.
- Hodgkin T. Hints relating to the cholera in London. London, 1832.
- Hodgkin T. Lectures on the means of promoting and preserving health. London, 1835.
- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medico-Chirurgical Transactions*. – London, 1832. – Vol. 17. – P. 68-114.
- Hodgkin T. Narrative of a journey to Morocco in 1863 and 1864. – London: T. Cautley Newby, 1866.
- Kass A., Kass E. Perfecting the World: the Life and Times of Thomas Hodgkin (1798-1866). – Harcourt Brace Jovanovich, New York, 1988.
- Rose M. Curator of the Dead: Thomas Hodgkin (1798-1866). – Peter Owen, London, 1981.
- Stemberg, C. Ueber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie Verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates // *Ztschz. Heilk.* – 1898. – P. 19, 21-90.
- Reed D.M. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis // *Johns Hopkins Hospital Reports*, 1902. – Vol. 10. – P. 133-196.
- Pusey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: a preliminary report // *JAMA*. – 1902. – Vol. 98. – P. 166-169.
- Gilbert R. La roentgen the Arapie de la granulomatose maligne // *Journal de Radiologie et d'Electrologie*. – 1925. – Vol. 9. – P. 509-514.
- Fox X. Remarks on microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832 // *Annals of Medicine History*. – 1926. – Vol. 8. – P. 370-374.
- Jackson, H. Jr., Parker, F. Jr. *Hodgkin's Disease and Allied Disorders* // Oxford University Press. – New York, 1947.
- Peters, M.V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically // *American Journal of Roentgenology*. – 1950. – Vol. 63. – P. 299-311.
- Kinmonth J.D. Lymphangiography in man. Method of outlining lymphatic trunks and operation // *Clinical Science*. – 1952. – Vol. 11. – P. 13-20.
- Kaplan, H.S. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease // *Radiology*. – 1962. – Vol. 78. – P. 553-561.
- Kaplan, H.S., Rosenberg, S.A. The treatment of Hodgkin's disease // *Medical Clinics of North America*. – 1966. – Vol. 50. – P. 1591-1610.
- Frei, E. III Clinical cancer research: an embattled species // *Cancer*. – 1982. – Vol. 50. – P. 1979-1992.

26. Bernard J., Tubiana M. *Nouv. Rev. Franc // D'Hemat.* – 1966. – Vol. 6. – P. 1, 7.
27. Rosenberg S.A. Trials with combined radiotherapy and chemotherapy, especially MOPP. *Cancer treatment Report* 1968 – Vol. 63. – P. 499-508.
28. Kaplan H.S., Glatstein F. Staging laparotomy and further studies on the pattern of anatomic distribution *Blood*. 1969 (2): 56-59.
29. De Vita Concept of high cure rate by MOPP chemotherapy // *Cancer.* – 1972. – V. 50. – P. 190-199.
30. Bonadonna G. Development of non-cross-resistant chemotherapy (ABVD) and of alternating regimens (MOPP/ABVD). *Cancer treatment Report* 1976(4). – P. 313-322.
31. Goldie J.H., Coldman A.J. // *Cancer treatment Report* 29(4). – P. 383-392.
32. Nademanee A., O'Donnell M.R., Snyder D.S. et al. (1996) High-dose chemotherapy with or without total irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: Results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood*. 87(2): 563-569.
33. Кіндзельський Л.П., Губарева А.О., Когут І.І., Глухенька Г.Т. Застосування аутомієлотрансплантації в комплексному лікуванні лімфогранулематозу. IX з'їзд онкологів України, тези доп., 13-15 вересня 1995, Вінниця, 356-357.
34. Россиев В.А., Александрова И.Я., Паровичникова Е.Н. Высокодозная терапия с аутологичной трансплантацией костного мозга у больных с резистентными формами лимфогранулематоза. *Тер. Арх.*, 1995, 7: 80-81.
35. Rapoport A.P et al. Autotransplantation for advanced lymphoma and Hodgkin's disease followed by post-transplant rituxan/GM-CSF or radiotherapy and consolidation chemotherapy // *BMT.* – 2002. – 29(4). – P. 303-312.
36. Mayer J et al. Ifosfamide- and etoposide-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma /// *Eur. J. Haematol. Suppl.* – 2001. – 64. – P. 21-27.
37. Pavone V et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma /// *BMT.* – 2002. – 29(4). – P. 285-290.
38. Tutschka P.J. et al. Cyto-reduction and stem cell mobilization with a regimen of paclitaxel, etoposide and cyclophosphamide followed by autologous transplantation using a preparative regimen of busulfan, etoposide and cyclophosphamide for patients with advanced lymphoma // *Acta Haematol.* – 2001. – 105(4). – P. 222-232.
39. Aurlien E. Combination chemotherapy containing mitoguanzone, ifosfamide, methotrexate, etoposide (MIME) and G-CSF efficiently mobilize peripheral blood progenitor cells in heavily pre-treated relapsed lymphoma patients // *Eur. J. Haematol. Suppl.* – 2001. – 64. – P. 14-20.
40. O'Connell N. Effective progenitor cell mobilization in lymphoproliferative disorders using ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) // *Eur. J. Haematol. Suppl.* – 2001. – 64. – P. 33-36.
41. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. *British Journal of Haematology*, 2000, 110, p. 504-511..
42. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. Москва, "Медицина", 1970, С. 566-584.

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ “СУЧАСНІ ЗАСОБИ СУПРОВОДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ”

Глинчак Т.І., Нікула І.П., Бідованець Б.Ю.

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ПРОМЕНЕВИХ ЦИСТИТІВ КОМБІНОВАНОЮ МЕДИКАМЕНТОЗНОЮ СУМІШШЮ

Тернопільський обласний комунальний клінічний онкологічний диспансер

Незважаючи на те, що вибір методики променевої терапії проводиться індивідуально, променеві пошкодження сечового міхура виникають досить часто.

Для лікування променевих циститів віддавна застосовуються інстиляції сечового міхура жировими субстанціями (олією обліпихи, шипшини, рибаційним жиром тощо). Однак цей метод не завжди приносить бажаний ефект.

Для підвищення ефективності лікування променевих циститів, ми застосовували внутрішньоміхурове введення ліпофундину з додаванням діоксидину 1 %; лідокаїну 10 %; гідрокортизону та димексиду в пропорції 2:2:2:1:1. Ліпофундин є жировою ізотонічною емульсією з очищеної соєвої олії, емульованої із застосуванням ізотонічного гліцерину, призначений для парантерального харчування.

Залежно від ступеня важкості перебігу циститу та місткості сечового міхура, об'єм суміші для інстиляції коливався від 10 до 30 мл (в середньому – 20 мл). Переваги запропонованого методу:

1) Дрібнодисперсність ліпофундину виключає можливість жирової емболії та підвищує обволікуючий ефект препарату.

2) Ліпофундин, завдяки своїй ізотонічності не подразнює слизового шару міхура та зменшує подразнювальну дію інших препаратів.

3) Комбінація ліпофундину із антибактеріальними, протизапальними, анальгезуючими препаратами із додаванням перфоранту – димексиду, дозволяє досягнути кращого та стійкого лікувального ефекту у стисліші терміни.

В умовах Тернопільського ООД ми застосовували інстиляції сечового міхура вищезгаданою лікувальною сумішшю 38 хворим: 23 хворих – на рак шийки та тіла матки, 10 – на рак простати та сечового міхура і 5 – на рак прямої кишки.

На курс лікування застосовувалось 7-14 інстиляцій. Вже після 2-3-х інстиляцій відмічалось суттєве зменшення дизурії, больового синдрому, поліпшення загального самопочуття. Позитивний ефект отримано у 33 хворих. У 5 хворих ефект не досягнутий.

Самбор Л.Ф., Кривокульський Д.Б., Фінашина Т.В.

ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЯХ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер

ВСТУП Рак шийки матки (РШМ) все частіше діагностують у жінок молодого і навіть юного віку, які не мають дітей. Тому пошук оптимальних методів лікування хворих на початковий рак шийки матки (c-r in situ), етіопатогенетичний підхід до лікування із збереженням дітородної функції – важлива проблема сьогодення.

КЛІНІЧНИЙ МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ В період з 2000 по 2002 роки в області було виявлено 52 хворих з c-r in situ. Проведено хірургічне лікування у 47 жінок, в тому числі у 32 в об'ємі діатермоконізації шийки матки у межах здорових тканин в поєднанні з діагностичним вишкрібанням цервікального каналу.

Усі пацієнтки обстежувались кольпоскопічно, цитологічно, гістологічно та бактеріоскопічно до початку лікування. Операцію проводили в стаціонарних умовах під місцевою анестезією 0,5 % новокаїном – 20,0 мл. або під внутрішньовенним наркозом.

Післяопераційні ускладнення були розподілені на ранні (до 3 тижнів) та пізні (після 3 місяців).

В ранньому післяопераційному періоді було виявлено кровотечі зі струпа в 15,6 % випадків, довготривала рясна менструація у 28,1 %, загострення запальних процесів матки чи додатків у жінок, які не отримували лікування супутньої генітальної інфекції (18,75 %).

До пізніх ускладнень хірургічного лікування віднесено:

- утворення стенозу чи стріктури цервікального каналу – у 2 жінок (6,25 %);
- підпінтимальна гематома в ділянці рубця – у 7 жінок (21,9 %);

– ендометріодні зміни в шийці матки в різні строки до 12 міс після проведення операції – у 5 хворих (15,6 %).

При вивченні кольпоскопічної картини вагінальної частини шийки матки та цитологічного мазка майже у 20 % випадків було виявлено зміни доброякісного характеру, в основному у вигляді гіперкератозу чи зони трансформації.

Рецидивів злоскісного росту після проведення органозберігаючих операцій на шийці матки виявлено не було.

Аналізуючи причини виникнення ускладнень було встановлено, що кровотеча зі струпа шийки матки та довготривалі рясні менструації виникали у випадках, коли діатермоконізацію проводили в II фазі менструального циклу за 4-7 днів до наступних місячних. У випадках проведення операції на 5-7 добу від початку менструації таких ускладнень не спостерігали. Стеноз та стріктура цервікального каналу спостерігалась у жінок, що не народжували дітей. Ендометріодні зміни в шийці матки виявлено, коли діатермоконізація проводилась в об'ємі не менше 2/3 шийки або в період між 8-16 днями менструального циклу.

ВИСНОВКИ Проведений аналіз показав, що дотримуючись виробленої тактики лікування хворих на c-r in situ, можна уникнути основних ускладнень. Перш за все, в доопераційному періоді необхідно проводити лікування виявленої супутньої генітальної інфекції. Після закінчення курсу медикаментозної терапії діатермоконізацію шийки матки слід виконувати не пізніше 5-7 доби менструального циклу. У жінок, що не народжували дітей, слід віддати перевагу менш травматичній лазерній вапоризації шийки матки. Що стосується ендометріозу шийки матки, то ця проблема вимагає подальшого детального вивчення.

Самбор Л.Ф., Темченко О.І., Фінашина Т.В.

ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ ПОСТКАСТРАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ**Тернопільський обласний клінічний онкодиспансер,
Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського**

ВСТУП У пацієнок з діагнозом рак шийки матки Т1а – Т1б після оперативного лікування в об'ємі простої чи розширеної екстирпації матки з додатками в організмі відбуваються нейрогуморальні зміни, що призводять до розвитку постгістеректомічного синдрому (ПГС), який складається з вегето-невротичних, психоемоційних і ендокринологічних розладів. В зв'язку з естрогенною недостатністю розвиваються уrogenітальні ускладнення: сухість піхви, уретрити, кольпіти, що погіршують якість життя молодих жінок.

КЛІНІЧНИЙ МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ За період 2000-2002 рр. в Тернопільському обласному клінічному онкодиспансері радикально проліковано в об'ємі гістеректомії 24 жінки репродуктивного віку (21-50 років). В післяопераційному періоді у всіх хворих визначалися нейровегетативні, психоемоційні порушення різного ступення інтенсивності. Оцінку психоемоційних та вегетосудинних порушень у всіх обстежених жінок проводили шляхом визначення менопаузального індексу Купермана (МПІ) в модифікації Уварової. По важкості перебігу ПГС всі хворі були розділені на дві групи: I група – 7 хворих у віці 21-34 роки, в яких МПІ трактувався, як легкого ступеня (психоемоційні порушення – 1-7 балів, вегетосудинні – 11-20 балів) та II група – 11 хворих у віці 35-50 років, в яких МПІ був середнього чи важкого ступеня (психоемоційні порушення – 8-15 балів, вегетосудинні – 21-30 балів).

В I групі ПГС в основному проявлявся вазомоторними та психо-емоціональними порушеннями. У хворих II групи спостерігались значно важчі симптоми ПГС, такі як випадіння волосся, сухість шкіри, болі в поясниці, уrogenітальні розлади.

Хворим обох груп було запропоновано із замісною ціллю гомеопатичний препарат **клімактоплан** та гормональний препарат – похідний 17-ОН-прогестерона – **Клімен**.

Клімактоплан призначали згідно з інструкцією по 1-2 таблетки тричі на добу, клімен – по 1 таблетці на добу в

безперервному режимі.

Замісна терапія проводилась на протязі 6-9 місяців і була поєднана з вітамінотерапією та препаратами заспокійливої дії (валокордин, ново-пассит, діазепам).

Терапевтичний ефект у жінок I групи наступав після третього-четвертого циклу терапії, тоді як у 6 хворих (54,5 %) II групи більшість клімактеричних порушень зменшувались через 5-6 циклів, у 4 хворих (36,4 %) – через 7-8 місяців, а в 1 жінки (9,1 %) лише через 9 місяців. Тому важливо не відмінати терапію до отримання повного клінічного ефекту. Після відміни препаратів жодна хвора не відмічала погіршення стану, відновлення приливів, підвищення пітливості, дратливості, що свідчило про стабілізацію гормональних співвідношень.

Важливим став також і той факт, що замісна терапія не мала негативного впливу на перебіг основного захворювання.

Що стосується ризику розвитку раку молочної залози, то тільки у 2 жінок II групи, після 8-місячного курсу замісної гормональної терапії було діагностовано дифузну мастопатію, а у 1 хворої – вузлову. Але відсутні достовірні дані, що ці процеси розвинулись внаслідок прийому **Клімена**, тому що у даних жінок відсутні огляд маммолога та маммографія до початку прийому препаратів.

ВИСНОВКИ Таким чином, проведений аналіз свідчить про те, що ПГС має більш важкі симптоми протікання у жінок передклімактеричного періоду – 40-50 років.

Застосування замісної терапії препаратами клімен та клімактоплан у хворих з ПГС у репродуктивному віці зменшує симптоми протікання клімактеричних порушень, тим самим покращуючи якість життя молодих жінок. Також відсутні достовірні дані про погіршення протікання основного захворювання при використанні препаратів замісної терапії.

Бабанли Ш.Р., Кочан М.М., Темченко О.І., Гута Л.В., Загарія Г.В.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКОПЛЕНЬ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ**Тернопільський обласний комунальний клінічний онкологічний диспансер**

При гінекологічних операціях тромбоемболічні ускладнення зустрічаються досить часто й складають 7-21 %.

Нами проведений аналіз післяопераційної летальності серед хворих на рак яєчників. За останні 4 роки проведено хірургічне лікування у 247 хворих на рак яєчників у віці 30-64 роки. Серед обстежених хворих найчастіше зустрічалась наступна екстрагенітальна патологія: ожиріння – у 78 (31,6 %) хворих, хронічна венозна недостатність – у 89 (36,0 %), хвороби шлунково-кишкового тракту – у 62 (25,1 %), гіпертонічна хвороба – у 88 (35,6 %), цукровий діабет – у 20 (8,1 %), органічні захворювання серця – у 19 (7,7 %) хворих.

160 хворих (I група) отримували традиційну профілактику тромбоемболічних ускладнень в післяопераційному періоді: гепарин по 5000 Од підшкірно кожні 6 годин 4-5 днів з наступним переходом на антиагреганти (ескузан, аспірин, індометацин). Ще 87 хворих (II група) отримували фраксипарин. Його призначали по 0,3 мл підшкірно за 2 години до операції 1 раз на добу та ще 3-5 днів після операції в такому ж дозуванні. Окрім того, хворі цієї групи також отримували реополіглюкін та інші дезагреганти, еластичне бинтування нижніх кінцівок.

Критерієм ефективності застосування методів профілактики тромботичних ускладнень слід вважати клінічний перебіг післяопераційного періоду.

Аналіз проведених досліджень показав, що в групі хворих, які отримували гепарин, виникали ускладнення з боку нижніх кінцівок за типом гострого чи загострення хронічного тромбозу – у 12 хворих (7,5 %). Тромбоемболія виникла у 6 хворих (3,7 %). Причому у 2 випадках такі ускладнення закінчились тромбоемболією легеневої артерії і смертю. Ще у 4 хворих тромбоемболія легеневої артерії виникла на фоні задовільного, неускладненого перебігу післяопераційного періоду.

Серед хворих II групи, які отримували профілактику фраксипарином, ускладнення на кшталт гострого чи загострення хронічного тромбозу виникли у 5 хворих (5,7 %). Випадків тромбоемболії не виникло серед хворих, які в комплексному лікуванні та профілактиці тромботичних ускладнень отримували Фраксипарин.

Таким чином, наведені дані переконливо свідчать на користь застосування фраксипарину в комплексі заходів з профілактики тромбоемболічних ускладнень в післяопераційному періоді у хворих на рак яєчників.

Бабанли Ш.Р., Кочан М.М., Угляр Ю.В., Юрик О.І., Гуменюк В.В., Яременко А.В.

“БЕРЛАМІН МОДУЛЯР” В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ, ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ РАКУ ШЛУНКА ТА СТРАВОХОДУ

Тернопільський обласний комунальний клінічний онкологічний диспансер

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Досліджено 28 пацієнтів палати інтенсивної терапії Тернопільського обласного онкологічного диспансеру, які лікувалися в період з січня по липень 2003 року, прооперованих з приводу раку стравоходу та шлунка. Вік пацієнтів від 38 до 80 років. Серед них 18 чоловіків і 10 жінок. Об'єм операцій, які перенесли пацієнти: гастректомія з резекцією нижньої 3-тєї стравоходу – 7 пацієнтів; операція Гарлока – 2; резекція 2/3 шлунка – 8; субтотальна резекція шлунка – 6; операція Люїса – 1; гастректомія – 2; гастроентероанастомоз – 1; пробна лапаротомія – 1.

Зонд за зв'язку Трейца вводився під час проведення оперативного втручання. Для підтвердження місця знаходження зонда відразу після операції використовували аспіраційну пробу. Введення суміші розпочинали на 2-3 день після операції, коли аускультативно визначалися перистальтичні шуми. Вводили 100 мл 20 % р-ну суміші “Берламін модуляр” за 1 год до 1 л за добу. Ускладнень не було. Крім одного випадку діареї і одного випадку здуття живота. Ці явища були зняті призначенням метронідазолу та церукалу 10 мг внутрішньом'язово. Маса тіла пацієнтів практично не змінювалась під час раннього післяопераційного періоду після ентерального харчування сумішшю “Берламін модуляр”.

Рівень загального білка крові був в нормі у всіх пацієнтів. Середній ліжко-день у хворих склав 10,2. Ускладнень, неспроможності анастомозів і летальних випадків не було.

Контрольну групу склали 41 хворий, які були прооперовані ТОККОД протягом 2002 року. Серед них 26 чоловіків і 15 жінок, віком від 40 до 82 років. Цим хворим були проведені такі операції: гастректомія з резекцією нижньої третини стравоходу – 12; операція Гарлока – 2; резекція 2/3 шлунка – 8; субтотальна резекція шлунка – 15; гастростомія – 2; гастроентероанастомоз – 2. Для ентерального харчування використовувалось дитяче харчування “Малыш”. З 41 у 10 хворих відмічалось здуття живота і діарея. Ми пов'язуємо це з лактазною недостатністю в зв'язку з тим, що для ентерального харчування дорослих використовуються дитячі молочні суміші. У одного хворого спостерігали неспроможність стравохідно-кишкового анастомозу. Рівень загального білка крові в 15 із 41 хворих був в середньому на 10-15 % нижче норми; це потребувало додаткового введення амінокислот (Інфезол) від 500 до 1 л на добу. Середній ліжко-день склав (11,2).

ВИСНОВКИ Таким чином, ентеральне харчування сумішшю “Берламін модуляр” в ранньому післяопераційному періоді після операцій з приводу раку шлунка і стравоходу є фізіологічним, не потребує стерильності та відносно не дорога. Раннє ентеральне харчування дозволяє підтримувати шлунково-кишковий тракт у нормальному фізіологічному стані та запобігати багатьом ускладненням. Раннє ентеральне харчування покращує кровообіг шлунково-кишкового тракту і сприяє заживанню анастомозів. Зменшує тривалість післяопераційного ліжко-дня та вартість перебування хворого в стаціонарі.

Бабанли Ш.Р., Кочан М.М., Загарія Г.В.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “КЕТАНОВ” ПРИ ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ

Тернопільський обласний комунальний клінічний онкологічний диспансер

Дія “Кетанов” досліджена нами в 97 хворих. В 34 хворих він застосований як засіб премедикації і післяопераційного знеболення, в 63 хворих – виключно для післяопераційного знеболення. Оперовані жінки віком від 23 до 74 років, яким виконані наступні операції: розширена екстирпація матки з додатками – 13 пацієнток, екстирпація матки з додатками – 52, надпівхова ампутація матки – 12, надпівхова ампутація матки з оментектомією – 8, кістектомія – 10, конізації шийки матки – 2. Тривалість операцій від 15 до 150 хвилин.

Контрольну групу складали 104 хворих, яким знеболення під час операції проводилось морфіном і кетаміном в складі нейрелептанелгезії. Знеболення в післяопераційному періоді проводилось морфіном в дозі 25 ± 5 мг внутрішньом'язово в першу добу після операції і в дозі 15 ± 5 мг внутрішньом'язово – в другу добу.

Премедикація препаратом “Кетанов”, реланіумом і атропіном викликали повноцінний адекватний ефект при стабільних показниках артеріального тиску, частоти серцевих скорочень. Інтубація трахеї на фоні ввідного наркозу тіопенталом не супроводжувалась зміною показників кровообігу.

На відміну від контрольної групи вихід з наркозу хворих основної групи не супроводжувався м'язовим гіперкінезом та порушенням мікроциркуляції, яка проявлялась акроціанозом, холодними шкірними покровками. Зберігалась достатня післяопераційна анальгезія в середньому $2,2 \pm 0,2$ год.

Позитивні результати отримані при застосуванні “Кетанов” для післяопераційного знеболення. Однак у третини (32) хворих необхідне було додаткове застосування 10 мг

морфіну. У 94 (95 %) хворих, які отримували виключно “Кетанов” для знеболення в післяопераційному періоді, в перший день після операції вислуховувалася моторика кишечника. У 73 (75 %) хворих не відзначено затримку сечі. В контрольній підгрупі моторика кишечника з'являлася в середньому на 12 год пізніше, а затримки сечі не було у 40 (38 %) хворих. Хворі були більш активними, випадки нудоти та блювання спостерігались рідко (3,8 % та 2,9 % відповідно). В контрольній групі нудота спостерігалася у 20 (10 %) хворих, блювання у 6 (5,7 %) хворих. У всіх 97 хворих основної групи комбінація “Кетанов” і, за необхідності, морфіну дозволяла досягнути адекватного ефекту знеболення практично у всіх пацієнтів, при цьому потреба опіатів знижувалася на 50-70 % і не викликала звикання чи залежності.

ВИСНОВКИ 1. “Кетанов” являється анальгетиком периферичної дії, який в комбінації з морфіном забезпечує адекватний анальгезуючий ефект в хірургічному лікуванні онкологічних хворих. 2. Доза опіатів при застосуванні “Кетанов” для підтримки адекватного знеболення при онкологічних операціях знижувалася на 50 %. Вихід з наркозу не супроводжувався м'язовими гіперкінезами, порушенням мікроциркуляції, зберігалась достатня післяопераційна анальгезія. 3. В післяопераційному періоді не відзначалось пригнічення дихання та моторної функції шлунково-кишкового тракту, не виникало необхідності продовження ШВЛ, перистальтика відновлювалася в середньому на 12 год швидше, ніж при застосуванні лише опіатів.

Бідованець Б.Ю., Бідованець Ю.М.

БЦЖ ІМУНОТЕРАПІЯ НЕІНВАЗИВНОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Висока ймовірність рецидиву (до 70 %) протягом першого року після проведеного хірургічного лікування неінвазивного раку сечового міхура (PCM) зумовлена переважно дифузним характером неопластичних змін уротелію, вогнищами сарсі-нома in situ (CIS) та субопераційною імплантацією пухлинних клітин (Фигурин К.М., 1999; H.Rübben, 1994). Окрім того згідно концепції канцерогенезу (Murphy W., 1996), PCM є захворюванням всієї слизової оболонки міхура. Цим пояснюється необхідність проведення ад'ювантної терапії.

Сечовий міхур здатний проявляти імунну контрреакцію уповільненого типу на антигенний подразник. Поверхневий PCM є ідеальною моделлю для неспецифічної БЦЖ імунотерапії, яка на сьогодні є "золотим стандартом" при залишковій пухлині після ендоскопічної резекції, для попередження рецидиву пухлини, а також CIS. (Виняток – PCM на стадії pTa, G₁, солітарний до 3 см, при якому ризик прогресування 4-6 %, чи рецидиву до 10 % розцінюється як низький). Показник ремісії при лікуванні резидуальних пухлин становить від 42 до 83 %, а частота рецидивів після трансуретральної резекції (ТУР) зменшується на 20-32 % (R. Ackermann und and., 1990; Debruyne, 1994).

Визначаючи умови внутрішньоміхурової BCG-терапії, необхідно пам'ятати, що препарат містить живі мікобактерії. Тому починати інстиляції слід після повного загоєння рани міхура – не раніше 3 тижнів після ТУР та усунення запальних змін сечовивідних шляхів. Перед першим введенням вакцини проводять пробу Манту, при позитивній реакції додаткове обстеження з метою виключення активного процесу. Контрольна цистоскопія можлива через 2-3 тижні після останнього введення препарату.

В клініці онкології Тернопільської державної медичної академії ім.І.Я.Горбачевського застосовано препарат **ОпсоTICE®** у 8 і **уроБЦЖ** у 4 хворих PCM. Процедуру проводили 1 раз на 7 днів протягом 6 тижнів амбулаторно. Препарат вводили на 2-3 години у порожній міхур. За 4 години до та за 2 год. після інстиляції хворим радили не вживати рідини, щоб уникнути передчасного сечовиділення, а також змінювати положення тіла. Почастішання та болючість сечопуску спостерігалися у всіх пацієнтів, переважно після 2-го введення препарату. Трьом хворим із субфебрильною гарячкою, нетривалою гематурією, болями у суглобах, посиленням потовиділенням призначено парацетамол 1,0 г, метиндол 0,1 г та ізоніазид по 0,3 г на добу і відтерміновано наступну процедуру. В одному випадку хворого спостерігали синдром Рейтера.

Контрольні цистоскопії з прицільною біопсією слизової показали відсутність рецидиву у 7 пацієнтів у терміни від 2 місяців до 8 років диспансерного нагляду. Одного хворого у зв'язку з прогресуванням пухлини прооперовано (цистектомія із уретерокутанеостомією). У жодному з 12 випадків не виявлено ознак туберкульозного ураження сечового міхура. Повний основний курс внутрішньоміхурової імунотерапії **ОпсоTICE®** завершили 7 і **уроБЦЖ** – 3 хворих.

Таким чином, внутрішньоміхурова БЦЖ імунотерапія неінвазивного PCM є високоефективним ад'ювантним методом, а правильне визначення показань, дотримання вимог до застосування, технічно щадне виконання дозволяють запобігти можливим ускладненням та побічним проявам.

Дрижак В.І., Назарко Г.І., Туманова О.Р., Костишин Р.Д., Угляр Ю.В., Подолян М.В.

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Тернопільський обласний комунальний клінічний онкологічний диспансер

ВСТУП Проблема профілактики тромбоемболічних ускладнень у післяопераційному періоді онкологічних хворих надзвичайно актуальна і далека від свого вирішення. Тому в до- і післяопераційному періодах всі лікувальні заходи повинні бути направлені на: 1) відновлення і стабілізацію функції кровообігу, поліпшення мікроциркуляції; 2) підтримку функції основних систем органів; 3) боротьбу з інтоксикацією; 4) боротьбу з інфекцією; 5) профілактику тромбоутворень.

МАТЕРІАЛИ Протягом 2001-03 рр. було прооперовано 112 хворих на рак шлунка. Із них 31 хворому проведено гастректомію, 64 – резекцію шлунка, 12 – гастроентеростомію.

Найчастішими причинами в структурі післяопераційної летальності за 2001-2003 рр. були:

	2001	2002	2003
Тромбоемболії легеневої артерії	1,0 %	4,1 %	2,2 %
Перитоніт	3,8 %	2,0 %	1,8 %
Гостра серцева судинна недостатність	2,7 %	3,5 %	2,0 %
Поліорганна недостатність	2,2 %	1,1 %	1,4 %
Набряк легень	–	0,5 %	1,4 %
Набряк мозку	–	0,5 %	0,7 %

Як видно з даних таблиці, однією з основних причин операційної летальності хворих є тромбоемболія легеневої артерії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В клініці онкології ТДМА розроблений комплекс заходів, спрямованих на профілактику венозних тромбоемболічних ускладнень в післяопераційному періоді. В обов'язковому порядку проводяться наступні заходи: 1) адекватна гемодилуція; 2) інтенсивна медикаментозна терапія препаратами, що впливають на реологічні властивості крові (аспірин, курантил, трентал, реололіглюкін); 3) проведення інтенсивної детоксикаційної терапії (АУФОК, лазеротерапії, використання гіпохлориту натрію та форсованого діурезу); 4) застосування серцестимулюючих середників та лікування серцево-судинної патології; 5) профілактика та лікування післяопераційного парезу кишечника (ретельна підготовка шлунково-кишкового тракту, застосування пролонгованої епідуральної анестезії, призначення стимулюючих медикаментів: прозерин, бензогексоній); 6) проведення гепаринотерапії за наступною схемою: введення гепарину в дозі 5 тис Од підшкірно в ділянку крила здухвинної кістки за 2 год до операції; в ургентних випадках – за 40 хв, а в післяопераційному періоді – кожні 8 год в тій же дозі протягом 5-10 діб, або перехід на непрямі антикоагулянти після 3 діб з моменту операції. Все ширше застосовується фраксипарин в якості профілактики тромбоемболічних ускладнень і зручності у використанні: підшкірно по 0,3 мл 1 раз на добу, протягом 7 діб.

В комплексному лікуванні хворих, які знаходяться в післяопераційному періоді особливу роль відіграє адекватна антибіотикотерапія. При її проведенні і виборі препаратів необхідно враховувати об'єм проведеного втручання, тривалість операції, її травматичність, крововтрату.

Таким чином, здійснення зазначеного комплексу лікувальних заходів дозволило зменшити частоту тромбемболій легеневої артерії у хворих на рак шлунка в післяопераційному періоді.

Хурані І.Ф., Какаркін А.Я., Печевистий О.Н.

ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯПРОМЕНЕВОГО ФІБРОЗУ ГРУДНИХ М'ЯЗІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕТРАЛЕКСУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ВСТУП Післяпроменевий фіброз є однією з основних причин розвитку постмастектомічного синдрому (ПМЕС), характеризується лімфедемою, болям і порушенням функції плечового поясу на стороні операції. Вираженість ПМЕС прямо залежить від ступеня фіброзно-дистрофічних порушень в м'язних тканинах.

Дослідивши в експерименті дію флавоноїду детралексу на постпроменевий фіброз у щурів, і отримавши переконливі результати, ми вирішили застосувати його у хворих з метою попередження склерозування грудних м'язів і профілактики ПМЕС.

Метою нашої роботи було вивчити вплив детралексу на вираженість фібротичних змін в грудних м'язах після комбінованого лікування раку молочної залози.

КЛІНІЧНИЙ МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ Обстежено 172 жінок віком від 40 до 69 років, хворих на рак молочної залози (РМЖ), що пройшли радикальне лікування у Вінницькому ООД з 1996 по 2002 роки. Контрольну групу склали 105 пацієнток, які лікувалися за загальноприйнятою схемою. Дослідну – 67 хворих, які одержували детралекс перорально в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 15 днів, починаючи з першого дня після операції. Використовувалися різні програми променевої терапії. В контрольній групі ТГТ за інтенсивною програмою виконувалася у 22,9 % хворих, дрібно протяжна – у 23,8 %, розщеплений курс – у 43,8 % пацієнток. У дослідній групі інтенсивний ТГТ піддалися 22,4 % хворих, дрібно протяжний – 29,8 % і розщеплений курс отримали 47,8 % жінок. У всіх хворих оцінювалася функція плечового поясу і верхньої кінцівки (ступінь порушення чутливості, біль, об'єм рухів, вираженість набряку, м'язова сила), проводилася денситометрія і морфологічне дослідження великого грудного

м'яза на стороні операції. Статистична обробка даних проводилася за методом Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ Найбільш виражені прояви ПМЕС виявилися у пацієнток, які отримували ТГТ за розщепленою програмою, що було пов'язане з розвитком в м'язах плечового поясу виражених склеротично-фібротичних змін, визначених денситометрично (різниця показників щільності грудного м'яза із здорової і ураженої сторони доходила до 15 дБ і більше) і морфологічно. В біоптаті великого грудного м'яза знаходили виражені дегенеративні зміни від атрофії і дегенерації м'язових волокон до воскоподібного некрозу, міосклерозу і міофіброзу.

Застосування детралексу значно зменшило постмастектомічні і постпроменеві ускладнення як на клінічному, так і на морфологічному рівні. Отримана повна ідентичність в денситограмах грудних м'язів з обох боків і лише в двох спостереженнях відзначали незначне збільшення щільності на стороні операції (на 6 дБ вище ніж із здорової сторони). Гістологічні зміни у великому грудному м'язі на стороні операції і опромінювання у хворих, які отримували детралекс, мало чим відрізнялися від норми. В декількох мікропрепаратах спостерігалася незначна розрідженість саркоплазми, посилена еозинофілія, відсутність поздовжньої міофібрилярності і поперечної смугастості.

ВИСНОВКИ Постпроменеві дегенеративні зміни в м'язовій тканині (воскоподібний некроз, міосклероз, міофіброз), які лежать в основі розвитку ПМЕС, прямо корелюють з інтенсивністю і тривалістю ТГТ і найбільш виражені при проведенні її за розщепленою програмою.

Застосування флавоноїду детралексу в дозі 1000 мг протягом 15 днів запобігає променевому пошкодженню грудних м'язів і розвитку ПМЕС.

Дрижак В.І., Туманова О.Р., Бабанли Ш.Р., Костишин Р.Д., Коваль В.П., Багній В.С., Бутов С.В.

ДОСВІД АКТИВНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ IV СТАДІЇ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Тернопільський обласний комунальний клінічний онкологічний диспансер

Як правило, лікування з приводу раку молочної залози (РМЗ) IV ст. носить паліативний або симптоматичний характер.

За 5 років нами простежено 48 хворих на РМЗ у стадії T₄N₁₋₂M₀₋₁ віком від 40 до 71 року, яким була застосована активна лікувальна тактика. Клінічно у пацієнток відмічались пухлини розмірами в середньому 15х18х20 см. з розпадом, кровоточивістю, інфільтрацією шкіри і оточуючих тканин, метастатичним ураженням пахвових та під- і надключичних лімфовузлів. У шести хворих були діагностовані солітарні метастази в легенях. У двох хворих пухлина

проростала в нижній кут лопаткової кістки, а у трьох – у ребра. Морфологічно було підтверджено інфільтруючий протоковий рак у 37 хворих, ангіосаркома – у 8, фібросаркома – у 3.

Лікування несло індивідуальний характер. Дистанційна гаматерапія проведена у 36 хворих в режимі дрібного або середнього фракціонування дози. Сумарна вогнищева доза складала 35-40 Гр. У період 3-тижневої перерви після опромінення 32 хворих отримали курс поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою CAF. У 34 хворих виконана операція по типу Холстеда з широким висіченням шкіри й підшкірно-жирової клітковини, а в окремих випадках – резекція ключиці – 5,

резекція ребер – 3, резекція кута лопати – 2. Післяопераційний дефект тканин закривали шляхом місцевої пластики шкірно-жировими лоскутами. У 27 хворих така пластика була успішною, а в 7 хворих після часткового некрозу переміщених лоскутів застосували автодермопластику гранулюючих ран. В післяопераційному періоді 30 хворих отримували променеву терапію в т.ч. на метастатичні вогнища в легенях. Цикли ПХТ протягом 1-2 років отримувало 42 пацієнток. Перерва між циклами становила 1 міс.

В 14 хворих на РМЗ, що характеризувались агресивністю перебігу (маститоподібна, бешихоподібна, набрякова форма) застосовували лише променеву та хіміогормонотерапію. Гормо-

нотерапія полягала у призначенні тамоксифену 20 мг/добу хворим у менопаузальному віці.

Тривалість спостереження за цими хворими від 1 до 5 років.

Із числа лікованих нами хворих померло до 1 року – 8; 2-3 роки прожили 28 хворих, 3-5 роки прожили – 12 хворих. Ускладнення: лімфостаз верхньої кінцівки – 14, контрактура плечового суглобу – 17.

Таким чином, наші клінічні спостереження свідчать про доцільність здійснення активної лікувальної тактики у хворих на РМЗ IV стадії, що дозволяє поліпшити якість життя пацієнтів.

Банахевич Н.В., Вельма І.В.

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ТРОПІСЕТРОНУ-КМП ПІД ЧАС ВИСОКОЕМОГЕННИХ КУРСІВ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ (ПХТ)

Київська міська онкологічна лікарня

Протягом березня – червня 2003 року на базі хіміотерапевтичного відділу Київської міської онкологічної 50-и пацієнтам проведено курси ПХТ на тлі прийому ТРОПІСЕТРОНУ-КМП з метою вивчення його ефективності як антиеметику. Для цього ТРОПІСЕТРОН-КМП призначався у дозі 5 мг перорально натще 1 раз на добу зранку протягом 5 днів під час проведення курсу ПХТ.

У клінічному випробовуванні взяли участь 50 пацієнтів: 33 жінки та 17 чоловіків. Середній вік пацієнтів 53,9 р. (мін. 38 р. – макс. 69 р.); у жінок 53,3 р. (мін. 39 р. – макс. 69 р.), а у чоловіків 55,1 р. (мін. 38 р. – макс. 68 р.).

ВИСНОВКИ 1. ТРОПІСЕТРОН-КМП слід вважати високоефективним антиеметиком, котрий здатний контролювати блювання у 84 % хворих під час курсів ПХТ з найбільш емогеновими препаратами.

2. Більш, ніж у половини пацієнтів (54 %) ТРОПІСЕТРОН-КМП повністю попереджує навіть нудоту при застосуванні комбінацій найбільш емогеновних схем ПХТ.

3. Призначення ТРОПІСЕТРОНУ-КМП попереджує епізоди нестримного блювання, котре вимагає інтенсивної терапії, – жодного епізоду серед 50 хворих.

4. Жодних достовірних симптомів побічної дії ТРОПІСЕТРОНУ-КМП не зафіксовано.

5. Пероральна форма препарату значно легша для застосування як для самого пацієнта, так і для медичного персоналу.

6. Слід зазначити, що низька ефективність препарату спостерігалася лише у жінок, причому середній вік в цій групі хворих достовірно нижчий.

7. На ефективність ТРОПІСЕТРОНУ практично не впливає поширеність процесу: відсоток пацієнтів, яким проводилося ад'ювантне лікування (практично здорові люди), найвищий саме в групі В.

8. Найбільш важкими для пацієнта є 2-й та 3-й дні курсу ПХТ, коли спостерігали найбільшу кількість епізодів нудоти чи блювання.

В цілому, ТРОПІСЕТРОН-КМП настільки добре зарекомендував себе, що більше половини пацієнтів, котрі взяли участь у випробовуваннях, вимагають його призначення при повторних курсах ПХТ.

Какарькін О.Я., Мацишевська І.В., Шнайдерман П.Ю., Одарченко Н.Я.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ “ТРИ-ВІ ПЛЮС” ТА “СИЛАРД” НА ТОКСИЧНІСТЬ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова
Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер**

ВСТУП Стандартні схеми поліхіміотерапії ЦМФ та ЦАФ, є найбільш вживаними в терапії раку молочної залози (РМЗ), але їх застосування супроводжують прояви ендокринної інтоксикації та низка побічних ефектів, таких, як цитопенія, мукозити, ураження печінки та сечовивідних шляхів. Схема ЦАФ, яка включає адриаміцин, до того ж високо емогеновна та кардіотоксична. Тому застосування антиоксидантного препарату “Три-Ві плюс” та сорбенту “Силард” при хіміотерапії РМЗ, на наш погляд, сприяло б підвищенню ефективності лікування хворих.

Метою нашої роботи було вивчити вплив антиоксидантно-сорбентного комплексу (АОСК) на побічні ефекти хіміотерапії у хворих на РМЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Обстежено 137 жінок у віці від 35 до 70 років, хворих на РМЗ, які отримували поліхіміотерапію за схемами ЦМФ та ЦАФ. 50 пацієнток, які склали дослідну групу, додатково отримували АОСК (препарат “Tri-V Plus” фірми Health life (США), в складі якого хворі щоденно отримували 10000 МО вітаміну А, 120 мг вітаміну С, 60 мг вітаміну Е, 80 мкг селену, 80 мг цинку та 4 мг міді, ентеросорбцію Силардом проводили в дозі 3г/м² на добу в 3-4 прийоми, між прийомом їжі та інших медикаментів). З них за схемою ЦМФ лікувались 32 хворих, а за схемою ЦАФ – 18 хворих. Контрольну групу склали 69 пацієнток, що лікувались за схемою ЦМФ та 18 – за схемою ЦАФ. Токсичність хіміотерапії визначали за рекомендаціями ВООЗ (1986).

Статистична обробка отриманих даних проводилась за методом Фішера та за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Майже у всіх хворих, що отримували хіміотерапію, виникали різного роду ускладнення, пов'язані з токсичною дією цитостатиків. Втрата апетиту супроводжувала 88,5 %, повна відмова від їжі – 24 %, нудота – 96 %, блювання – 33 % хворих контрольної групи. В групі пацієнтів, які отримували АОСК, диспептичні прояви зустрічались значно рідше і склали відповідно: відмова від їжі – 14 %, нудота – 84 %, блювання – 17,2 %, середня тривалість їх також вірогідно зменшилась на 2-3 дні. Головний біль турбував 72,3 % хворих контрольної та 55 % дослідної груп. Тривалість його під впливом АОСК зменшилась на 2,2 дні ($P \leq 0,05$). Серцеві розлади у вигляді аритмій та болю в серці спостерігались у 20,3 % пацієнтів, які отримували схему ЦМФ та у 33,3 % хворих, що отримували більш кардіотоксичну схему ЦАФ. Під впливом АОСК в першій групі частота даного побічного ефекту вірогідно зменшилась на 6,3 % і тривалість – майже вдвічі, в другій групі частота зменшилась на 11,1 %.

Запаморочення зустрічалось у 66,6 % хворих контрольної групи і в 2,4 рази рідше у хворих дослідної групи. Артралгії хвилювали 8 % хворих контрольної групи і лише 2 % – дослідної. Рівень гемоглобіну після хіміотерапії за схемою ЦМФ падав на 3,5 %, а еритроцитів – на 2,6 %, тоді, як застосування АОСК навпаки приводило до вірогідного підвищення рівня гемоглобіну на 6,2 % та еритроцитів на 8,5 % відносно висхідного рівня. Застосування АОСК зменшило частку хворих з лейкопеніями в 1,8 рази. Рівень лейкоцитів після проведеної хіміотерапії за схемою ЦМФ падав на 21,8 %, а ЦАФ – на 20,9 % АОСК зменшив ступінь падіння лейкоцитів, відповідно, на 8 % та 7,8 % ($P > 0,05$). Застосування АОСК також дозволило зменшити смертність хворих на РМЗ протягом перших трьох років після хіміотерапії у тих, які лікувались за схемою ЦМФ на 13,5 % і ЦАФ – на 11,1 %.

ВИСНОВКИ Призначення препаратів “Три-Ві плюс” та “Силарду” суттєво покращує ефективність лікування хворих на рак молочної залози, підвищує безпечність хіміотерапії, вірогідно збільшує 3-х річне виживання хворих.

Какарькін О.Я., Мацшевська І.В., Хурані І.Ф.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ “ТРИ-ВІ ПЛЮС” ТА “СИЛАРД” НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ЇМ ХІМІОТЕРАПІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

ВСТУП Деструктивні процеси, що розвиваються під дією цитостатиків, приводять до нагромадження токсичних продуктів, порушення функції видільних органів, зменшення рівня ендogenous антиоксидантів і пошкодження клітинних мембран, що в комплексі призводить до розвитку синдрому ендogenous інтоксикації. Маркерами ендogenous інтоксикації служать молекули середньої маси (МСМ) – продукти катаболізму ендogenous та екзогенних білків, продукти пероксидації ліпідів – малоновий діальдегід (МДА) та білків – білкові карбонільні групи (БКГ).

Метою нашої роботи було вивчити вплив антиоксидантно-сорбентного комплексу (АОСК) на рівень ендogenous інтоксикації і вітамінної забезпеченості у хворих на рак молочної залози (РМЗ) під час хіміотерапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Обстежено 137 жінок у віці від 35 до 70 років хворих на РМЗ, які отримували поліхіміотерапію за схемами ЦМФ та ЦАФ. 50 пацієнтів, які склали дослідну групу, додатково отримували АОСК (препарат “Tri-V Plus” фірми Health life (США), в складі якого хворі щоденно отримували 10000 МО вітаміну А, 120 мг вітаміну С, 60 мг вітаміну Е, 80 мкг селену, 80 мг цинку та 4 мг міді, ентеросорбцію Силардом проводили в дозі 3г/м² на добу в 3-4 прийоми, між прийомом їжі та інших медикаментів). З них за схемою ЦМФ лікувались 32 хворих, а за схемою ЦАФ – 18 хворих. Контрольну групу склали 69 пацієнтів, що лікувались за схемою ЦМФ та 18 – за схемою ЦАФ. Особливих відмінностей за віком і стадією процесу між хворими контрольної та дослідної груп не було. Всім хворим визначали рівень білірубину, фібріногену, загального білка, кількість

лейкоцитів в периферичній крові, рівень МСМ, МДА, БКГ, концентрацію в крові токоферолу, ретинолу та селену. Статистична обробка отриманих даних проводилась за методом Фішера та за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень лейкоцитів після хіміотерапії за обома схемами падав на 20-22 %. Рівень МСМ, МДА, БКГ в сироватці крові хворих, які отримали хіміотерапію навпаки зростав, відносно висхідного, при схемі ЦМФ на 45 %, 40 %, 23 %, а при схемі ЦАФ – на 60 %, 59 % та 33 %, відповідно. Застосування в якості супортивної терапії АОСК зменшило ступінь падіння лейкоцитів на 8 %, знизило рівень МСМ, МДА та БКГ у хворих, що лікувались за схемою ЦМФ на 26 %, 18 % та 23 % і у хворих, що лікувались за схемою ЦАФ, відповідно, – на 39 %, 26 % та 36 % ($P \leq 0,05$).

Хіміотерапія виснажує антиоксидантні системи організму. Після лікування за схемою ЦМФ ретинол сироватки падає на 16 %, токоферол – на 16,3 %, селен – на 12 % від висхідного рівня, а після лікування, за схемою ЦАФ вони відповідно падають на 24,7 %, 31,5 % і 23,4 %. Застосування АОСК дозволяє уникнути вітамінно-мікроелементного дисбалансу в ході лікування хворих на РМЗ, а в ряді випадків навіть відновити антиоксидантний статус до рівня здорових осіб.

ВИСНОВКИ Призначення комбінації препаратів “ТриВі плюс” та “Силарду” зменшує ступінь ендogenous інтоксикації і пероксидації ліпідів, відновлює вітамінну та мікроелементну забезпеченість організму пацієнтів, що підвищує ефективність хіміотерапевтичного лікування хворих на РМЗ.

Бондар Г.В., Борота О.В., Бондаренко М.В., Бондар О.В., Кияшко О.Ю.

РЕГІОНАРНА ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Донецький обласний протипухлинний центр

Не зважаючи на постійну розробку нових методів комплексного лікування хворих на місцеворозповсюджений рак прямої кишки, результати лікування залишаються незадовільними. В зв'язку з цим пошук нових методів лікування цієї групи хворих є актуальним. Метою дослідження стало: підвищення ефективності комплексного лікування хворих з місцеворозповсюдженим раком прямої кишки.

За період з 1993р. по 2003р. в ДОПЦ проліковано 29 хворих на місцеворозповсюджений рак прямої кишки з використанням регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії, який забезпечує селективність введення хіміопрепарату у верхню прямокишкову артерію, зменшує елімінації хіміотерапевтичного препарату, забезпечує тривале перебування катетера в артерії, що веде до можливості проведення кількох курсів хіміотерапії. За локалізацією пухлини це були хворі на рак періанальної зони 1 (3,4 %), рак нижньо-ампулярного відділу з переходом на анальний канал 5 (17,2 %), рак нижньо-ампулярного відділу 11 (37,9 %), рак середньо-ампулярного відділу 7 (24,1 %), рак ректо-сигмоїдного відділу 2 (6,9 %). За стадіями: T4N0M0 – 4 (13,8 %), T4N будь-яке M0 – 18 (62,1 %), T4 N будь-яке M1 – 7 (24,1 %). За віком: 30-39 – 1 (3,4 %), 40-49 – 6 (20,7 %), 50-59 – 8 (27,6 %), 60-69 – 8 (27,6 %), 70-79 – 6 (20,7 %). Після лапаротомії і ревізії органів черевної порожнини і органів малого таза, визначення ступеня розповсюдженості раку прямої кишки виконують мобілізацію ректосигмоїдного відділу прямої кишки від підлеглої клітковини, розсікають очеревинний листок брижі сигмоподібної кишки, виділяють і скелетують верхню прямокишкову артерію разом з одноім'яною веною. Судини беруть на

тримачі, пересікають нижче відходження останньої сигмоподібної артерії, проксимальний кінець перев'язують. Дистальний кінець вени перев'язують, а в дистальний кінець верхньої прямокишкової артерії вводять внутрішньоартеріальний катетер, фіксують лігатурами і виводять підочеревинно через додатковий розріз у правій клубовій зоні, кінець артерії фіксують до шкіри або товщі передньої черевної стінки. У 7 хворих провели формування кінцевої колостоми з пересіченням сигмоподібної кишки в нижній третині, у 22 сформували у вигляді двостовбурової колостоми у лівій клубовій зоні. Проведення регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії розпочинають на 2-3 добу після операції. Введення хіміопрепарату здійснюють 1 раз на добу за допомогою електромеханічного ін'єктора "ДШ-07". Хворим вводять 5-фторурацил у разовій дозі 500-1000 мг протягом 7-10 днів, до сумарної дози 5000-7000 мг. Догляд за внутрішньоартеріальним катетером здійснюють введенням розчину гепарину через кожні 4-6 годин. 19 хворим провели 1 курс хіміотерапії, 7 хворим – 2 курси, 3 хворим – 3 курси. В післяопераційному періоді померло 2 людей, на 1 році життя – 4 людини, на 2 році життя – 5 людей, 3-річне виживання – (26,4±12,1) %, 5-річне виживання (13,2±11,3) %. Усім хворим, крім цього, проводились курси променевої терапії.

Таким чином, застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність проведеного лікування, дає можливість у проведенні декількох курсів регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії і поліпшує віддалені результати лікування хворих на місцеворозповсюджений рак прямої кишки.

Лехан В.М., Зюков О.Л., Сокур І.В.

ДО ПРОБЛЕМИ ВІДМОВЛЕНЬ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ВІД СПЕЦІАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ

Дніпропетровська державна медична академія
Херсонський обласний диспансер

Актуальність проблеми Особливий розділ у лікуванні онкологічних хворих складають психологічні, етичні, соціальні, економічні проблеми, які з одного боку часто ускладнюють ранню діагностику і збільшують число розповсюджених процесів, з іншого – можуть привести до відмовлення від лікування.

Метою проведеного дослідження було визначення проблеми відмовлення хворих із злоякісними утвореннями від спеціального лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Проаналізовано дані історій хвороб 566 онкологічних хворих, що знаходились на диспансерному обліку в Херсонському онкологічному диспансері в період 2001-2003 рр. і відмовились від спеціального лікування, в тому числі 92,8 % вперше взятих на облік. Серед них 497 (87,8 %) хворих відмовились до початку будь-якого рекомендованого лікування; 69 (12,2 %) осіб – після проведення окремих курсів хірургічного, променевого, хіміотерапевтичного та інш. лікування.

Дані оброблені методами непараметричної статистики з розрахунком відносних величин. Вірогідність відмінностей оцінювалась за допомогою критеріїв χ^2 , Стюдента, Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За даними офіційної статистики МОЗ України, в Херсонській

області, як й в Україні в цілому, в останні роки спостерігається збільшення чисельності контингенту хворих із злоякісними новоутвореннями. У 2001 р. на обліку знаходилося 20383 хворих (в тому числі 4104 нових випадків), в 2002 р. – 20862 і 4015 хворих, відповідно. З числа хворих, взятих на диспансерний облік в поточному році, одержали спеціальне лікування в 2001 р. 62,9 %; в 2002 р. – 60,7 %. Аналіз даних канцер-реєстру свідчить про те, що в Херсонській області щорічно біля 150-200 осіб відмовляються від призначеного лікування (4-5 % від числа хворих з вперше встановленим діагнозом).

Проведене дослідження показало, що контингент онкологічних хворих, які відмовились від лікування, має ряд особливостей. Статеві-вікова структура характеризується переважанням чоловіків (55,7 %) та осіб старше 70 років (46,3 %). Слід відмітити, що у віці до 40 років хворі вірогідно частіше ($p<0,01$) відмовлялись у процесі лікування, після вже проведених курсів.

Мешканці сільської місцевості частіше відмовлялись, не починаючи лікування, ніж жителі міст.

Структура відмовників за стадією злоякісного процесу відповідає даним всього контингенту онкологічних хворих: I-II стадія – 46,8 % хворих; III – 28,1 %; IV – 19,3 %; стадію

не визначено у 5,8 %. 5 хворих з IV стадією (4,7 %) до відмови пройшли курси спеціального лікування.

Основними локалізаціями пухлин у хворих, що відмовились від лікування були: легені, бронхи (17,7 %), грудна залоза (15,0 %), шлунок (14,0 %), кишечник (11,7 %), що співпадає з такими закономірностями в загальній популяції хворих із злоякісними пухлинами.

Серед тих, хто відмовився від лікування, померли протягом року з моменту встановлення діагнозу 309 (58,9 %) хворих, причому 67 % (207 пацієнтів) з I-III стадією онкопро-

цесу. В групі хворих, що до відмови пройшли курс лікування, летальність була в 1,5 раза нижча порівняно з групою пацієнтів, які зразу відмовились від лікування (39,6 % і 61,0 % відповідно, $p < 0,01$).

Результати дослідження дозволили окреслити коло завдань, що потребують вирішення в рамках існуючої проблеми відмовлень хворих із злоякісними новоутвореннями від спеціального лікування, а саме: вивчення основних причин та наслідків відмовлень як в цілому, так й від окремих видів лікування.

Егоров І.В., Кабан О.П.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “НЕФОПАМ” В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ У РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Інститут онкології АМН України, м. Київ

ВСТУП Понад 70 % хворих онкологічного профілю скаржаться на біль. Хірургічні ж втручання, навіть найменшого об'єму, спричиняють загострення больового синдрому. Одним із препаратів, який може бути використаним для знеболювання, є ненаркотичний анальгетик “Нефопам” (3,4,5,6-тетрагідро-5-метил-1-феніл-1Н-2,5-бензоксазопин, у вигляді гідрохлориду, аналог – оксадол). Нефопам має слабку антихолінергічну, антигістамінну та симпатоміметичну дію, впливає на дофамінові, норадреналінові, серотонінові рецептори головного мозку. Жарознижувального ефекту не виявляє, не викликає звикання та залежності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Препарат застосовували в ранньому післяопераційному періоді у 57 пацієнтів після втручання з приводу пухлин черевної порожнини. Вік пацієнтів коливався в межах від 36 до 73 років, в середньому (57,0±3,9) років. Нефопам призначали хворим при виникненні больового синдрому внутрішньом'язово по 1 мл (20 мг нефопаму гідрохлориду) 1-3 рази на добу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Після першого введення нефопаму добрий знеболювальний

ефект відзначено у половини хворих, задовільний – у 30 % пацієнтів. Приблизно у 20 % хворих анальгетичний ефект нефопаму виявився недостатнім, що потребувало додаткового введення наркотичних засобів. У пацієнтів з післяопераційним генералізованим м'язовим тремтінням після введення нефопаму спостерігали повне зникнення ознобу. Тривалість анальгетичного ефекту після першого введення нефопаму складала від 3 до 6 годин. При повторному застосуванні препарату у всіх хворих досягали більш вираженого і тривалого знеболювального ефекту (протягом 8 годин). У жодного пацієнта не спостерігали пригнічення функції дихання. У разі комбінації нефопаму з наркотичними анальгетиками встановлено посилення і пролонгація анальгетичного та седативного ефекту наркотичних засобів.

ВИСНОВОК Нефопам – досить ефективний засіб для знеболювання, купірування післяопераційного генералізованого м'язового тремтіння, придатний для застосування в онкологічних хворих у післяопераційному періоді як у вигляді монотерапії, так і в комплексі з наркотичними анальгетиками.

Гунина Л.М., Кабан О.П., Сорокін Б.В., Гуменюк Р.С., Парфенюк Н.С.

ЗАСОБИ СУПРОВОДУ ПРИ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ТРАВНОГО КАНАЛУ

Інститут онкології АМН України, м. Київ

ВСТУП Останнім часом змінам біохімічних параметрів і функціональних показників мембран при різноманітних патологічних станах приділяється все більше уваги. Інтерес до вивчення даної проблеми обумовлений тим, що порушення на мембранному рівні лежать в основі подальших метаболічних змін і відіграють велику роль у процесах розвитку багатьох захворювань, в тому числі онкологічних, та ефективності їх лікування. Сучасні методи лікування пухлинних захворювань неможливі без цитостатичної терапії, яка, на жаль, супроводжується виникненням різноманітних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження щодо зниження токсичності схем хіміотерапії за допомогою препаратів супроводу, які здатні попереджувати розвиток порушень структурно-функціонального стану плазматичних мембран клітинних тканин та органів, що не уражені пухлиною, були проведені у клініці нашого інституту.

В першу чергу, це препарати з прямою мембранопротекторною дією: антиоксидант церулоплазмін, АТФ-лонг. Ці

ж самі препарати можуть бути використані для попередження виникнення токсичної анемії та лейкопенії через покращання структурно-функціонального стану мембран червоних клітин крові. Останні, до речі, є важливою складовою мікроциркуляторних процесів, і тому шляхом впливу на їх поверхневу структуру можна нормалізувати агрегаційні властивості еритроцитарних мембран та попередити розвиток порушень кровотоку в мікроциркуляторному руслі. Як препарати супроводу під час хіміотерапії онкологічних хворих можна використовувати ентеросорбенти (белосорб, ентеросгель та ін.), які шляхом елімінації з поверхні клітин баластних речовин з токсичною дією здатні поліпшувати структуру плазматичних мембран і, таким чином, – функціональну активність органів природної детоксикації організму – печінки та нирок, що приводить до зниження токсичності схем хіміотерапії за шкалою ВООЗ на 1-2 бали. Серед непрямих мембраностабілізаторів інших груп може бути використаний цефрансин, який, крім імуномодуючої дії, уповільнює руйнування мембран шляхом гальмування активності фосфоліпази А₂.

З метою зниження проявів ендотоксикозу та поліпшення структурно-функціонального стану плазматичних мембран при проведенні хіміотерапії також застосовували вітчизняний препарат рослинного походження "Поліфітол-1", який має комплексну антиоксидантну та детоксикуючу дію. Його вплив на плазматичні мембрани реалізується за рахунок вбудовування в ліпідний бішар мембран, що не потребує наявності специфічних білкових рецепторів.

Під час проведення внутрішньо-артеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ) у 94 хворих з місцево-поширеними формами раку шлунка та прямої кишки нами були досліджені зміни структурно-функціонального стану мембран еритроцитів, які вважаються адекватним відображенням загального пулу плазматичних мембран організму, під впливом описаних вище мембранопротекторів різних класів. Визначали такі показники структурно-функціонального стану мембран: активність перекисного окислення ліпідів за змінами рівня

малонового діальдегіду; ступінь антиоксидантного захисту за змінами вмісту відновленого глутатіону, активності супероксиддисмутази та каталази; сорбційну здатність та проникність мембран; сорбційну ємність глікокаліксу; ступінь агрегації еритроцитів; їх середній об'єм, середній вміст гемоглобіну в еритроциті. Структуру ліпідного бішару еритроцитарних мембран досліджували за допомогою флуоресцентних зондів АНС та пірену. В контрольній групі з 56 хворих, аналогічних за діагнозом, статтю та віком, препарати супроводу при ВАПХТ не призначалися.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ВИСНОВКИ Отримані нами дані свідчать, що застосування мембранопротекторів під час ВАПХТ у хворих на місцево-поширені форми раку шлунка та прямої кишки сприяє не тільки покращенню структурно-функціонального стану мембран, але і зростанню медіани виживаності на 2-4 місяці за одночасного покращення якості життя хворих.

Гуліна Л.М., Кабан О.П., Литвиненко О.О., Чорний В.В., Парфенюк Н.С.

АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЦИТОСТАТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ПЕЧІНКИ

Інститут онкології АМН України, м. Київ

ВСТУП Лікування злоякісних пухлин печінки є одним з найбільш складних завдань клінічної онкології. Гепатоцелюлярний рак у 1995 р. займав п'яте місце серед пухлин, що найбільш часто зустрічаються. Метастатичні ураження печінки, залежно від локалізації первинного вогнища, зустрічаються у 20-70 % онкологічних хворих. Комплексне лікування злоякісних пухлин печінки супроводжується прогресуванням різноманітних гомеостатичних порушень та зниженням функціональних можливостей органів природної детоксикації (СЕІ). Клінічні прояви синдрому інтоксикації не тільки не дають змоги довести до кінця курс хіміотерапії, але й відіграють важливу роль у патогенезі ускладнень і тому можуть призводити до погіршення наслідків лікування цієї категорії хворих. Тому застосування препаратів супроводу під час хіміотерапії хворих з новоутвореннями печінки повинні базуватися на урахуванні цих гомеостатичних зрушень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З урахуванням того, що первинною ланкою в патогенезі СЕІ є порушення на рівні плазматичних мембран клітин, для профілактики ускладнень цитостатичної терапії було обрано препарати з антиоксидантною дією, які здатні попередити гіперактивізацію процесів перекисного окислення ліпідів в мембранах з наступним гальмуванням утворення токсичних речовин та накопичення їх в кровотоку.

Дослідження були проведені у 18 хворих зі злоякісними новоутвореннями печінки (7 – первинний рак печінки, 11 – метастатичне ураження органа) під час застосування ліпо-

доксу. Як препарат супроводу хворим призначали церулоплазмін внутрішньовенно крапельно по 0,5 г на добу на 400,0 мл фізіологічного розчину. В контрольній групі з 10 хворих при цитостатичній терапії специфічних препаратів супроводу не призначали, а проводили стандартну медикamentозно-інфузійну терапію.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що в плазматичних мембранах під впливом ліподоксу накопичуються продукти перекисного окислення ліпідів, що призводить до підвищення вмісту в циркуляторному руслі токсичних метаболітів, в першу чергу, середньомолекулярних пептидів (СМП) до $(0,462 \pm 0,015)$ у.о. проти $(0,269 \pm 0,013)$ у.о. до початку лікування ($p < 0,05$). Активність маркерного ферменту γ -глутамілтрансферази, що відображує ступінь деструкції плазматичних мембран клітин печінки, після закінчення хіміотерапії підвищувалась до $(210,5 \pm 15,6)$ U/l проти $(67,8 \pm 4,9)$ U/l до початку лікування. У 7 хворих токсичність хіміотерапії за шкалою ВООЗ склала 1 бал, у 3 – 0 балів.

В основній групі хворих при призначенні як препарату супроводу церулоплазміну зміни біохімічних показників, що досліджувались, були виражені значно менше. Активність γ -глутамілтрансферази не перевищувала $(134,9 \pm 13,4)$ U/l. У 5 хворих токсичність хіміотерапії за шкалою ВООЗ склала 1 бал, у 3 – 0 балів.

ВИСНОВКИ Отримані дані свідчать, що застосування антиоксидантної терапії є патобіохімічно обґрунтованим та дозволяє знизити токсичні прояви цитостатиків, покращити якість життя хворих.

Матвійчук С.Л., Чернявський Г.О., Макидон О.М., Зотов В.М.

ЗАСТОСУВАННЯ ТРОПІСЕТРОНУ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА У ХВОРИХ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ХІМІОТЕРАПІЮ З ВИСОКОЮ ЕМЕТОГЕННОЮ АКТИВНІСТЮ

Обласний онкологічний диспансер, м. Чернівці

ВСТУП В теперішній час хіміотерапія займає важливе місце в лікуванні онкологічних хворих. Але введення цитостатиків дуже часто супроводжується появою небажаних побічних ефектів. Найбільш поширеним з них є нудота та блювання. В більшості випадків ці побічні дії викликають

негативну налаштованість хворих до проведення хіміотерапії.

У зв'язку з цим, усунення цих важких симптомів має важливе значення для пацієнтів, які отримують протипухлинну хіміотерапію.

Високий емотогенний потенціал перш за все мають похідні платини (нудота та блювання більш ніж у 90 % хворих); циклофосфан, доксорубіцин (нудота та блювання більш ніж у 50 % хворих); дакарбазин (нудота та блювання більш ніж у 90 % хворих), а тим більше використання комбінацій цих препаратів.

На сьогодні є цілий ряд антиеметиків, які з успіхом використовуються в онкологічній практиці.

Застосування наобану, зофрану дозволяє попередити гостре блювання у 50-70 % пацієнтів, які отримують хіміотерапію в комбінації з вищевказаними препаратами. Але висока ціна імпортованих лікарських засобів не завжди є доступною для більшості онкологічних хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами проведено вивчення антиеметогенної активності тропісетрону виробництва ЗАТ "Біолік", форма випуску – розчин для ін'єкцій, та тропісетрону КМП, форма випуску – капсули.

Дослідження проводилося на 98 хворих (65 жінок і 33 чоловіки) з різними формами злоякісних пухлин, яким проводилась високою – і середньоемотогенна хіміотерапія.

Антиеметогенна терапія проводилася за протоколом: тропісетрон призначався курсами по 6 днів. Добова доза складала 5 мг. За 45 хвилин до введення цитостатиків внутрішньовенно вводився пронісетрон 5 мг струминно протягом 1 хвилини. В наступні 5 дні препарат призначався у середину по 1 капсулі за 1 годину до сніданку.

Оцінка антиеметогенної дії тропісетрону проводилася на основі опитування хворих і записів в історіях хвороби протягом 8 днів, згідно шкали токсичності по 4 бальній системі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ході дослідження встановлено, що в 1 день у 10 хворих (10,2 %) зареєстрована нудота I ступеня, у 17 хворих (17,3 %) блювання I ступеня і у 14 хворих (14,2 %) блювання II ступеня.

На 2 день відмічена нудота I ступеня у 22 хворих (22,4 %), II ступеня у 18 хворих (18,3 %), блювання I ступеня у 14 хворих (14,2 %) і у 2 хворих (2,04 %) блювання II ступеня.

На 3-й день у 27 хворих (27,5 %) спостерігалась нудота I ступеня і у 15 хворих (15,3 %) – II ступеня, блювання I ступеня відмічено у 8 хворих (8,1 %).

На 4 день зареєстровано нудоту I ступеня у 12 хворих (12,2 %), епізодів блювання у жодного хворого не зареєстровано. В подальшому спостереженні за хворими симптомів нудоти та блювання не спостерігалось.

Отримані нами результати не протирічать даним літератури, відповідно до антиеметиків аналогічної хімічної структури.

ВИСНОВКИ

На основі проведеного клінічного дослідження тропісетрону виробництва ЗАТ "Біолік" та тропісетрону КМП відмічено їх високу антиеметогенну активність. Не виявлено будь-яких побічних реакцій.

Доступна ціна, ефективність і задовільна переносимість дозволяє рекомендувати їх для широкого застосування хворим, які отримують хіміотерапію.

Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л.

СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА РАК ТА ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ

Інститут онкології АМН України, м. Київ

Захворюваність на злоякісні новоутворення залишається актуальною проблемою охорони здоров'я України. Аналіз динаміки ураження населення України злоякісними новоутвореннями за 10 років свідчить про зростання рівня захворюваності від 307,4 до 332,9 на 100 тис. населення, або на 8,3 %, тобто щорічний приріст складав 0,8 %.

Зростання захворюваності характерно для раку ротової порожнини, ободової та прямої кишки, шкіри, молочної залози, шийки та тіла матки, яєчника, передміхурової залози, сечового міхура, щитоподібної залози, лімфатичної та кровотворної тканини. У структурі захворюваності чоловічого населення провідні 5 місць займають злоякісні новоутворення легені, шлунка, шкіри, передміхурової залози, прямої кишки, що становить 54 % від усіх злоякісних пухлин, у жіночого населення – рак молочної залози, шкіри, тіла матки, шлунка, шийки матки, або 53,4 % від усіх злоякісних пухлин.

Найвищі рівні захворюваності (за українським стандартом) зареєстровано в м. Києві і Севастополі (413,7 – 443,2 на 100 тис. населення) Миколаївській, Одеській областях та АР Крим (377,4 – 380,3 на 100 тис. населення), найнижчі – в Закарпатській, Волинській, Тернопільській, Чернівецькій та Чернігівській областях (273,1 – 286,1 на 100 тис. населення).

В онкологічних закладах України на обліку перебуває понад 800 тис. хворих, порівняно з 1993 р. кількість їх зросла на 25,5 %. За останні 10 років спостерігається тенденція до зниження смертності від раку: від 199,8 до 191,8 на 100 тис. населення, відповідно, або на 4,2 %. Серед окремих форм раку слід відзначити зменшення внеску у формування онкологічної смертності раку стравоходу, шлунка, легені, гортані, кісток та сполучної тканини, шийки матки, яєчника, лімфатичної та кровотворної тканини.

Головними показниками, що характеризують діяльність онкологічної служби, є охоплення онкологічних хворих спеціальним лікуванням та летальність до року. Детальний аналіз цього показника за уточненими даними Національного канцер-реєстру показав, що в 2002 р. було зареєстровано 159982 хворих на злоякісні новоутворення, з них спеціальне лікування було надано 98347 тисяч хворих (62,0 %). Серед проліко-

ваних хворих 35,3 % отримали тільки хірургічне лікування, 29,5 % – комбіноване або комплексне. Разом з тим, 61 635 захворівших (38,5 %) спеціального лікування не отримали, серед них 33,4 % хворих мали I-II стадію хвороби (20582 осіб), III стадія – 20,0 % (12335), а 30,5 % (18645 осіб) – IV стадію. Найбільш висока питома вага нелікованих хворих зареєстрована в Запорізькій, Закарпатській, Полтавській та Рівненській областях (45,8-50,1 %), а найменша – в Сумській, Чернігівській областях та м. Києві (28,3-31,5 %).

Серед хворих, що не отримали спеціального лікування, за даними регіональних канцер-реєстрів найбільшу питому вагу складають особи похилого та старечого віку (41181, або 66,5 %). Встановлено також, що не отримали спеціального лікування 14461 хворий (23,3 %) працездатного віку, що неприпустимо як з медико-біологічної, так і з соціально-економічної точки зору.

За даними Національного канцер-реєстру в Україні протягом року з моменту встановлення діагнозу помирає близько 60 тис. хворих, тобто понад 38 % від всіх вперше хворих. Зареєстровано високу летальність до року серед хворих з візуальними локалізаціями пухлин при I-II стадії злоякісного процесу (від 6,3 % при ЗН молочної залози до 20,7 % при ЗН вульви).

Таким чином, стан онкологічної захворюваності населення України зберігає сталу тенденцію до зростання, зареєстроване за 10 років зниження рівня смертності від злоякісних новоутворень, відповідає світовим тенденціям цього процесу. Проте, актуальною проблемою вітчизняної онкології залишається стан організації лікувально-діагностичного процесу, оскільки лише за рахунок своєчасної діагностики та адекватного лікування можна досягти 5-річної виживаності 80-90 % пацієнтів при раці шийки матки, молочної залози, товстого кишечника. При злоякісних пухлинах легені, шлунка, кісток, лімфатичної і кровотворної тканини комбіноване і комплексне лікування з використанням хіміо- та променевої терапії дозволяє поліпшити якість життя онкологічних хворих і значно збільшити її тривалість.

Олійніченко Г.П., Глінка Є.П., Калачов О.В.

ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ ОНКОЛОГІЧНИМ ХВОРИМ У СВЯТОШИНЬСЬКОМУ РАЙОНІ М. КИЄВА**Київська міська онкологічна лікарня**

Претермінальна та термінальна фази перебігу онкологічного захворювання складають в середньому 4-8 місяців. У цей період хворий потребує кваліфікованої медикосоціальної допомоги, яку, на сьогодні, більшою мірою здійснюють члени родини та дільнична служба поліклінік. Світовий досвід показує доцільність створення спеціалізованих хоспісних закладів, де комплексно вирішуються медикосоціальні проблеми хворого та надається психосоціальна допомога членам його родини.

Враховуючи це, та з метою розвитку системи паліативної допомоги онкологічним хворим в термінальних стадіях у квітні 2001 року на базі Київської міської онкологічної лікарні було створено Хоспісне відділення, яке складається зі стаціонару на 10 ліжок та патронажної служби.

Хоспісне відділення надає безкоштовну паліативну допомогу, кваліфікований догляд, медикосоціальну реабілітацію та психологічну підтримку інкурабельним онкологічним хворим Святошинського району м. Києва з населенням 305000 жителів.

За 3 роки існування (IV.2001-IV.2004) було поставлено на облік та обслуговувалось патронажною службою 826 онкологічних хворих в термінальній стадії. Інформація про хворих надходить з поліклінік району та канцер-реєстру онкологічної лікарні.

Після отримання інформації про пацієнта, його відвідує лікар та патронажна медична сестра хоспісного відділення. Подальша допомога залежить від ступеня тяжкості загального

стану хворого, больового синдрому та від соціально-побутових умов, в яких проживає хворий. Середній термін спостереження патронажною службою інкурабельного онкологічного хворого складає 42 дні.

Показанням до госпіталізації в стаціонар є наявність некупованого в домашніх умовах больового синдрому та наявність соціально-психологічних показань (депресія, реактивні стани, конфліктні ситуації вдома, неможливість догляду за хворим).

З початку існування та по квітень 2004 року стаціонарну допомогу отримали 510 онкологічних хворих. Середній термін перебування в стаціонарі складає 19 ліжко-днів. Як і в других подібних медичних закладах, летальність у стаціонарі є високою – 76 %. Приблизно 23 % хворих госпіталізуються у відділення повторно, деякі по 3-4 рази.

Якщо після перебування в стаціонарі протягом двох-трьох тижнів є можливість для повернення хворого додому, то подальшу допомогу надають співробітники патронажної служби. Рішення про поступлення хворого, в стаціонарі приймається враховуючи конкретну ситуацію, домашню обстановку, тяжкість загального стану хворого, його бажання.

Наш досвід підтверджує доцільність створення хоспісів, які б обов'язково склались зі стаціонару та патронажної служби. Нерозривне функціонування цих двох підрозділів дозволяє постійно тримати під контролем стан онкологічного хворого з IV клінічною групою, корегувати симптоми хвороби і при потребі здійснювати госпіталізацію в стаціонар.

Матвійчук С.Л., Макидон О.М., Єрко І.П., Зотов В.М.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕТІОЛУ В ТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**Обласний онкологічний диспансер, м. Чернівці**

ВСТУП Хіміотерапія злоякісних пухлин має певні обмеження через нездатність протипухлинних препаратів вибірково діяти на бластоматозні клітини. Широкий спектр гематологічної і негематологічної токсичності, асоційований з цитостатичною терапією знижує якість життя пацієнтів, а також інтенсивність введення заданих доз препаратів, необхідних для ірадикації пухлини, або призупинення її прогресування. Всі ці проблеми певною мірою можуть вирішуватися за допомогою профілактичної цитопротекції препаратом етіол (аміфостін) виробництва компанії Шерінг Плау, США.

Етіол – препарат для попередження розвитку токсичних ускладнень, викликаних хіміотерапією та променевою терапією. Він належить до групи тіоловмісних сполук, якому характерні певні цитопротекторні властивості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Метою нашого дослідження було встановлення ефективності етіолу в попередженні гематологічних і негематологічних (діарея, мукозити) ускладнень у хворих, які отримували агресивну хіміотерапію. Дослідження проводилось на 29 хворих (20 жінок, 9 чоловіків) з різними локалізаціями злоякісних пухлин. Контрольну групу склали 30 хворих, які отримували аналогічну з досліджуваної групою полі-хіміотерапію.

Етіол вводився в дозі 110 мг/м² в/венно краплинно протягом 15 хв за 30 хв до введення цитостатиків з дотриманням всіх вимог премедикації і моніторингу за хворими.

Оцінка гематологічної та негематологічної (діарея, мукозити) токсичності проводилась за 4-х бальною системою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ході дослідження нами встановлено:

Гематологічна токсичність в досліджуваній групі: лейкопенія I ст. у 6 хворих (20 %), у 2-х хворих (6,8 %) – лейкопенія II ст., у 1-го хворого (3,4 %) – лейкопенія III ст. Загальний відсоток ускладнень – 30,2 %.

Негематологічна токсичність в досліджуваній групі: діарея I ст. – 3 хворих (10,3 %), діарея II ст. – 1 хворий (3,4 %). Загальний відсоток діареї склав 13,4 %. Мукозитів в жодному випадку не відмічено.

Контрольна група.

Гематологічна токсичність: лейкопенія I ст. у 8 хворих (26 %), лейкопенія II ст. – 5 хворих (16,6 %), III ст. – 6 хворих (20 %). Загальний відсоток ускладнень 62,6 %.

Негематологічна токсичність в контрольній групі: діарея I ст. у 4-х хворих (13,3 %), II ст. – 2 хворих (6,6 %), III ст. – 3 хворих (10 %). Загальний відсоток ускладнень склав 29,9 %. Мукозити II ст. – 8 хворих (26,6 %).

ВИСНОВКИ На основі проведених клінічних досліджень етіолу (виробництво компанії Шерінг Плау, США) відмічено його цитопротекторну ефективність, не виявлено жодних побічних реакцій. Застосування етіолу покращує якість життя хворих, які отримують цитостатичну терапію. Даний препарат може застосовуватися в комплексному лікуванні онкологічних хворих.

Зіменковський А.Б., Пономаренко В.М.

РОЗРОБКА ПРОТОКОЛУ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ПРИКЛАДІ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Український інститут громадського здоров'я МОЗ України**

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ І АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ Рак шлунка (РШ) залишається серйозною медико-соціальною проблемою не лише в Україні, а й у світі. Зокрема, є основною причиною смерті від раку в більшості країн Заходу. Це захворювання як причина летальності займає 4-те місце серед всіх злоякісних новоутворень.

Метою розробки цього протоколу (П) є покращення якості надання медичної допомоги пацієнтам з РШ, зменшення летальності при цій патології, збільшення доступності медичної допомоги на всіх етапах (первинна, вторинна, третинна) її надання, покращення якості життя хворих під час та після лікування, досягнення послідовності надання допомоги, оптимальний вибір раціональної фармакотерапії та променевої терапії, лікування пацієнтів за єдиним зразком незалежно від територіального принципу, оцінка певних лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) стосовно можливості надання допомоги за конкретними вимогами П.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Опрацьовано структуру П надання медичної допомоги при РШ на основі вітчизняного та міжнародного досвіду.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Визначено основні структурно-організаційні елементи розробки П РШ: вступ (робоча група розробників, мета, завдання розробки і впровадження П, медико-соціальне значення розробки і впровадження П, сфера його застосування, організація, що курує П, термінологія та скорочення); основна частина П: загальні дані (визначення захворювання, етіологія РШ, патогенез, епідеміологія); класифікація (гістологічна, макроскопічна, міжнародна (правила класифікації, анатомічні області, клінічна класифікація), патогістологічна (групування

за стадіями), ендоскопічна); клініка; діагностичний алгоритм (обов'язкові методи обстеження, факультативні методи обстеження (за показаннями); лікувальний алгоритм (загальні принципи лікування, хірургічне лікування, фармакотерапія, доказова фармакотерапія, доказова променева терапія, лікування за стадіями, моделі пацієнтів, кількість курсів лікування, очікувані результати лікування); диспансерне спостереження (обов'язкові методи спостереження, факультативні обсяги спостереження, вимоги до дієтичних призначень і обмежень, вимоги до режиму праці, відпочинку, лікування, реабілітації, додаткова інформація для пацієнта та членів його родини, правила зміни вимог до виконання протоколу); моніторингування П (включно з параметрами оцінки якості життя); розрахунки вартості виконання П (клініко-економічний та фармакоекономічний аналіз П); літературні посилання (бібліографія); формулярні статті лікарських засобів; додатки. Така структура П дозволяє максимально наповнити його і в подальшому реально виконувати з урахуванням сучасних технологічних вимог лікування пацієнтів з РШ на різних етапах надання медичної допомоги.

ВИСНОВКИ 1. Опрацьована структура П передбачає реальне та адекватне виконання сучасних технологічних вимог, які мають бути викладені в ньому. 2. Протокол у повному обсязі розрахований на надання медичної допомоги при РШ в спеціалізованих установах. Однак, методологічний підхід до його використання полягає в тому, що первинна та вторинна допомога надається в межах можливих заходів, що включені в цей П. Отже, слід вибрати ті, які є можливість виконати на певному етапі чи в певному ЛПЗ. Третинна допомога за цим П надається в повному обсязі.

Кабан О.П.**ДЕТОКСИКАЦІЙНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ****Інститут онкології АМН України, м. Київ**

ВСТУП В організмі онкологічного хворого на первинний ендотоксикоз, який обумовлюється наявністю пухлини з різким збільшенням катаболізму, появою і накопиченням цілого ряду патологічних метаболітів, накладається ще й вторинний, який пов'язаний із застосуванням хіміопроменевої терапії, оперативним втручанням тощо. Тому особливості перебігу пухлинного процесу і вплив жорстких терапевтичних заходів на гомеостаз примушують шукати нових засобів боротьби з ендегенною інтоксикацією.

Системна детоксикаційна терапія повинна бути спрямована не тільки на зменшення концентрації токсичних метаболітів у крові та інших середовищах організму, але й на прискорення інактивації, зв'язування та елімінації токсичних продуктів обміну з організму за допомогою органів природної детоксикації, в першу чергу, печінки та нирок.

Детоксикація на етапах лікування хворих на рак органів черевної порожнини може здійснюватися двома основними способами: інтра- та екстракорпоральним і їх комбінацією.

Метою інтракорпоральних методів є доповнення, активація або заміщення природних механізмів детоксикації організму (очищення кишечника шляхом призначення проносних препаратів та ентеросорбентів; інфузія препаратів, що

зв'язують токсичні речовини і транспортують їх до органів детоксикації та виділення; штучна гемоділіція з метою зниження концентрації токсичних продуктів в організмі за рахунок покращання мікроциркуляції і "вимивання" їх з тканин; форсування діурезу, що сприяє виведенню з сечею токсичних продуктів; допоміжна терапія – інгаляція кисню для боротьби з гіпоксією, призначення антигістамінних та антиоксидантних препаратів, інгібіторів протеолітичних ферментів; а також засобів, що покращують діяльність системи кровообігу, печінки, нирок, зовнішнього дихання.

Другим шляхом є застосування методів екстракорпоральної детоксикації (гемодіаліз, плазмаферез і плазмасорбція, гемосорбція та лімфосорбція), спрямованих на активне виведення токсичних речовин з організму.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Слід підкреслити, що індивідуалізований вибір того чи іншого методу детоксикації, або комплексу методів, базується не тільки на оцінці клінічного стану хворого, але й на визначенні вмісту та активності біохімічних параметрів, які відображають ступінь вираженості ендегенної інтоксикації, таких як рівень середньо-молекулярних пептидів, а також сорбційної здатності мембран еритроцитів, показників екскреторної функції нирок (вмісту

креатиніну, сечовини), наявності жовтяниці та функціонального стану печінки (активність аланін-амінотрансферази, аспартат-амінотрансферази, γ -глутаміл-трансферази).

Залежно від отриманих даних хворим у відділі анестезіології та інтенсивної терапії Інституту онкології АМН України призначається ентеросорбція, антиоксидантна та ферментна терапія, електрохімічне окислення крові, аутотрансфузії ультрафіолетової опроміненої крові, плазмаферез, причому часто має місце поєднання різних методів детоксикаційної терапії на одному етапі лікування. Слід підкреслити, що використання специфічних заходів детоксикаційної терапії

не тільки не виключає застосування на різних етапах лікування звичайної інфузійної терапії, а й доповнює її.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ВИСНОВКИ Застосування комплексу вищезазначених методів дає змогу скоротити тривалість ліжко-дня (без урахування терміну проведення хіміопроменевої терапії) в середньому з 23,1 до 20,9, зменшити частоту розвитку гнійно-септичних ускладнень у хворих, оперованих з приводу місцево-поширеного раку шлунка, майже впововину, а з приводу колоректального раку – на 8 %, удвічі знизити летальність у ранньому післяопераційному періоді.

Кишакевич І.Т.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК ІЗ ФОНОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, АСОЦІЙОВАНИМИ З ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Івано-Франківська державна медична академія

При проведенні гістологічного дослідження біопатів шийки матки у 75 жінок з ектопією епітелію (псевдоерозія, ендощервікоз) у всіх випадках отримано гістологічне підтвердження встановленого діагнозу, яке дало змогу виділити в обстежених жінок п'ять форм псевдоерозій – поверхневу, залозисту (фолікулярну), папілярну, кістозну, епідермізуючу (заживаючу).

Одним з основних моментів морфологічного дослідження був прицільний перегляд препаратів на предмет виявлення ознак вірусного інфікування. Гістопатологічною ознакою герпетичного ураження шийки матки є виявлення дистрофічних змін ядер клітин багатоядерного плоского епітелію з формуванням так званих “тутових ягід”. При гістологічному дослідженні основою верифікації папіломавірусного ураження шийки матки є наявність у препаратах койлоцитів, клітини яких містять по одному – два збільшених гіперхромних ядра, що оточені широкою зоною просвітлення, нерідко у поєднанні з паракератозом і дисплазією. Патогномонічні ознаки поєданого ураження вірусами герпесу та папіломавірусом були виявлені у 77,78 % досліджених біопатів шийки матки жінок, у яких було верифіковано поєдане вірусне ураження. У 45,46 % випадках у біоптатах жінок з діагностованим герпетичним ураженням шийки матки були виявлені

ядра типу “тутових ягід” (ознака герпетичного інфікування). Практично в усіх гістологічних мікропрепаратах виявлявся характерний для вірусних уражень гігантоклітинний метаморфоз клітин плоского епітелію шийки матки, призматичного епітелію залозистих структур, ендотелію кровоносних судин і фібробластів.

У біоптатах шийки матки жінок з ектопією при виявленні ознак хронічного цервіциту або його загострення у всіх випадках виявлена описана у літературі патогномонічна ознака хронічного запалення – повне витіснення гладком'язових елементів колагеновими волокнами.

Можливість верифікації вірусних уражень при гістологічному дослідженні склала, за нашими даними, 77,78 % для поєднаних вірусних уражень, при цьому у досліджуваному матеріалі переважають ознаки папіломавірусного ураження, і 45,46 % для герпетичного ураження шийки матки.

Отримані результати свідчать, що адекватна оцінка змін при фоні захворюваннях шийки матки можлива тільки при комплексному використанні кольпоскопії, цитологічного і гістологічного методів з паралельним визначенням стану мікро біоценозу піхви і верифікацією типу генітального інфікування ЗПСШ.

Сміян С.І., Жулкевич І.В., Гаврилюк М.Є., Кміта Г.Г., Крамар Л.Т., Шемет В.П.

ЗАСТОСУВАННЯ БОНЕФОСУ В ЛІКУВАННІ МІЕЛОМНОЇ ХВОРОБИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Впровадження в клінічну практику біфосфонатів дало можливість покращити якість життя (ЯЖ) хворих на мієломну хворобу (МХ). Лікування біфосфанатами при МХ зменшує осалгії, стримує поширення кісткових деструкцій та зменшує ймовірність патологічних переломів та гіперкальціємію.

Нами обстежено 20 хворих на дифузно-вогнищеву МХ, з них 10 чоловіків віком від 29 до 72 років і 10 жінок віком від 43 до 77 років, які отримували стандартну терапію. У більшості з обстежених давність захворювання складала від 1 до 3 років. 10 пацієнтів отримували бонефос в комплексному лікуванні протягом 3 місяців.

Верифікація діагнозу МХ у всіх обстежених пацієнтів здійснювалась за даними морфологічного та цитохімічного аналізу аспіраційної біопсії кісткового мозку та аналізами

периферичної крові. Всі обстежені пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні та диспансерному спостереженні у гематологічному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні та в консультативно-лікувальному центрі Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського в період 1997-2004 роки.

Діагноз мієломної хвороби встановлювався за клініко-лабораторними критеріями, стадію МХ визначали за B.G.M. Durie і S.E. Денситометричне обстеження проводили методом двофотонної рентгенівської денситометрії (ДРХ-А, “Lunar Corp.”, США) у ділянці поперекового відділу хребта.

Контрольні групи здорових за показником “вік” були статистичними засобами узгоджені з групами обстежених хворих на МХ і їх склали 63 здорові жінки та 217 здорових чоловіків репрезентативного віку.

Аналіз отриманих даних показав, що за показниками подвійної рентгенівської абсорбціометрії в обстежених групах хворих на МХ спостерігалися значні зміни кісткової тканини, які проявлялися тотальним зменшенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). У групі чоловіків, хворих на МХ, остеопенічні прояви виявлені в 30,0 %, а остеопоротичні – у 40,0 % випадків. У групі жінок, хворих на МХ, остеопенічні прояви виявлені в 35,0 %, а остеопоротичні – у 40,0 % випадків, що в загальному складає високу поширеність остеодеструктивних змін.

Високі темпи зниження МЩКТ при МХ потребують впровадження хворим з такою патологією диференційованих комплексних заходів, спрямованих не тільки на корекцію вже існуючих змін структурно-функціонального стану кісткової тканини, а й на запобігання виникнення остеодефіцитних станів.

Методом комплексного динамічного клініко-денситометричного моніторингу ми провели клінічну апробацію бонефосу для корекції зменшеної мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на МХ.

Методом оцінки клінічної ефективності бонефосу обрано

дві групи критеріїв: 1) стан МЩКТ; 2) покращення загального стану обстежених хворих, яке ми оцінювали за шкалою Карновскі, і позитивний вплив на ЯЖ – за основною анкетною “ЄОДТР-30”.

Проаналізовано дані при порівнянні змін кісткової тканини та основних критеріїв загального стану у хворих на мієломну хворобу за 3-місячний термін призначення їм препарату “Бонефос”. Аналіз отриманих результатів вказує на достовірне збільшення рівня МЩКТ (в середньому на 4,5 % в перерахунку за місяць лікування) в ділянці дослідження.

Аналіз за обраною нами групою критеріїв, що оцінюють стан хворих на МХ та узагальнюють самооцінку їх ЯЖ, вказав на достовірні зміни цих показників – покращення загального стану хворих (на 19,3 %) за шкалою Карновскі. Призначення препарату “Бонефос” призводило до достовірного покращення (на 9,7 %) якості життя хворих на МХ одночасно з вираженням остеопротективним ефектом. Так, загальний стан хворих за індексом Карновскі достовірно збільшився в кінці лікувального курсу, а узагальнений критерій оцінки ЯЖ хворих на МХ в кінці курсу лікування зменшився, що вказує на позитивні зміни в групі цих показників.

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Глушко Л.В., Скрипник Л.М.

СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ЖІНОК РІЗНОГО ВІКУ ТА КОРЕКЦІЯ ЛІКУВАННЯ З ДОПОМОГОЮ КВЕРЦЕТИНУ

Івано-Франківська державна медична академія

СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ЖІНОК РІЗНОГО ВІКУ ТА КОРЕКЦІЯ ЛІКУВАННЯ З ДОПОМОГОЮ КВЕРЦЕТИНУ – Вивчено спектральні показники варіабельності серцевого ритму у 40 хворих на хронічний некалькульозний холецистит жінок, віком від 16 до 74 років. На основі отриманих даних виявлено, що в хворих на хронічний некалькульозний холецистит жінок усіх вікових груп переважає симпатикотонічний тип регуляції діяльності внутрішніх органів. Обґрунтовано доцільність включення кверцетину в комплексне лікування хронічного некалькульозного холециститу, який безпосередньо підвищує тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, що сприяє отриманню вираженого терапевтичного ефекту.

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКИЙ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА И КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ КВЕРЦЕТИНА – Изучено спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у 40 больных на хронический некалькулезный холецистит женщин возрастом от 16 до 74 лет. На основе полученных данных определено, что у больных на хронический некалькулезный холецистит женщин всех возрастных групп преобладает симпатикотонический тип регуляции деятельности внутренних органов. Подтверждено необходимость включения кверцетина в комплексное лечение хронического некалькулезного холецистита, который повышает тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что делает возможным достижение выраженного терапевтического эффекта.

STATE OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM AT WOMEN OF DIFFERENT AGE PATIENTS ON CHRONIC UNCALCULOUS CHOLECYSTITIS THAT CORRECTION OF MEDICAL TREATMENT WITH THE USE OF QUERCETIN – Spectral indexes of variability cardiac rhythm are trained in 40 patients on chronic uncalculous cholecystitis of women, in age from 16 about 74 years. On the basis of got data it is exposed, that the sympaticotonic type of adjusting an activity of inlying organs prevails in women of all age-old groups patients on chronic uncalculous cholecystitis. The grounded expedience of inclusion of quercetini in the complex medical treatment of chronic uncalculous cholecystitis, which immediately promotes tone of parasympatic department of the vegetative nervous system, that assists to the receipt of expressed therapeutic effect.

Ключові слова: некалькульозний холецистит, варіабельність серцевого ритму, кверцетин.

Ключевые слова: некалькулезный холецистит, вариабельность сердечного ритма, кверцетин.

Key words: uncalculous cholecystitis, variability cardiac rhythm, quercetin.

ВСТУП Захворювання гепатобіліарної системи займають близько 40 % серед патології органів травлення і знаходяться на 10 місці серед всіх причин смерті. Хворі на хронічний холецистит складають приблизно 20 % і займають одне з провідних місць в структурі непрацездатності [1].

В останні роки спостерігається тенденція до зростання захворюваності хронічними холециститами та їх ускладненнями у вигляді жовчокам'яної хвороби [2]. При цьому слід зазначити, що патологічні зміни у жовчоутворювальній системі, як правило, спостерігаються у пацієнтів у віці їхньої найбільшої соціальної та професійної діяльності, що, зрештою, перешкоджає соціально-економічному розвитку суспільства.

Відмінність клінічного перебігу хвороби у пацієнтів жіночої та чоловічої статі визначається як статевий диморфізм. Наявність клінічних особливостей, притаманних певній віковій групі хворих, дозволяє виділити вікові аспекти захворювання. У жінок у різні вікові періоди перебіг захворювань має свої особливості. Це пов'язано із гормональними змінами в жінки [3].

Одне з важливих місць в розвитку та становленні хронічного холециститу займають нейроендокринні порушення, які включають порушення функції ВНС і ендокринної системи,

в тому числі гастроінтестинальної. Ці порушення, з одного боку, викликають розвиток дискінезії жовчовивідної системи, з іншого – сприяють застою жовчі і розвитку дистрофічних змін в стінці ЖМ [4].

У фізіологічних умовах симпатична і парасимпатична іннервація мають синергічний вплив на моторну функцію ЖМ і ЖВШ, що сприяє поступленню жовчі з жовчного міхура в кишечник. Підвищення тонушу блукаючого нерва призводить до спастичного скорочення ЖМ, розслаблення сфінктера Одді і до його випорожнення. Симпатичний відділ ВНС викликає розслаблення ЖМ і підвищує тонус сфінктера Одді, що веде до накопичення жовчі в міхурі [5].

Високочастотні коливання серцевого ритму визначаються зв'язком блукаючого нерва з синусовим вузлом. Тому на основі показників спектральної потужності у високочастотному діапазоні в основному судять про стан парасимпатичної нервової системи. Низькочастотні коливання безпосередньо зв'язані з активністю постгангліонарних симпатичних волокон і за їх спектральній потужності можна судити про стан симпатичної регуляції серцевого ритму.

Сучасні методи діагностики дають змогу детальніше вивчити роль стану вегетативної регуляції діяльності гепатобіліарної системи, з'ясувати характер змін моторики жовчного міхура залежно від переважання тонушу окремих відділів вегетативної нервової системи (ВНС), та призначити диференційоване лікування моторно-тонічних розладів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) жінок різних вікових категорій.

Мета дослідження – вивчити роль стану вегетативної регуляції діяльності жовчного міхура у здорових і хворих на ХНХ жінок різного віку та апробація на цій основі ефективності препарату кверцетину. Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **завдання**:

1. Визначити стан вегетативної регуляції у здорових і хворих на ХНХ жінок різного віку.

2. Оцінити терапевтичну ефективність кверцетину в комплексному лікуванні хворих на хронічний некалькульозний холецистит жінок різних вікових категорій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 40 хворих жінок на хронічний некалькульозний холецистит. Контрольну групу складали 20 пацієнтів у віці від 16 до 74 років. Всі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ЦМКЛ №1 та в гастроентерологічному відділенні ОКЛ м. Івано-Франківська.

При інтерпретації результатів окремих досліджень рахували доцільним виділити дві вікові групи: I. 16-35 років; II. 36-74 років.

Діагноз хронічного некалькульозного холециститу верифікували, враховуючи типову клінічну картину, дані ультразвукового обстеження органів черевної порожнини, бактеріологічного та біохімічного дослідження жовчі.

Функціональний стан вегетативної нервової системи, її вплив на серцевий ритм та ступінь напруги регуляторних систем організму досліджували, застосовуючи систему добового моніторингу і аналізу варіабельності серцевого ритму (BCR) PP-101/24, версія HRV15 фірми СОЛЬВЕЙГ [6]. Середня тривалість реєстрації становила 14 годин і проводилась в стаціонарних умовах (стан спокою, відсутність випадкових

ритмотропних чинників). Аналізували спектральні показники, рекомендовані робочою групою Європейського товариства кардіостимуляції й електрофізіології ВСР [7] (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ВСР, які вивчалися в даній роботі

Позна-чення	Од.вим.	Визначення	Характеристика
Спектральний аналіз			
LF	мс ²	Потужність в діапазоні низьких частот (0,04-0,15Гц)	Відображає низькочастотну складову ВСР, що характеризує симпатичний тонус
HF	мс ²	Потужність у діапазоні високих частот (0,15-0,4 Гц)	Відображає високочастотну складову ВСР. Характеризує парасимпатичний тонус

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показав аналіз спектральних показників ритмограм (табл. 2) у хворих на ХНХ жінок II вікової групи спостерігається достовірне підвищення потужностей у діапазонах низьких частот порівняно із пацієнтками I вікової групи (LF=1719±98 мс² проти 1088±134 мс², p<0,001) та достовірне зниження потужностей у діапазонах високих частот (HF=733±31 мс² у хворих на ХНХ жінок II вікової категорії проти 885±43 мс², p<0,001 у хворих осіб I вікової групи).

Таблиця 2. Спектральні показники ритмограм у здорових і хворих на ХНХ жінок різного віку, мс²

Вік обстежених, роки	16 – 35		36 – 74	
Показники	LF	HF	LF	HF
Здорові	1200±135	962,5±56	1402,5±124	828,5±42
Хворі	1088±134	888,5±43	1719±98***	733±31***

Примітка: *** p<0,001 – достовірність відмінності між віковими групами.

Отже, на основі аналізу спектральних показників ритмограм у обстежених хворих на ХНХ жінок простежуються певні вікові особливості, а саме у жінок II вікової групи відмічається достовірне підвищення низькочастотного (LF) та достовірне зниження високочастотного (HF) компонентів, порівняно із пацієнтками I вікової групи, що свідчить про наявність вираженого вегетативного дисбалансу у хворих на ХНХ жінок II вікової категорії. Поряд з тим у здорових жінок II вікової групи відмічено тенденцію до підвищення низькочастотного (LF) компоненту на тлі зниження потужностей у діапазонах високих частот, порівняно із даними показниками у здорових жінок I вікової категорії (табл. 2). Характеризуючи спектральні показники ритмограм у здорових жінок різного віку, можна зробити висновок про схильність до вегетативного дисбалансу жінок II вікової групи порівняно із здоровими, що відображається у посиленні впливів симпатичної ланки вегетативної нервової системи.

При проведенні моніторингу ВСР після базового лікування у хворих на ХНХ жінок усіх вікових груп зміни спектральних показників достовірно не відрізнялись від таких до початку лікування.

З метою оцінки ефективності включення до комплексу лікування ХНХ поряд з базовою терапією кверцетину ми оцінювали динаміку досліджуваних показників у 10 хворих на ХНХ до і після лікування. Препарат призначали хворим по 1 г тричі на день з дотриманням рекомендацій виробників. Тривалість курсу лікування 2 тижні.

Показники спектрального аналізу у хворих на ХНХ жінок різного віку після базової терапії і після застосування кверцетину представлені в таблиці 3.

При аналізі спектральних показників ВСР у хворих на ХНХ жінок різного віку ми відмітили, що у жінок II вікової

групи після лікування кверцетином відмічається достовірне підвищення потужностей у діапазонах високих частот, порівняно з використанням базового лікування (p<0,01) та достовірне підвищення потужностей у діапазонах низьких частот (p<0,05). У хворих I вікової групи спостерігається посилення низькочастотного (p<0,05) та високочастотного компонентів порівняно з даними показниками у хворих на ХНХ жінок при використанні базової терапії (p<0,05).

Таблиця 3. Спектральні показники ритмограм у хворих на ХНХ жінок різного віку після базової терапії і після застосування кверцетину, мс²

Вік обстежених, роки	16 – 35		36 – 74	
Показники	LF	HF	LF	HF
Базова терапія	1095,45±11,59	917,35±11,22	1618,35±25,52	874,35±20,02
Кверцетин	1130,25±11,45	954,45±11,06	1538,7±25,21	978,6±19,33
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01

Отже, на основі аналізу спектральних показників ритмограм у хворих на ХНХ жінок II вікової категорії після використання кверцетину спостерігається достовірне посилення потужності хвиль високої частоти та достовірне підвищення потужності у діапазонах низьких частот, що свідчить про переважання тону парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи. У пацієнтів I вікової групи відмічається також посилення високочастотного (HF) і низькочастотного (LF) компонентів.

ВИСНОВОК У хворих на хронічний некалькульозний холецистит жінок усіх вікових груп переважає симпатикотонічний тип регуляції діяльності внутрішніх органів, що підтверджується наявністю гіпотонусу окремих відділів жовчовивідних шляхів та жовчного міхура, особливо у пацієнтів другої вікової групи.

Включення кверцетину в комплексне лікування хронічного некалькульозного холециститу безпосередньо підвищує тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, що сприяє отриманню вираженого терапевтичного ефекту.

Крім антиоксидантних, протизапальних, імуномодуючих властивостей кверцетин нівелює порушення вегетативної регуляції.

Вказана робота робить актуальним подальший пошук препаратів з модулюючим впливом на вегетативну регуляцію з метою використання їх в комплексному лікуванні біліарного тракту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коломоєць М.Ю., Федів О.І., Бойчук Р.Р. та ін. Прогнозування перебігу хронічних захворювань печінки і жовчного міхура у хворих різного віку та корекція порушень протирадикального захисту і мікроциркуляції Методичні рекомендації. Буковинська державна медична академія. – Чернівці: Б-в., – 1997. – С. 31.
2. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 53-55.
3. Нейко Є.М., Маковецька Т.І. Гендерні особливості перебігу захворювань травної системи та лікувальних підходів до них // Лікування і діагностика. – 2001.
4. Окорков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – М.: Мед. лит., 2000. – Т.1. – 560 С.
5. Состояние тонуса сфинктера Одди и сократимость желчных путей у больных хроническим холециститом // Врачебное дело. – 1998. – №1. – С. 83-86.
6. Дейнега В.Г., Медведев В.В., Полищук И.М. Оценка сократительной функции желчных путей и ультразвуковые признаки хронического бескаменного холецистита при УЗИ исследовании // Врачебное дело. – 1992. – №6. – С. 103-106.
7. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці. // Метод. рекомендації / УНДІ кардіології ім. Акад. М.Д. Стражеска. – Київ, 1999.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРАЗОЗИНУ, АГАПУРІНУ І ПРАЗОЗИНУ В ПОЄДНАННІ З АГАПУРІНОМ У ХВОРИХ НА ХСН

Медична академія післядипломної освіти, м. Запоріжжя

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРАЗОЗИНУ, АГАПУРІНУ І ПРАЗОЗИНУ В ПОЄДНАННІ З АГАПУРІНОМ У ХВОРИХ НА ХСН – За допомогою методу тетраполярної реоплетизмографії у 50 хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) були визначені дії празозину, агапу-рину або празозину в поєднанні з агапурином на кількість серцевих скорочень (КСС), ударний об'єм (УО) серця, УО периферичного кровообігу в черевній порожнині, голіці і пальці, питомі об'єми крові /рідини/ у вказаних судинних ділянках, середній динамічний тиск, загальний периферичний судинний опір, тривалість періодів напруги і вигнання з визначенням фаз асинхронного та ізометричного скорочення, швидкого і сповільненого вигнання. Виявлено, що празозин найбільш сприятливо впливає при ХСН ПА і ПБ-Ш ст. Застосування агапу-рину надає позитивний ефект на показники системної гемодинаміки у хворих ХСН, не залежно від тяжкості декомпенсації. При використанні празозину у поєднанні з агапурином відбувається зниження УО серця, збільшення КСС та перерозподіл питомих об'ємів крові (рідини) з центральних регіонів на периферію.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРАЗОЗИНА, АГАПУРИНА И ПРАЗОЗИНА В СОЧЕТАНИИ С АГАПУРИНОМ У БОЛЬНЫХ ХСН – С помощью метода тетраполярной реоплетизмографии у 50 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) были определены влияние празозина, агапурина или празозина в сочетании с агапурином на число сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем (УО) сердца, УО периферического кровообращения в брюшной полости, голени и пальце, удельные объемы крови /жидкости/ в указанных сосудистых регионах, среднее динамическое давление, общее периферическое сосудистое сопротивление, продолжительность периодов напряжения и изгнания с определением фаз асинхронного и изометрического сокращения, быстрого и замедленного изгнания. Выведено, что празозин наиболее благоприятно воздействует при ХСН ПА и ПБ-Ш ст. Применение агапурина оказывает положительный эффект на показатели системной гемодинамики у больных ХСН, не зависимо от тяжести декомпенсации. При использовании празозина в сочетании с агапурином наблюдается снижение УО сердца, увеличение ЧСС и перераспределение удельных объемов крови (жидкости) из центральных регионов на периферию.

COMPARATIVE RATING HEMODYNAMICS EFFECTS PRAZOZIN, AGAPOURIN AND PRAZOZIN IN A COMBINATION WITH AGAPOURIN AT PATIENTS CHF – With the help of a method tetrapolars impedance plethysmography at 50 patients with chronic heart failure (CHF) influences prazosin, agapurin or prazosin in a combination with agapurin on number of intimate reductions (NIR), stroke volume (SV) of heart, SV peripheral blood circulation in a belly cavity, a shin and a finger, specific volumes of blood /liquids/ the specified vascular regions, average dynamic pressure, the general (common) peripheral vascular resistance, duration of the periods of a pressure (voltage) and exile with definition of phases of asynchronous and isometric reduction, the fast and slowed down exile have been determined. It is revealed, that prazosin optimum influences at CHF ПА and ПБ-Ш st. Application agapurin renders favorable effect on parameters system hemodynamics at patients CHF, is not dependent on weight decompensation. At the use of prazosin in a combination with agapurin the decline of the SV heart, increase NIR and redistribution of specific volumes of blood (liquids), from central regions on periphery turns out.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, гемодинаміка, празозин, агапурин, празозин в поєднанні з агапурином.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гемодинамика, празозин, агапурин, празозин в сочетании с агапурином.

Key words: chronic heart failure, hemodynamica, prazosin, agapurin, prazosin in combination with agapurin.

ВСТУП Проблема лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН), враховуючи її поширеність, є важливою в світлі попередження прогресування і запобігання летальності цієї патології [1, 2, 4, 6]. Маніфестуюча на рівні макроорганізму гемодинамічними зсувами ХСН приречена порушеннями всіх видів обміну, у тому числі і ліпідного, а також метаболічними чинниками. Тому включення в комплекс лікування препаратів, що впливають на ці ланки патогенезу ХСН, є необхідним для підвищення ефективності її лікування. Єдиним засобом з групи периферичних вазодилаторів, надаючи сприятливу дію на ліпідний спектр крові, є селективний блокатор постсинаптичних α -1-адренорецепторів празозин (П) [3]. Разом з тим є дані про збільшення під впливом П

активності ренін-ангіотензин-альдостеронової і антидіуретичної систем [2], зниженні судинорозширювальної дії при його хронічному прийомі ("гемодинамічна тахіфілаксія") [4]. Встановлені численні позитивні ефекти агапу-рину (А), володіючого здатністю пригнічувати активність ензиму фосфодіестерази [5], що приводить до збільшення рівня внутрішньоклітинних 3,5-цАМФ і цГМФ та знижуючого агрегацію тромбоцитів, загальну в'язкість крові, рівень фібриногену і тромбіну [7].

Враховуючи зростання під впливом П рівня функціонування нейроендокринних систем, доцільно припустити, що А, можливо, змінює трансляцію гормонального сигналу і, тим самим, запобігає негативним наслідкам їх активації. Таким чином, поєднане призначення цих препаратів, може бути сприятливим як відносно дії на гуморальний статус, нівелюючи негативні ефекти П, так і відносно впливу на системний кровообіг, потенціюючи сумарні ефекти діючого, переважно в ділянці синапсів П і метаболічного засобу А.

Мета: провести порівняльну оцінку змін системної гемодинаміки під впливом П, А і поєданого призначення празозину і агапу-рину (П+А).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У 50 хворих на ХСН, обумовленою ІБС і ревматичними вадами серця, в числі яких 14 чоловік на ХСН 1 ст. (1 підгрупа), 15 – на ХСН ПА ст. (2 підгрупа), 21 – на ХСН ПБ-Ш ст. (3 підгрупа) методом тетраполярної реоплетизмографії до і через 2 години (на висоті гемодинамічної дії) після прийому 2 мг П, 200 мг А або 1-2 мг П+100-200 мг А (залежно від маси хворого та індивідуального перенесення) були визначені кількість серцевих скорочень (КСС), ударний об'єм (УО) серця, УО периферичного кровообігу в черевній порожнині, голіці і пальці, питомі об'єми крові (рідини) у вказаних судинних ділянках, середній динамічний тиск (СДТ), загальний периферичний судинний опір (ЗПОС), тривалість періодів напруги (ПН) і вигнання (ПВ) з визначенням фаз асинхронного (ФАС) і ізометричного скорочення (ФІС), швидкого (ФШВ) і сповільненого (ФСВ) вигнання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було виявлено, що початковий рівень системного кровообігу у хворих на ХСН характеризувався змінами показників центральної і периферичної гемодинаміки, що прогресують з наростанням тяжкості декомпенсації: збільшенням КСС, зниженням УО серця і периферичного кровообігу в черевній порожнині, голіці і пальці, збільшенням питомих об'ємів крові (рідини) у вказаних судинних ділянках, ЗПОС, ПН (із зростанням переважно ФІС) і ПВ (за рахунок збільшення, в основному, тривалості ФШВ).

Було встановлено, що А практично не впливає на КСС (зміна КСС після прийому А склала, по підгрупах +3,6 %, –2,9 %, –2,5 %, $p>0,05$), після прийому П тенденція до збільшення КСС визначалася тільки при ХСН 1 ст. (+ 9,0 %, $p<0,1$) під впливом П+А спостерігалася виразне збільшення КСС у всіх хворих на ХСН (в 1 підгрупі + 10,1 %, $p<0,1$, в 2 підгрупі + 11,5 %, $p>0,05$, в 3 підгрупі + 21,5 %, $p>0,05$).

УО серця після прийому П збільшувався при ХСН 1 ст. на 6,2 % ($p>0,05$), ПА ст. – 25,9 % ($p>0,05$), ПБ-Ш ст. – на 26,7 % ($p>0,05$). Підвищення УО серця під дією А склало, відповідно +34,2 % ($p>0,05$), +28,5 % ($p>0,05$), +28,1 % ($p>0,05$). При цьому поєднане призначення цих препаратів характеризувалося зниженням УО серця на 21,4 % ($p>0,05$) в 1-й, на 7,8 % ($p>0,05$) в 2-й, і на 11,8 % ($p>0,05$) в 3-й підгрупах.

Динаміка УО кровообігу в периферичних судинних ділянках під впливом досліджуваних препаратів характеризувався різноманітними змінами залежно від тяжкості декомпенсації.

Так, під впливом П у хворих на ХСН 1 ст. УО в черевній порожнині і пальці залишався практично незмінним при зменшенні УО в гомілці на 38,0 % ($p > 0,05$). У хворих на ХСН ПА і ПБ-Ш ст. спостерігалось збільшення УО в черевній порожнині на 17,3 % ($p > 0,05$) і 17,1 % ($p > 0,05$), при зниженні його в гомілці на 15,6 % ($p > 0,05$) і 15,4 % ($p > 0,05$) і відсутності динаміки з боку УО пальця.

Призначення А супроводилось зменшенням УО в черевній порожнині, гомілці і пальці при ХСН 1 ст. на 38,4 % ($p < 0,05$), 23,8 % ($p > 0,05$) і 19,0 % ($p > 0,05$), ПА ст. – на 4,5 % ($p > 0,05$), 20,0 % ($p > 0,05$) і 7,6 % ($p > 0,05$). У хворих з ХСН ПБ-Ш ст. визначалося збільшення УО в черевній порожнині і гомілці на 26,6 % ($p > 0,05$) і 15,4 % ($p > 0,05$) і зниженні УО в пальці на 62,8 % ($p > 0,05$).

Під впливом поєднаного призначення П+А у хворих на ХСН 1 і ПА ст. спостерігався перерозподільний ефект препаратів, про що свідчило у хворих на ХСН 1 ст. зменшення УО в черевній порожнині на 20,8 % ($p > 0,05$) і гомілці на 11,1 % ($p > 0,05$) при збільшенні УО пальця на 16,6 % ($p > 0,05$), у хворих на ХСН ПА ст. зниження УО в черевній порожнині на 6,5 % ($p > 0,05$) і його збільшення в гомілці на 18,4 % ($p > 0,05$) і пальці на 17,4 % ($p > 0,05$). У хворих на ХСН ПБ-Ш ст. при зростанні УО в черевній порожнині і гомілці на 18,7 % ($p > 0,05$) і 7,8 % ($p > 0,05$) визначалося його зменшення на 53,3 % ($p > 0,05$) в пальці.

Питомі об'єми крові (рідини) після прийому П у хворих ХСН 1, ПА і ПБ-Ш ст. характеризувалися їх збільшенням в грудній клітці (на 13,1 % ($p > 0,05$), 16,9 % ($p > 0,05$) і 18,8 % ($p > 0,05$)) і черевній порожнині (на 14,2 % ($p > 0,05$), 4,2 % ($p > 0,05$) і 12,8 % ($p > 0,05$)), і їх зниженням в гомілці (на 19,5 % ($p > 0,05$), 7,5 % ($p > 0,05$) і 2,2 % ($p > 0,05$)) і пальці (на 6,0 % ($p > 0,05$), 3,4 % ($p > 0,05$) і 1,2 % ($p > 0,05$)).

Після прийому А у хворих на ХСН 1 ст. питомі об'єми крові (рідини) в грудній клітці, черевній порожнині і пальці знижувалися на 5,7 % ($p > 0,05$), 16,0 % ($p > 0,05$) і 12,4 % ($p > 0,05$) і збільшувалися в ділянці гомілки на 3,3 % ($p > 0,05$). В 2-й підгрупі після прийому А при збільшенні питомого об'єму крові (рідини) в грудній клітці на 13,1 % ($p > 0,05$) і зменшенні його в гомілці на 51,2 % ($p > 0,05$) наголошувалася незначна зміна цього показника в черевній порожнині і пальці. В 3-й підгрупі прийом А супроводився збільшенням питомого об'єму крові (рідини) в грудній клітці на 20,9 % ($p > 0,05$) і неістотним зменшенням цього показника в судинних ділянках черевної порожнини, гомілки і пальця.

Під впливом комбінації П+А при ХСН 1 ст. спостерігалось зниження питомих об'ємів крові (рідини) в грудній клітці на 22,5 % ($p > 0,05$) і черевній порожнині на 16,6 % ($p > 0,05$) і їх збільшення в гомілці і пальці на 15,1 % ($p > 0,05$) і 18,1 % ($p > 0,05$). При ХСН ПА ст. визначалося збільшення питомого об'єму крові (рідини) в грудній клітці на 16,9 % ($p > 0,05$) і гомілці на 28,2 % ($p > 0,05$) і зниження цього показника в черевній порожнині на 3,1 % ($p > 0,05$) і пальці на 10,4 % ($p > 0,05$). У хворих на ХСН ПБ-Ш ст. після прийому П+А при зменшенні питомого об'єму крові (рідини) в грудній клітці на 26,6 % ($p > 0,05$) і пальці на 34,7 % ($p < 0,05$) визначалося його збільшення в черевній порожнині на 8,3 % ($p > 0,05$) і гомілки на 89,7 % ($p < 0,05$).

Визначена динаміка УО кровообігу в периферичних судинних ділянках, а також питомих об'ємів крові (рідини) в черевній порожнині, гомілці і пальці, під впливом П+А, на перевагу від ізолюваного призначення П і А, свідчила про вазодилаторний ефект комбінації цих препаратів, що спостерігався: зосередженні рідини на периферії і зменшенні її об'єму в центральних ділянках.

СДТ при застосуванні препаратів знижувався у всіх хворих. Після прийому П зменшення СДТ склало по підгрупах – 16,4 % ($p < 0,05$), –9,9 % ($p < 0,1$), –6,3 % ($p > 0,05$), А – відповідно –6,4 % ($p > 0,05$), –8,4 % ($p < 0,05$), –13,7 % ($p < 0,1$), П+А – –8,7 % ($p < 0,05$), –12,1 % ($p < 0,1$), –9,8 % ($p < 0,05$).

Прийом П і А супроводився зниженням ЗПСО, яке склало в 1 підгрупі –31,8 % ($p < 0,1$) і –28,9 % ($p > 0,05$), в 2 підгрупі –

–30,8 % ($p < 0,1$) і –22,1 % ($p > 0,05$), в 3 підгрупі – –20,9 % ($p < 0,05$) і –17,4 % ($p > 0,05$). Під впливом П+А в 2 підгрупі визначалося зменшення ЗПСО на 22,1 % ($p < 0,05$), у хворих 1 і 3 підгруп він збільшувався відповідно на 10,3 % ($p > 0,05$) і на 34,0 % ($p < 0,05$).

Таким чином, під впливом вказаних препаратів спостерігалися різноспрямовані і не завжди достовірні зміни показників кровообігу.

Проведені дослідження свідчили про те, що П діє на системну гемодинаміку залежно від тяжкості захворювання. Завдяки блокаді П захвату норадреналіну і збільшенню його кількості, що повертається до пресинаптичного кінця ганглію, унаслідок механізму “зворотного зв'язку”, знижується синтез і виділення катехоламінів, тим самим зменшується їх пресорна дія. Саме цим пояснюється наявність найбільш вираженого гіпотензивного ефекту П у хворих на ХСН 1 ст., які володіють істотно підвищеною активністю симпатико-адреналової системи (САС). Разом з тим, при збільшенні вироблюваної шлуночком роботи, про що свідчило подовження ПН за рахунок зростання ФАС на 133,3 % ($p < 0,05$) і зниження, завдяки скороченню ФСВ, ПВ на 10,3 % ($p < 0,05$), токсичне пошкодження міокарда катехоламінами при підвищеній їх продукції унаслідок інтенсифікації САС, мабуть, не дозволяло реалізуватися повністю гемодинамічній дії П у хворих з цією тяжкістю захворювання. При цьому значне збільшення ФАС у хворих на ХСН 1 ст. після прийому П характеризувало, мабуть, його безпосередній вплив на стан міокарда, регулюючи швидкість розповсюдження деполаризації в кожному скоротливому елементі. Це підтверджувалося тим, що при лабільності кровообігу у хворих на ХСН ПА ст. під впливом П, поряд із збільшенням УО серця і зниженням ЗПСО, спостерігалось зменшення ФАС на 25,0 % ($p < 0,05$) та збільшення ФШВ на 30,0 % ($p < 0,05$), а в умовах важкої необоротної декомпенсації при ХСН ПБ-Ш ст., також при зростанні УО серця і достовірному зменшенні ЗПСО, виявлялось істотне збільшення ФАС на 30,0 % ($p < 0,05$) і скорочення ФШВ на 46,1 % ($p > 0,05$). Таким чином, вплив П на показники серцевого циклу характеризувався загальним станом кровообігу, його компенсацією або декомпенсацією.

Зміни тривалості серцевого циклу після прийому А відображали динаміку УО серця і характеризувалися у хворих на ХСН 1 ст. тенденцією до зростання ПВ на 11,5 % ($p > 0,05$) за рахунок ФШВ на 18,3 % ($p > 0,05$), при ХСН ПА ст. – як ПН на 9,8 % ($p > 0,05$) завдяки збільшенню ФАС на 19,8 % ($p > 0,05$), так і ПВ на 6,1 % ($p < 0,05$) за рахунок подовження ФСВ на 13,3 % ($p > 0,05$). При ХСН ПБ-Ш ст. подовження ПН на 26,6 % ($p > 0,05$) за рахунок збільшення ФАС на 50,0 % ($p > 0,05$) супроводилось зменшенням тривалості ПВ на 4,2 % ($p > 0,05$) завдяки зменшенню ФШВ на 25,0 % ($p > 0,05$).

Показники фазової структури серцевого викиду після прийому П+А у цілому змінювалися не істотно, але у хворих на ХСН 1 ст. визначалося збільшення ФАС на 14,3 % ($p > 0,05$), при ХСН ПА ст. – зниження тривалості ПВ на 17,2 % ($p < 0,05$), при ХСН ПБ-Ш ст. – зменшення ФІС на 16,6 % ($p > 0,05$).

Зміни показників фаз серцевого циклу під впливом П, А і П+А в цілому, мабуть, характеризували залежність їх від УО серця, динаміка якого, у свою чергу, також залежала від початкового рівня кровообігу.

Отримані результати свідчили про особливості гемодинамічної дії П, А і П+А відповідно до тяжкості захворювання.

ВИСНОВКИ 1. Призначення П, А і П+А надає гіпотензивний ефект, більш виражений при прийомі П (особливо у хворих на ХСН 1 ст.) і П+А.

2. Празозин діє позитивно на центральну і периферичну гемодинаміку, збільшуючи ударний об'єм серця і зменшуючи ОПСС, переважно у пацієнтів на ХСН ПА і ПБ-Ш ст., у зв'язку з чим застосування празозину є доцільним у даного контингенту хворих.

3. Агапурін сприятливо впливає на системну гемодинаміку у хворих на ХСН, незалежно від тяжкості захворювання,

що, ймовірно, є проявом метаболічної дії препарату і тому застосування агапурину показано у хворих на ХСН 1, ПА і ПБ-Ш ст.

4. При використанні комбінації П+А виявляється зниження УО серця, збільшення КСС та перерозподіл питомих об'ємів крові (рідини) з центральних регіонів на периферію.

5. Перспективами подальших досліджень у даному напрямку є використання метаболічного препарату "Агапурін" у хворих на ХСН у комбінації з іншими засобами, які застосовуються для лікування цієї хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чазова Е.И. Болезни органов кровообращения – М.: Мед. – 1997. – 832 с.
2. Зиц С.В. Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности. М.: МЕДпресс. – 2000. – 127 с.
3. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск: СТУ, 1998. – 655 с.
4. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. – Запорожье: Знание, 1998. – 182 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая Волна. – 2000. – Том 1 – С. 250-251, 406-407.
6. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Москва: Русский врач, 2002. – 112 с.
7. Чекман І.С., Свінцицький А.С., Бондур В.В., Загородний М.І. Клініко-фармакологічна активність агапурину // Лікарська справа. – № 6. – 1999. – С. 6-12.

Кашуба М.О.

ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ РОБІТНИКІВ ПИЛОНЕБЕЗПЕЧНИХ ПРОФЕСІЙ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ РОБІТНИКІВ ПИЛОНЕБЕЗПЕЧНИХ ПРОФЕСІЙ – Побудовано моделі множинної лінійної регресії біологічного віку осіб, які підлягають несприятливому впливу пилового фактора. Моделі створені з урахуванням особливостей вікових змін організму в різні вікові періоди і враховують вплив росту та ваги досліджуваних на належні значення біологічних маркерів, які відображають стан дихальної і серцево-судинної систем.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА РАБОТНИКОВ ПЫЛЕНЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПРОФЕССИЙ – Построены модели множественной линейной регрессии биологического возраста лиц, подвергающихся неблагоприятному влиянию пылевого фактора. Модели созданы с учетом особенностей возрастных изменений организма в различные возрастные периоды и учитывают влияние роста и веса исследуемых на должные значения биологических маркеров, отражающих состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

DETERMINING BIOLOGICAL AGE FOR WORKERS WITH DUST DANGEROUS PROFESSIONS – Models of multiple linear regression of biological age for people subjected to the adverse effect of a dust factor are built. The models are created with a glance to the features of age-related changes during different age periods. They also take into account the influence of height and weight of people on meanings of biomarkers that reflect the condition of respiratory and cardio-vascular systems.

Ключові слова: біологічний вік, пиловий фактор, модель, біологічні маркери.

Ключевые слова: биологический возраст, пылевой фактор, модель, биологические маркеры.

Key words: biological age, dust factor, model, biomarkers.

ВСТУП У даний час у період стрімкого соціально-економічного розвитку суспільства усе гостріше виникає потреба в прогнозуванні найскладніших і різноманітних процесів і явищ. Інтенсивний розвиток інформаційних технологій розкрив нові можливості в створенні і застосуванні наукових методів прогнозування.

У медицині застосування цих методів в силу ряду причин займає особливо важливе місце. Зокрема формування нових прогресивних поглядів на біоетику привело до обмеження експериментів на біологічних об'єктах і заборони проведення не гуманних методів досліджень. Разом з тим різко зросла потреба в проведенні усе більш складних і дорогих досліджень. У ситуації, що склалась, часто найбільш прийнятливими і ефективним підходом до вирішення поставлених завдань є математичне моделювання процесів, що дозволяє прогнозувати очікувані результати. Одним з таких завдань є прогнозування ступеня ризику розвитку тих чи інших захворювань у осіб, які попадають під несприятливий вплив виробничого чи зовнішнього середовища. Для побудови таких моделей є важливим оцінка інтенсивності впливу середовища на людину і кількісна оцінка здоров'я. При цьому сьогодні не існує єдиних методів оцінки ступеня професійного ризику для здоров'я щодо конкретних професій [8].

Одним із способів оцінки інтегральної величини кількості здоров'я є величина біологічного віку (БВ) людини, яка відображає інтенсивність впливу сукупних факторів на організм людини. В даний час існує багато математичних моделей визначення БВ. Однак практично для усіх їх характерні одні і ті ж недоліки.

Виходячи з очевидного твердження, що старіє все, і все у всьому, і з різною швидкістю, не важко зрозуміти, що інтегральна оцінка БВ, щонайменше, дуже складне завдання. Геронтологи відзначають, що існують різні генетично обумовлені типи старіння [10]. Очевидно, що несприятливий вплив зовнішнього середовища на життєво важливі органи і системи, що мають генетично обумовлені більш високі темпи старіння, складає серйозну загрозу для здоров'я, спричиняє до високого ризику виникнення захворювань і є вкрай не бажаним. Прикладом такої ситуації є вплив пилового фактора на осіб з кардіореспіраторним типом старіння, які працюють на пилонебезпечних ділянках. У цьому випадку стан дихальної і серцево-судинної систем знаходиться у тісній залежності від інтенсивності впливу пилового фактора і має сильну кореляцію з віком. [7]. Безумовно, що в даній ситуації при оцінці БВ має бути прийнятий до уваги, насамперед, стан дихальної і серцево-судинної систем. У цьому випадку БВ є важливим інтегральним показником, що відображає вплив зовнішнього середовища і генетично зумовлених факторів на стан органів і систем. Тому останнім часом метод визначення БВ застосовується для комплексної оцінки стану здоров'я різних професійних груп, для потреб диспансеризації [1, 2, 6].

Важливим недоліком більшості моделей є та обставина, що ряд біомаркерів мають нелінійну залежність від віку і в зв'язку з цим виникає невідповідність належного біологічного віку календарному [7]. Існуючі методи рішення цієї проблеми далекі від досконалості.

Ще більш складна проблема полягає у виборі нормативних значень для біомаркерів. Визначення нормативу на підставі статистичних досліджень великих популяцій приводить до збільшення границь норми, що знижує точність визначення БВ. Визначення меж норм на невеликих вибірках збільшує імовірність того, що значення їх середніх будуть сильно відхилятися від значень середніх генеральних сукупностей [4].

Істотним недоліком при використанні великої кількості біомаркерів для визначення БВ є висока кореляція між деякими з них, що сильно позначається на точності оцінки БВ [3].

Також важливим моментом є проблема вибору необхідних маркерів для оцінки БВ. На даний момент існує більше 150 біохімічних, ендокринологічних, морфологічних, психологічних, антропометричних, клініко-фізіологічних та інших параметрів [5, 9, 11, 12, 13, 14, 15].

Щоб уникнути помилок, які виникають при побудові рівнянь лінійної регресії при використанні нелінійних перемінних, застосовані в створених раніше моделях БВ біомаркери були перетворені в лінійні шляхом перетворення значень біомаркерів у їхні логарифми [3]. Біомаркери, які мають високий рівень кореляції, не були використані при побудові моделі БВ. Однак, як виявилось, у рівнянні множинної лінійної регресії присутні перемінні (біомаркери), які не можливо перетворити в лінійні члени рівняння. До таких належить життєва ємність легень (ЖЄЛ). Як видно з рис. 1, 2, у віковому діапазоні 20-35 років як у чоловіків, так і в жінок відбувається збільшення ЖЄЛ, а в діапазоні 35-70 років – зниження. Одним із прийнятих, на наш погляд, рішень є побудова окремих математичних моделей БВ для людей віком 20-35 років і 35-70 років.

Для чоловіків:
 $BV_{20-35} = -128,463 + (6,265E-4 \cdot ЖЄЛ) + (2,360 \cdot АТС) + (-1,47E-3 \cdot СП)$

$BV_{35-65} = 56,401 + (-2,240E-3 \cdot ЖЄЛ) + (0,439 \cdot АТС) + (-0,898 \cdot АТД) + (8,904 \cdot ШППМ) + (-4,300 \cdot \ln(OA)) + (-3,700E-3 \cdot СП)$

Для жінок:

$BV_{20-35} = -81,985 + (4,057E-3 \cdot ЖЄЛ) + (59,755 \cdot \ln(ШППЕ)) + (-8,700E-4 \cdot СП)$

$BV_{35-65} = -56,997 + (-3,090E-3 \cdot ЖЄЛ) + (0,527 \cdot АТС) + (0,311 \cdot АТД) + (-3,730E-2 \cdot СБ) + (2,021 \cdot \ln(OA)) + (6,015E-4 \cdot СП)$,

де: АТС – артеріальний тиск систолічний;
 АТД – артеріальний тиск діастолічний;
 ЖЄЛ – життєва ємність легень;
 ОА – об'єм акомодациї;
 СБ – статичне балансування;
 ШППМ – швидкість поширення пульсової хвилі по судинах еластичного типу;
 ШППЕ – швидкість поширення пульсової хвилі по судинах м'язового типу.

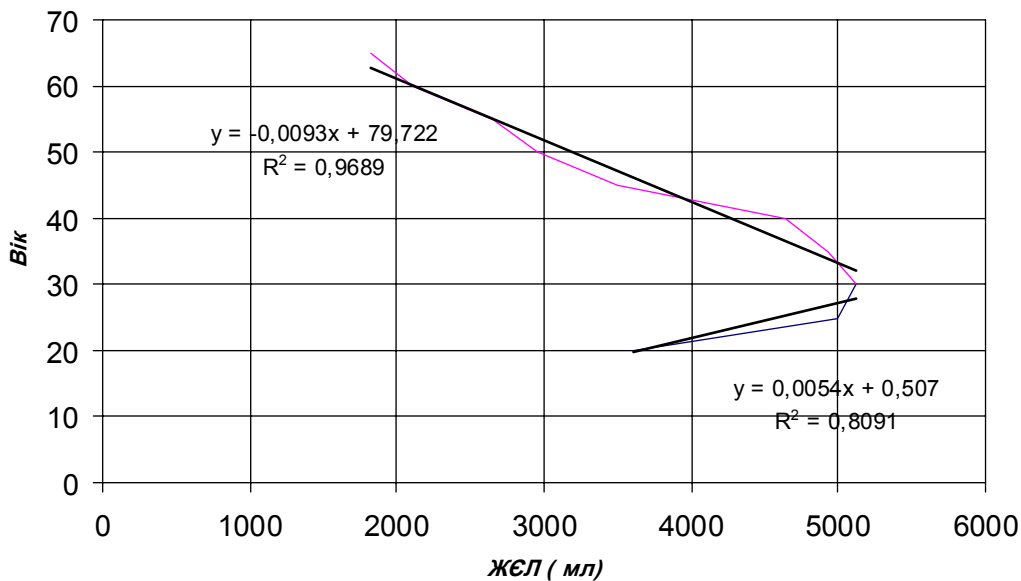


Рис. 1. Вікові зміни ЖЄЛ у чоловіків.

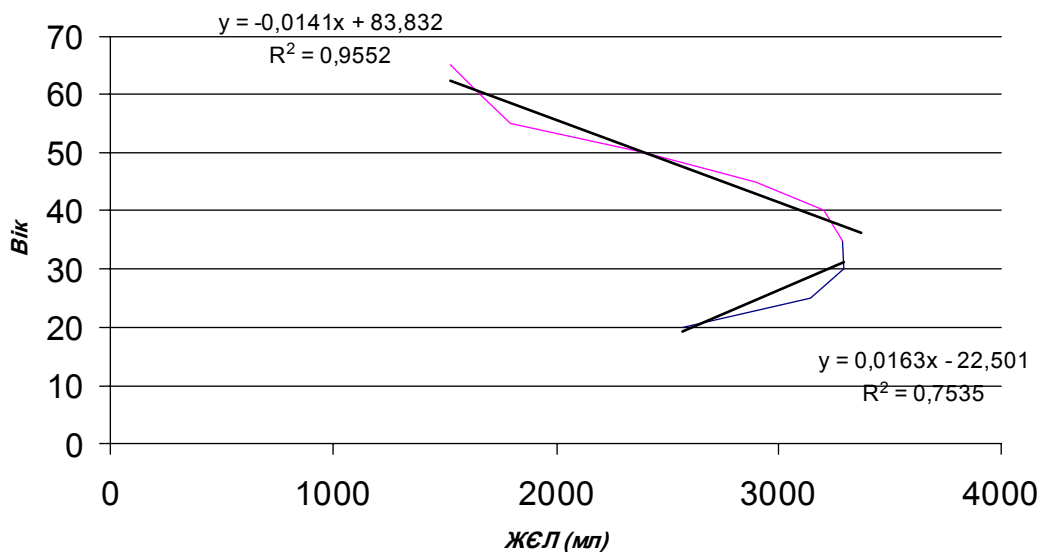


Рис. 2. Вікові зміни ЖЄЛ у жінок.

Звертає на себе увагу той факт, що в силу високої кореляції між окремими біомаркерами в молодому віці частина їх була виключена з моделі БВ. Деякі біомаркери шляхом логарифмування були перетворені в лінійні члени рівняння.

Проте, зазначені моделі не позбавлені деяких недоліків. Головною не вирішеною проблемою є встановлення прийнятних меж для вікових норм біомаркерів. Крім цього, ці моделі не адаптовані для оцінки БВ осіб, які працюють на пилонебезпечних ділянках. Так, об'єм акомодатції, хоча і є маркером, що відбиває загальні процеси старіння, проте, мало придатний для оцінки вікових змін осіб, які працюють на пилонебезпечних ділянках. Крім цього, його значення, сильно відрізняються в осіб розумової і фізичної праці, вносять істотні зміни в БВ і в той же час в дійсності мало визначають життєздатність людини.

Швидкість поширення пульсової хвилі по судинах еластичного і м'язового типу – дуже ефективний тест для оцінки вікових змін серцево-судинної системи, однак для його виконання потрібне відповідне устаткування, і тому він мало придатний для проведення масових медичних оглядів.

Запропонований нами в якості біомаркера замість ШППЕ і ШППМ ортостатичний тест не тільки їх успішно замінює, але й має ряд додаткових переваг. Найбільш точно з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань корелює артеріальний тиск не у спокої, як вважалося раніше, а виміряний під час виконання спеціальних вправ [13]. Будучи не складним і загальнодоступним у виконанні, ортостатичний тест дозволяє знайти функціональні зміни в серцево-судинній системі, коли в ній відсутні будь-які видимі структурні порушення і виявити зміни адаптаційних резервів, які не можуть бути виявлені в стані спокою.

Метою наших досліджень було усунути або мінімізувати наявні в існуючих моделях БВ недоліки, адаптувати ці моделі до визначення БВ осіб, які зазнають негативного впливу пилу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводились на групі практично здорових людей кількістю 236 осіб віком 20-59 років, з них 137 чоловіків, 91 жінка.

Використовувались методи статистичної обробки даних, реалізовані в програмних пакетах SPSS 10.0 та Statistica 6.0 і Neural Networks

Результати досліджень та їх обговорення. Нами були побудовані математичні моделі множинної лінійної регресії BV_{35} і BV_{70} для визначення БВ чоловіків і жінок вікових діапазонів 20-35 і 35-70 років. Для цих моделей були використані біомаркери, які найбільш точно відображають вікові зміни, насамперед, серцево-судинної і дихальної систем на тлі несприятливого впливу пилового фактора.

Також була створена загальна модель біологічного віку загального (БВз), що дозволяє визначити БВ у віковому діапазоні 18-70 років. За точністю визначення БВ вона поступається моделям за віковими діапазонами 20-35 і 35-70 років тому, що присутня в рівнянні лінійної регресії, перемінна ЖЕЛ залежить від віку не лінійно. Однак за визначених обставин вона має своє застосування. Так, при визначенні БВ за допомогою моделей BV_{35} і BV_{70} у крайових для моделей значеннях вікових діапазонів (35-40 років) вони стають чутливими до виходу значень біомаркерів досліджуваних осіб за межі вікових діапазонів. У цьому випадку важливо попередньо визначити, яка з моделей більш прийнятна для визначення БВ досліджуваного. Для цього необхідно попередньо розрахувати значення БВ за загальною моделлю БВз і на основі отриманого результату визначити, яку модель надалі варто використовувати. У випадку, коли вік досліджуваних менше 35 і більше 40 років, застосування загальної формули не обов'язково. Модель БВз також знаходить застосування тоді, коли значення біомаркерів досліджуваних мають значно великі відхилення (більш 10 %) від значень їх середніх. У цих випадках значення BV_{35} і/чи BV_{70} можуть бути не коректні.

Для чоловіків, які працюють на пилонебезпечних ділянках у випадку граничних значень віку запропоновано визначати орієнтоване значення БВ за формулою:

$$BV_z = 97,272 + (0,153 \cdot ATC) + (-0,112 \cdot ATD) + (-2,230 \cdot ЖЕЛ) + (-3,075 \cdot OPT) + (-0,315 \cdot CB);$$

Для вікових діапазонів 20-35 і 35-70 років були створені такі формули:

$$BV_{35} = 149,971 + (-0,987 \cdot ATC) + (-0,479 \cdot ATD) + (10,495 \cdot ЖЕЛ) + (5,3557 \cdot OPT) + (-2,246 \cdot CB);$$

$$BV_{70} = 88,559 + (0,440 \cdot ATC) + (-0,651 \cdot ATD) + (-0,450 \cdot ЖЕЛ) + (0,104 \cdot OPT) + (-1,633 \cdot CB).$$

Для жінок, на яких діє пилловий фактор, були створені наступні моделі лінійної регресії:

$$BV_z = 160,978 + (-2E-06 \cdot ATC) + (1,1E-05 \cdot ATD) + (6,09E-05 \cdot ЖЕЛ) + (-14,0589 \cdot OPT) + (-1,3E-07 \cdot CB);$$

$$BV_{35} = 160,98 + (-5,1E-05 \cdot ATC) + (1,5E-05 \cdot ATD) + (0,0007 \cdot ЖЕЛ) + (-14,059 \cdot OPT) + (-4,1E-05 \cdot CB);$$

$$BV_{70} = 188,8303 + (-0,002 \cdot ATC) + (-0,281 \cdot ATD) + (2,0383 \cdot ЖЕЛ) + (-15,030 \cdot OPT) + (-0,0694 \cdot CB);$$

де: АТС – артеріальний тиск систолічний;

АТД – артеріальний тиск діастолічний;

ЖЕЛ – життєва ємність легень;

ОРТ – ортостатичний тест;

СБ – статичне балансування.

Однак у запропонованих формулах не врахований вплив індивідуальних, не зв'язаних з віком особливостей організму на нормативні значення біомаркерів. Тому нами був запропонований метод корекції математичних моделей визначення БВ шляхом врахування впливу антропометричних даних досліджуваних осіб на величину ЖЕЛ і показники ортостатичного тесту. Для цього було запропоновано замінити у формулі належного біологічного віку (НБВ) вираз $(A1 \cdot ЖЕЛН)$ на рівне йому за значенням $(X \cdot ЖЕЛНР)$, де:

ЖЕЛН – належна ЖЕЛ;

ЖЕЛНР – належна ЖЕЛ для осіб, ріст яких відповідає росту досліджуваної людини;

X – коефіцієнт перемінної ЖЕЛНР;

A1 – коефіцієнт перемінної ЖЕЛН.

Значення коефіцієнта X визначається за формулою:

$$X = (A1 \cdot ЖЕЛН) / ЖЕЛНР.$$

При визначенні БВ досліджуваного даний коефіцієнт підставляють у вираз $(A1 \cdot ЖЕЛ)$ замість коефіцієнта A1. Оскільки коефіцієнт X залежить від величини ЖЕЛНР, яка є різною для осіб різного росту, тому його значення теж буде різним для осіб різного росту.

Аналогічно обчислюється значення коефіцієнта Y для виразу $(A2 \cdot OPT)$. $Y = (A2 \cdot OPTН) / OPTНР$,

де: OPTН – належне значення ортостатичного тесту;

OPTНР – належне значення ортостатичного тесту з урахуванням ваги і росту досліджуваних.

Після цього значення коефіцієнта A2 замінюють на значення коефіцієнта Y.

Значення ЖЕЛН для чоловіків і жінок різних вікових діапазонів розраховували за формулами:

$$\text{чоловіки } 20-35 \text{ років } ЖЕЛН = Y \cdot 0,0403 + 3,7495;$$

$$35-70 \text{ років } ЖЕЛН = Y \cdot -0,0573 + 7,1972;$$

$$\text{жінки } 20-35 \text{ років } ЖЕЛН = Y \cdot 0,0109 + 3,0301;$$

$$35-70 \text{ років } ЖЕЛН = Y \cdot -0,0348 + 4,6653.$$

де Y – вік досліджуваного.

Значення OPTН для чоловіків і жінок різних вікових діапазонів розраховували за формулами:

$$\text{чоловіки } 20-35 \text{ років } OPTН = Y \cdot -0,1955 + 22,857;$$

$$35-70 \text{ років } OPTН = Y \cdot -0,1921 + 22,571;$$

$$\text{жінки } 20-35 \text{ років } OPTН = Y \cdot -0,0711 + 11,45;$$

$$35-70 \text{ років } OPTН = Y \cdot -0,0711 + 11,45.$$

Запропоновані рівняння були отримані шляхом попередньої оптимізації нейронною сіткою середніх значень вікових біомаркерів і наступною побудовою рівняння регресії.

З метою визначення ЖЕЛНР для осіб різного віку з урахуванням їх росту був використаний рекомендований ВНДП

і модифікований нами метод визначення вікових нормативів ЖЄЛ залежно від статі й антропометричних даних досліджуваної особи. ЖЄЛНР досліджуваних визначали за наступними формулами:

для чоловіків віком 20-35 років: $ЖЄЛ = (-6,408) + (0,052 * Y) + (5,8 * P)$;
віком 35-70 років: $ЖЄЛ = (-2,563) + (-0,059 * Y) + (5,8 * P)$;

для жінок віком 20-35 років: $ЖЄЛ = (-3,310) + (0,014 * Y) + (3,8 * P)$;

віком 35-70 років: $ЖЄЛ = (-1,543) + (-0,035 * Y) + (3,8 * P)$;

де: Y – вік досліджуваних;

P – ріст досліджуваних.

Характер залежності ЖЄЛ від віку, росту і статі представлено на рис. 3, 4, 5, 6.

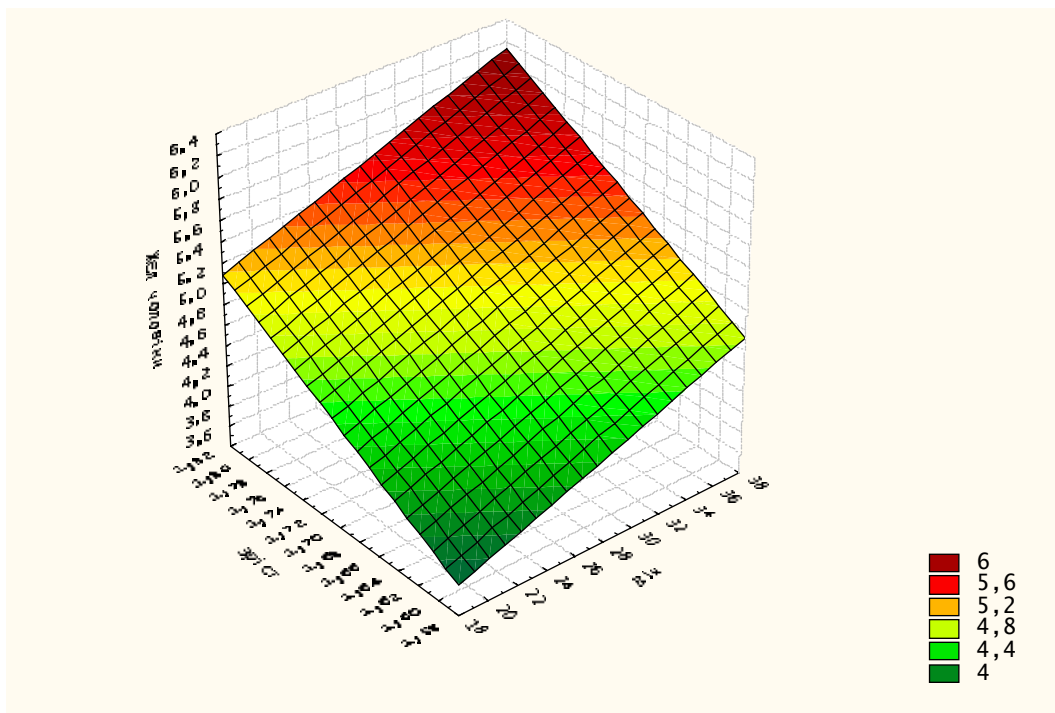


Рис. 3. Належна ЖЄЛ у чоловіків вікового діапазону 20-35 років залежно від віку і зросту.

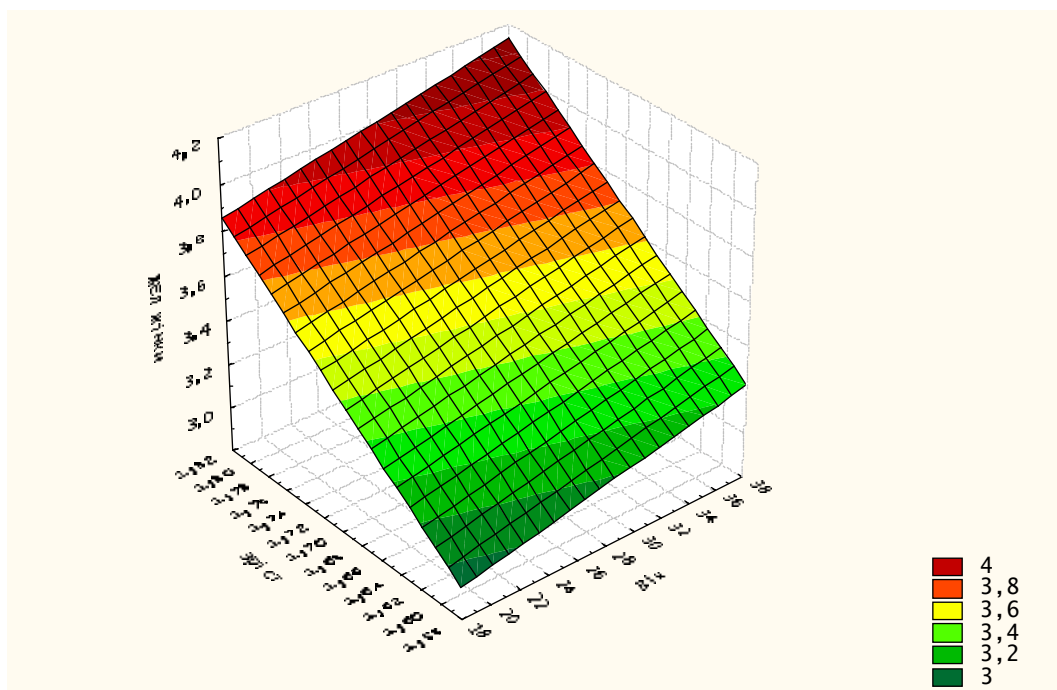


Рис. 4. Належна ЖЄЛ у жінок вікового діапазону 20-35 років залежно від віку і зросту.

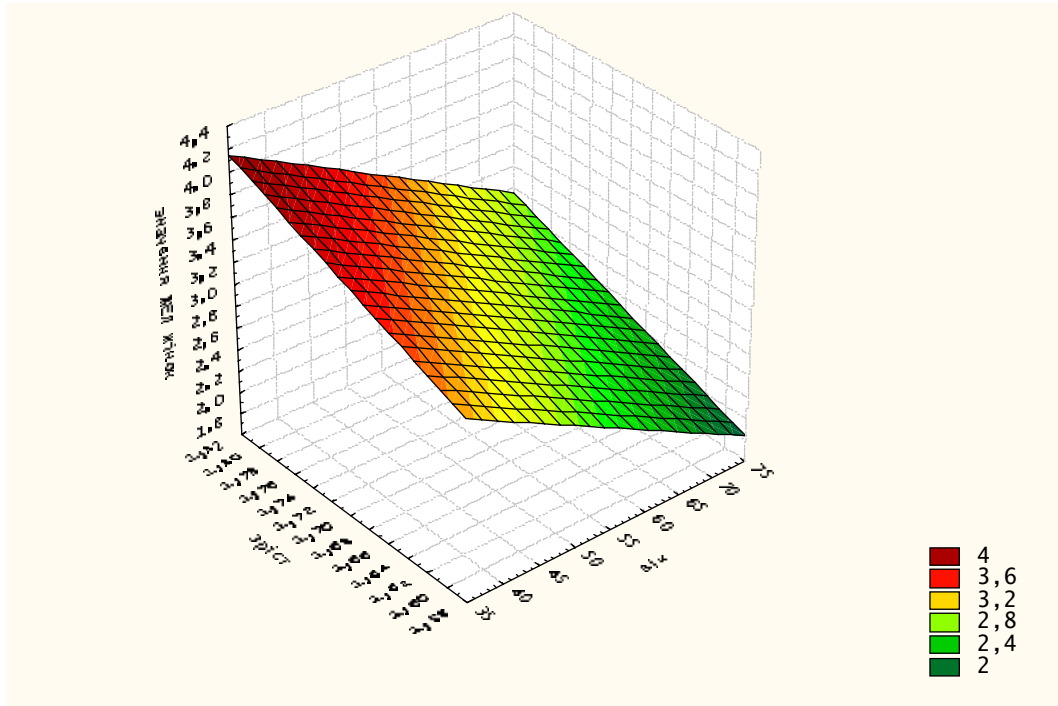


Рис. 5. Належна ЖЕЛ у жінок вікового діапазону 40-70 років залежно від віку і зросту.

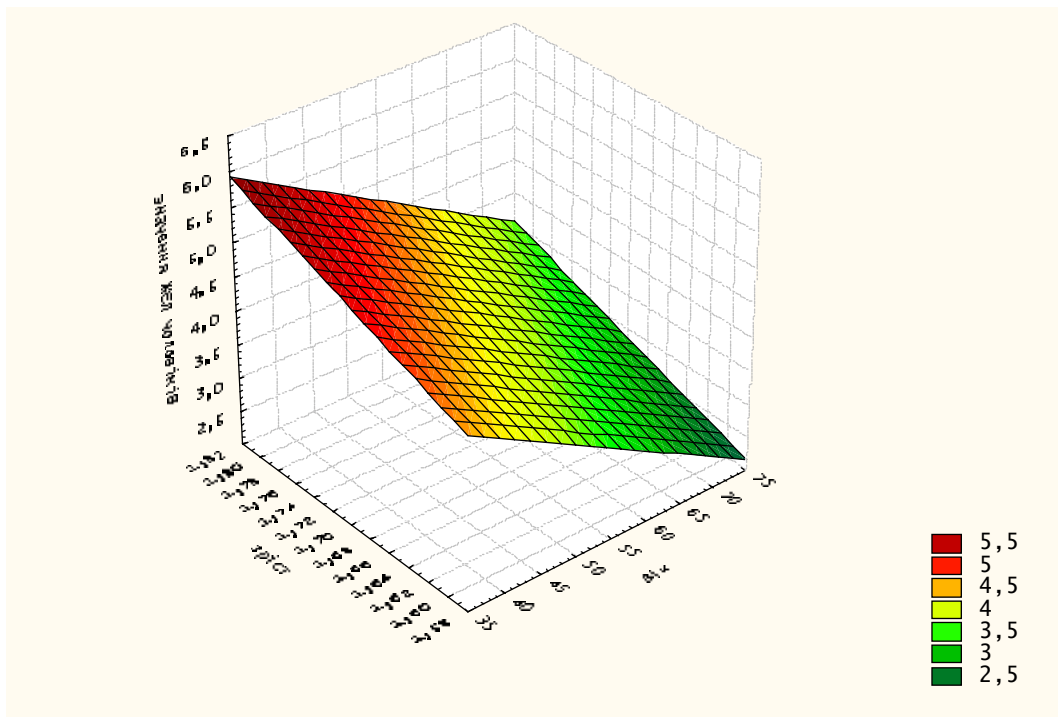


Рис. 6. Належна ЖЕЛ у чоловіків вікового діапазону 40-70 років залежно від віку і зросту.

Нами також були проведені дослідження в осіб різної статі і віку за значенням ОРТНР. Для цього в групі кількістю 236 осіб, яка складалась з 137 практично здорових чоловіків і 99 жінок, були проведені дослідження різниці частоти пульсу в положенні лежачи і стоячи. На підставі отриманих і оптимізованих нейронною сіткою даних були створені для чоловіків і жінок математичні моделі для визначення належного значення різниці пульсу залежно від величини віку, з урахуванням ваги і росту досліджуваних:

$$РЧПЧ = (9,105033) + (-0,19925 \cdot ВЗ) + (-0,04046 \cdot ВР) + (0,09992 \cdot РТ);$$

$$РЧПЖ = (5,66563) + (-0,07113 \cdot ВЗ) + (-0,1445 \cdot ВР) + (0,091982 \cdot РТ);$$

де: РЧПЧ і РЧПЖ – різниця частоти пульсу в чоловіків і в жінок,

ВЗ – вік,
ВР – вага,
РТ – ріст.

Характер залежності ортостатичного тесту від віку, росту, ваги і статі представлено на рис. 7, 8.

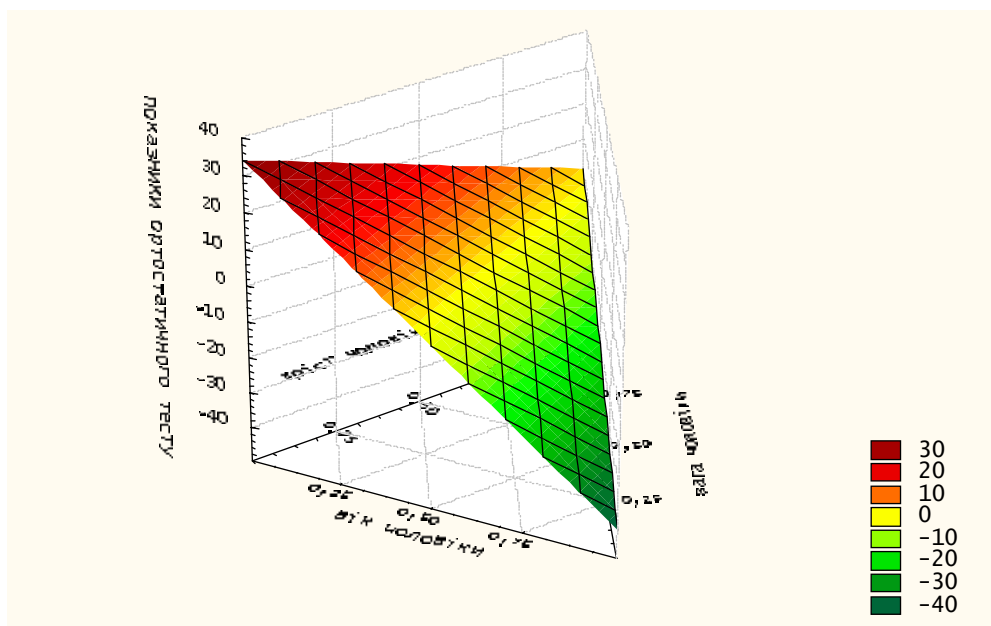


Рис. 7. Значення показника ортостатичного тесту у чоловіків залежно від віку, ваги та зросту.

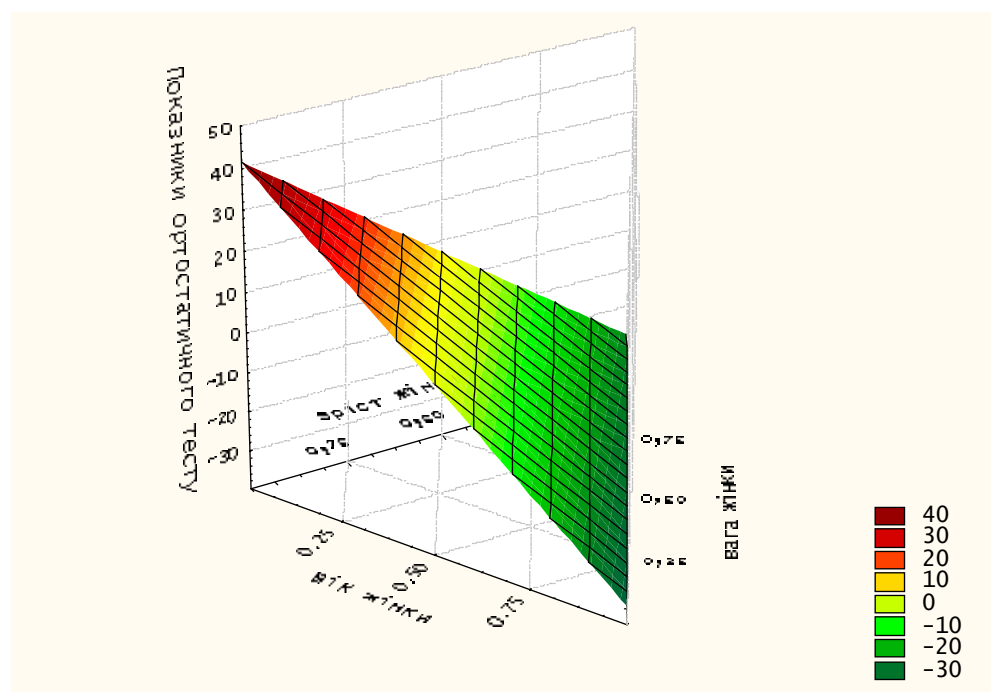


Рис. 8. Значення показника ортостатичного тесту у жінок залежно від віку, ваги та зросту.

Метод корекції застосовується у всіх запропонованих моделях. При цьому в моделях BV_{35} і BV_{70} варто використовувати відповідні їх віковим діапазонам належні значення біомаркерів. Для моделі BV_z варто використовувати ті належні значення біомаркерів, які відповідають віковому діапазону до якого відноситься досліджувана особа.

У зв'язку з громіздкістю обчислень BV нами була створена програма, реалізована програмною мовою Visual C++. Програма дозволяє застосувати запропонований метод при

проведенні періодичних медичних оглядів осіб, які працюють на пилонебезпечних ділянках.

ВИСНОВКИ Запропоновані біомаркери дозволяють більш точно визначити зміни з боку кардіореспіраторної системи, що є важливою обставиною при визначенні біологічного віку осіб, які працюють на пилонебезпечних ділянках.

Усунення нелінійної залежності життєвої ємності легень від віку шляхом створення двох з різними віковими діапазонами моделей біологічного віку дозволяє одержати більш точні

значення біологічного віку досліджуваних.

Застосування при побудові моделі належного біологічного віку належних за віком і антропометричними показниками значень біомаркерів дозволяє визначати біологічний вік досліджуваного з врахуванням його антропометричних особливостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Трудоспособность операторов различного возраста и возможности ее повышения / Ахаладзе Н.Г., Бачинская Н.Ю., Ена и др. // Геронтология и гериатрия: Ежегодник. Трудовая реабилитация пожилых. – Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1988. – С. 56-62.
2. Ахаладзе Н.Г., Поляков А.А., Душечкина Н.Б. Биологический возраст и физическая работоспособность в донозологической диагностике рабочих и служащих судостроительного предприятия // Физиология человека. – 1991. – Т. 15, № 3. – С. 150-157.
3. Бююль А., Цефель П. SPSS. Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. – М.: Торговый издательский дом DiaSoft, 2002.
4. Войтенко В.П. Здоровье здоровых. – Киев: Здоровье, 1991. – С.247.
5. Дубина Л.Т., Орлов М.М. Закономерности возрастных изменений физиологических показателей и типы старения // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии. – 1987. – № 6. – С. 6-63.
6. Илющенко В.Г. Использование показателей биологического возраста

при оценке заболеваемости рабочих фанерно-мебельного комбината // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. – Киев, 1984. – С. 78-81.

7. Крутько В.И., Донцов В.И., Подколинз А.А., Мергеладзе А.Г. Эффективность линейной и нелинейной аппроксимации в формулах определения биологического возраста человека // Клиническая геронтология. – 2001. – Т. 7, № 10. – С. 15-19.
8. Кундиев Ю.И., Чернюк В.И., Витте П.Н. // Международный медицинский журнал. – 1997. – Т. 4, № 4. – С. 6-8.
9. Павловский О.М. Биологический возраст человека // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Антропология. – 1985. – № 1. – С. 5-53.
10. Подколинз А.А., Крутько В.Н., Донцов В.И. Количественная оценка показателей смертности, старения, продолжительности жизни и биологического возраста // Институт системного анализа РАН. Москва. Национальный геронтологический центр, Москва medi.ru. Профилактика старения. – 1999. – Вып. 2.
11. Чеботарев Д.Ф., Минц А.Я. Биологический (функциональный) возраст человека. Руководство по геронтологии. – М.: Медицина, 1978. – С. 363-372.
12. (Bourliere F.) Бурльер Ф. Определение биологического возраста человека. – Женева: Тетради общественного здравоохранения ВООЗ, 1971. – 71 с.
13. Dean W. Biological Aging Measurement. Clinical Application // Center for Bio-Gerontologi. Los-Angeles, California. 1988. – P. 426.
14. <http://www.solvay-pharma.ru/doctors/news>. Медицинские новости Солвей Фарма, 18.09.2001. Источник: UniSci.
15. (Shok N.) Шок Н. Показатели функционального возраста // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. – Киев, 1978. – С. 58-63.

Масик О.М., Борткевич О.П.

СУЧАСНА ОЦІНКА МІСЦЯ БІФОСФОНАТІВ У ЛІКУВАННІ ОСТЕОПОРОЗУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського
Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, м. Київ

СУЧАСНА ОЦІНКА МІСЦЯ БІФОСФОНАТІВ У ЛІКУВАННІ ОСТЕОПОРОЗУ – Приведені нові дані про роль біфосфонатів у лікуванні остеопорозу та зменшенні ризику остеопоротичних переломів центрального та периферичного скелета. Наведена порівняльна оцінка ефективності різних препаратів, наголошено на проблемних питаннях та перспективах їх застосування.

ОЦЕНКА МЕСТА БИФОСФОНАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА – Приведены новые данные о роли бифосфонатов в лечении остеопороза и уменьшении риска остеопоротических переломов центрального и периферического скелета. Представлена сравнительная оценка эффективности разных препаратов, подчеркнуты проблемные вопросы и перспективы их применения.

MODERN ESTIMATION OF BIPHOSPHONATES IN TREATMENT OF OSTEOPOROSIS – The new items of information on a role of biphosphonates in treatment of osteoporosis and reduction of the risk of osteoporotic fractures of axial and appendicular skeleton are given. The comparative estimation of efficiency of different preparations is submitted, the problem questions and prospects of their application are underlined.

Ключові слова: біфосфонати, остеопороз.

Ключевые слова: бифосфонаты, остеопороз.

Key words: biphosphonates, osteoporosis.

Одним з нових визначень остеопорозу (ОП) є “порушення скелета, що характеризується скомпрометованою міцністю кістки і сприяє підвищеному ризику перелому. Міцність кістки насамперед відображає інтеграцію її щільності та якості” [25]. Тому головною метою лікування ОП є попередження подальшого погіршення якості кістки шляхом покращання її структури та збільшення маси для зменшення ризику переломів [24]. Таким чином, покращання якості кістки на сьогодні є найважливішим завданням медикаментозних стратегій в лікуванні ОП. Разом з тим, мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) і далі розглядається в якості головного фактора ризику перелому, тому, за визначенням, її підвищення залишається головним завданням цієї категорії хворих. Групою препаратів, яка забезпечує виконання цього завдання, є антирезорбенти, до яких відносять біфосфонати (Бф), кальцитонін, естрогени, селективні модулятори естрогенових рецепторів та препарати кальцію. Бф залишаються найбільш дослідженою та популярною групою препаратів у лікуванні ОП.

Усі Бф зменшують ламкість кісток, проте не відновлюють її якість. МЩКТ збільшується за рахунок заповнення зон ремоделювання та збільшення вторинної мінералізації кістки. Проте можливо, що тривале пригнічення ремоделювання та суттєва вторинна мінералізація може сприяти виникненню мікропереломів внаслідок зменшення еластичних характеристик кістки, оскільки доведений корелятивний зв'язок між ступенем пригнічення ремоделювання та поширеністю мікротріщин [30].

Алендронат натрію (АН) та ризедронат (Рз) офіційно схвалені в якості засобів для лікування постменопаузального та глюкокортикостероїд-індукованого ОП [28]. АН – найбільш вживаний серед них, проте за останні роки суттєво переглянута методика його застосування, при якій щоденний прийом препарату змінений на щотижневий у збільшеній дозі і лише тепер доцільність такого застосування стала загальновизначальною. Головним міркуванням перегляду схеми традиційного лікування було зменшення частоти ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту. Так, менша кратність застосування АН (70 мг/тиждень) суттєво зменшувала частоту гастроінтестинальних ускладнень та повною мірою була еквівалентною щоденному застосуванню 10 мг препарату у підвищенні МЩКТ поперекового відділу хребта, стегна, усього скелета та швидкості ремоделювання кісткової тканини, оціненої за маркерами резорбції [41]. З цих же мотивів великі сподівання покладалися на інший Бф-Рз, який у хімічній структурі містить азот у гетероциклічному кільці, проте підтвердження ці очікування не отримали. При дослідженні дозозалежних ефектів Рз (5 мг/день, 25 та 50 мг/тиждень) на слизову стравоходу та шлунку [29] виявили, що прийом 5 мг/день та 35 мг/тиждень характеризується однаковими впливами на слизову, а 50 мг/тиждень не приносили жодної додаткової користі. Більше того, порівняння негативних ефектів АН, Рз та плацебо на слизову шлунково-кишкового тракту виявили однакову та несуттєву частоту ускладнень їх застосування [7, 27].

Про ефективність АН щодо зменшення швидкості ремоделювання кістки та збільшення МЩКТ у жінок з постменопаузальним ОП вперше було повідомлено близько 10 років тому [5, 11]. В першому дослідженні застосування АН в дозі 10 мг на добу збільшувало МЩКТ поперекового відділу хребта на 7,21 %, стегна на 5,27 % та на 2,53 % усього скелета. В наступному дослідженні отримані подібні результати: 7,2 % для хребта, 5,5 % шийки стегна та 2,4 % для трохантера. Застосування АН призводило до зменшення, порівняно з контролем, числа нових хребтових переломів (3,2 проти 6,2 % відповідно; $p = 0,03$) та частоти хребцевих деформацій (33 проти 41 % відповідно; $p = 0,028$). Спостерігали продовження зростання МЩКТ поперекового відділу хребта на 0,8 % на рік протягом до 7 років після 18-місячного лікування АН (10 мг/добу). Така ж післядія АН виявлена в іншому дослідженні, в якому, крім того, спостерігали зменшення маркерів ремоделювання кісткової тканини протягом того ж періоду [43].

Ефективність АН щодо зменшення частоти переломів пропорційна ступеню зростання МЩКТ. Показано, що жінки, в яких МЩКТ стегна збільшувалася на 3 і більше відсотків протягом першого року, лікування мало найнижчу частоту нових хребтових переломів [21]. Першими доказовими дослідженнями ефективності АН було трирічне рандомізоване контрольоване спостереження динаміки ризику переломів серед 2027 жінок з [2] та 4432 жінок без попередніх переломів хребта [8]. За результатами першого дослідження лише 8 % жінок мали 1 або більше нових морфометричних хребтових переломів порівняно з 15 % в групі плацебо. Спостерігали суттєве зменшення ризику будь-якого клінічного перелому стегна та зап'ястка. У пацієнтів без попередніх переломів хребта (друге дослідження) внаслідок застосування АН протягом, в середньому, 4,2 років, спостерігали збільшення МЩКТ на усіх ділянках скелета, проте не відмічали суттєвого зменшення частоти клінічних переломів з одночасним суттєвим (на 44 %) зменшенням ризику рентгенографічних переломів хребта та клінічних переломів у шийці стегна (на 36 %). В інших дослідженнях також стверджують про суттєве зменшення ризику повторних переломів у жінок після 12-24 місяців лікування АН [2, 3, 8, 20, 38]. Результати досліджень щодо профілактики нехребтових переломів складні для інтерпретації, проте є свідчення про ефективність АН та Рз у зменшенні ризику переломів стегна [2, 8, 32]. Нещодавно отримані дані про суттєве абсолютне та відносне зниження ризику переломів шийки стегна, хребта та передпліччя у жінок в постменопаузі при застосуванні АН, причому суттєве зниження ризику починало спостерігатися в перші 1-2 роки лікування [22]. Зменшення ризику одного або кількох симптомних або безсимптомних переломів хребта із застосуванням АН та Рз спостерігалася в межах 12-24 місяців лікування [10, 12, 23, 44], причому ефективність виявлялася і у пацієнтів без попередніх переломів. Мало публікацій щодо ефективності БФ у зменшенні частоти переломів у пацієнтів з остеопенією (порівняно з ОП). В одній із них стверджується, що АН зменшує ризик клінічних переломів хребта у жінок на 60 % [35].

Застосування Рз жінками з показником Т поперекового відділу хребта менше (-) 2 в дозі 5 мг на день протягом 24 місяців суттєво (порівняно з групою плацебо) збільшувало МЩКТ поперекового відділу хребта на 4 %, в шийці стегна на 1,3 та на 2,7 % в трохантері [17]. Ефективність Рз щодо попередження переломів доведена рядом рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Його застосування в дозі 5 мг на добу 2458 жінками в постменопаузі, що мали не менше одного хребтового перелому, суттєво, порівняно з групою плацебо, зменшувало частоту нових хребтових і нехребтових переломів протягом 3-х років [20]. В іншому дослідженні 1226 жінок в постменопаузі з двома або більше переломами хребта отримували лікування за таким же протоколом. Спостерігали зменшення ризику нових переломів хребта на 49 % після трьох років лікування [38]. В обох дослідженнях

зменшення частоти нових переломів спостерігалось протягом першого року лікування, а другий та третій роки застосування препарату не забезпечували додаткової ефективності.

Виявлена ефективність Рз і щодо периферійних переломів. В когорті 9331 жінок старших 70 років, що отримували Рз, частота переломів стегна була суттєво зменшеною, порівняно з плацебо. Проте вказаний ефект спостерігався лише у жінок віком 70-79 років, що мали в минулому хребтові переломи, і ніякого ефекту не спостерігалось у жінок того ж віку з низькою МЩКТ без перенесених переломів, або у жінок у віці більше 80 років з не менше ніж одним фактором ризику перелому [32].

Зазначають, що тривале використання Рз у жінок з ОП було пов'язане із статистично суттєвим збільшенням виникнення раку легень (3,9 та 1,9 випадків на 1000 пацієнтів при застосуванні 2,5 та 5 мг на день відповідно, порівняно з 1,2 на 1000 пацієнтів групи плацебо) [37]. Проте за іншими даними причинна асоціація між використанням Рз та раком легень невірогідна. Ретроспективне вивчення смертності когорті з 7981 пацієнтів, проведених виробниками Рз не знайшло ніяких відмінностей у смертності за будь-якої причини, в тому числі ракових захворювань (легень та шлунково-кишкового тракту) у пацієнтів, що отримували Рз [42].

Оскільки згадані дослідження проводилися серед жінок з перенесеними в минулому переломами, залишається відкритим питання про ефективність БФ в осіб, в яких переломи раніше не відбувалися. Повідомляється про 70 % зменшення частоти переломів хребта у пацієнтів з ОП внаслідок 1,5-2-річного лікування Рз [16]. Щоправда, ці результати слід сприймати із врахуванням того, що метою дослідження була оцінка впливу препарату на МЩКТ, а не інциденти переломів.

В даний час активно проводяться клінічні дослідження нових БФ – ібандронату, золедронату та клодронату. Досліджували результати перорального прийому ібандронату 2946 жінками з показником Т менше (-)2,0, які мали від 1 до 4 переломів хребців, у два режими дозування: або щоденно, або 20 мг кожні 3 місяці протягом трьох років. Обидва режими суттєво зменшували ризик, порівняно з плацебо, рентгенологічних хребтових переломів на 62 та 50 % відповідно. Це дослідження демонструє суттєву ефективність зменшення ризику перелому при інтермітуючому застосуванні препарату з інтервалом, що перевищує 2 місяці. Суттєве зменшення клінічних переломів хребта із застосуванням ібандронату показані і в інших дослідженнях. Р. Delmas і співавт. [9] в підгрупі жінок із початковим показником Т шийки стегна меншим (-)3, виявили, що щоденна та циклічна пероральна терапія ібандронатом зменшувала ризик клінічного перелому на 66 та 50 % і нехребтових переломів на 69 та 37 %, відповідно [36]. Ці результати підтверджують попередні дослідження і вказують на те, що ефективність ібандронату похідна від взаємодії насичуючої та частотою прийому підтримуючої дози [40] і сприяють розробці нових режимів дозування з метою мінімізації частоти, що покращить як зручність для хворого, так і ефективність. Щотижневий прийом 20 мг ібандронату та щоденне застосування 2,5 мг викликають майже ідентичні, збільшення МЩКТ поперекового відділу хребта після 48 тижнів лікування. Тримісячне, в дозі 2 мг внутрішньовенно, введення ібандронату протягом 1 року було також пов'язане з суттєвим зростанням МЩКТ поперекового відділу, шийки стегна та трохантера [1]. У дослідженні D. Felsenberg і співавт. [14] встановлено, що пероральне застосування ібандронату зменшує наполовину ризик хребтових переломів протягом кожного першого, другого і третього років лікування.

Суттєве зацікавлення становлять дозо- та частотозалежні ефекти БФ. Проводилася оцінка ефектів дози та частоти застосування на терапевтичний ефект золедронату у 351 жінок в постменопаузі. Жінки отримували плацебо або внутрішньовенно заледонову кислоту в дозах 0,25, 0,5 або 1 мг 1 раз на 3 місяці. Крім того, окремі групи отримували або

щорічну дозу 4 мг препарату одноразово, або двічі на рік по 2 мг. Збільшення МЩКТ відмічалися у всіх групах, що отримували золедронат порівняно з плацебо, в поперековому відділі хребта (на 4,3-5,1 %) та шийці стегна (на 3,0-3,5 %). Автори вважають доцільним застосування золедронату 1 раз на рік [39].

У єдиному доступному нам дослідженні клондронату McCloskey і співавт. [31] повідомляється про зменшення частоти остеопоротичних переломів серед 5600 жінок у віці 75 років і більше поза залежності від початкового рівня МЩКТ. Застосування протягом трьох років 800 мг клондронату перорально щоденно зменшувало ризик будь-якого, проте не стегна, клінічного перелому на 20 %. Разом з тим, тільки у близько 20 % пацієнтів було діагностовано ОП і сумарна кількість переломів була невеликою.

Все ж таки механізм швидкого зменшення ризику переломів при застосуванні антирезорбентів залишається невідомим. Наявні дані передбачають, що вказані ефекти обумовлені стабілізацією кісткової маси та структури скелету (проте не відновленням останньої). Новітні неінвазивні технології оцінки мікроархітектури кістки, в першу чергу – мікро-магніторезонансне дослідження, дозволить ближчим часом встановити кісткові ефекти БФ. Одним з непрямих методів є оцінка біохімічних показників кісткового ремоделювання. Відомо, що зміни МЩКТ пояснюють лише 5-15 % зниження ризику переломів хребта при антирезорбтивній терапії. Проведені дослідження [15] свідчать про те, що зменшення маркерів ремоделювання кісткової тканини передбачають зменшення ризику переломів хребта. Так, серед 938 жінок з показником $T < (-)3,0$, в 30 з 48 % зменшення ризику переломів можна було передбачити за зрушеннями біохімічних показників кісткового ремоделювання, причому подальше зменшення цих показників вже не передбачало відповідного зменшення ризику переломів. До сьогодні незрозуміло, чи спроможні антирезорбенти підтримувати низький рівень ризику переломів впродовж принаймні 3-4 років? На це питання важко дати відповідь через нечисленність відповідних за тривалістю спостережень. В одному дослідженні [18] усі пацієнти застосовували 5 мг Рз протягом двох або семи років. МЩКТ зросла на 11,5 % в групі, що отримувала препарат протягом 7 років порівняно з 6,1 % в групі, що застосовувала його протягом 2-х років. Зменшення частоти переломів хребта спостерігалися протягом 4-7 років застосування Рз. Ще у більш тривалому, десятирічному, дослідженні [13] з використанням АН не виявили прогресивного зменшення частоти переломів з продовженням терміну застосування препарату, проте результати даного спостереження важко інтерпретувати через малий об'єм групи контролю. Зазначимо, що на різних стадіях клінічної апробації знаходяться БФ третього покоління нерідронат (внутрішньовенні введення 1 раз на 3 місяці [6], памідронат (застосування аналогічне нерідронату) [26], а також експериментальні дослідження мінодронату [33].

З метою оптимізації ефектів БФ на кісткову тканину проводяться дослідження сумісного застосування АН та Рз з препаратами інших груп. Для визначення впливу АН окремо або разом з гормоном росту на масу кістки, маркери її резорбції та рівні інсуліноподібного фактора росту в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні спостерігали 292 жінок у постменопаузі з показником T шийки стегна $(-)2,0$ і менше. Результати показали, що гормон росту, застосований з або без АН збільшував рівень інсуліноподібного фактора росту, а комбінація препаратів суттєво підвищувала МЩКТ шийки стегна. Застосування тільки гормону росту суттєво збільшувало остеогенез і маркери резорбції кістки. З побічних ефектів гормону росту спостерігали затримку рідини, набряки, збільшення маси тіла та глікемії. Автори стверджують, що застосування гормону росту з АН хоча і зменшує пригнічувальний ефект монотерапії АН на остеогенез, проте не виявляє суттєвого впливу на інші, крім шийки стегна, ділянки скелета.

Це також множинні побічні ефекти гормону росту ставлять під сумнів доцільність його клінічного використання [34]. В двох інших дослідженнях поєднання Рз та гормонозамісної терапії, порівняно з ізольованою гормонозамісною терапією, дійшли висновку, що сумісне застосування протягом 12 міс. мало суттєво більший ефект на МЩКТ шийки стегна та променевої кістки, проте не поперекового відділу хребта, ніж за умов використання тільки гормонозамісної терапії. Автори не виявили жодних побічних ефектів такої комбінації препаратів [19]. В іншому дворічному дослідженні спостерігали більш суттєве зростання МЩКТ як в поперековому відділі хребта, так і проксимальному – стегна [4]. Напевне, відмінність результатів цих спостережень щодо поперекового відділу хребта полягає у різних строках спостереження.

Таким чином, антирезорбенти, збільшуючи вміст мінералів у кістковій тканині, не змінюють макро – та мікроархітектуру кістки. Очевидно, що сумісне призначення БФ, особливо третього покоління, з препаратами інших груп (в першу чергу, анаболічними засобами) може виявитися найбільш оптимальним для забезпечення відновлення якісних характеристик кістки і, таким чином, суттєво зменшить ризик переломів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Adami S., Delmas P., Felsenberg D. et al. Three-monthly 2 mg intravenous ibandronate bolus injections significantly increase bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis // *Osteoporos Int.* – 2002. – Vol. 13 (suppl.). – P. S14.
2. Black D.M., Cummings S.R., Karf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 1535-1541.
3. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – № 11. – P. 4118-4124.
4. Bone H.G., Greenspan S.L., McKleeve C. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 720-726.
5. Chesnut C.H., McClung M.R., Ensrud K.E. et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 99. – P. 144-152.
6. Colapietro F., Gatti D., Braga V. et al. Effects of cyclic administration of intravenous neridronate on bone density in adult patients with osteogenesis imperfecta // *Osteoporos. Int.* – 2002. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. S16.
7. Cryer B. Bisphosphonates and upper GI problems – what is the evidence? // *Bone.* – 2001. – Vol. 28 (suppl.). – P. S227.
8. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280. – P. 2077-2082.
9. Delmas P., Recker R., Stakkestad J.A. et al. Oral ibandronate significantly reduces fracture risk in postmenopausal osteoporosis when administered daily or with a unique drug-free interval: results from a pivotal phase III study // *Osteoporos. Int.* – 2002. – Vol. 13. – P. S15.
10. Delmas P.D., Eastell R., Garner P., Seibel M.J., Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation // *Osteoporos. Int.* – 2000. – Vol. 11 (suppl. 6). – P. S2-S17.
11. Devogelaer J.P., Broll H., Correa-Rotter R. et al. Oral alendronate indices progressive increases in bone mass of the spine, hip and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis // *Bone.* – 1996. – Vol. 18. – P. 141-150.
12. Eastell R. Diagnostic evaluation of osteoporosis // *Bone.* – 2001. – Vol. 28 (suppl.). – P. S67.
13. Emkey R., Reid I., Mulloy A. et al. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* – 2002. – Vol. 17 (suppl. 1). – P. S139.
14. Felsenberg D., Miller P.D., Schimmer R.C., Papapoulos S.E. Oral daily ibandronate rapidly reduces the risk of new mild, moderate and severe vertebral fractures after 1, 2 and 3 years // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18 (suppl. 2). – P. S91.
15. Finigan J., Greenfield D.M., Blumsohn A., Hannon R.A., Eastell R. Biochemical markers of bone turnover predict both non-vertebral and vertebral fractures // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18 (suppl. 2). – P. S83.
16. Fogelman I., Ribot C., Glowinski J., Crozier R. Risedronate is effective in preventing first vertebral fracture in women // *Bone.* – 2001. – Vol. 28 (suppl.). – P. S228.
17. Fogelman I., Ribot C., Smith R. et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1895-1900.

18. Goemaere S., Sorensen O.H., Johnson T.D., Chines A., Roux C. Sustained anti-fracture efficacy of risedronate treatment over 7 years in postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18 (suppl. 2). – P. S90.
19. Harris S.T., Eriksen E.F., Davidson M. et al. Effect of Combined Risedronate and Hormone Replacement Therapies on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86 (5). – P. 1890-1897.
20. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, controlled trial // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1344-1352.
21. Hochberg M.C., Ross P.D., Black D. et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 1246-1254.
22. Hochberg M.C., Thompson D.E., Black D. The effect of alendronate on age-specific incidence of key osteoporotic fractures // *Bone.* – 2001. – Vol. 28 (suppl.). – P. S229.
23. Hosking W.D., Sorensen O.D., Mulder H. et al. Sustained fracture benefit with five years of risedronate in postmenopausal women // *Bone.* – 2001. – Vol. 28 (suppl.). – P. S229.
24. Kaufman J.M., Devogelaer J.P., Raeman F. et al. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, National consensus of the "Belgian Bone Club" // *Clin. Rheum.* – 1997. – Vol. 16. – P. 343-345.
25. Klibanski A., Adams-Campbell L., Bassford T. et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 785-795.
26. Lamy O., Pache I., Fatio S., Sandini L., Krieg M.A., Burckhardt P. Effect of various doses of pamidronate with constant yearly dose in women with osteoporosis: a 2-year pilot study // *Osteoporos. Int.* – 2002. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. S32.
27. Lanza F., Schwartz H., Sahba B. et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 3112-3117.
28. Lindsay R., Cosman F., Lobo R.A. et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 3076-3081.
29. Lindsay R., Kendler D., McClung M.R., Balseke A., Li Z., Brown J. Risedronate 35 mg once a week is as effective as 5 mg daily in postmenopausal women // Program and abstracts from the American College of Rheumatology 65th Annual Scientific Meeting; November 11-15, 2001; San Francisco, California. Abstract 604.
30. Mashiba T., Turner C.H., Hirano T. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles // *Bone.* – 2001. – Vol. 28. – P. 524-531.
31. McCloskey E., Jalaya T., Oden A. et al. The efficacy of clodronate (Bonefos®) to reduce the incidence of osteoporotic fractures in elderly women is independent of the underlying BMD // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18 (suppl. 2). – P. S92.
32. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 333-340.
33. Morii H., Tanaka M., Ochi Y. et al. Effects of long-term treatment with minodronate on bone loss and mechanical strength in ovariectomized rats // *Osteoporos. Int.* – 2002. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. S38.
34. Murphy M.G., Weiss S., McClung M. et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1116-1125.
35. Quandt S., Thompson D.E., Schnieder D., Nevitt M., Musliner T. Alendronate reduces the risk of clinical vertebral fracture in osteopenic women: data from FIT // *Bone.* – 2001. – Vol. 28 (suppl.). – P. S229.
36. Recker R., Stakkestad J.A., Weber T. et al. Non-vertebral fracture benefit from oral ibandronate administered daily or with a unique drug-free interval: results from a pivotal phase III study in postmenopausal osteoporosis (PMO) // *J. Bone Miner. Res.* – 2002. – Vol. 17 (suppl.). – P. S134.
37. Reginster J.Y., Biermans A., Monville J.F. Bisphosphonates in the prevention and treatment of osteoporosis: state of the art. In: Aso T, Yanaiharu T, Fujimoto S (eds). *Menopause at the Millenium*. Yokohama, Japan: Parthenon Publishing, 1999. -P. 323-332.
38. Reginster J.Y., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // *Osteoporos. Int.* – 2000. – Vol. 11. – P. 83-91.
39. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 653-661.
40. Rijs B.J., Ise J., von Stein T. et al. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1871-1878.
41. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2000. – Vol. 12. – P. 1-12.
42. Steinbuch M., D'Agostino R.B., Manuel J.S. et al. Assessment of mortality in patients enrolled in a risedronate clinical trial program: a retrospective cohort study // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 35. – P. 320-326.
43. Tonino R.P., Meunier P.J., Emkey R. et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 3109-3115.
44. Tuck S.P., Summers G.D., Harrop J.S., Miles J.N.V. Is distal forearm fracture in men due to osteoporosis? // *Bone.* – 2001. – Vol. 28 (suppl.). – P. S96.

Швед М.І., Мазур Л.П.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ ПЕЧІНКИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ ПЕЧІНКИ – З метою вивчення особливостей ліпідного обміну, імунної резистентності та взаємозв'язку показників ліпідного обміну із морфо-функціональними змінами печінки обстежено 40 хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів у стадії субкомпенсації. Встановлено, що у хворих із ознаками гепатозу дисліпідемія більш суттєво виражена.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ИМУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ – С целью изучения особенностей липидного обмена, иммунной резистентности и взаимосвязи показателей липидного обмена с морфо-функциональными изменениями печени обследовано 40 больных сахарным диабетом 1 и 2 типов в стадии субкомпенсации. Установлено, что у больных с признаками гепатоза дислипидемия существенно более выражена.

PECULIARITIES OF THE LIPID METABOLISM AND THE IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND MORFOFUNCTIONAL CHANGES OF THE LIVER – With the aim to study peculiarities of the lipid metabolism, the immune resistention and correlation between indexes of the lipid metabolism and morfofunctional changes of the liver were investigated 40 patients with subcompensation of Diabetes Mellitus Type 1 and Type 2. Was determined that in ill's with signs of the hepatosis dyslipidemia was much more expressed.

Ключові слова: цукровий діабет 1 і 2 типів, дисліпідемія, імунна реактивність, печінка.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 и 2 типов, дислипидемия, иммунная реактивность, печень.

Key words: Diabetes Mellitus Type 1 and Type 2, dyslipidemia, immune reactivity, liver.

ВСТУП Кількість хворих на ЦД в Україні щорічно зростає на 5-7 % [6]. Ураження серця і судин діагностується у 50-80 % хворих на ЦД, а при тривалому його перебігу – у 100 % [6]. Атеросклероз, який є морфологічною основою ішемічної хвороби серця і цереброваскулярних захворювань, розвивається у пацієнтів з ЦД значно раніше (в середньому на 10 років), швидше прогресує і частіше дає ускладнення в порівнянні із “недіабетичною” популяцією [9]. У різноманітних дослідженнях доведено, що підвищений ризик розвитку атеросклерозу пов'язаний зі збільшенням вмісту загального холестерину (ЗХС), особливо – холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) і тригліцеридів (ТГ) у крові; безсумнівно є антиатерогенний ефект ліпопротеїдів високої густини

(ЛПВГ), які переносять ХС і ТГ до печінки, звідки вони елімінуються з організму [1]. При цьому в окремих дослідженнях підкреслюється, що дисліпідемія більш характерна для хворих на ЦД 2 типу, ніж для хворих на ЦД 1 типу, а також більш виражена у хворих з морфо-функціональними змінами печінки [12]. І якщо у хворих на ЦД 1 типу закономірностей в змінах ліпідограми не виявлено, то при ЦД 2 типу розвивається так звана "ліпідна тріада" чи діабетична дисліпідемія: збільшення концентрації ТГ, зниження рівня ХС ЛПВГ, переважання у крові дрібних щільних частинок ЛПНГ фенотипу В при відносно невисокому рівні ХС ЛПНГ [1, 6, 9, 10, 11]. Разом з тим, у значній частині хворих на ЦД не знаходять підвищення рівня ХС в плазмі крові, але тим не менше у них діагностуються ангіопатії різних ступенів вираженості [10, 12]. Це свідчить про недостатнє вивчення механізмів атерогенезу у хворих на ЦД, що спонукає до пошуку інших факторів ризику розвитку судинної патології у цих хворих. Дослідження в цьому напрямку показали, що у хворих на ЦД спостерігаються значні зміни в імунному статусі, при цьому страждає як клітинна, так і гуморальна ланки імунітету, порушується неспецифічний захист [5, 7, 8]. Згідно з імунологічною концепцією атерогенезу, саме взаємодія між компонентами ліпідного обміну та імунними факторами є причиною розвитку атеросклерозу.

Метою даної роботи було вивчити особливості ліпідного обміну та імунної резистентності у хворих на ЦД з морфо-функціональними змінами печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Показники ліпідного обміну та імунного статусу досліджено у 40 хворих на ЦД, з них 20 осіб – хворі на ЦД 1 типу, 10 чоловіків і 10 жінок та 20 осіб – хворі на ЦД 2 типу, 10 чоловіків і 10 жінок. Середній вік обстежуваних становив $(51,95 \pm 3,65)$ років, тривалість захворювання – $(18,0 \pm 3,96)$ років. Серед хворих на ЦД 1 типу були виділені групи зрілого (8 хворих – 40,0 %) та середнього віку (12 хворих – 60,0 %); усі досліджувані на ЦД 2 типу були старші 45 років.

Імунний статус досліджували за параметрами субпопуляцій лімфоцитів (за методом моноклональних антитіл виробництва "Сорбент ЛТД", РФ), рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за методом Хашкова (1986), комплементу – за 50 % гемолізом (1978), імуноглобулінів (Ig) – за Mancini (1968).

Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом у сироватці крові загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХСЛПВГ), тригліцеридів (ТГ), загальних ліпідів (ЗЛ), ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) за загальноприйнятими методиками.

Морфо-функціональні зміни гепатобіліарної системи вивчали за даними фізикального обстеження, ультразвукового дослідження печінки.

Статистичну обробку матеріалу проведено на персональному комп'ютері із застосуванням електронних таблиць Excel 2000 for Windows (Microsoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати показали, що порушення імунного статусу мають місце у хворих на ЦД як першого, так і другого типів (табл. 1).

Відмітимо, що в усіх хворих виявлено рівнозначне і достовірне зниження рівнів CD3-лімфоцитів (CD4 і CD8), тому порушення імунорегуляторного індексу не спостерігалось. В обох групах хворих вміст CD22-лімфоцитів зберігався в межах норми. Таким чином, у хворих на ЦД 1 і 2 типів порушувалося співвідношення між CD3- і CD22-лімфоцитами, що зумовлювало зменшення індексу CD3-л/CD22-л і свідчило про пригнічення гуморальної ланки імунітету. Вказані зміни приводили до того, що у хворих на ЦД 1 і 2 типів спостерігалась виражена дисімуноглобулінемія, яка проявлялась зниженням вмісту в сироватці крові Ig G та підвищенням Ig A та Ig M. Одночасно виявлено також порушення з боку неспецифічних факторів захисту, в обох групах хворих наявне зменшення активності комплементу.

Таблиця 1. Параметри імунного статусу у хворих на ЦД різних типів ($M \pm m$)

Показники	Конт-рольна група, n=15	Хворі на ЦД 1 типу, n=20	P1	Хворі на ЦД 2 типу, n=20	P2
CD3-лімфоцити, %	$65,2 \pm 4,8$	$48,1 \pm 2,17$	<0,05	$47,0 \pm 2,69$	<0,05
CD4-хелпери, %	$38,8 \pm 3,2$	$33,2 \pm 2,71$	<0,05	$33,1 \pm 2,59$	<0,05
CD8-супресори, %	$20,7 \pm 2,1$	$14,0 \pm 0,99$	<0,05	$13,1 \pm 1,66$	<0,05
CD22-лімфоцити, %	$10,1 \pm 1,0$	$9,7 \pm 0,5$	>0,05	$9,5 \pm 0,53$	>0,05
Ig A, г/л	$1,83 \pm 0,09$	$2,65 \pm 0,28$	<0,05	$2,85 \pm 0,25$	<0,05
Ig M, г/л	$1,46 \pm 0,08$	$2,78 \pm 0,37$	<0,05	$3,14 \pm 0,19$	<0,05
Ig G, г/л	$10,3 \pm 0,37$	$9,52 \pm 0,34$	>0,05	$9,26 \pm 0,62$	>0,05
ЦІК, ум.од.	$60,9 \pm 10,53$	$157 \pm 19,53$	<0,05	$199,0 \pm 14,64$	<0,05
Комплемент, гем.од.	$285,0 \pm 6,63$	$176,5 \pm 19,23$	<0,05	$159,1 \pm 20,15$	<0,05

Примітка: P1 та P2 – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на ЦД та контролем.

Порушення імунного статусу зростали у хворих на ЦД 1 типу середнього віку порівняно з хворими у віці до 45 років, особливо виражено – у жінок ($p < 0,05$).

У хворих на ЦД 1 типу виявлено також значні зміни показників ліпідограми, хоча підвищення ЗХС і ТГ було достовірним, але їх рівні залишалися в межах норми (табл. 2).

У хворих на ЦД 2 типу порушення показників ліпідного обміну були значно суттєвішими. У сироватці крові цих хворих діагностували підвищений вміст ЗХС, ТГ та ХСЛПНГ, знижений вміст ХСЛПВГ при незміненому рівні ЗЛ. Відмітимо, що виявлені зміни були більш виражені у чоловіків (табл. 2).

Таблиця 2. Параметри ліпідограми у хворих на ЦД різних типів ($M \pm m$)

Показники	Контроль-на група, n=15	Хворі на ЦД 1 типу, n=20	P1	Хворі на ЦД 2 типу, n=20	P2
ЗХС, ммоль/л	$4,16 \pm 0,34$	$5,39 \pm 0,2$	<0,05	$6,30 \pm 0,38$	<0,05
ТГ, ммоль/л	$1,16 \pm 0,11$	$1,83 \pm 0,15$	<0,05	$2,48 \pm 0,15$	<0,05
ЛПНГ, од.	$40,0 \pm 8,0$	$47,4 \pm 6,5$	>0,05	$64,90 \pm 5,39$	<0,05
ХСЛПВГ, ммоль/л	$1,3 \pm 0,14$	$1,13 \pm 0,27$	>0,05	$0,76 \pm 0,18$	<0,05
ЗЛ, ммоль/л	$6,0 \pm 0,82$	$5,50 \pm 0,94$	>0,05	$7,40 \pm 0,94$	>0,05

Примітка: P1 та P2 – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на ЦД та контролем.

У 10 досліджуваних (25,0 %), з них 6 (15,0 %) із ЦД 1 типу і 4 (10,0 %) – з ЦД 2 типу не виявлено порушень показників ліпідного обміну. Інші 30 досліджуваних (75,0 %) мали гіперхолестеринемію (ГХС) різного ступеня вираженості та зниження рівня ХС ЛПВГ, у 14 осіб (35,0 %) виявлено ГХС, у 16 (40,0 %) – ГХС та гіпертригліцеридемію (ГТГ). При цьому зауважимо, що ізольована ГХС була виявлена переважно у хворих на ЦД 1 типу, ГХС з ГТГ – у хворих на ЦД 2 типу.

У 32 досліджуваних (80,0 %) були виявлені ознаки ураження гепатобіліарної системи, що проявлялося диспепсичним синдромом, жовтяницею склер, у 30 (75,0 %) із них діагностовано гепатомегалію за даними фізикального обстеження та УЗД. Край печінки виявлявся на $(2,98 \pm 0,21)$ см нижче реберної дуги по правій середньоключичній лінії.

При порівнянні показників ліпідного обміну у хворих на ЦД без ураження гепатобіліарної системи та з ознаками гепатозу виявлено, що у другій групі хворих достовірно погіршуються усі показники ліпідограми за винятком ЗЛ (табл. 3).

Таблиця 3. Параметри ліпідограми у хворих на ЦД залежно від наявності ознак гепатозу (M±m)

Показники	Контроль на група, n=15	Хворі без ураження печінки, n=10	Хворі з гепато-мegalією, n=30	P1
ЗХС, ммоль/л	4,16±0,34	5,13±0,18	6,08±0,39	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,16±0,11	1,73±0,11	2,37±0,17	<0,05
ЛПНГ, од.	40,0±8,0	47,80±4,15	58,93±6,54	<0,05
ХСЛПВГ, ммоль/л	1,3±0,14	1,36±0,25	0,90±0,19	<0,05
ЗЛ, ммоль/л	6,0±0,82	6,00±0,70	6,73±0,79	>0,05

Примітка: P1 – достовірність різниці між параметрами у хворих на ЦД із гепатомегалією та без ураження печінки.

У розвитку атеросклерозу в хворих на ЦД найважливіша роль надається дисліпідеміям. Нами встановлено відмінності між типами дисліпідемій у хворих на ЦД 1 і 2 типів. У хворих на ЦД 1 типу виявлено достовірне підвищення рівнів ЗХС і ТГ, проте вони залишаються в межах норми. В пацієнтів із ЦД 2 типу встановлено виражену дисліпідемію, яка характеризується суттєвим підвищенням рівнів ЗХС, ТГ, ЛПНГ та зниженням – ХСЛПВГ, що збігається із даними літератури [9, 10, 11, 12]. За даними низки досліджень, причиною цього є гіперінсулінемія, яка має місце при ЦД 2 типу, оскільки гіперінсулінемія корелює з дисліпідемією [4]. Згідно з W.Stout [4], гіперінсулінемія запускає патогенетичні механізми виникнення атеросклерозу.

Проведені дослідження показали, що у хворих на ЦД спостерігаються значні порушення в клітинній, гуморальній ланках імунітету, страждає неспецифічний захист. Згідно з імунологічною теорією атерогенезу, саме взаємодія між компонентами ліпідного обміну та імунними факторами є причиною розвитку атеросклерозу, імунні порушення можуть мати суттєве значення для розвитку і дестабілізації атеросклеротичних бляшок [4, 10].

Оскільки саме у печінці відбуваються основні процеси ліпідного та вуглеводного обміну, при розвитку стеатогепатозу відмічається інактивація печінкових ферментів та порушення її функцій [2]. Нами виявлено більш суттєві зміни параметрів ліпідограми у хворих з морфо-функціональними змінами печінки. Порушення обміну ліпідів у хворих на ЦД

сприяють розвитку гепатозу, прогресування якого у свою чергу погіршує перебіг дисліпідемії та основного захворювання.

ВИСНОВКИ 1. Встановлено відмінності між типами дисліпідемій у хворих на ЦД 1 і 2 типів: у хворих на ЦД 1 типу виявлено достовірне підвищення рівнів ЗХС і ТГ, проте вони залишаються в межах норми; в пацієнтів із ЦД 2 типу встановлено виражену дисліпідемію, яка характеризується суттєвим підвищенням рівнів ЗХС, ТГ, ЛПНГ та зниженням – ХСЛПВГ.

2. У хворих на ЦД 2 типу порівняно з хворими на ЦД 1 типу спостерігаються більш виражені зміни гуморальної та клітинної ланок імуногенезу. Порушення обміну ліпідів та імунної резистентності у хворих на ЦД сприяють розвитку гепатозу та погіршенню перебігу основного захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции: эффект статинов // Проблемы эндокринологии. – 2001. – 47, №5. – С. 35-40.
2. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 12-15.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999. – 505 с.
4. Нетяженко В., Скибчик В., Соломенчук Т., Барна О. Проблемы атеросклероза: роль диабетической дислипидемии // Ліки України. – 2003. – № 9. – С. 4-8.
5. Паньків В.І., Ячкуринська І.В., Чапай І.І., Ляшук Р.П., Коваль Г.Д. Імунний статус у хворих на цукровий діабет II типу // Ендокринологія. – 1999. – 4, № 2. – С. 266.
6. Соколова Л.А. Стан вільцевих судин, ліпідного обміну і рівень фібриногену у хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця // Ендокринологія. – 2002. – 7, № 1. – С. 124-128.
7. Тронько Н.Д. Современные проблемы эндокринологии // Журнал АМН України. – 2000. – Т.6, №3. – С. 460-470.
8. Швед М.І., Давидович Н.Я., Давидович О.В. Імуномодулюючі властивості неоселеніуму у хворих на цукровий діабет першого типу // Вісник наукових досліджень. – 2000. – №2. – С. 38-39.
9. Яфасов К.М., Дубянська Н.В. Дислипидемия при сахарном диабете II типа: патогенез и лечение // Кардиология. – 2001. – №9. – С. 74-77.
10. Bays H. Atherogenic Dyslipidaemia in Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome: Current and Future Treatment Options // Br J Diabetes Vasc Dis 3 (5):356-360, 2003.
11. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes (American Diabetes Association) // Diabetes Care 26:S83-S86, 2003.
12. Valabhji J., Elkeles R. Dyslipidemia in Type 2 Diabetes: Epidemiology and Biochemistry // Br J Diabetes Vasc Dis 3 (3):184-189, 2003.

П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Рудик В.Д., Беський В.О., Дем'янова Г.І., Пелехат Н.Б.

ПРО АНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ ЛЕГЕНЬ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ПРО АНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ ЛЕГЕНЬ – Стаття присвячена аномаліям розвитку легень. Важлива роль у цьому відводиться факторам зовнішнього середовища та спадковості. Приведена класифікація аномалій розвитку легень, основні методи їх діагностики, лікування та профілактики.

ОБ АНОМАЛИЯХ РАЗВИТИЯ ЛЁГКИХ – Статья посвящена аномалиям развития лёгких. Значительная роль в этом принадлежит факторам внешней среды и наследственности. Приводится классификация аномалий развития лёгких, основные методы их диагностики, лечения и профилактики.

ABOUT ANOMALIES OF LUNGS DEVELOPMENT – Article is devoted to anomalies of lungs development. The significant role in it belongs to factors of an environment and heredity. Classification of anomalies of lungs development, the basic methods of their diagnostics, treatment and prophylaxis.

Ключові слова: аномалії, вади легень, трахеї, бронхів.

Ключевые слова: аномалии, пороки лёгких, трахеи, бронхов.

Key words: anomalies, defects of lungs, tracheas, bronchial tubes.

ВСТУП Забруднене довкілля, в якому ми живемо, не дотримуючись здорового способу життя, часті психічні та

фізичні травми, вірусні та інфекційні захворювання під час вагітності, передусім на тлі порушення генетичної інформації на рівні хромосом і генів, чи лише при спадковій схильності, призводять до почастішання аномалій розвитку взагалі, й трахеобронхіального дерева, зокрема [1,2,3]. Дані про частоту аномалій розвитку легень розбіжні – від 1,4 до 27,4 % [1,2,3,5].

Первинний гортанно-трахеальний виріст формується протягом 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку зародка. На початку другого місяця формуються частки легень з бронхами 1, 2 і 3-го порядку. З 18-го тижня починається формування респіраторних відділів бронхіального дерева, визначаються межі ацинуса. До 25-го тижня з'являються респіраторні бронхіоли 2-го порядку і альвеолярні мішечки, а далі – бронхіоли 3-го порядку. До 30-го тижня легень у плода завершують свій розвиток. Одночасно з розвитком бронхів у легенях відбувається розвиток судин, нервів.

В постнатальному періоді продовжується власний ріст легені і диференціювання окремих її елементів. Особливо інтенсивний ріст легень відбувається в перші 7 років життя, потім – в період статевого дозрівання. Захворювання органів дихання в дитячому, підлітковому віці і, навіть, до 25 років можуть зумовлювати незворотні зміни, що ведуть до дизонтогенезу [1,3,4,5].

Під терміном “аномалія розвитку” розуміють сукупність різноманітних відхилень від нормальної будови органа, що виникають у процесі внутрішньоутробного, або постнатального розвитку. При ваді ці аномальні структури супроводяться ще і їх розладами чи втратою функції.

Причини виникнення аномалій розвитку легень ще повністю не з'ясовані. Вирішальну роль відводять шкідливим факторам зовнішнього середовища та спадковості. Одна і та ж вада розвитку часто спостерігається в одних і тих же сім'ях. Шлюбні між близькими родичами часто зумовлюють народження дітей з аномаліями.

У формуванні вроджених аномалій значну роль відводять впливу шкідливих чинників, особливо на початку вагітності: травмам, алкоголізму, наркоманії, радіації, вірусним захворюванням вагітних тощо. Вид аномалії залежить від часу дії шкідливого чинника на обмін речовин зародка.

З ембріональної точки зору основні вади розвитку легень схематично поділяються на чотири ступені. При 1-му ступені повністю відсутній первинний бронхіальний паросток – агенезія легені; при 2-му ступені первинний бронхіальний паросток сліпо закінчується – аплазія легені. Ці аномалії виникають до 26-30 доби ембріонального розвитку. На другому місяці формуються аномалії 3-го ступеня, зупиняється розвиток часточкових та субсегментарних бронхів і розвивається аплазія частки, гіпоплазія легені, частки або сегмента. З 2-5-го місяця ембріонального розвитку при порушенні формування дрібних, нижче субсегментарних бронхів виникають полікістоз, солітарні бронхіальні кісти легень [1,3].

Отже, всі аномалії легень можна поділити на: вроджені (виникають внутрішньоутробно) і набуті (виникають в постнатальному періоді).

Загалом, аномалії розвитку трахео-бронхіального дерева поділяються на: 1) аномалії трахеї (вроджені звуження чи розширення трахеї – трахеобронхомегалія, аномалії поділу трахеї на головні бронхи, додаткові новоутворення в трахеї – трахеальні бронхи, кісти, дивертикули); 2) аномалії бронхів (агенезія, аплазія легені, гіпоплазія легень, кісти, дезонтогенетичні бронхоектази легень), а також: додаткові частки, секвестрація легені, бронхогенні солітарні кісти, гамартоми, артеріовенозні аневіризми, трахео-стравохідні нориці тощо.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За останні 40 років в Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері у хворих були діагностовані такі аномалії, як: аплазія, гіпоплазія легені (частки чи сегменту), дезонтогенетичні бронхоектази, кісти; вроджені звуження і розширення трахеї (трахеобронхомегалія), аномалії поділу трахеї на бронхи (трахеальний бронх, дивертикули); додаткова частка, секвестрація легені, гамартома, частка непарної вени, артеріовенозна аневіризма.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі ці вади найчастіше перебігали під маскою ХНЗЛ, туберкульозу чи раку легень, вирішальним в діагностиці було бронхологічне обстеження (бронхоскопія і бронхографія) і оперативне втручання. Про частоту аномалій легень судити важко, оскільки бронхологічне дослідження проводили не завжди, а інші методи (ангіопульмографія, КТ) не проводились.

Агенезія легені – повна відсутність одного із головних бронхів і відповідної йому легені. Аплазія легені являє собою ваду розвитку, при якій наявний лише рудиментарний головний бронх, паренхіма легень і судини – відсутні. На місці відсутньої легені розвивається жирова тканина. Агенезія, як і аплазія легені у дітей та підлітків нерідко перебігає безсимптомно. В подальшому хворі скаргяться на задишку, кашель.

Характерна асиметрія грудної клітки, її сплюснення на стороні агенезії. На стороні ураження перкуторний звук вкорочений, аускультативно – дихання різко послаблене. Рентгенологічно грудна клітка на стороні аномалії різко звужена, затемнена, органи середостіння зміщені в сторону ураження. Діагноз підтверджується на підставі бронхоскопії, бронхографії, ангіопульмографії, комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії.

Гіпоплазія легені або частки являє собою недорозвинення всіх структурних елементів – бронхів, паренхіми, судин. Гіпоплазія може бути як однобічною, так і двобічною. Розрізняють просту і кістозну форму гіпоплазії. Перша виникає при зупинці розвитку в кінці другого місяця, друга – дещо пізніше. Клінічні прояви гіпоплазії виникають в разі приєднання запального процесу, часто нагадують бронхоектастичне захворювання. Рентгенологічно при простій гіпоплазії відмічається зниження прозорості легеневої тканини в зонах ураження, збіднення малюнка, більш високе стояння купола діафрагми на ураженій стороні. Для кістозної гіпоплазії характерна картина фіброектазу.

Кісти легень часто локалізуються в нижніх і верхніх частках правої легені, можуть бути відкритими і закритими. Дезонтогенетичні бронхоектази частіше спостерігаються в верхній частці правої легені. Кістозні бронхоектази зустрічаються, головним чином, у чоловіків і клінічно проявляються до 25-35 років. На рентгенограмі, в зоні ураження наявні множинні тонкостінні порожнини, що накладаються одна на другу, нагадуючи бджолині соти чи мильну піну.

Для ілюстрації труднощів діагностики аномалій розвитку легень приведемо спостереження. Хворий С., 1929 р.н., № історії хвороби 539/74, у 6-ти річному віці діагностовано туберкульоз лівої легені. Лікування проводилося в районному та обласному тубдиспансерах. У 1964 році з приводу циротичного туберкульозу пропонувалося хірургічне втручання – пульмонектомія. Хворий не погоджувався і продовжував лікування амбулаторно. В подальшому, все ж таки, був направлений в хірургічне відділення ОТД з метою оперативного лікування. При всебічному рентгенологічному і бронхологічному дослідженні, зокрема бронхографії констатували, що лівий головний бронх довжиною 3 см, закінчується сліпо та відсутня відповідна йому легеня. Діагноз: аплазія лівої легені. Хворий виписаний додому під нагляд пульмонолога.

Наведений випадок свідчить про те, що аномалії розвитку легень дуже рідко своєчасно розпізнаються. Їх часто розцінюють як хронічний запальний процес або туберкульоз легень. Для своєчасної діагностики аномалій розвитку легень, крім загально-клінічного, комплексного рентгенологічного дослідження, необхідне кваліфіковане бронхологічне (трахеобронхоскопія, бронхографія), ангіопульмографія, комп'ютерна томографія і, в першу чергу, знання цієї патології різних за фахом лікарями.

ВИСНОВКИ Переважна більшість хворих з вадами розвитку легень підлягає хірургічному лікуванню в спеціалізованих торакальних центрах, де є великий досвід їх діагностики та лікування. Проте не всі аномалії потребують хірургічного лікування, зокрема такі, які не супроводжуються запальним процесом [3,5]. Загалом, тактика лікування аномалій розвитку легень строго диференційована та індивідуальна.

Профілактика аномалій розвитку легень полягає в дотриманні здорового способу життя, зокрема вагітними, попередженні вірусних і простудних захворювань, оздоровлення довілля, запобігання родинних шлюбів тощо. До того ж, важливе клініко-генеалогічне дослідження, яке допомагає виявити в родоводі повторні випадки певної вродженої патології й встановити тип успадкування і попередити народження дітей з тяжкою моногенною патологією [2,4].

ЛІТЕРАТУРА

1. Бычков В.А., Бирюков В.В. Пороки развития лёгких// Учеб. пособие. – М.: Изд-во УНД, 1987. – 64 с.

2. Калмин О.В. Аномалии развития органов и частей тела человека // Электронный атлас-справочник. – Пенза, 2000.
3. Королёв Б.А., Шахов Б.Е., Павлушин А.В. Аномалии и пороки развития лёгких. – М.: НТМА, 2000. – 362 с.

4. Городенко Н.Г. Спадково обумовлені захворювання дихальної системи: проблеми і перспективи // Укр. пульмонолог. Журнал. – 2003. – № 2. – С. 65-70.
5. Сазонов А.М., Цуман В.Г., Романов Г.А. Аномалии развития лёгких и их лечение. – М.: Медицина, 1981. – 200 с.

Бабінець Л.С., Криськів О.І., Складанюк Л.І.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ВКЛЮЧЕННЯМ ГОМЕОСІНІАТРІЇ НА ПАРАМЕТРИ ІМУННОГО СТАТУСУ ТА СИНДРОМУ ЛІПЕРОКСИДАЦІЇ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ВКЛЮЧЕННЯМ ГОМЕОСІНІАТРІЇ НА ПАРАМЕТРИ ІМУННОГО СТАТУСУ ТА СИНДРОМУ ЛІПЕРОКСИДАЦІЇ – Дослідження присвячено обґрунтуванню доцільності включення до комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит курсу введення антигомтоксичних препаратів фірми Heel (Німеччина) *Momordica compositum* і *Coenzyme compositum* в точки акупунктури для покращання параметрів імунного статусу, синдрому ліпероксидації та оптимізації антиоксидантного захисту. За даними дослідження 15 пацієнтів, які отримували запропонований комплекс лікування, отримані достовірно кращі результати рівнів малонового діальдегіду, супероксиддисмутази, каталази, показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, ніж 26 пацієнтів на загальноприйнятій терапії. В комплексне лікування хронічного панкреатиту рекомендовано включати курс гомеосиніатрії з 20 сеансів: вводити по 1 ампулі на сеанс – 2,2 мл (по 0,2 мл в кожну точку за допомогою інсулінового шприца), чергуючи препарати *Momordica compositum* і *Coenzyme compositum* по днях. На курс лікування – по 10 ампул кожного препарату. Кратність введення кожного засобу: по 3 рази на тиждень протягом перших 2-х тижнів, пізніше – 1 раз на тиждень. Можливим є скорочення курсу лікування за рахунок одночасного введення на один сеанс двох препаратів в одному шприці.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ГОМЕОСИНИАТРИИ НА ПАРАМЕТРЫ ИМУННОГО СТАТУСА И СИНДРОМА ЛИПЕРОКСИДАЦИИ – Исследование посвящено обоснованию целесообразности включения в комплексную терапию больных хроническим панкреатитом курса введения антигомтоксических препаратов фирмы Heel (Германия) *Momordica compositum* и *Coenzyme compositum* в точки акупунктуры для улучшения параметров иммунного статуса, синдрома липероксидации и оптимизации антиоксидантной защиты. По данным исследования 15 пациентов, которые получали предложенный комплекс лечения, получены достоверно лучшие результаты уровней малонового диальдегида, супероксиддисмутази, каталазы, показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, чем таковые у 26 пациентов на общепринятой терапии. В комплексное лечение хронического панкреатита рекомендовано включать курс гомеосиниатрии из 20 сеансов: вводить по 1 ампуле на сеанс – 2,2 мл (по 0,2 мл в каждую точку с помощью инсулинового шприца), чередуя препараты *Momordica compositum* и *Coenzyme compositum* по дням. На курс лечения – по 10 ампул каждого препарата. Кратность введения каждого средства: по 3 раза в неделю на протяжении первых 2-х недель, позже – 1 раз в неделю. Возможным является сокращение курса лечения за счет одновременного введения на один сеанс двух препаратов в одном шприце.

INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY OF CHRONIC PANCREATITIS WITH INCLUSION HOMEOSINIATRY ON PARAMETERS OF IMMUNE STATUS AND LIPEROXYDATION SYNDROME – Research is devoted to base the inclusion of course the antihomotoxic preparations *Momordica compositum* and *Coenzyme compositum* by firm of Heel (Germany) injections in acupuncture points in complex therapy of patients with chronic pancreatitis for the improvement of parameters of immune status, liperoxydation syndrome and optimization of antioxydant protection. From data of research of 15 patients which got the offered complex treatment, it has been received the best results for certain of malone dialdehyde, superoxyddysmutase, catalase levels, indexes of cellular and humoral immunity, than 26 patients on the generally accepted therapy. In complex treatment of chronic pancreatitis it is recommended to include the course of homeosiniatry with 20 sessions: to enter 1 ampoule for a session – 2,2 ml (for 0,2 ml in every point), being on duty *Momordica compositum* and *Coenzyme compositum* on days for 10 ampoules of each preparations on the course of treatment. Multiple of introduction of every mean: for 3 times per week during the first 2 weeks, later – 1 time per week.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гомеосиніатрія, антигомтоксичні препарати, класична акупунктура, синдром ліпероксидації, імунний статус.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гомеосиниатрия, антигомтоксические препараты, классическая акупунктура, синдром липероксидации, иммунный статус.

Key words: chronic pancreatitis, homeosiniatry, antihomotoxic preparations, classical acupuncture, liperoxydation syndrome, immune status.

ВСТУП На пошук нових, якомога більш біологічно адаптованих до потреб організму методів лікування хронічного панкреатиту (ХП) лікарів і науковців надихають складність патогенезу захворювання, полісиндромність клініки, необхідність постійної замісної терапії та корекції порушень різних ланок обміну речовин, що виникають внаслідок зовнішньої та внутрішньосекреторної недостатності підшлункової залози [1,2]. Особливої актуальності це набуває в практиці сімейного лікаря, який завжди повинен бути налаштованим якщо не на повне видужання, то хоча б на стабілізацію процесу і профілактику загострень, а також максимально можливу підтримку гомеостазу ціною мінімального ятрогенного негативу. У зв'язку з вище зазначеними принципами актуальним є використання гомеосиніатрії в комплексному лікуванні хворих на ХП. Як відомо, гомеосиніатрія – це підшкірне введення комплексних антигомтоксичних препаратів в точки акупунктури. Метод дозволяє об'єднати найкращі ознаки гомеопатії та акупунктури й суттєво покращити ефект лікування. Найбільш ефективним цей метод є при захворюваннях, які супроводжуються больовим синдромом, що особливо притаманно для ХП [3]. АГТП вводяться за ходом меридіанів відповідних органів (в даному випадку – підшлункової залози, шлунка, печінки, тонкого та товстого кишечника та ін. – індивідуально підбираються лікуючим лікарем), завдяки чому стає можливим досягнення швидкого і стійкого терапевтичного ефекту [5]. Крім того, метод не викликає побічної дії й практично не має протипоказань, а також може комбінуватися з іншими видами лікування (як медикаментозними, так і немедикаментозними). Він дозволяє не допускати поліпрагмазії.

Мета дослідження – довести доцільність використання гомеосиніатричного введення комплексних антигомтоксичних препаратів *Momordica compositum* і *Coenzyme compositum* в комплексному лікуванні хворих на ХП для синдрому пероксидації та активації антиоксидантного захисту, вторинної імунної недостатності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом нашого дослідження були 41 пацієнт з хронічним панкреатитом, що знаходились на лікуванні в денному стаціонарі гастроентерологічного відділення і диспансерному спостереженні в поліклінічному відділенні Тернопільської клінічної лікарні №2. Вік хворих: від 23 до 71 років, чоловіків було 17, жінок – 24. Діагноз ХП верифікували за загальноприйнятими правилами [6]. В програму дослідження входило визначення наступних показників клітинного (кількості загальної популяції Т-лімфоцитів-CD3, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів-CD4 і Т-цитотоксичних/супресорів-CD8, натуральних кілерів-CD16), а також гуморального (кількості зрілих В-лімфоцитів-CD72, сироваткових імуноглобулінів-Ig A, M, G) імунітетів. Популяції

та субпопуляції лімфоцитів визначали в реакції непрямой імунофлюоресценції на полі-L-лізину (модифікація М. Мента, 1983), використовуючи панелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних антигенів. Концентрацію імуноглобулінів досліджували методом прямої імунодифузії за Манчіні з спів-авт. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові визначали за методом В. Гашкової (1977) в модифікації Ю. Гриневича і співавт. (1986). Стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА), стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) — за рівнем супероксиддисмутази (СОД), каталази (визначали спектрофотометричним методом). Контрольна група складалася з 20 здорових осіб. Отримані результати було оброблено за допомогою персонального комп'ютера з використанням стандартного пакета прикладних програм статистичної обробки та оцінено за критеріями Стюдента.

Пацієнтів з ХП поділили на дві групи за програмами корекції. I група (26 хворих) отримувала загальноприйнятій в гастроентерології лікувальний комплекс (ЗЛ), який згідно з рекомендаціями ВООЗ, включав базисну терапію (регулятори моторики — спазмолітики та/або прокінетики), гастроцеліні, H2-блокатор та/або інгібітор протонної помпи, ферменти, у важких випадках — 5-фторурацил або сандостатин [2,6]. Необхідно зазначити, що обов'язковими компонентами ЗЛ були дієта, режим, симптоматичні засоби за необхідністю (седативні, антигіпоксанти, антиоксиданти, гепатопротектори, кишкові антисептики та ін.). II група (15 хворих) (ЗЛ+ГС) — ЗЛ комплекс, посилений використанням підшкірного введення в точки акупунктури препаратів фірми Neel (Німеччина) *Momordica compositum* і *Coenzyme compositum*. *Momordica compositum* — комплексний препарат з протизапальною, протинабряковою, регенеруючою, імуномодуючою, спазмолітичною дією, що створено прицільно для лікування хворих на ХП з порушенням екскреторної функції ПЗ [1, 3]. *Coenzyme compositum* — неспецифічний стимулятор

внутрішньоклітинних ферментних систем і каталізатор при хронічних захворюваннях, гіповітамінозах, інтоксикаціях, порушеннях ендокринного статусу, що має місце у досліджуваних нами хворих [3]. Препарати вводили по 1 ампулі на сеанс — 2,2 мл (по 0,2 мл в кожную точку за допомогою інсулінового шприца), чергуючи їх по днях. На курс лікування — по 10 ампул кожного АГТП. Кратність введення кожного засобу: по 3 рази на тиждень протягом перших 2-х тижнів, пізніше — 1 раз на тиждень. Таким чином, курс лікування тривав у середньому 6 тижнів: в умовах денного стаціонару — 2 тижні, а пізніше — амбулаторно. Основними точками для ГС були: корпоральні — I12, V45, E34, E36, E44, Vb38, Vb43, F14, Tr6, V17-21, F2-3, Rp3-6, R3 та інші, аурикулярні — AP96, AP51, AP55, AP97, AP88, AP22, AP87, AP89, AP10 та інші [4,5]. Оцінку ефективності проводили до і після курсу лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ХП виявлено виразну активацію процесів ПОЛ, що характеризується збільшенням рівня МДА до $(5,26 \pm 0,83)$ мкмоль/л ($P < 0,001$), зниженням каталази до $(16,03 \pm 0,88) \%$ ($P < 0,05$), СОД до $(32,03 \pm 1,18)$ ум.од. ($P < 0,05$). Найглибші зміни цих показників спостерігали у хворих на ХП з інкреторною недостатністю. Аналіз показників ПОЛ в обстежених хворих після лікування виявив зниження рівня МДА до $(3,42 \pm 0,71)$ в I групі та до $(3,18 \pm 0,69)$ мкмоль/л — в II ($P < 0,05$). Поряд з цим достовірно підвищився рівень СОД до $(47,70 \pm 2,35)$ ум.од. в I групі та до $(51,40 \pm 1,37)$ — в II групі і нормалізувалася активність каталази $(18,41 \pm 3,82) \%$ ($P < 0,05$) в II групі, в той час, як в I групі ми спостерігали лише позитивну тенденцію до нормалізації названого показника. Таким чином, використання ГС в комплексному лікуванні ХП показало більш високий рівень ефективності впливу на стан показників системи ПОЛ-АОЗ. В таблиці наводимо динаміку параметрів ІС в хворих I і II груп під впливом досліджуваних програм лікування.

Таблиця. Динаміка параметрів імунного статусу в хворих на хронічний панкреатит під впливом досліджуваних програм лікування

Показник	Контрольна група	Обстежувані групи			
		I група		II група	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
CD3, %	$65,21 \pm 2,80$	$41,74 \pm 2,21^*$	$53,37 \pm 1,63^{**}$	$41,65 \pm 1,19^*$	$65,65,17 \pm 2,21^{***}$
CD4, %	$42,60 \pm 1,37$	$26,70 \pm 2,32^*$	$34,67 \pm 2,09^{**}$	$29,78 \pm 1,32^*$	$39,37 \pm 1,39^{***}$
CD8, %	$21,09 \pm 1,25$	$16,01 \pm 1,12^*$	$18,19 \pm 1,11^*$	$16,83 \pm 1,09^*$	$19,11 \pm 0,91^{**}$
CD16, %	$13,38 \pm 1,30$	$6,09 \pm 0,89^*$	$11,92 \pm 0,83^{**}$	$5,89 \pm 0,99^*$	$12,31 \pm 0,65^{**}$
CD72, %	$10,12 \pm 1,04$	$6,21 \pm 0,84^*$	$8,11 \pm 0,96^{***}$	$6,33 \pm 0,72^*$	$9,18 \pm 0,767^{**}$
IPI (CD4/CD8)	$2,02 \pm 0,06$	$1,67 \pm 0,11^*$	$1,91 \pm 0,09^{**}$	$1,77 \pm 0,10^*$	$2,06 \pm 0,07^{**}$
Ig G, г/л	$10,31 \pm 0,37$	$12,56 \pm 0,29^*$	$11,99 \pm 0,23^{**}$	$12,98 \pm 0,17^*$	$10,89 \pm 0,16^{***}$
Ig A, г/л	$1,83 \pm 0,09$	$2,92 \pm 0,06^*$	$2,49 \pm 0,13^{**}$	$2,76 \pm 0,09^*$	$1,99 \pm 0,12^{***}$
Ig M, г/л	$1,46 \pm 0,08$	$2,68 \pm 0,12^*$	$1,89 \pm 0,09^{**}$	$2,73 \pm 0,10^*$	$1,54 \pm 0,11^{***}$
ЦІК, ум.од.	$65,35 \pm 1,26$	$223,35 \pm 2,38^*$	$122,81 \pm 1,29^{**}$	$243,37 \pm 1,98^*$	$82,86 \pm 1,69^{***}$

Примітка: * — вірогідна відмінність стосовно показників групи контролю; ** — вірогідна відмінність стосовно показників своєї групи до лікування; *** — вірогідна відмінність стосовно показників I групи після лікування.

Аналіз впливу досліджуваних програм корекції показав значно вищу ефективність комплексу із включенням введення АГТП в точки акупунктури, ніж ЗЛ, причому за показниками Т-лімфоцитів і субпопуляції Т-лімфоцитів-кілерів, а також імуноглобулінів всіх класів і ЦІК вона була достовірно вищою ($p < 0,05$). Таким чином, можна стверджувати, що, за даними нашого дослідження, використання курсу гомосиніатричного введення препаратів *Momordica compositum* і *Coenzyme compositum* згідно із запропонованою схемою в комплексному лікуванні хворих на ХП є доцільним і дозволяє ефективніше корегувати прояви синдрому пероксидації, покращувати антиоксидантний захист і оптимізувати стан клітинної та гуморальної ланок імунітету.

ВИСНОВКИ 1. Включення до комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит курсу введення антигомотоксичних препаратів *Momordica compositum* і *Coenzyme compositum*

в точки акупунктури (підбір рецептури індивідуальний згідно із загальноприйнятими канонами рефлексотерапії) є доцільним для покращання параметрів імунного статусу, синдрому ліпероксидації та оптимізації антиоксидантного захисту.

2. В комплексне лікування хронічного панкреатиту рекомендовано включати курс гомеосиніатрії з 20 сеансів: вводити по 1 ампулі на сеанс — 2,2 мл (по 0,2 мл в кожную точку за допомогою інсулінового шприца), чергуючи препарати *Momordica compositum* і *Coenzyme compositum* по днях. На курс лікування — по 10 ампул кожного АГТП. Кратність введення кожного засобу: по 3 рази на тиждень протягом перших 2-х тижнів, пізніше — 1 раз на тиждень. Можливим є скорочення курсу лікування за рахунок одночасного введення на один сеанс двох препаратів в одному шприці.

Перспективи подальших досліджень — вважаємо за доцільне вивчити вплив запропонованої програми на стан

мінерального обміну та трофологічного статусу хворих на хронічний панкреатит.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б., Колкина В.Я. Эффективность антигемоксической терапии при сочетании алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №1 (15). – С. 34-39.
2. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО "Лебедь", 2000. – 416 с.
3. Комплексные антигемоксические препараты / Справочник под ред. научно-информ. отдела "Каскад-Медикал". – Киев, 2004. – 279 с.
4. Лувсан Гаваа. Традиционные и современные аспекты восточной медицины. – М.: АО "Московские учебники и картолиграфия", 2000. – 400 с.
5. Мачерет Е.Л., Коркушко А.О. Основы электро- и акупунктуры. – Київ "Здоров'я", 1993. – 390 с.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. д.м.н., проф. Ю.М. Мостового. – 6-е вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2004. – 460 с.
7. Шнырев А.Н. Применение препаратов Hepar compositum и Coenzyme compositum у больных с хроническим панкреатитом // Мат-ли наук.-практ. симпозиума "Актуальні питання лікування та профілактики органів травлення антигемоксичними препаратами". – Київ, 15 березня 2003 р. – С. 57-58.

Андрейчин С.М., Швалюк М.І.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – В огляді літератури розглянуті основні принципи лікування хронічної серцевої недостатності на основі сучасних аспектів патогенезу. Обговорюються подальші шляхи можливого вдосконалення медикаментозної терапії даної патології.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – В обзоре литературы рассмотрены главные принципы лечения хронической сердечной недостаточности на основании современных аспектов патогенеза. Обговариваются последующие пути возможного усовершенствования медикаментозной терапии данной патологии.

NEW APPROACHES TO TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE – In literature review the main principles of the chronic heart failure's treatment are considered on the basis of modern aspects of pathogenesis. It is discussed the subsequent ways of possible improvement of the therapy of this pathology.

Ключові слова: огляд, хронічна серцева недостатність, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ, серцеві глікозиди, діуретики.

Ключевые слова: обзор, хроническая сердечная недостаточность, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, диуретики.

Key words: review, chronic heart failure, β-blockers, ACE inhibitors, cardiac glycosides, diuretics.

Однією з актуальних проблем клінічної медицини є хронічна серцева недостатність (ХСН). Вона залишається летальною стадією серцево-судинної патології, що зумовлена артеріальною гіпертонією, коронарною хворобою серця, ураженням його клапанного апарату, цукровим діабетом, кардіоміопатіями [27]. Частота ХСН в останнє десятиріччя неухильно зростає, що пов'язано з покращанням діагностики, медикаментозного і хірургічного лікування серцево-судинних захворювань [11].

З метою симптоматичної терапії використовують діуретики і серцеві глікозиди. Вони не здатні самостійно підтримувати стабільний стан хворих з ХСН, проте у поєднанні з іншими препаратами зменшують ризик декомпенсації [17, 20].

Для контролю рівня затримки рідини і збереження натрієвого балансу призначають діуретики. Хоча серцеві глікозиди й інгібітори АПФ деякою мірою можуть збільшувати екскрецію натрію з сечею, проте в більшості хворих натрієвий баланс підтримується тільки при застосуванні діуретиків.

Серцеві глікозиди підвищують скоротливість міокарда за рахунок пригнічення Na-K-АТФази в аферентних волокнах блукаючого нерва, що зменшує активність симпатичної нервової системи, і ниркових каналців, що знижує секрецію реніну. Отже, дія серцевих глікозидів пов'язана з пригніченням активації нейрогуморальної системи [19,21]. Дані препарати знижують потребу в госпіталізації і контролюють частоту шлуночкового ритму при тахісistolічній формі миготіння передсердь [33].

У 80-ті роки були створені неглікозидні інотропні засоби, що мають більш виражену кардіотонічну дію, ніж серцеві глікозиди. Механізм їх дії полягає в активації катехоламінів,

до того ж вони зменшують постнавантаження на лівий шлуночок. Найбільш вивчені препарати інгібіторів фосфодіестерази і β-адренорецепторів, які збільшують інотропну й діастолічну функції серця. Позитивні інотропні засоби хоча й покращують гемодинаміку і якість життя хворих з ХСН, проте, на відміну від інгібіторів АПФ, не впливають на тривалість життя пацієнтів або ж навпаки зменшують його. Тому дані препарати призначають короткочасно в період декомпенсації ХСН [6, 7].

До препаратів з патогенетично направленою дією відносять β-адреноблокатори й інгібітори АПФ.

Деякі автори вважають основними препаратами в лікуванні ХСН β-адреноблокатори [30]. Їхнє застосування обумовлене здатністю послаблювати несприятливі ефекти гіперактивації симпатичної нервової системи: гіпертрофію та ішемію міокарда, аритмії, дисфункцію і загибель кардіоміоцитів шляхом некрозу й апоптозу, зниження щільності та афінності β-рецепторів [22, 26]. β-адреноблокатори, знижуючи надлишкову симпатичну стимуляцію міокарда, приводять до стабілізації систолічної функції і зменшення перевантаження кардіоміоцитів кальцієм, що впливає на релаксацію шлуночків і нормалізацію діастолічної функції. Проте, залишається незрозумілим терапевтичний ефект цих засобів: або він пов'язаний тільки з впливом на рецепторний апарат, або ж є сумою їх дії на рецепторну активність та на обмін катехоламінів в організмі [25]. Дані препарати призначають всім стабільним хворим з систолічною дисфункцією лівого шлуночка в поєднанні з іншими медикаментами [10, 12].

Інгібітори АПФ на даний час є золотим стандартом у лікуванні ХСН. Вони покращують прогноз життя, сповільнюють прогресування декомпенсації і зменшують потребу в госпіталізації хворих з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, незалежно від етіології і ступеня дисфункції [1, 15]. Всі інгібітори АПФ мають спільний механізм дії – зменшують утворення ангіотензину-II (АТ-II) з ангіотензину-I (АТ-I) і пригнічують розпад брадикініну, в результаті чого нормалізується дисбаланс NO/A-II [9, 13, 16]. Вони зменшують периферичну вазоконстрикцію, пригнічують активність симпатоадреналової системи, знижують процеси ремоделювання міокарда, підвищують натрійурез, мають калійзберігальну дію, зменшують агрегацію тромбоцитів, підвищують рівень тканинного активатора плазміногену, що зумовлює лізис тромбів [14, 31].

Виходячи з сучасних аспектів патогенезу ХСН, комбіноване лікування даної патології з використанням препаратів чотирьох основних класів (діуретики, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ і серцеві глікозиди) є недостатнім [3]. Складний вибір схеми лікування і препарату для початкової монотерапії полягає в тому, що не розроблені критерії клінічних варіантів перебігу ХСН та індивідуального підбору

препаратів з різними механізмами дії для максимально ефективного патогенетичного лікування. Надлишкова активність симпатоадреналової, ренін-ангіотензинової систем і таких пептидів, як ендотелін, вазопресин, альдостерон, натрійуретичні пептиди, не лише взаємозв'язано впливають на морфологічний стан міокарда та судин, але й зумовлюють недостатній клінічний ефект традиційної терапії [30, 32].

У міру вивчення впливу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, і власне АТ-II, на розвиток ХСН виникла потреба пошуку нових підходів для блокування АТ-II, оскільки інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), що застосовувались до даного часу, неповністю блокують АТ-II і мають виражену побічну дію [18]. Це питання вирішилось з появою непептидних блокаторів рецепторів АТ-II, які здатні блокувати АТ-II незалежно від механізму його утворення і не зумовлюють активацію брадікініну й інших субстанцій [8]. Проте недоцільно призначати АТ₁-блокатори пацієнтам, які вже отримують інгібітори АПФ і β-адреноблокатори. Ряд проведених досліджень показали, що використання блокаторів АТ₁-ангіотензинових рецепторів дозволяє покращити якість життя хворих і зменшити потребу в госпіталізації. Залишається відкритим питання, чи можуть АТ₁-блокатори бути рівноцінною заміною інгібіторів АПФ у хворих з ХСН [24].

З метою підвищити ефективність терапії ХСН рекомендоване застосування антагоніста альдостерону – спіронолактону, який попереджує розвиток фіброзу міокарда, що лежить в основі синдрому серцевої недостатності. Проведення рандомізованого дослідження показало, що додавання до основної терапії невеликих доз спіронолактону зменшує ризик смерті від всіх причин і потребу в госпіталізації хворих з приводу прогресування ХСН [5, 34]. Тому, блокатори альдостеронових рецепторів рекомендовані хворим з ХСН II-IV ФК при неефективній потрійній терапії, яка включає інгібітор АПФ, петльовий діуретик і серцевий глікозид [23].

З периферичних вазодилататорів найчастіше комбінують гідралазин та ізосорбід динітрат з метою розширення судин на периферичних артеріях. Теоретично доведено, що ці препарати здатні послаблювати процес ремоделювання шлуночків, впливати на біомеханічні та генетичні механізми, що лежать в основі прогресування ХСН. Проте ці засоби не здатні замінити жодну групу препаратів, що входить в склад базисної терапії ХСН. Тому гідралазин та ізосорбід динітрат рекомендується призначати при непереносимості хворими інгібіторів АПФ.

Враховуючи провідну роль у формуванні ХСН нейрогуморальної активації і, зокрема, ендотелінової системи, використання антагоністів рецепторів до ендотеліну-1 суттєво покращить віддалений результат лікування внаслідок пригнічення раннього ремоделювання міокарда, попередження аритмій, помірної периферичної вазодилатації [4, 31].

Потрібно враховувати, що у виникненні і прогресуванні ХСН бере участь цілий комплекс генетичних механізмів. Проблема ХСН з легкістю вирішилась би при наявності інгібіторів вазопептидаз, які б одночасно блокували активність АПФ і нейропептидаз, стимулювали діурез, попереджували патологічне ремоделювання міокарда і ендотеліальну дисфункцію й інше [28]. На даний час для пригнічення нейрогуморальної активації використовуються інгібітори нейтральної ендопептидази, які розщеплюють передсердний натрійуретичний фактор до неактивних пептидів. Досить недавно було синтезовано препарати класу металопротеаз, які одночасно гальмують активність нейтральної ендопептидази і ангіотензин-І-перетворювального ферменту [7].

Найоптимальнішою терапією ХСН, як і інших захворювань серцево-судинної системи, є регенераторна, яка б дозволила відновити втрачені кардіоміоцити. Феномен регенерації тканин і органів давно відомий, як і той факт, що серцевий м'яз відновлюється дуже повільно. Тому для регенерації міокарда доцільніше використовувати поліпотентні стовбурові клітини з кісткового мозку пацієнта або ж стимулювати вироблення і викид з кісткового мозку в кровотік власних

стовбурових клітин під впливом препаратів з групи колоніє-стимулювальних факторів. Проте на даний момент регенераторна терапія лише вивчається і в майбутньому може відкрити нові перспективи в лікуванні серцевої недостатності [2].

Отже, основною медикаментозною терапією ХСН залишаються інгібітори АПФ і Я-адреноблокатори, проте прагнення підвищити ефективність лікування вимагає використання інших препаратів і подальшого пошуку нових підходів для покращання якості й прогнозу життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

- Абдуллаев Т.А., Киякбаева Е.В., Прохорова И.Р., Бекбулатова Р.Ш. Спироприл в лечении больных с недостаточностью кровообращения, обусловленной дилатационной кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 1(33). – С. 32-34.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Савченко В.Г. Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных с сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2003. – № 3 – С. 7-12.
- Визир В.А., Березин А.Е. Препараты низкой клинической эффективности традиционной терапии тяжелой сердечной недостаточности, развившейся вследствие ишемической болезни сердца // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – № 6 (21). – Т. 1. – С. 24-25.
- Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности // Украинский медицинский часопис. – 2003. – № 3 (35). – С. 5-13.
- Гиларевский С.Р., Орлов В.А. Новые клинические перспективы использования спиронолактона при хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 1 (21). – С. 73-77.
- Гуревич М.А. Негликозидные инотропные средства и новые нейрогуморальные антагонисты в лечении сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 2 (40). – С. 87-92.
- Гуревич М.А. Некоторые особенности клиники и лечения хронической сердечной недостаточности у пожилых // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 1 (33). – С. 81-84.
- Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Ханюков А.А. Активность ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием различных схем лечения // Украинский кардиологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 58-61.
- Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 1. – С. 81-86.
- Жариков О.И., Китура О.Е. Переносимость та эффективность метапрололу и биспрололу у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от возраста // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – № 6 (21). – Т. 1. – С. 10-14.
- Иванов В.П., Коновалова Н.В., Гаврилова Е.В., Филиппук В.П. Факторы, способствующие развитию сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 58-59.
- Кубанов Р.Д., Шек А.Б., Курбанова Н.С., Пулатов С.Ф., Гочкина М.В. Эффективность схем комбинированной терапии хронической ишемической болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения // Кардиология. – 2001. – № 9 – С. 21.
- Мазур Н.А. Эффективность нелипофильных ингибиторов АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 4 (42). – С. 76-79.
- Мареев В.Ю. Реально ли заменить ингибиторы АПФ в качестве основного средства лечения хронической недостаточности // Кардиология. – 2002. – № 12. – С. 4.
- Мареев В.Ю. Новые идеи в лечении хронической недостаточности сердца. Инотропная стимуляция сердца в эру ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 34.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66-73.
- Олобинская Л.И., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. М.: Издательский дом "Русский врач". – 2002. – 112 с. Приложение к журналу "Врач".
- Поливода С.Н., Хмелева А.В. Роль блокаторов АТ-II рецепторов в структурно-функциональном ремоделировании правых и левых отделов сердца у больных с легочно-сердечной недостаточностью // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – № 6 (21). – Т. 1. – С. 130-132.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть III. // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 65.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть IV. // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 56.

21. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть V. // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 57.

22. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2001 г.). // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 65-78.

23. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Достижения медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 1 (21). – С. 63-67.

24. Сидоренко Б.А., Шарошина И.А., Романова Н.Е., Преображенский Д.В. Клинико-инструментальная диагностика хронической сердечной недостаточности и ее медикаментозная терапия // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 1 (39). – С. 63-73.

25. Смирнова О.В., Федоров В.Н., Хохлов А.Л. Сравнительное влияние бета-блокаторов различных групп (анаприлин, атенолол, небилет) на содержание катехоламинов и 11-оксикортикостероидов у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 1 (33). – С. 56-58.

26. Смоленская О.Г., Жданова И.В., Семьяникова Н.М., Силкина Н.Н. Эгилек в лечении хронической сердечной недостаточности у больных ИБС с нормальным и повышенным уровнем артериального давления // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 4 (36). – С. 48-52.

27. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Левчук Н.Н., Кобалава Ж.Д. Клинико-статистический анализ хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. – 1999. – № 1. – С. 42-46.

28. Шушляпин О.И., Шушляпин А.О. Сердечная недостаточность: роль факторов геномики и значение генетических механизмов в ее развитии в аспекте обоснования известных и перспективных путей ее лечения // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 5. – С. 41-47.

29. Cowburn P, Cleland J, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure // European Heart Journal. – 1998. – Vol. 19. – P. 696-703.

30. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2001. – Vol. 353. – P. 1527-1560.

31. Kjekshus H., Smiseth O.A., Klinge R. et al. Vascular and myocardial endothelin-1 in RNA in a pacing model of chronic heart failure // European Heart Journal. – 1997. – Vol. 18. – P. 178-180.

32. Madsen B.K., Keller N., Christiansen E., Christensen N.J. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma rennin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise on congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity // Cardiac Failure. – 1995. – Vol. 1. – P. 207-216.

33. Niebauer J., Coats A.G. Treating chronic heart failure: time to take stock // Lancet. – 1997. – Vol. 349 (9057). – P. 966-967.

34. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone // Basic Research Cardiology. – 1993. – Vol. 88. – P. 107-124.

Пострелко В.М., Коновалов О.Г., Картель М.Т., Ставицька С.С., Петренко Т.П.

КЛІНІЧНА ДИНАМІКА ПРИ ЛІКУВАННІ СТАНУ ВІДМІНИ ЗА ДОПОМОГОЮ СОРБЕНТУ “УЛЬТРАСОРБ” У ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Інститут сорбції та проблем ендоекології НАН України, м. Київ

КЛІНІЧНА ДИНАМІКА ПРИ ЛІКУВАННІ СТАНУ ВІДМІНИ ЗА ДОПОМОГОЮ СОРБЕНТУ “УЛЬТРАСОРБ” У ХВОРИХ НА КОМОРБІДНУ ПАТОЛОГІЮ – Проведені клінічні випробування препарату “Ультрасорб” в трьох клінічних групах в кількості 215 хворих. Отримано позитивні результати. Негативних результатів та ускладнень при прийомі ентеросорбенту “Ультрасорб” не спостерігалось.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОСТОЯНИЯ ОТМЕНЫ ПРИ ПОМОЩИ СОРБЕНТА “УЛЬТРАСОРБ” У БОЛЬНЫХ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГИЕЙ – Проведены клинические испытания препарата “Ультрасорб” в трех клинических группах в количестве 215 больных. Получены положительные результаты. Негативные результаты и осложнения при приеме энтеросорбента не наблюдались.

THE CLINICAL DYNAMICS DURING THE STATE OF ABOLITION TREATMENT WITH THE HELP OF THE SORPTION “ULTRASORB” OF THE PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY – The therapy was carried out in three clinical groups with the help of the sorbent “Ultrasorb”. 215 patients were being treated. The positive dynamics has been received. During the sorption use, negative results and complications were not observed.

Ключові слова: стан відміни, ентеросорбційна детоксикація, коморбідні стани, сорбент “Ультрасорб”.

Ключевые слова: состояние отмены, энтеросорбционная детоксикация, коморбидное состояние, сорбент “Ультрасорб”.

Key words: state of abolition, enterosorption detoxication, comorbid states, sorbent “Ultrasorb”.

ВСТУП При вивченні розвитку нервово-психічних порушень неспсихотичного рівня, з ендегенною інтоксикацією під впливом дії іонізуючого випромінювання, має місце утворення та розвиток радіаційного ендотоксикозу [1,2,3].

Також відомо, що в стані відміни синдрому залежності від алкоголю має місце інтоксикація продуктами елімінації останнього [4,5,6].

При лікуванні цих станів патогенетично обґрунтовано прийом сорбційних матеріалів [7,8]. Нещодавно фахівцями Інститут сорбції та проблем ендоекології НАН України було спеціально здійснена розробка нового пропарату “Ультрасорб” [9,10,11].

Мета роботи – вивчення ефективності дії препарату “Ультрасорб” у хворих трьох клінічних груп та дати рекомендації для його застосування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для вивчення дії ентеросорбенту “Ультрасорб” було сформовано 3 клінічних групи. Основна група – 56 чоловік віком від 29 до 51 року, з них 45 чоловіків, 11 жінок. Це були учасники ліквідації аварії на ЧАЕС, в яких виникли нервово-психічні розлади радіогенного характеру, і вони стали страждати від синдрому залежності від алкоголю. Перша порівняльна група – 72 чоловіки віком від 27 до 59 років, з них 59 чоловіків та 13 жінок. Це хворі з органічним ураженням центральної нервової системи радіаційного походження. Друга порівняльна група – 87 чоловік віком від 24 до 58 років, з них 62 чоловіки та 25 жінок. Це хворі на залежність від алкоголю у стані відміни, не обтяжені впливом радіаційного фактору. Всього обстежено та проліковано за допомогою сорбенту “Ультрасорб” 215 чоловіків.

Препарат “Ультрасорб” призначався хворим всіх трьох груп у дозах від 0,5 до 7 г на добу залежно від стану хворих та лабораторних показників 3 рази на добу протягом від 3 до 14 днів. Суб’єктивні показники, рівень їх валідності, об’єктивна симптоматика в основній та першій порівняльній групі, що мали нервово-психічні порушення радіаційного походження оцінювалась за 3-бальною шкалою: наявність вираженої симптоматики – 3 бали; покрощання стану – 2 бали; відсутність прояву даного прояву – 1 бал.

При динамічному нагляді розвитку стану відміни при синдромі залежності від алкоголю у основній та другій порівняльній групі проводилась за 4-бальною системою: сильно виражений симптом – 4 бали; помірно виражений – 3 бали; слабо виражений – 2 бали; відсутність симптомів – 1 бал.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При лікуванні пацієнтів основної та першої порівняльної групи сорбентом “Ультрасорб” були одержані наступні результати, які наведені в таблицях 1, 2. Це динаміка перебігу неспсихотичних психічних порушень у хворих основної та першої порівняльної групи.

Як бачимо, за даними таблиці 1 відмічається позитивна динаміка при лікуванні хворих основної групи.

Неспсихотичні психічні порушення у хворих основної групи, для яких вони являлись проявами сукупної патології

(радіаційного походження на тлі залежності від алкоголю) зазнавали найбільшої інтенсивності редукції у перші 2-3 доби, протягом яких застосовувалась найбільш виражена детоксикаційна терапія.

Таблиця 1. Динаміка регресії симптомів у пацієнтів основної групи (n=56)

Симптоми	До терапії	Після терапії
1. Головний біль	3 ± 1	1 ± 1
2. Головокружіння	3 ± 1	1 ± 1
3. Пітливість (гіпергідроз)	3 ± 1	2 ± 1
4. Дратівливість	3 ± 1	2 ± 1
5. Плаксивість	3 ± 1	1 ± 1
6. Порушення сну	3 ± 1	1 ± 1
7. Погіршення пам'яті	3 ± 1	3 ± 1
8. Зниження працездатності	3 ± 1	2 ± 1
9. Втомлюваність	3 ± 1	1 ± 1
10. Колювання настрою	3 ± 1	1 ± 1
11. Потяг до нікотину/алкоголю	3 ± 1	1 ± 1
Сума балів	33 ± 3	16 ± 3

Необхідно відмітити, що також відбувалась позитивна динаміка при лікуванні сорбентом "Ультрасорб" пацієнтів першої порівняльної групи. Дані позитивної динаміки представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Дані регресії симптомів 1-ї порівняльної групи хворих протягом лікування сорбентом "Ультрасорб" (n=72)

Симптоми	До лікування	Після лікування
1. Головний біль	3 ± 1	1 ± 1
2. Головокружіння	3 ± 1	1 ± 1
3. Пітливість (гіпергідроз)	3 ± 1	1 ± 1
4. Дратівливість	3 ± 1	1 ± 1
5. Плаксивість	3 ± 1	1 ± 1
6. Порушення сну	3 ± 1	1 ± 1
7. Погіршення пам'яті	3 ± 1	3 ± 1
8. Зниження працездатності	3 ± 1	2 ± 1
9. Втомлюваність	3 ± 1	1 ± 1
10. Колювання настрою	1 ± 1	1 ± 1
11. Потяг до нікотину/алкоголю	2 ± 1	1 ± 1
Сума балів	30 ± 3	14 ± 3

За розрахунками, представленими в таблиці 2, ми бачимо позитивну динаміку у пацієнтів 1 порівняльної групи.

В зв'язку з тим, що пацієнти основної групи поряд з симптоматикою наслідків радіаційного впливу мали симптоми залежності від алкоголю у стані відміни, тому при проведенні детоксикації мала місце позитивна динаміка, яка представлена в таблиці 3.

Таблиця 3. Динаміка регресії симптомів стану відміни у хворих основної групи (за 4-бальною системою)

Симптоми	До лікування	Після лікування
Спрага	4 ± 1	1 ± 1
Втрата апетиту	3,8 ± 1	1 ± 1
Потреба похмелитись	4 ± 1	1 ± 1
Тремор рук	4 ± 1	1,2 ± 1
Нестійкість у позі Ромберга	4 ± 1	2 ± 1
Пітливість (гіпергідроз)	3,6 ± 1	1,3 ± 1
Головний біль	3 ± 1	1 ± 1
Дратівливість	4 ± 1	1,5 ± 1
Агресивність	3,7 ± 1	1,1 ± 1
Провали пам'яті	3,2 ± 1	1,8 ± 1
Порушення сну	4 ± 1	1 ± 1
Колювання настрою	3,8 ± 1	1 ± 1
Сума балів	45,1	14,9

Згідно клінічних спостережень, результати яких відображені у таблиці 3, найбільш інтенсивна позитивна динаміка (у першу добу терапії) стосувалась вегетативної симптоматики. Повністю зниження проявів стану відміни спостерігалось через 2 доби після початку лікування.

При клінічному спостереженні за хворими другої порівняльної групи, які страждали від синдрому залежності від алкоголю в стані відміни, лікування сорбентом "Ультрасорб" теж відмічалась позитивна динаміка, яка представлена в таблиці 4.

Таблиця 4. Динаміка регресії симптомів стану відміни у хворих 2-ї порівняльної групи (за 4-бальною системою)

Симптоми	До лікування	Після лікування
Спрага	3,9 ± 1	1 ± 1
Втрата апетиту	3,7 ± 1	1 ± 1
Потреба похмелитись	4 ± 1	1 ± 1
Тремор рук	4 ± 1	1 ± 1
Нестійкість у позі Ромберга	3,9 ± 1	1,8 ± 1
Пітливість (гіпергідроз)	3,2 ± 1	1 ± 1
Головний біль	2,1 ± 1	1,2 ± 1
Дратівливість	3,8 ± 1	1,6 ± 1
Агресивність	2,7 ± 1	1,2 ± 1
Провали пам'яті	2,2 ± 1	1 ± 1
Порушення сну	3,6 ± 1	1 ± 1
Колювання настрою	3,7 ± 1	1 ± 1
Сума балів	35,8	14,1

При порівнянні даних, наведених у таблицях 3, 4 докладно відзначається позитивна динаміка симптомів стану відміни, що свідчить про високу ефективність сорбенту "Ультрасорб", як при коморбідних станах, так і для категорії хворих, що мають класичну форму залежності від алкоголю.

Наведена вище посимптома позитивна динаміка відповідає регресові патологічних порушень на синдромологічному рівні. Характерною ознакою редукції симптомокомплексів, що характеризують перебіг коморбідних станів пацієнтів основної групи є те, що симптоми, які умовно можна віднести до астено-невротичних складових синдромів, в цілому піддаються курації легше. Водночас порушення, які стосуються афективної сфери, потребують більш ретельної уваги, обов'язкового підтримуючого лікування та психокорекції. Особливо звертає увагу на себе той факт, що при застосуванні запропонованої комплексної терапії, спостерігається відносно суттєва позитивна динаміка мнестичних функцій, яка залишалась завжди резистентною до курації, оскільки є проявом суто органічних змін. Це пояснюється етіопатогенетичним спрямуванням методу сорбційної детоксикації у комплексі з терапією, спрямованою на корекцію метаболічних процесів, що сприяє позитивним структурним змінам головного мозку і певним відновленням відповідних його функцій.

Після проведення терапевтичних комплексів конкретні клінічні форми неспсихотичних психічних порушень у осіб, що є залежними від алкоголю, зазнали ряд позитивних змін. При досягненні стану ремісії, критерієм якої визначались відсутність проявів стану відміни та потягу до алкоголю, провідним у клінічній картині коморбідних станів залишились астено-дистимічні стани, інтенсивність прояву яких суттєво знизились. Редукція проявів астенічної складової у структурі астено-депресивного синдрому відзначалась підвищенням загального життєвого тону, меншою мірою висловлювались скарги на швидку втому, необхідність обмеження фізичного та розумового навантаження. До певної міри спостерігалось відновлення усталених стереотипів діяльності, поведінки, відпочинку, кола інтересів. Спектр розладів у зазначеному симптомокомплексі набував вигляду афективно-астенічних. Але інтенсивність афективних проявів, що до лікування характеризувалась субдепресивним рівнем досить стійкого характеру, який детермінував загалом поведінку

хворого, в тому числі і систематичні алкогольні експеси, суттєво знизилась і в цілому могла бути позначена на рівні ситуаційних реакцій.

Загальне підвищення життєвого тону сприяло позитивній зміні у вольовій сфері. Покращання активної уваги, здатності до її концентрації, зменшення компоненту дратівливої слабкості як дезорганізуючого фактору певною мірою спричинило компенсації більш стійких мнестичних розладів, зокрема фіксації та ретенції. Це спричинило зростання працездатності, впевненості у власній силі і у можливий, загалом, позитивний прогноз на майбутнє.

Все це разом стимулювало формування настановою на тверезий спосіб життя та сприяло стійкості та тривалості ремісії. Нормалізації афективної сфери додатково сприяв факт відсутності наслідків алкогольних експесів, переживання яких є суттєвим чинником вторинного депресивного афекту психогенно-ситуативного клану. Для перебігу проявів синдрому дратівливої слабкості також характерна певна регідність афективного компоненту за відношенням до астено-невротичного. В цілому позитивному перебігу курації хворих з переважними сензитивно-дистимічними проявами сприяла досить висока збереженість особистості, не дивлячись на велику кількість скарг психоневрологічного та соматичного характеру. Меншою мірою спостерігалось зовнішнє враження про зв'язок психічної травматизації у пацієнтів з функціональними емоційними розладами. Дистимічні прояви органічного характеру набували значно пом'якшеного характеру як за рахунок суттєвої редукції невротичної симптоматики, так і внаслідок відсутності додаткового токсичного алкогольного компоненту.

Проведене лікування, коригуючи поріг збудливості структур головного мозку, сприяло зниженню частоти та інтенсивності емоційних спалахів як пускових факторів алкоголізації, та емоційно-поведінкової дезорганізації взагалі.

ВИСНОВКИ Внаслідок проведеного лікування за допомогою комбінованого глинисто-вуглецевого ентеросорбенту "Ультрасорб" при лікуванні хворих з радіаційним ендотоксикозом та одночасним розвитком залежності від алкоголю одержано позитивні результати.

Також отримано позитивні результати при проведенні лікування в першій та другій порівняльних групах.

Негативні результати та ускладнення при прийомі ентеросорбенту "Ультрасорб" ми не спостерігали.

Перспективи Характерними позитивними рисами препарату "Ультрасорб" є його широкі некорпоративні властивості, що надає можливість його застосування при патологічних станах різної етіології. Він може бути препаратом вибору при сукупних (коморбідних) станах, зокрема на тлі залежності від алкоголю, або інших психотропних речовин. Як і всі інші методи ентеросорбційної детоксикації його застосування не потребує якихось спеціальних умов і може відбуватись як у стаціонарних, так і амбулаторних умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Винницький О.Р. Послерадіаційна енцефалопатія / Под. ред. А.П. Ромоданова. – К., 1993. – С.161-166.
2. Винницький О.Р. Дослідження хронічного ендогенного впливу малих доз іонізуючого опромінення на головний мозок // Укр. вісн. психоневрології. – 1996. – № 2 (12). – С.21-23.
3. Ефективні методи лікування радіаційних і токсичних енцефалопатій / Деденко І.К., Стариков А.В., Торбін В.Ф., Пострелко В.М. – К.: Нора принт, 1998. – 396 с.
4. Ревенко О.А., Жабокрицький С.В., Приліпко В.Г. Формування та особливості перебігу алкогольного делірію в осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції // Арх. психіатрії. – 2000. – 3-4 (22-23). – С. 66-70.
5. Сыропятов О.Г., Джеруминская И.А. Патогенез и биологическое лечение алкоголизма // Пособие для врачей. – К.: УВМА, 2000. – 46 с.
6. Сосин И.К. Преформированные аксиомы классической наркологии (на модели алкогольной зависимости) // Арх. психіатрії. – 2002. – 4(31). – С. 51-59.
7. Пострелко В.М. Новый подход в терапии при сочетанном воздействии экологических факторов и алкоголя у пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы // Арх. психіатрії. – 1999. – № 1. – С. 78-79.
8. Пострелко В.М., Картель М.Т., Стрелко В.В. Доцільність використання нового комбінованого ентеросорбенту "Ультрасорб" у лікуванні психопатологічних розладів радіаційного генезу // Арх. психіатрії. – 2000. – 1-2 (20-21). – С. 93-97.
9. Адсорбирующий препарат "Ультрасорб" для извлечения радионуклеидов из организма / Стрелко В.В., Картель Н.Т., Ставицкая С.С. и др. // Патент Украины № 20718 Б от 07.10.97 г.
10. Элиминация радионуклеидов комбинированным адсорбирующим препаратом "Ультрасорб" из организма людей с повышенным уровнем загрязненности / Стрелко В.В., Герасименко Н.В., Ставицкая С.С. и др. // Эфферентная терапия. – 1999. – Т.5, № 4. – С. 66-71.
11. Сорбция ионов тяжелых металлов и радиоактивного цезия сорбентом "Ультрасорб" / Картель Н.Т., Ставицкая С.С., Викарчук В.М. и др. // Теоретич. і експерим. химия. – 2000. – Т. 36, № 1. – С. 53-57.

Зіменковський А.Б.

РОЛЬ КЛІНІЧНОГО ПРОВІЗОРА В ПІДВИЩЕННІ ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

РОЛЬ КЛІНІЧНОГО ПРОВІЗОРА В ПІДВИЩЕННІ ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ – Проаналізовано функціональні обов'язки клінічного провізора в Україні та за кордоном. На основі дослідження виявлено роль клінічного провізора як важливого чинника впливу на забезпечення та підвищення якості надання медичної та фармацевтичної допомоги населенню України на сучасному етапі реформування галузі.

РОЛЬ КЛІНІЧНОГО ПРОВІЗОРА В ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ УКРАИНЫ – Проанализировано функциональные обязанности клинического провизора в Украине и за рубежом. На основании исследования представлена роль клинического провизора как важного фактора влияния на обеспечение и повышение качества оказания медицинской и фармацевтической помощи населению Украины на современном этапе реформирования отрасли.

THE ROLE OF CLINICAL PHARMACEUTICALS IN THE INCREASE OF THE QUALITY OF MEDICAL CARE FOR THE PEOPLE OF UKRAINE – The analysis of functional responsibilities of clinical pharmaceuticals in Ukraine and foreign countries was conducted. The trial gave the possibility to recognize the role of clinical pharmaceutical as important factor of influence on the guarantee and increase of the quality of medical and pharmaceutical care for the people of Ukraine at the up to day stage of the reforming of branch.

Ключові слова: якість медичної допомоги, клінічний провізор.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, клинический провизор.

Key words: quality of medical care, clinical pharmaceuticals.

ВСТУП Якість медичної допомоги – це система критеріїв, які дозволяють визначити якість надання медичної допомоги як на окремій території, в певній медичній установі, у певного лікаря, так і конкретному пацієнту. Це діяльність, скерована на створення таких умов медичної допомоги населенню, які дозволяють виконати заявлені державою (медичним закладом) гарантії відповідно до задоволення населення в одержанні медичної допомоги. Отож, такий інтегральний показник, що відображає відповідність медичної допомоги сучасному рівню розвитку науки, встановленим вимогам, стандартам, оптимальному (ефективному) використанню ресурсів, задоволенню потреб пацієнтів. Крім того, якість медичної допомоги – це характеристика, що відображає ступінь адекватності

технологій, вибраних для досягнення поставленої мети та дотримання професійних стандартів [1]. Проблема якості медичної допомоги в країнах пострадянського простору та в Україні зокрема, стає однією з найважливіших та вимагає пошуку варіантів її вирішення [2,6,7,9].

У зв'язку з прогресом сучасної фармацевтичної індустрії та збільшенням арсеналу лікарських засобів (ЛЗ), лікарі перестають в повній мірі володіти широкою номенклатурою новітнього ринку ліків та їх сумісності, біодоступності, раціонального використання. Водночас провізори не володіють знаннями з клінічних дисциплін. Отож вимоги сучасної охорони здоров'я має задовольнити, зокрема, поява нової спеціальності – клінічної фармації та фахівця нового ґатунку – клінічного провізора (КП). Спількування лікаря і провізора в тандемі й "одною мовою" повинне привести до підвищення ефективності фармакотерапії. Вирішення цього питання є життєво необхідним для покращання ефективності лікування та збереження здоров'я нації [8].

На початку 90-х років ВООЗ визначила стратегічний напрямок розвитку охорони здоров'я у світі: фокус на пацієнта. Це положення закріплене в документах ВООЗ і лежить в основі Програми дій з основних лікарських препаратів, затвердженої Європейським Регіональним Бюро ВООЗ. Така стратегія докорінно змінює роль провізора в системі охорони здоров'я. Основною метою його професійної діяльності стає не лише підвищення кількості і якості ЛЗ на фармацевтичному ринку, а й покращання ефективності і безпеки фармакотерапії конкретного хворого – забезпечення кожному пацієнту фармацевтичної опіки належної якості [5].

Основними об'єктами, на які скеровуються механізми підвищення якості медичної допомоги є держава, медичні технології, лікарі, провізори та інший медперсонал, лікувально-профілактичні заклади (ЛПЗ), пацієнти [4].

Метою дослідження було виявлення ролі клінічного провізора в підвищенні якості надання медичної допомоги населенню України на сучасному етапі реформування галузі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізовано функціональні обов'язки клінічного провізора в Україні [3] та за кордоном [10,11]. На основі дослідження змодельовано роль фахівця з клінічної фармації як важливого чинника впливу на забезпечення та підвищення якості надання медичної та фармацевтичної допомоги.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз функціональних обов'язків та завдань клінічного провізора в Україні та за кордоном дозволив визначити та класифікувати за основним призначенням ключові аспекти його щоденної діяльності залежно від місця праці.

1. Фармацевтична опіка в аптеці з амбулаторного обслуговування пацієнтів (поширюється на пацієнта, його родичів та близьких, провізора аптеки).

2. Фармацевтична опіка в ЛПЗ (поширюється на лікарів, медичний персонал, пацієнтів та їх родичів і близьких, провізорів лікарняних аптек); клініко-фармацевтична просвітня діяльність (школи пацієнтів з самолікування, побічної дії безрецептурних ліків, сумісності ЛЗ з їжею та між собою, навчання медперсоналу тощо).

3. Клініко-фармацевтичний менеджмент в ЛПЗ (фармацевтична опіка, що поширюється на адміністрацію ЛПЗ (головних лікарів та їх заступників, головних провізорів) стосовно раціональної закупівлі та використання ЛЗ на основі клініко-фармацевтичного маркетингу та фармакоекономічних досліджень, удосконалення медикаментозного забезпечення ЛПЗ).

4. Контроль якості фармацевтичної допомоги та фармакотерапії в ЛПЗ (оцінка листків призначень, профілактика застосування ліків, які не відповідають показанням, оцінка раціональності застосованих схем фармакотерапії, контроль за виготовленням екстемпоральних ЛЗ середнім медперсоналом та лікарняною аптекою в ЛПЗ, участь у контролі за проведенням клінічних випробувань ЛЗ).

5. Організаційна робота в ЛПЗ (участь у формуванні та роботі етичних комітетів, формулярних комісій тощо).

6. Клінічна робота в ЛПЗ (виявлення побічних ефектів ЛЗ та їх несумісності, співпраця із структурами фармакологічного нагляду, виявлення та формування груп ризику побічних реакцій, замовлення додаткових фармакокінетичних досліджень, визначення біоеквівалентності, біодоступності ЛЗ та їх інтерпретація з подальшим використанням для оптимізації вибору ЛЗ та оцінки якості фармакотерапії, збір фармацевтичного анамнезу та фармакотерапевтичний моніторинг пацієнтів, участь у клінічних розборах та консиліумах, проведення клініко-економічних досліджень).

7. Розробка інформаційної бази (опрацювання електронної бази клінічного провізора, пам'яток для пацієнтів, участь в опрацюванні фармацевтичного інформаційного стандарту тощо).

8. Методична робота (участь у підготовці класифікаторів ЛЗ, розробці та впровадженні Національної формулярної системи, формуванні формуляра ЛПЗ, опрацюванні та впровадженні клінічних протоколів та стандартів лікування).

9. Опрацювання та впровадження клініко-фармацевтичної документації (добровільна інформована згода пацієнта на фармакотерапію, протокол клініко-фармацевтичної консультації тощо).

10. Участь у розробці нормативно-правової бази клінічної фармації (право другого підпису (після лікаря) на листку призначень, печатка клінічного провізора, тарифікація та нормування робочого дня клінічного провізора тощо).

Проведене дослідження дало змогу систематизувати функціональні обов'язки КП за принципом їх приналежності до основних об'єктів, на які скеровуються механізми підвищення якості медичної допомоги.

1. Держава: опрацювання та впровадження клініко-фармацевтичної документації, участь у розробці нормативно-правової бази клінічної фармації.

2. ЛПЗ: організаційно-методична діяльність, клініко-фармацевтичний менеджмент.

3. Медичні технології: клінічна діяльність, розробка інформаційної бази, контроль якості фармацевтичної допомоги та фармакотерапії.

4. Лікарі, провізори, середній медичний персонал: індивідуальна та колективна фармацевтична опіка.

5. Пацієнти: індивідуальна та колективна фармацевтична опіка.

ВИСНОВКИ 1. На сучасному етапі реформування охорони здоров'я України клінічний провізор набуває важливої ролі в підвищенні якості надання медичної допомоги населенню. 2. Клінічний провізор – важливий чинник впливу стосовно об'єктів, на які скеровуються механізми підвищення якості медичної допомоги – держава, ЛПЗ, медичні технології, лікарі, провізори та середній медичний персонал, пацієнти. 3. Моделювання ролі фахівця нового ґатунку – клінічного провізора – один із шляхів конкретизації та розширення, в межах затвердженого паспорта спеціальності його функціональних обов'язків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Базовий термінологічний глосарій за програмою з клінічної фармації. Науково-довідкове видання /А.Б. Зіменковський, В.М. Пономаренко, О.Р. Піняжко, Т.Г. Калинюк. За наук. ред. В.М. Пономаренка. – Львів. Київ: Ліґа-Прес, 2004. – 440 с.
2. Гордон Ю. Качество и еще раз качество // Медицинский вестник Украины. – 1999. – № 31-32 (август). – С. 6.
3. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 (охорона здоров'я) // Провизор. – 2003. – № 6. – С. 15-18.
4. Зіменковський А.Б. Методологічні аспекти опрацювання системи підвищення якості надання медичної допомоги в охороні здоров'я України // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3. – С. 9-11.
5. Зупанець І.А., Черных В.П., Попов С.Б., Бездетко Н.В., Зайченко А.В. Фармацевтическая опека – важнейший аспект клинической фармации // Провизор. – 2000. – № 11. – С. 6-7.
6. Кучеренко В.З., Мыльникова И.С. К оценке качества медицинской помощи в новых условиях хозяйствования // Здравоохранение РФ. – 1991. – № 3. – С. 5-8.

7. Линденбратен А.Л., Третьяков А.Л., Роговина А.Г. К оценке влияния качества медицинской помощи на состояние здоровья пациентов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 1999. – № 3. – С. 31-33.

8. Сердюк А.М., Вороненко Ю.В., Вітенко І.С. Сучасні проблеми підготовки кадрів в Україні. Проблеми підготовки медичних та фармацевтичних кадрів в Україні: Матер. доп. наук.-метод. конф. – Полтава, 1998. – С. 71.

9. Степаненко А.В. Експертні оцінки в системі забезпечення якості медичної допомоги (аналітичний огляд літератури) // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 1999. – № 2. – С. 84-89.

10. Andrew L. Wilson Issues in Pharmacy Practice Management. An Aspen Publication. Aspen Publishers, Inc. Gaithersburg, Maryland 1997. – 399 p.

11. ECTS Informator o studiach. Wydział Farmaceutyczny (Kierunek Studiów: Farmacja). Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego W Poznaniu. – 2003/2004. – 123 s.

Bizip I.B.

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛАЦИДІПІНУ У ХВОРИХ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ, АСОЦІЙОВАНИМИ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Запорізький державний медичний університет

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛАЦИДІПІНУ У ХВОРИХ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ, АСОЦІЙОВАНИМИ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ – Обстежено 75 хворих із різноманітними формами порушень мозкового кровообігу (ПМК) і супутньої АГ, що були розподілені на три групи по 25 пацієнтів у кожній. Всім хворим був призначений лацидипін у дозі 4 мг на добу одноразово усередину протягом 6 тижнів. Аналіз отриманих даних показав, що препарат виявляє високу антигіпертензивну ефективність, гарну переносимість і безпечність у всіх обстежених хворих. Лацидипін надає сприятливого впливу на інтенсивність об'ємного і лінійного мозкового кровотоку без погіршення сумарної об'ємної швидкості, а також сприяє регресії асиметрії лінійної швидкості кровотоку в басейні хребцевих і внутрішніх сонних артерій.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЦИДИПИНА У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – Обследовано 75 больных с различными формами нарушений мозгового кровообращения (НМК) и сопутствующей АГ, которые были распределены на три группы по 25 пациентов в каждой. Всем больным был назначен лацидипин в дозе 4 мг в сутки однократно внутрь на протяжении 6 недель. Анализ полученных данных показал, что препарат проявляет высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и безопасность у всех обследованных больных. Лацидипин оказывает благоприятное влияние на интенсивность объемного и линейного мозгового кровотока без ухудшения суммарной объемной скорости, а также способствует регрессии асимметрии линейной скорости кровотока в бассейне позвоночных и внутренних сонных артерий.

ESTIMATION OF THE CLINICAL EFFICIENCY LACIDIPINE AT PATIENTS WITH THE VIOLATIONS OF CEREBRAL CIRCULATION OF BLOOD, ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION – 75 subjects with brain blood flow disturbance included TIA and arterial hypertension were enrolled to the study and divided into three groups on 25 patients in each. Lacidipine in daily dose 4 mg during 6 weeks has been prescribed. Analysis of obtained outcomes has shown, that lacidipine demonstrates high antihypertensive efficacy, well tolerability in all patients. Lacidipine improves brain blood flow without decrease of total blood flow volume velocity, and contributes regression of brain blood flow velocity asymmetry brachiocephalic arteries.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, порушення мозкового кровообігу, лацидипін, лікування.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, лацидипин, лечение.

Key words: arterial hypertension, brain blood flow disturbance, lacidipine, treatment.

ВСТУП Формування артеріальної гіпертензії (АГ) асоціюється з прогресуючим ураженням органів-мішеней, що значною мірою обумовлено інтенсифікацією процесів проліферації, апоптозу й оксидантного стресу [1]. Встановлено, що блокатори повільних кальцієвих каналів (БПК) є ефективними лікарськими препаратами у відношенні реалізації органопротекторних якостей у хворих з АГ, оскільки обмежують активність вільнорадикального окислювання ліпідів і підвищують утворення оксиду азоту – природного вазодилатуючого агента. Дигідропіридинові похідні здатні модулювати експресію генів, відповідальних за реалізацію органопротекторних впливів незалежно від наявності антигіпертензивного ефекту. Серед БПК лацидипін займає одну з провідних позицій,

оскільки володіє рядом слушних фармакокінетичних і фармакодинамічних якостей, які наближають цей препарат до критеріїв "ідеального" антигіпертензивного засобу [7]. Лацидипін не тільки сприятливо впливає на ліпідний спектр плазми крові й об'ємний мозковий кровотік, але й обмежує прогресування атеросклеротичних уражень магістральних артерій [6]. Препарат добре переноситься і не має істотної кількості побічних ефектів.

Метою даного дослідження постало вивчення клінічної ефективності лацидипіну у хворих із порушеннями мозкового кровообігу, асоційованими з артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 75 хворих із різноманітними формами порушень мозкового кровообігу (ПМК) і супутньої АГ, які були розподілені на три групи по 25 пацієнтів у кожній. До складу першої групи були включені пацієнти з транзиторними ішемічними атаками (ТІА), другої групи – хворі з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ), третю групу склали особи, що мали в анамнезі відомості про перенесений ішемічний інсульт (СПІІ).

Всім хворим із різноманітними формами ПМК була застосована уніфікована схема застосування лацидипіну (Glaxo Smith Cline, Великобританія). Препарат у дозі 4 мг на добу призначався одноразово усередину протягом 6 тижнів. Досягнення в процесі лікування рівня АТ менше 140/90 мм рт.ст. розцінювалося як позитивний результат, контроль АТ на рівні 140/90-159/99 мм рт.ст. – задовільний, а при цифрах АТ, що перевищують дані показники – як незадовільний результат. Вибір цільових рівнів АТ в когортах відібраних хворих був заснований на рекомендаціях Українського товариства кардіологів [2]. Слід зазначити, що до складу груп лікування не були включені хворі з нещодавно перенесеним мозковим інсультом, для яких цільові рівні АТ відрізняються від вищезазначених.

Центральна кардіогемодинаміка була оцінена за допомогою ехокардіографії за звичайною методикою [5]. Оцінювалися кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолический (КСО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ), ударний (УО) і хвилинний (ХО) об'єми, фракція викиду ЛШ (ФВ), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) і питомий судинний опір (ППО). Стан кровотоку в БЦА вивчався за допомогою дуплексної кольорової імпульсно-хвилястої доплерографії на апараті SONOLINE Versa Plus (SIEMENS, Німеччина) лінійним (4-13 МГц) і фазовим (2,5 МГц) датчиками [3, 4]. Вимірювалися об'ємна швидкість кровотоку (FV) у внутрішніх сонних (ВСА) і хребцевих (ХА) артеріях, сумарна об'ємна швидкість кровотоку (Σ FV), максимальна (Vmax), усереднена (TAMx) і мінімальна (Vmin) лінійні швидкості кровотоку (ЛШК), а також індекси резистентності (RI) і пульсативності (PI).

Отримані в результаті досліджень дані оброблялися методами варіаційної статистики. Результати вважалися достовірними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів показав, що лацидіпін продемонстрував достатньо стійкий антигіпертензивний ефект у пацієнтів усіх груп спостереження. Найбільша частота позитивних результатів лікування була досягнута в третій групі хворих, тоді як у першій групі пацієнтів, частіше усього реєструвався задовільний результат. Ефективність антигіпертензивної терапії в другій групі хворих займала проміжне положення (табл. 1). Відзначені розходження в ефективності лікування найвірогідніше були пов'язані з існуючими вихідними розходженнями в рівні системного АТ у пацієнтів трьох груп. Переносимість терапії у всіх групах спостереження була цілком задовільною, при цьому побічних ефектів, які потребують скасування препарату, зменшення дозування або кратності прийому, не верифікувалося.

Таблиця 1. Ефективність антигіпертензивного ефекту лацидіпіну у хворих із різноманітними варіантами ПМК

Групи хворих	Ефективність антигіпертензивної терапії					
	Частота досягнення позитивного результату терапії		Частота досягнення задовільного результату терапії		Частота досягнення незадовільного результату терапії	
	n	%	n	%	N	%
1-а	7	28	15	60	3	12
2-а	19	76	5	20	1	4
3-я	25	100	0	0	0	0

Необхідно відзначити, що в результаті лікування лацидіпіном у більшості пацієнтів істотно поліпшився клінічний статус в основному за рахунок зниження інтенсивності загально-неврологічної симптоматики, що проявилось в чіткому регресі частоти й інтенсивності головного болю, виразності запаморочень і редукції хиткості ходи без погіршень осередкової неврологічної симптоматики. Отримано дані про чітку позитивну динаміку у відношенні клінічних проявів астеничного синдрому у всіх обстежених хворих. Це проявилось в зменшенні загальної слабкості, поліпшенні працездатності і пам'яті, а також у поліпшенні якості сну. При цьому найбільший регрес відзначених клінічних проявів спостерігався в пацієнтів із ТІА.

Еволюція основних кардіогемодинамічних показників, подана в табл. 2.

Як очевидно з наведених даних зниження АТсер. мало місце в третій і першій групах хворих відповідно. Достовірне збільшення КДО й УО мало місце тільки у пацієнтів першої групи, тоді як в інших когортах хворих статистично значимих змін відзначених параметрів зареєстровано не було. В жодній з обстежених груп пацієнтів не було верифіковано достовірної зміни середніх значень КСО і ЧСС. Тільки в першій групі пацієнтів в результаті проведеного лікування мало місце чітке збільшення ХО без істотних змін ФВ ЛШ. Слід зазначити, що достовірних змін ФВ не було відзначено також і в інших групах хворих. Зміни системної гемодинаміки відбилися і на величинах постнавантажувальних характеристик. Так, у всіх трьох групах хворих мало місце достовірне зниження середніх значень ЗПСО і ППО. При цьому найбільший темп регресу абсолютних значень зазначених параметрів був відзначений у пацієнтів третьої і другої груп відповідно.

Таблиця 2. Вплив лацидіпіну на гемодинамічні характеристики у хворих із різноманітними формами порушення мозкового кровообігу

Показники	Групи хворих	До лікування (n=25)	Після лікування (n=25)	Δ
1	2	3	4	5
АТ сер., мм рт. ст.	1-а	123,3±2,10	114,23±2,07*	-7,30
	2-а	115,8±1,43	109,30±1,66*	-5,60
	3-я	107,88±1,33	93,93±1,12*	-12,90
КДО, мл	1-а	145,80±5,21	154,30±3,20*	5,50
	2-а	156,22±4,11	153,80±2,60	-2,30
	3-я	166,30±3,00	160,30±2,80	-3,60
КСО, мл	1-а	59,10±2,20	59,70±2,00	1,0
	2-а	74,07±4,55	73,40±3,50	-1,9
	3-я	85,92±2,26	80,20±2,90	-6,6
УО, мл	1-а	86,70±1,40	94,60±1,76*	8,35
	2-а	82,15±2,19	80,40±2,10	-2,12
	3-я	78,38±1,50	80,10±1,90	2,10
ЧСС, уд. за 1 хв	1-а	70,4±0,90	73,20±1,50	3,80
	2-а	64,20±2,13	66,20±1,70	3,02
	3-я	61,5±2,21	63,40±1,60	3,00
МО, л/хв	1-а	6,10±0,16	6,90±0,19*	11,50
	2-а	5,27±0,13	5,32±0,16	1,00
	3-я	4,82±0,06	5,08±0,10*	5,10
ФВ, %	1-а	59,4±3,10	61,3±2,87	3,10
	2-а	52,50±3,21	52,30±2,10	-0,30
	3-я	48,33±1,45	50,0±1,65	3,34
ЗПСО, дінхсхсм ⁻⁵	1-а	1540,53±30,3	1442,3±33,50*	-6,40
	2-а	1785,45±37,44	1643,20±25,40*	-8,00
	3-я	1790,13±30,10	1478,60±21,20*	-17,40
ППО, ум. од.	1-а	38,37±3,11	30,10±1,23*	-21,6
	2-а	41,90±2,33	36,50±1,77*	-12,90
	3-я	41,25±2,03	35,60±2,00*	-13,70

Примітка: тут і далі * – вірогідність розходжень (P<0,05) між середніми значеннями показників в процесі лікування усередині груп.

Таким чином, терапія лацидіпіном надала різнонаправленого і оптимізує впливу на стан кардіогемодинаміки у обстежених хворих. Так, збільшення тотальної скорочу-

вальної здатності ЛШ, асоційоване з приростом середніх значень УО і ХО, було відзначено тільки у пацієнтів із ТІА. При цьому, найбільш виражене зниження постнавантажув-

вальних характеристик, переважно ЗПСО, досягалося саме у хворих із ДЕ і СПІІ. Водночас, найбільш чіткого антигіпертензивного ефекту препарат надавав хворим, що перенесли мозковий ішемічний інсульт, а також у когорті осіб із ТІА.

У табл. 3 наведені результати впливу лацидіпіну на стан мозкового кровообігу у хворих із різноманітними формами ПМК. Як очевидно з таблиці, величини FV BCA, FV XA і Σ FV у першій і другій групах хворих істотно не змінюються. Навпроти, у третій групі пацієнтів було зареєстровано статистично значиме збільшення цих показників. При аналізі стану кровотоку в басейні каротид було встановлено, що ЛШК у жодній

з обстежених груп не зазнали істотних змін в процесі лікування. Водночас, RI вірогідно знижувалися в третій, а PI також другій і третій групах відповідно. У басейні XA спостерігалось помірне збільшення Vmax і TAMx, яке досягало найбільших значень у пацієнтів другої групи. При цьому індекси RI і PI виявляли лише тенденцію до зниження. У басейні СМА терапія лацидіпіном не привела до істотних змін основних характеристик кровотоку. Водночас, тільки у першій групі хворих мало місце достовірне зниження Vmin без статистично значимих змін показників RI і PI.

Таблиця 3. Вплив лацидіпіну на стан мозкового кровообігу у хворих із різноманітними формами порушення мозкового кровообігу

Показники	Групи хворих	До лікування (n=25)	Після лікування (n=25)	Δ
FV BCA, мл/хв	1-а	508,10 \pm 12,70	512,30 \pm 12,40	-1,00
	2-а	495,8 \pm 11,72	482,70 \pm 10,30	-2,50
	3-я	430,8 \pm 10,2	468,90 \pm 7,60*	8,10
FV ПА, мл/хв	1-а	176,20 \pm 12,30	174,80 \pm 12,40	1,10
	2-а	170,5 \pm 10,15	175,80 \pm 10,20	2,60
	3-я	129,8 \pm 7,22	165,30 \pm 6,77*	21,80
Σ FV, мл/хв	1-а	684,23 \pm 14,10	687,10 \pm 14,35	0,90
	2-а	666,3 \pm 12,50	658,50 \pm 11,20	-1,20
	3-я	560,6 \pm 10,22	634,20 \pm 7,80*	11,60
Внутрішня сонна артерія				
Vmax, см/с	1-а	76,21 \pm 4,27	70,50 \pm 3,40	-6,7
	2-а	35,37 \pm 4,70	42,70 \pm 3,20	19,0
	3-я	55,27 \pm 4,20	48,70 \pm 3,77	-10,2
TAMx, см/с	1-а	44,70 \pm 4,34	43,20 \pm 3,20	-4,40
	2-а	25,80 \pm 2,90	28,90 \pm 2,11	10,1
	3-я	39,10 \pm 2,88	34,60 \pm 2,56	-12,8
Vmin, см/с	1-а	8,70 \pm 2,65	7,60 \pm 2,13	-11,5
	2-а	6,20 \pm 2,20	6,50 \pm 2,40	6,0
	3-я	6,10 \pm 3,20	6,70 \pm 2,10	9,40
RI, од.	1-а	0,54 \pm 0,018	0,52 \pm 0,03	-3,70
	2-а	0,55 \pm 0,021	0,53 \pm 0,01	-3,60
	3-я	0,60 \pm 0,016	0,56 \pm 0,01*	-4,70
PI, од.	1-а	0,89 \pm 0,033	0,82 \pm 0,03	-7,0
	2-а	0,82 \pm 0,022	0,76 \pm 0,03*	-7,7
	3-я	0,90 \pm 0,027	0,80 \pm 0,03*	-10,5
Хребцева артерія				
Vmax, см/с	1-а	41,90 \pm 5,50	48,30 \pm 3,44	14,6
	2-а	28,00 \pm 2,37	36,50 \pm 2,30*	24,9
	3-я	33,90 \pm 3,37	39,60 \pm 2,17*	15,4
TAMx, см/с	1-а	27,60 \pm 4,55	26,50 \pm 2,66	-4,70
	2-а	16,01 \pm 3,30	20,50 \pm 2,31*	22,0
	3-я	19,68 \pm 3,90	20,10 \pm 2,88	1,50
Vmin, см/с	1-а	4,80 \pm 3,50	5,70 \pm 2,40	16,1
	2-а	4,64 \pm 2,20	5,40 \pm 2,04	14,8
	3-я	4,70 \pm 2,90	5,70 \pm 2,00	18,2
RI, од.	1-а	0,60 \pm 0,04	0,55 \pm 0,02	-6,80
	2-а	0,55 \pm 0,05	0,52 \pm 0,02	-3,70
	3-я	0,59 \pm 0,03	0,54 \pm 0,03	-6,90
PI, од.	1-а	0,90 \pm 0,05	0,88 \pm 0,02	-1,10
	2-а	0,85 \pm 0,04	0,82 \pm 0,03	-2,30
	3-я	0,87 \pm 0,04	0,80 \pm 0,02	-7,0
Середня мозкова артерія				
Vmax, см/с	1-а	75,90 \pm 3,60	68,90 \pm 2,55	-8,50
	2-а	5,70 \pm 3,50	55,60 \pm 2,00	2,51
	3-я	67,90 \pm 4,20	60,40 \pm 3,20	-10,5
TAMx, см/с	1-а	52,55 \pm 2,40	50,30 \pm 2,19	-3,80
	2-а	35,70 \pm 2,20	40,20 \pm 2,70	12,5
	3-я	49,10 \pm 4,54	45,20 \pm 3,15	-8,10
Vmin, см/с	1-а	29,90 \pm 2,00	20,50 \pm 1,77*	-31,0
	2-а	18,11 \pm 2,38	20,30 \pm 2,00	10,0
	3-я	21,50 \pm 3,45	19,30 \pm 2,80	-9,50

Продовження табл.

Показники	Групи хворих	До лікування (n=25)	Після лікування (n=25)	Δ
RI, од.	1-а	0,51±0,021	0,44±0,03	-12,0
	2-а	0,56±0,022	0,52±0,03	-5,50
	3-я	0,61±0,034	0,56±0,02	-6,70
PI, од.	1-а	0,61±0,011	0,58±0,02	-3,30
	2-а	0,68±0,023	0,64±0,03	-0,45
	3-я	0,69±0,013	0,66±0,02	-2,90

Таким чином, лацидіпін надавав позитивний вплив на стан об'ємної мозкової перфузії у хворих із СПІІ. При цьому у пацієнтів із ТІА і ДЕ, через 6 тижнів терапії препарат не приводив до зниження регіонарної і сумарної об'ємної мозкової швидкості. У всіх пацієнтів препарат надавав сприятливого впливу на величину периферичного судинного опору, приводячи до істотного зниження дисперсії ЛШК в основних візуалізованих мозкових басейнах. У пацієнтів із ДЕ і СПІІ проведене лікування сприяло підвищенню ефективного кровотоку в басейні ХА без істотних змін інтенсивності перфузії в басейні середньої мозкової артерії (СМА). Антигіпертензивна активність препарату була найвищою у хворих із найбільш вираженими порушеннями мозкової гемодинаміки: пацієнтів із СПІІ. У цій же групі осіб лацидіпін виявився максимально ефективним у відношенні підвищення збалансованості мозкової перфузії. Сприятливі зміни мозкової гемодинаміки при проведенні терапії лацидіпіном були зареєстровані в усіх когортах обстежених хворих.

Таким чином, застосування лацидіпіну у хворих із різноманітними формами порушення мозкового кровообігу супроводжується вираженим антигіпертензивним ефектом без погіршення стану мозкового кровотоку. У селективно відібраній когорті хворих із СПІІ лацидіпін навіть збільшував регіонарний і сумарний об'ємний мозковий кровотік. У пацієнтів із ТІА поліпшення стану мозкової гемодинаміки більшою мірою асоціюється зі збільшенням тотальної гемодинамічної продуктивності серця, ніж із підвищенням регіонарного об'ємного мозкового кровотоку. Деякий позитивний вплив у відношенні інтенсифікації мозкового кровообігу може вносити і зниження регіонарного судинного опору, що реєструється фактично у всіх когортах обстежених хворих. Всі ці позитивні якості лацидіпіну роблять його незамінним у плані корекції синдрому АГ у хворих із різноманітними формами ПМК і дають можливість застосовувати лацидіпін у якості основи недиференційованої терапії в даній категорії пацієнтів.

Вивчення впливу БПК у хворих із різноманітними формами ПМК є пріоритетним напрямком ангіоневрології і потребує продовження наукових досліджень.

ВИСНОВКИ 1. Лацидіпін виявляє високу антигіпертензивну ефективність, гарну переносимість і безпечність у всіх обстежених хворих незалежно від форми порушення мозкового кровообігу і типу центральної гемодинаміки.

2. У пацієнтів із ТІА лацидіпін сприяв істотному збільшенню релаксацийних якостей міокарда ЛШ, що сприятливо позначилося на тотальній гемодинамічній продуктивності серця, тоді як у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією і станом після перенесеного ішемічного мозкового інсульту антигіпертензивний ефект препарату асоціювався з найбільш вираженим зниженням постнавантажувальних характеристик без негативного впливу на показники центральної гемодинаміки.

3. Протягом 3 тижнів лікування лацидіпін надає істотного і сприятливого впливу на інтенсивність об'ємного і лінійного мозкового кровотоку без погіршення сумарної об'ємної швидкості, а також сприяє регресії асиметрії лінійної швидкості кровотоку в басейні хребцевих і внутрішніх сонних артерій в усіх хворих із ПМК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виберс Д.О., Фейгин В., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. М.: Бино, 1999. – 672 с.
2. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2001. – 54 с.
3. Aaslid R: Cerebral hemodynamics / In Newell D.W., Aaslid R. (eds): Transcranial Doppler. New York, NY, Raven, 1992.-P.500.
4. Anzola GP, Gasparotti R, Magoni M, Prandini F. Transcranial Doppler sonography and magnetic resonance angiography in the assessment of collateral hemispheric flow in patients with carotid artery disease. Stroke. 1995;26:214-217
5. Asmi M.H., Walsh M.J. A practical guide to echocardiography. -Chapman & Hall Medical, London, 1995.-260 p.
6. Cristofori P., Lanzoni A., Gaviraghi G., Turton J., Sbarbati A. Anti-atherosclerotic activity of the calcium antagonist lacidipine in cholesterol-fed hamsters. Biomed Pharmacother. - 2000; 54(2): 93-99
7. Meredith P.A. Effectiveness and tolerability of lacidipine in the treatment of mild-to-moderate hypertension in General Practice. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30: Suppl2:S10-S14.

ХІРУРГІЯ

Коптюх В.В.

ДЕРМАТОМ З РОЛИКОВИМИ ДЕФОРМУЮЧИМИ ЕЛЕМЕНТАМИ

Кафедра травматології та ортопедії ТДМА ім. І.Я. Горбачевського

ДЕРМАТОМ З РОЛИКОВИМИ ДЕФОРМУЮЧИМИ ЕЛЕМЕНТАМИ – Дерматом складається з корпусу провідного валу, закріпленій на ньому ніж, механізм регулювання зрізаного трансплантата і зв'язана з ним насадка з ободом, виступи на робочій й поверхні обідка у вигляді роликів, встановлені ексцентрично.

Пропонований дерматом має суттєві переваги порівняно з прототипом, а саме – забезпечує можливість забору перфорованих шкірних трансплантатів змінної товщини. Робочий орган підготовки до зрізання шкірного клаптя з роликками прикріпленими ексцентрично можна використовувати в дерматомах зі зворотнопоступальними ножами.

ДЕРМАТОМ С РОЛИКОВИМИ ДЕФОРМУЮЧИМИ ЕЛЕМЕНТАМИ – Дерматом состоит из корпуса приводного вала, закрепленный на нем нож, механизм регулирования срезаемого трансплантата и связана с ним насадка с ободом, выступы на рабочей поверхности ободка в виде роликов, установленных эксцентрично.

Предлагаемый дерматом имеет существенные преимущества в сравнении с прототипом, а именно – обеспечивает возможность забора перфорированных кожных трансплантатов переменной толщины. Рабочий орган подготовки к срезу кожного лоскута с роликками прикрепленными эксцентрично можно использовать в дерматомах с обратнопоступательными ножами.

DERMATOME WITH ROLLER DEFORMING ELEMENTS – Dermatome consists of the case of the power shaft fixed on it by a knife, the mechanism of regulation of the cut off transplant and the nozzle connected to it with a rim, ledges on a working surface contours as the rollers established eccentricly.

Offered dermatome has essential advantages in comparison with the prototype, namely – provides an opportunity of a fence of the punched skin transplants of variable thickness. The working body of preparation to cutting of a skin rag with rollers attached eccentricly can be used in dermatome with back-forward knives.

Ключові слова: дерматом, трансплантат, ролик, шкіра, ексцентрично, перфорований, змінний.

Ключевые слова: дерматом, трансплантат, ролик, кожа, эксцентрично, перфорированный, переменный.

Key words: dermatome, a roller, a transplant, a leather, eccentricly, punched, variable.

Дерматом містить корпус з приводним валом і закріплений на останньому ніж. Пристрій також має закріплений на корпусі механізм регулювання товщини зрізуваного шару шкіри (трансплантата) та зв'язана з ним насадку з ободом та прикріпленим до нього захисним щитком. На робочій частині обідка (сторона розташована по ходу забору клаптя) зроблено виступи [1].

Така конструкція виступів дозволяє отримати суцільний шкірний клапоть змінної товщини. Однак на практиці важко отримати трансплантат, що ідеально співпадає за розміром з раню. Крім того, для зменшення травматизму донорської рани бажано зрізувати за можливості менші клапті. Тому трансплантати перфорують для можливості розтягнення їх до розміру рани.

Завданням пристрою є удосконалення дерматома шляхом зміни робочого органа підготовки шкіри донора до зрізування, що дозволить отримати перфорований трансплантат і в результаті забезпечити змогу менший клапоть для більшої за розміром ділянки. Ця обставина дозволить також зменшити травматизацію донорської рани.

Завдання вирішується в цей спосіб, що дерматом, який містить корпус із приводним валом та прикріплений на корпусі механізм регулювання товщини зрізуваного шару трансплантата та зв'язана з ним насадку з ободом, що має виступи та прикріплений до останнього захисний щиток,

виступи зроблено у вигляді роликів, посаджених ексцентрично та з можливістю обертання на нерухомому валі, причому зі зміщенням рядом розташованим один по відношенню до другого в протилежних напрямках роликів. Крім того ролики мають ромбоподібну і/або циліндричну, і/або кулеподібну, і/або конусоподібну, і/або еліпсоподібну форми.

Представлений пристрій пояснюється кресленням:

на рис. 1 – схематично зображений загальний вигляд пристрою, вид збоку;

на рис. 2 – вид А мал.1 зі знятим ножом та захисним щитком;

на рис. 3 – розріз Б-Б мал.1;

на рис. 4 – готовий трансплантат в оксонометрії.

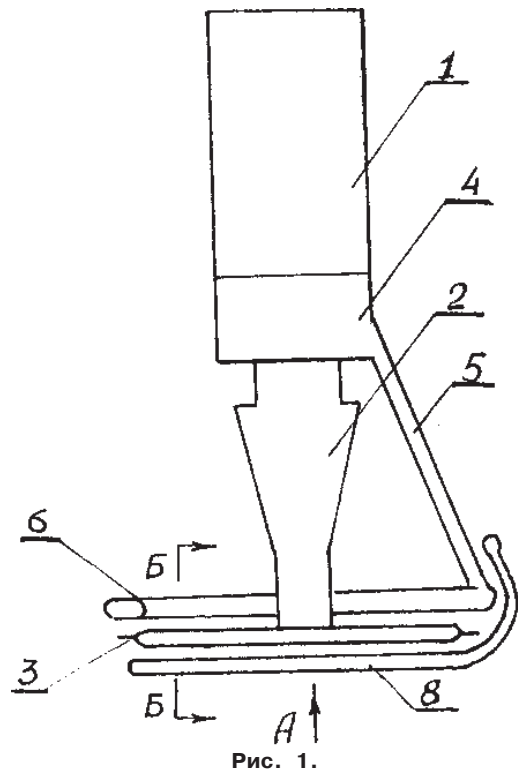


Рис. 1.

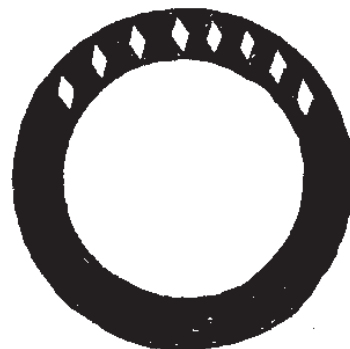


Рис. 2.

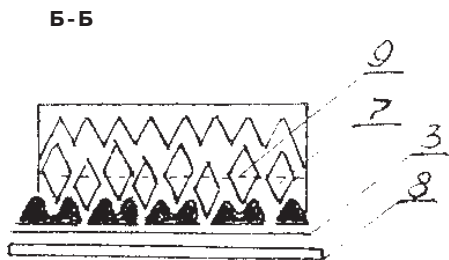


Рис. 3.

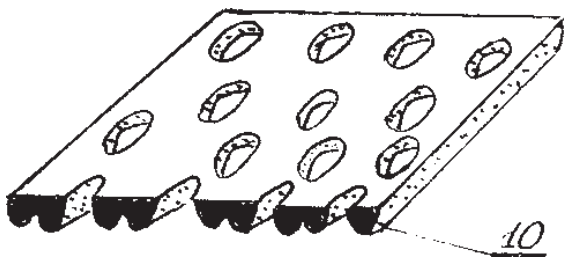


Рис. 4.

Пристрій містить корпус 1 з приводним валом 2 і закріпленим на останньому ножом 3. До корпуса 1 прикріплений механізм 4 регулювання товщини зрізаного шару трансплантата, з котрим з'єднана насадка 5 з ободом 6, на якому виступи 7, зроблені у вигляді роликів. Обід 6 з виступами 7

є робочим органом підготовки шкіри донора до зрізування. До обода 6 прикріплений захисний щиток 8. Обід може бути виконаний як із прозорого матеріалу, так із непрозорого матеріалу. На ободі 6 встановлено вал 9, на якому ексцентрично посаджено виступи-ролики 7 зміщені (рис. 2). Ролики 7 встановлені на нерухомому валі 9 з можливістю обертання. Крім того поруч розташовані ролики 7, зміщені один відносно другого в протилежних напрямках (рис. 3). Ролики можуть бути ромбоподібними і/або циліндричними, і/або кулеподібними, і/або конусоподібними, і/або еліпсоподібними. На рис. 3 зображені ромбоподібні ролики.

Пристрій працює таким чином.

Вмикають привід через приводний вал 2, надають ножу обертів. Дерматом встановлюють на шкіру робочою частиною обода 6 насадки 5 під кутом 45° до поверхні шкіри донора. Виступи-ролики 7, розташовуючись безпосередньо перед ножом 3, деформують відповідним чином шкіру 10, тобто ромбоподібні ролики 7, закріплені на валу 9 ексцентрично, при обертанні періодично відтискують ділянку шкіри, оберігаючи його від зрізування. Проводячи дерматомом по шкірі за допомогою ножа 3, зрізають шкірний клапоть 10, при цьому завдяки попередній деформації шкіри зрізується перфорований трансплантат змінної товщини (рис. 4).

Таким чином, запропонований дерматом має суттєві переваги порівняно з прототипом, а саме – забезпечує можливість забору перфорованих шкірних трансплантатів змінної товщини. Робочий орган підготовки для зрізування шкірного клаптя з роликами прикріпленими ексцентрично можна використовувати в дерматомах зі зворотнопоступальними ножами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авторське свідоцтво №1301388, 08.12.1986р.

Нагайчук В.І., Смелянський О.О., Гуда Н.В.

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РАНЬОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОВЕРХНЕВИМИ ОПІКАМИ

Вінницька обласна лікарня ім. М.І. Пирогова

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РАНЬОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОВЕРХНЕВИМИ ОПІКАМИ – В статті наведено анестезіологічне забезпечення та результати раннього оперативного лікування хворих з поверхневими опіками, які обґрунтовують доцільність його застосування в комбустіології.

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАННЕГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОВЕРХНОСТНЫМИ ОЖОГАМИ – В статье приведено анестезиологическое обеспечение и результаты раннего оперативного лечения больных с поверхностными ожогами, которые обосновывают целесообразность его применения в комбустологии.

ANESTHETIC PROVIDING OF EARLY OPERATIVE TREATMENT AT PATIENTS WITH SUPERFICIAL BURNS – In the article the anesthetic providing and results of early operative treatment of patients is resulted with superficial burns which indicative expedience of his application in practice of combustiology.

Ключові слова: анестезіологічне забезпечення, поверхневі опіки.

Ключевые слова: анестезиологическое обеспечение, поверхностные ожоги.

Key words: anesthetic providing, superficial burns.

Забезпечення адекватної анестезії є частиною проблеми лікування хворих з опіками. Важко знайти інший вид хірургічної патології, при якому загальна анестезія систематично і повторно проводилась би на тлі самих різних уражень всіх життєво важливих систем організму, які також приводять до зміни фармакодинаміки та фармакокінетики всіх препаратів, що використовуються для загальної анестезії. До того ж слід додати високий відсоток різних розладів психічної діяльності, починаючи від межових станів до виражених психозів. Тому завдання і методи загальної анестезії в

комбустіології відрізняються від таких при звичайних хірургічних маніпуляціях [1].

При плануванні та проведенні анестезіологічної допомоги анестезіолог завжди повинен враховувати специфіку операції та тяжкість стану хворого. Важка операційна травма та крововтрата при проведенні некретомії і заготівлі трансплантата, велика ранова поверхня, обумовлюючи значну втрату рідини та тепла, багаточисельні зміни положення хворого на операційному столі, тривалість операції – все це визначає необхідність адекватної передопераційної підготовки і моніторинга значного числа параметрів, старанної підготовки операційної та всього оснащення. Велику роль у розвитку ускладнень відіграє гіпотермія, тому важливим моментом є підтримка температури повітря в операційній на рівні 28-32 °С, підігрів операційного стола та інфузійних розчинів, постійний моніторинг центральної і периферичної температури. Обов'язковим є забезпечення надійного судинного доступу – катетеризуються центральні або периферійні судини великого діаметра [2].

Прогрес в лікуванні хворих з поширеними поверхневими опіками досягнутий завдяки удосконаленню методів інтенсивної терапії, застосуванню ранньої некретомії в 1-3 добу після отримання опіку з одномоментним закриттям ран біоактивованими ксенодермотрансплантатами, забезпеченню адекватної анестезії [3, 4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За 2002 р. у Вінницькому опіковому відділенні лікувалось оперативно 292 хворих з

поверхневими опіками, методом вибору знеболювання яких був внутрішньовенний чи внутрішньом'язовий каліпсоловий наркоз, спинномозкова та провідникова анестезія. 150 хворих, які лікувались протягом 1998 р. традиційним методом – некректомія з наступною епітелізацією ран – склали контрольну групу.

В процесі лікування за хворими велось клінічне спостереження, загально прийняте лабораторне обстеження. Хворі обох груп отримували прийняту у відділенні медикаментозну терапію. Аналізували методи знеболювання в основній та контрольній групах, психологічний стан хворого та лікаря, загальний стан хворих (сон, апетит, рухливість, больовий синдром, температура тіла) та результати лікування (доопераційний період, період перебування хворого на ліжку, косметичні та функціональні результати після епітелізації ран).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Метою нашого дослідження є покращання результатів лікування хворих з поверхневими опіками шляхом проведення раннього хірургічного лікування при оптимальному анестезіологічному забезпеченні. До основної групи увійшло 292 пацієнти, віком від 6 місяців до 70 років, проліковані методом ранньої некректомії в першу – другу добу після травми з одномоментним закриттям рани біоактивованими ксенодермотрансплантатами. Із них 197 хворих прооперовані під внутрішньовенним чи внутрішньом'язовим каліпсоловим знеболюванням, 54 хворих під спинномозковою анестезією і 41 хворий, під провідниковою анестезією. Для забезпечення безпеки і адекватності анестезіологічного забезпечення хворих з поширеними поверхневими опіками перед початком оперативного втручання та в процесі його виконання необхідний контроль пульсу, артеріального тиску. При зниженні артеріального тиску на 20-30 мм рт.ст., слабкому та частому пульсі, необхідно зупинити хірургічні маніпуляції, збільшити об'єм трансфузійної терапії, зігріти хворого і перевести в блок інтенсивної терапії. 150 аналогічних хворих, яким проводився традиційний метод лікування – некректомія з самостійною епітелізацією ран – склали контрольну групу.

Некректомію хворим контрольної групи проводили під внутрішньом'язовим введенням наркотиків та анальгетиків, в одиничних випадках під загальним знеболюванням. Аналізували методи знеболювання, психологічний стан хворого та лікаря, загальний стан хворих (сон, апетит, рухливість,

больовий синдром, температуру тіла) та результати лікування (доопераційний період, період перебування хворого на ліжку, косметичні та функціональні результати).

Методом вибору анестезіологічного забезпечення раннього оперативного лікування дітей з поверхневими опіками є внутрішньовенний або внутрішньом'язовий каліпсоловий наркоз з проведенням премедикації та зануренням у медикаментозний сон в палаті. Діти з площею поверхневого опіку до 20 % поверхні тіла та дорослі до 30 % можуть бути прооперовані під внутрішньом'язовим знеболюванням. Від 20 % поверхні тіла у дітей і від 30 % у дорослих введення наркозу переважно внутрішньовенне. При цьому до 30% поверхні тіла у дітей і до 40 % у дорослих доцільно обмежитись катетеризацією периферійних вен. При опіках вище 30 % поверхні тіла у дітей та 40 % поверхні тіла у дорослих, з метою забезпечення раннього оперативного лікування адекватною інфузійно-трансфузійною терапією, необхідна катетеризація центральних вен. У дорослих та дітей з площею поверхневого опіку від 50 % поверхні тіла та вище – прямі показники до інтубаційного наркозу. У дорослих метод знеболювання залежить також від локалізації опіку. Ранні некректомії, при локалізації опіку на голові, шиї, тулубі, виконували під внутрішньовенним чи внутрішньом'язовим каліпсоловим знеболюванням, на верхніх кінцівках – під провідниковою анестезією, на нижніх кінцівках – під спинномозковою анестезією.

Некректомію в контрольній групі хворих з поверхневими опіками виконували на 6-10 добу під внутрішньом'язовим чи внутрішньовенним введенням наркотиків (промедол, омнопон), анальгетиків (анальгін, трамал, трамадол та ін.) в комбінації з антигістамінними препаратами (дімедрол, піпольфен). Недоліком такого виду знеболювання є недостатня аналгезія, занепокоєння хворих, та в зв'язку з цим виникаючі психічні розлади як в пацієнта, так і в лікаря, суттєва крововтрата, різкий больовий синдром в інтра- та післяопераційному періодах, що в майбутньому призводить до втрати рухливості і самообслуговування (табл.1). Наступні перев'язки різко погіршують психологічний стан хворого та медичного персоналу, який може перейти в стресовий. Значно порушується апетит, сон особливо при поширених поверхневих опіках (30 % поверхні тіла та більше). Ця група хворих вимагала постороннього догляду за собою протягом не менше двох тижнів.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика анестезіологічного забезпечення оперативного лікування хворих з поверхневими опіками

Загальний стан хворих	Групи порівняння				
	Рання некректомія з одномоментною ксенопластикой (основна група, n-292)			Некректомія на 6-7 добу з наступною самостійною епітелізацією ран (контрольна група, n-150)	
	Загальне обезболювання (n-197)		Спинно-мозкова анестезія (n-54)	Провідникова анестезія (n-41)	Наркотичні препарати (анальгетики) в комбінації із антигістамінними препаратами
Площа опіку	до 30%	>30%	до 30%	до 30%	
Психологічний стан хворого та лікаря	*	*	*	*	***
Крововтрата	**	***	**	**	***
Больовий синдром	*	*	*	*	***
Рухливість	*	**	**	*	***
Сон	*	**	*	*	***
Апетит	*	**	*	*	***
Температура тіла	*	**	*	*	***

Примітка: * – норма; ** – відхилення від норми незначні; *** – відхилення від норми значні.

В основній групі загальний стан хворих з поверхневими опіками до 30 % поверхні тіла практично не порушувався і на другу добу після оперативного лікування наближався до нормального. Загальний стан хворих з поверхневими опіками 30 % поверхні тіла та більше покращувався на 3-4 добу. Болі були незначними, проте рухливість із-за поширених опіків була зниженою. Сон та апетит нормалізовувались на 3-4 добу. Загальний стан хворих як важкий, оцінювався

протягом 5-7 діб, проте він був на порядок легшим, порівняно з контрольною групою. Доопераційний період у основній групі (табл.2) був достовірно меншим на 5,3 ліжко-дні (1,4 проти 6,7 л/дня, $P<0,001$). Тривалість лікування хворих у основній групі скорочувалась на 6,7 л/дні (15,1 проти 21,8, $P<0,001$). Косметичні та функціональні результати після раннього оперативного лікування поверхневих опіків були непорівняно кращими.

Таблиця 2. Результати раннього хірургічного лікування хворих з поверхневими опіками за 2002 р. порівняно з результатами традиційного методу лікування хворих за 1998 р.

Площа опіків	Групи порівняння								Скорочення тривалості лікування в л/днях
	Рання некректомія з одномоментною ксенодермопластиком (основна група)				Некректомія з наступною самостійною епітелізацією ран (контрольна група)				
	п	до операції (л/дні)	після операції (л/дні)	разом (л/дні)	п	до операції (л/дні)	після операції (л/дні)	разом (л/дні)	
1-10	200	1,3	12,2	13,5	92	6,5	13,9	20,4	6,9**
11-20	57	1,6	17,7	19,3	37	7,6	17,1	24,7	5,4**
21-30	17	2,0	15,5	17,5	14	5,8	17,5	23,3	5,8**
31-40	6	1,2	11,3	12,5	3	10,5	15,0	25,5	13,0**
41 та >	12	2,1	17,9	20,0	4	9,0	14,0	23,0	3,0*
м	292	1,4	13,7	15,1	150	6,7	15,1	21,8	6,7**

Примітка: вірогідно з даними контрольної групи (* – $P > 0,1$; ** – $P < 0,001$).

ВИСНОВКИ 1. При оперативних втручаннях на кінцівках дорослих хворих, особливо у опечених похилого і старшого віку, перевагу слід надавати провідниковій та спинно-мозковій анестезії.

2. Загальне знеболювання є базовим при проведенні раннього оперативного лікування у дітей та локалізації опіку на голові, тулубі у дорослих, причому при довготривалих операціях доцільна інтубація трахеї.

3. У дітей з площею опіку більше 20 % поверхні тіла і 30 % поверхні тіла у дорослих загальне знеболювання проводиться після катетеризації центральних чи периферійних судин великого діаметра з постійним контролем пульсу і артеріального тиску.

4. Отриманні результати переконують, що раннє оперативне лікування поверхневих опіків при адекватному анестезіологічному забезпеченні є методом вибору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виноградов В.Л., Алексеев А.А. Современные принципы общей анестезии у больных с термическими поражениями //Международный конгресс "Комбустиология на рубеже веков" (9-12 октября 2000 г.). – Москва: Ин-т хир. им. А.В. Вишневского РАМН. – 2000. – С. 94-95.
2. Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств у детей с большой площадью ожога III-IV степени //Жаворонкова с соавторами //Международный конгресс "Комбустиология на рубеже веков" (9-12 октября 2000 г.). – Москва: Ин-т хир. им. А.В. Вишневского РАМН. – 2000. – С. 99.
3. Егоров А.П., Баиндурашвили А.Г., Григорьев А.И. Интенсивная терапия тяжелых ожогов у детей в условиях отделения общей реанимации многопрофильной детской больницы //Международный конгресс "Комбустиология на рубеже веков" (9-12 октября 2000 г.). – Москва: Ин-т хир. им. А.В. Вишневского РАМН. – 2000. – С. 97.
4. Нагайчук В.І., Гунько П.М. Організація надання раннього хірургічного лікування опеченим у Вінницькій області // Вісник Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова. – 2002. – 6.2. 2002. – С. 474-476.

Венгер І.К., Костів С.Я., Шкробот Л.В., Гоцинський П.В.

СТРУКТУРНО-ГЕМОДИНАМІЧНІ АСПЕКТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ ОКЛЮЗІЇ АОРТО-СТЕГНО-ПІДКОЛІННОГО СЕГМЕНТА

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

СТРУКТУРНО-ГЕМОДИНАМІЧНІ АСПЕКТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ ОКЛЮЗІЇ АОРТО-СТЕГНО-ПІДКОЛІННОГО СЕГМЕНТА – Під спостереженням знаходилось 156 хворих із атеросклеротичною оклюзією аортостегнового сегмента. У пацієнтів за допомогою даних аортоартеріографії (ААГ) та ультразвукової доплерографії (УЗДГ) вивчали рівень стенозу та особливості колатерального кровотоку при атеросклеротичній оклюзії аортостегно-підколінного сегмента для визначення об'єму артеріальної реконструкції аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок.

СТРУКТУРНО-ГЕМОДИНАМІЧНІ АСПЕКТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ ОКЛЮЗІЇ АОРТО-БЕДРО-ПОДКОЛІННОГО СЕГМЕНТА – Под наблюдением находилось 156 больных с атеросклеротической окклюзией аортостегнового сегмента. У пациентов с помощью данных аортоартериографии (ААГ) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) изучали уровень стеноза и особенности коллатерального кровотока при атеросклеротической окклюзии аортостегноподколенного сегмента для определения объема артериальной реконструкции аорты и магистральных артерий нижних конечностей.

STRUCTURALLY-HEMODYNAMICS ASPECTS OF ATHEROSCLEROTIC OCCLUSION OF AORTO-FEMORAL-POPLITEAL SEGMENT – Under the supervision there were 156 patients with atherosclerotic occlusion of aorto-femoral segment. At patients by information of aortoarteriography and ultrasonic doplerografia the level of stenosis and feature of collaterals blood stream was studied at atherosclerotic occlusion of aorto-femoral-popliteal segment for determination of volume of arterial reconstruction of aorta and main arteries of lower extremities.

Ключові слова: атеросклеротична оклюзія, колатеральний кровоток, артеріальна реконструкція.

Ключевые слова: атеросклеротическая окклюзия, коллатеральный кровоток, артериальная реконструкция.

Key words: atherosclerotic occlusion, the collaterals blood stream, arterial reconstruction.

ВСТУП Хронічні облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок (ХОЗАНК) основною частиною захворювань серцево-судинної системи, уражаючи 2-3 % усього населення і близько 10 % осіб похилого віку [1].

Особливістю даних захворювань є неухильно прогресуючий перебіг, що веде до високого відсотка інвалідизації, ампутацій та летальності. За даними різних авторів при типовому перебізі атеросклерозу більше 1/3 хворих помирає протягом 5-8 років від початку захворювання, а 25-50 % із них за цей же період переносять ампутацію ураженої кінцівки [2].

Характерною рисою ХОЗАНК є довготривалість розвитку стенотично-оклюзійного процесу, що сприяє розвитку колатеральних шляхів кровотоку. Останні мають певні анатомічні особливості залежно від локалізації атеросклеротичної оклюзії [3].

Мета роботи: визначення об'єму артеріальної реконструкції аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок враховуючи структурно-гемодинамічні особливості атеросклеротичного ураження та особливості розвитку колатеральних шляхів кровотоку у пацієнтів із ХОЗАНК з урахуванням даних агіографічного та ультразвукового обстеження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У клініці судинної хірургії ТДМА ім. І.Я. Горбачевського під нашим наглядом знаходилось 156 хворих із ХОЗАНК у віці 54-76 років, середній вік хворих становив 65 р.

Обстеження включало загальноклінічні методи, аорто-артеріографію та ультразвукову доплерографію.

За допомогою ААГ оцінювали рівень стенотично-оклюзійного процесу, а також характер колатерального кровотоку за видом і локалізацією анастомозів. За даними УЗДГ оцінювали: 1) якісні показники доплерограм: форму піку кривої, форму, амплітуду та фазність хвилі; 2) кількісні показники доплерограм: пікову систолічну швидкість (ПСШ), об'ємну швидкість кровотоку (ОШК); 3) напівкількісні показники доплерограм: індекс резистентності (ІР). Обстеження проводили за допомогою ангиографа "Chiralux-2", та ультразвукового доплерографа ALOKA-SSD 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведення ААГ виділено два основних типи оклюзійного процесу термінального відділу аорти – 57 випадків та клубово-стегового сегмента нижніх кінцівок – 99 випадків. Перший тип оклюзії можна поділити на три рівні: високий, середній та низький. До високого рівня віднесли випадки з оклюзією термінальної частини черевної аорти на рівні ниркових артерій або нижче останніх, не більше 2-х сантиметрів. Таких пацієнтів серед обстежуваних було – 6. До середнього рівня віднесли випадки із поширенням оклюзійного процесу проксимальніше нижньої брижової артерії і виявлений у 19 пацієнтів. До низького рівня оклюзії віднесли випадки із оклюзією-стенотичним процесом, що поширюється дистальніше нижньої брижової артерії – виявлено у 32 пацієнтів.

Встановлено, що кожному рівню оклюзійного процесу характерний певний тип розвитку колатерального кровообігу. Так, при високому та середньому рівнях оклюзії черевного відділу аорти із колатерального кровообігу практично виключена нижня брижова артерія і хребетні артерії, хоча короткі по останніх визначається при низькому рівні оклюзії.

При проведенні УЗДГ виявлено (табл. 1):

Таблиця 1. УЗДГ показники (зовнішня клубова артерія)

	ПСШ (см/с)	ОШК (мл/хв)	ІР
Норма	96,8±21,2	743,8±63,4	7,5±2,9
Високий рівень	24,2±5,9	149,4±23,1	2,1±0,4
Середній рівень	28,8±7,6	170,9±26,8	2,4±0,6
Низький рівень	39,7±8,1	271,8±26,4	2,9±0,5

У хворих з оклюзією черевного відділу аорти встановлено найбільш виражені гемодинамічні порушення, що обумовлений обмеженими можливостями колатерального кровотоку по вісцеральним артеріям. Свідченням цього є підвищене шунтування кровообігу по колатеральному шляху WINSLOW із системи підключичних вен. При середньому рівні оклюзії черевного відділу аорти кровообіг по дузі Ріолана порушується, однак функціонування поперекових артерій забезпечує приток крові до дистальних сегментів. Низький рівень оклюзії сприяє функціональній особливості вісцерального і парієтального шляхів компенсації кровообігу.

Також при ААГ встановлено різний тип атеросклеротичного ураження клубово-стегового сегмента. Атеросклеротичну оклюзію аортостегового сегмента розділено на наступні типи стенотично-оклюзійного ураження. До першого типу віднесено наявність оклюзії на рівні обох загальних клубових артерій. Атеросклеротичне ураження на рівні зовнішньої клубової артерії віднесли до другого типу оклюзії. До третього типу віднесли оклюзію різних рівнів клубових артерій. До четвертого типу – атеросклеротичне ураження на рівні загальних стегових артерій. Рівні атеросклеротичної оклюзії першого типу виявлено у 36 пацієнта, другого – у 29 пацієнтів, третього – у 19, четвертого – у 15 пацієнтів.

За даними УЗДГ оклюзія зовнішньої клубової артерії характеризувалась задовільними умовами колатеральної компенсації кровообігу по клубовоглибостеговому шляху (табл. 2).

Таблиця 2. УЗДГ показники (загальна стегова артерія)

	ПСШ (см/с)	ОШК (мл/хв)	ІР
Норма	81,3±19,4	730,3±55,6	3,5±3,5
I тип оклюзії	29,6±6,9	224,9±27,8	2,3±0,6
II тип оклюзії	49,3±8,9	317,8±25,6	3,0±2,9
III тип оклюзії	34,2±6,5	259,8±26,4	2,7±0,5
IV тип оклюзії	36,8±5,4	273,7±23,1	2,6±0,6

При виявленні локалізації атеросклеротичного процесу в ділянці обох клубових артерій слід проводити аортобіфеморальне алошунтування (протезування). У випадках оклюзії внутрішньої клубової артерії з однієї сторони, з метою попередження синдрому обкрадання, слід відновлювати кровообіг по останній.

Атеросклеротична оклюзія клубово-стегового сегмента за даними ААГ у 93 (59,62 %) випадках поєднується із атеросклеротичним ураженням артерій стегнопідколінного сегмента на обох кінцівках. Необхідно відмітити, що даний тип ураження магістрального артеріального русла нижніх кінцівок відмічено у пацієнтів із ураженням екстракраніальних судин: у 41 (26,28 %) пацієнта.

Вивчивши характер оклюзії дистального артеріального русла нижніх кінцівок, ми використали класифікацію атеросклеротичної оклюзії стегно-підколінно-гомількового сегмента, запропоновану А.С. Ніконенко у 1985 р.:

перший тип – оклюзія поверхневої стегової артерії на рівні відродження глибокої артерії стегна до виходу з гунтерового каналу – 16 пацієнтів (11,54 %);

другий тип – оклюзія поверхневої стегової артерії в ділянці гунтерового каналу і оклюзія глибокої артерії стегна – 21 пацієнт (13,46 %);

третій тип – оклюзія поверхневої стегової артерії, глибокої артерії стегна і підколінної артерії – 19 пацієнтів (12,18 %);

четвертий тип – оклюзія загальної стегової артерії, глибокої артерії стегна і підколінної артерії – 17 пацієнтів (10,90 %);

п'ятий тип – оклюзія підколінної артерії з переходом на гомількові артерії – 20 пацієнтів (12,82 %).

В умовах атеросклеротичної оклюзії аортостегового сегмента і оклюзії поверхневої стегової артерії (перший тип) в умовах функціонально повноцінного колатерального кровообігу по глибокій артерії стегна спостерігаються наступні показники УЗДГ на підколінній артерії (табл. 3):

Таблиця 3. УЗДГ показники (підколінна артерія)

	ПСШ (см/с)	ОШК (мл/хв)	ІР
Норма	68,1±21,1	296,8±47,3	10,8±3,9
I тип оклюзії	40,6±6,1	101,2±15,4	3,1±0,5
II тип оклюзії	44,9±8,3	117,1±16,2	3,7±0,7

При другому типі оклюзії стегнопідколінного сегмента здійснюється перерозподіл крові по глибокій артерії стегна і низхідній колінній артерії, що сприяло деякому зростанню регіонарної гемодинаміки (табл. 3).

Третій, четвертий і п'ятий типи оклюзійного процесу стегнопідколінного сегмента, в умовах оклюзії підколінної артерії, значно погіршувалось кровопостачання дистальних відділів нижньої кінцівки (табл. 4).

Таблиця 4. УЗДГ показники (задня великогомілкова артерія)

	ПСШ (см/с)	ОШК (мл/хв)	ІР
Норма	43,2±2,3	91,6±23,4	13,6±4,8
III тип оклюзії	20,8±5,7	15,5±4,6	1,8±0,5
IV тип оклюзії	17,9±5,2	12,5±4,9	1,8±0,5
V тип оклюзії	23,4±5,3	16,2±3,9	1,9±0,4

Кожному рівню оклюзії відповідає свій тип розвитку колатерального кровообігу, який відіграє роль в компенсації

регіонарної гемодинаміки. При першому типі оклюзії крово- постачання гомілки здійснюється через анастомози глибокої артерії стегна із гілками підколінної артерії. При другому типі кровообіг здійснюється через анастомози глибокої артерії стегна із гілками поверхневої артерії стегна нижче місця оклюзії а також із гілками підколінної артерії. При третьому і четвертому типах оклюзії колатеральний кровообіг здійснюється через анастомози глибокої артерії стегна з гілками підколінної артерії і проксимальними гілками артерій гомілки.

Найменш сприятливим, з точки зору компенсації регіонарної гемодинаміки, є п'ятий тип оклюзії. Саме в цьому випадку за рахунок дифузного ураження дистального артерійного русла страждає колатеральний кровообіг.

ВИСНОВКИ При реконструкції аортостегнового сегмента є необхідність відновлювати кровообіг по внутрішній клубовій артерії.

Для попередження виникнення симптомів обкрадання нижніх кінцівок необхідно проводити додаткову реконструкцію стегно-підколінно-гомількового сегмента.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ващенко М.А. Хирургия окклюзий брюшной аорты и магистральных артерий нижних конечностей. – Киев, 1999. – с. 49.
2. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. – М.: Медицина, 1979. – С. 31.
3. Шалимов А.А., Дрюк Н.Ф. Хирургия аорты и магистральных артерий. – Киев: Здоров'я, 1979. – С. 54.

Василишин Р.Й.

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОТЕЧЕЮ

Дніпропетровська державна медична академія

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОТЕЧЕЮ – Розроблені графлогічні схеми клініко-діагностичного і лікувального алгоритмів при виразковій хворобі шлунка й дванадцятипалої кишки, ускладнених кровотечею. В алгоритмах викладена діагностична тактика з урахуванням клінічних проявів захворювання, накреслені клінічні та лабораторні критерії, які визначають ступінь тяжкості крововтрати, ендоскопічні прояви активності кровотечі, необхідність відповідного втручання за допомогою ендоскопа та хірургічних операцій.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, УСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ – Разработаны графлогические схемы клинико-диагностического и лечебного алгоритмов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. В алгоритмах изложена диагностическая тактика с учетом клинических проявлений заболевания, начерчены клинические и лабораторные критерии, позволяющие определить степень тяжести потери крови, эндоскопические проявления активности кровотечения, необходимость соответственного вмешательства при помощи эндоскопа и хирургических операций.

OPTIMISATION OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PEPTIC ULCER OF THE STOMACH – Worked out graphological schemes of clinicodiagnostic and medical algorithms peptic ulcer of the stomach, complications of haemorrhage. In algorithms account hemmery diagnostic tactics of clinical manifestation of illness, draw clinical and laboratory criterions, with determine degree of difficulty of blood-flux, endoscopic manifestation activity of blood-flux, necessary interference with endoscope and surgical management.

Ключові слова: медичні протоколи (стандарты), виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки, виразкова кровотеча, хірургічне лікування, діагностичні і лікувальні алгоритми.

Ключевые слова: медицинские протоколы (стандарты), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенное кровотечение, хирургическое лечение, диагностические и лечебные алгоритмы.

Key words: peptic ulcer of the stomach, surgical treatment, medical protocols (standards).

ВСТУП Виразкова хвороба (ВХ) залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини, оскільки ця патологія широко розповсюджена серед населення, суттєво впливає на його фізичне і соціальне "здоров'я" [4, 5]. На вирішення цієї проблеми направлені зусилля численних науковців, терапевтів, хірургів, гастроентерологів. В їх арсеналі мають місце самі різноманітні способи лікування. Однак деякі аспекти виразкової хвороби залишаються невирішеними. Відома велика кількість ускладнень із загрозою для життя [2, 3, 6-8, 16], що потребує застосування виключно хірургічних способів лікування [9-11, 14, 15], оскільки незважаючи на застосування високоефективних противиразкових засобів, за останні 5 років мало місце збільшення майже у 2 рази числа невідкладних оперативних втручань з приводу ускладнень виразкової хвороби (ВХ). Одним із таких ускладнень, яке виникає у кожного 10 пацієнта є кровотеча із виразки. При цьому летальність складає до 10 % і не має тенденції до зниження [7, 14, 16].

Лікарям у практичній діяльності буває досить складно вибрати правильну діагностичну та лікувальну тактику, особливо це має місце в невідкладній хірургії, коли швидкі зміни стану хворого потребують прийняття рішень. Крім того, служба охорони здоров'я сьогодення йде шляхом реформування. Вона уже має ряд відмінних особливостей, які не вкладаються у відомі рамки і змушують шукати нові шляхи забезпечення якісної медичної допомоги населенню, оскільки уже існують державні і приватні лікувальні заклади, має місце ліцензування і сертифікація медико-фармацевтичної діяльності, спроби медичного страхування, подальший розвиток і вдосконалення законодавчої бази.

Для вирішення цих питань нами раніше були запропоновані графлогічні схеми клініко-діагностичного і лікувального алгоритмів неускладненої виразкової хвороби шлунка й дванадцятипалої кишки [1]. У роботі, яка пропонується, представлено графлогічні схеми клініко-діагностичного і лікувального алгоритмів ВХ, ускладненої кровотечею.

Мета дослідження – оптимізувати клініко-діагностичні і лікувальні алгоритми виразкової хвороби шлунка (ВХШ) й дванадцятипалої кишки (ВХДПК), ускладнених кровотечею.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Клінічні спостереження включали ретроспективний аналіз історій хвороб 143 хворих на ВХ шлунка й дванадцятипалої кишки, ускладнених кровотечею, чоловічої і жіночої статі, віком від 20 до 60 років. Обстеження були проведені в термін від 1 до 3 років. Вказаний термін дозволяв значною мірою рандомізувати групи хворих, а проведене стаціонарне обстеження та опитування пацієнтів за допомогою анкет дозволили оцінити результати лікування, розділити хворих згідно з шкалою Visic в модифікації Ю.М. Панцирева, А.А. Грінберга [12] та розробити уніфіковані графлогічні схеми лікування цієї складної патології.

Хворі перебували в хірургічних відділеннях міських лікарень, де отримували лікування різними способами за термін 1996-2000 р.р. Серед резекційних способів були застосовані: резекція шлунка за Більротом-1 (20), Більротом-2 (43), секторальною резекцією (9). Серед органозберігальних були – антрумектомія з ваготомією (36), стинання виразки з ваготомією (12), прошивання виразки з ваготомією (7), гастротомія з прошиванням виразки та ваготомією (2). Серед показників, зазначених в анкетах, пріоритетне значення мали дані про безпосередні та віддалені результати післяопераційних втручань. Отримані дані були оброблені методами варіаційної статистики (13).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз карт стану і скарг хворих та клінічні обстеження дозволили розробити графлогічні схеми клініко-діагностичного і лікувального алгоритмів при ВХ шлунка й дванадцятипалої кишки, ускладнених кровотечами (рис. 1).

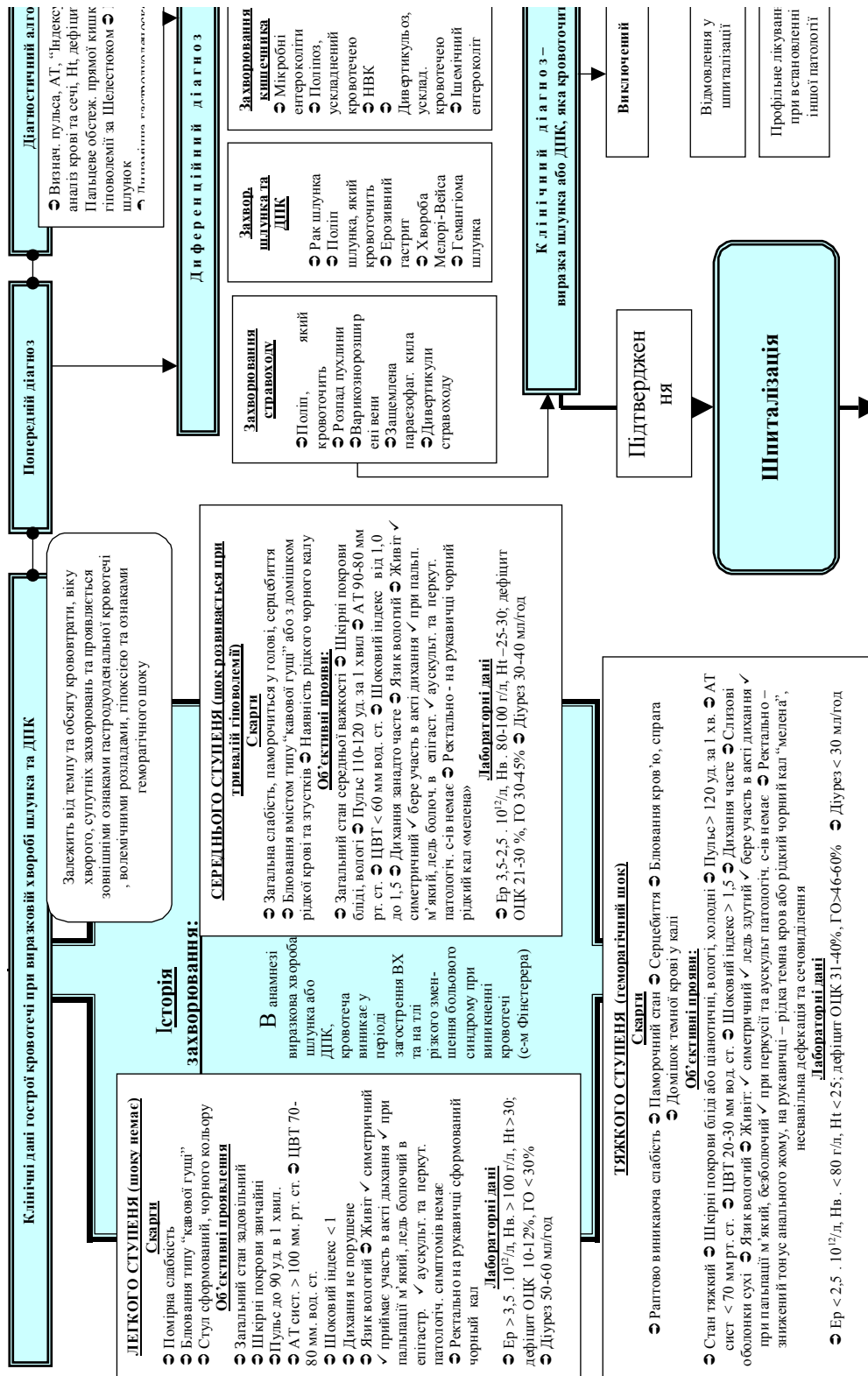


Рис. 1. Графлогічна схема клініко-діагностичного та лікувального алгоритмів при виразковій хворобі шлунка та ДПК, ускладненій гострою кровотечею.

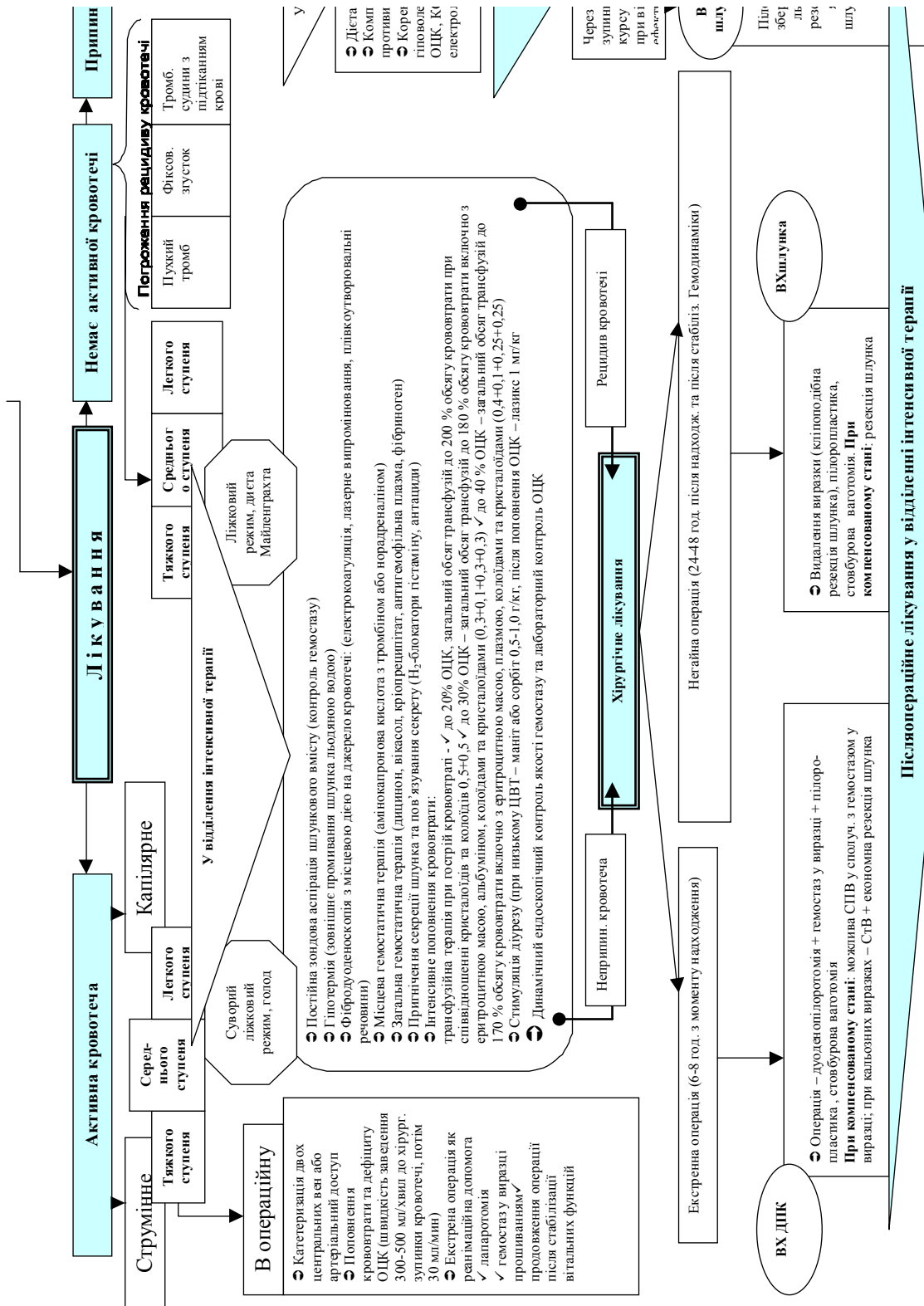


Рис. 1 (продовження). Графологічна схема клініко-діагностичного та лікувального алгоритмів при виразковій хворобі шлунка та ДПК, ускладненій гострою кровотечею.

Алгоритми включали діагностичну тактику з урахуванням клінічних проявів захворювання, лабораторних показників і дозволяли визначити місце госпіталізації та намітити лікувальні дії. Клінічні ознаки гострої кровотечі при виразковій хворобі залежать від темпу та обсягу крововтрати, віку і супутніх захворювань хворого та проявів гастродуоденальної кровотечі, волемічних порушень та ознак геморагічного шоку. За ступенем тяжкості пацієнтів з виразковими кровотечами розділяються на легку, середню (коли при тривалій волемії може розвинути геморагічний шок) та тяжку форми, при яких у всіх хворих розвивається геморагічний шок. Лікувальна тактика залежить від активності кровотечі, установленої ендоскопічно за класифікацією Forrest та обсягу крововтрати, яка підтверджується клінічними та лабораторними методами досліджень.

При активній струйній кровотечі хворого слід переводити до операційної, де йому необхідно проводити інтенсивну корекцію гіповолемії та екстренну операцію, націлену на зупинку кровотечі у виразці.

При капілярній кровотечі з крововтратою середнього і легкого ступенів тяжкості, відсутності кровотечі з ознаками її рецидиву (тромбоутворення судини з підтіканням крові, наявності пухлого тромба, фіксованого згортка) та крововтратою трьох ступенів, хворого слід госпіталізувати до відділення інтенсивної терапії для динамічного нагляду та проведення інтенсивної патогенетичної та симптоматичної терапії.

При наявності активної капілярної кровотечі хворому слід призначати строгий ліжковий режим і голод. При відсутності активної кровотечі, але із загрозою її розвитку – призначається ліжковий режим і дієта Магделенграхта (охолоджена їжа, збагачена білками).

Лікувальна тактика має включати заходи місцевого та загального гемостазу, медикаментозні засоби блокування шлункової секреції та диференційне заміщення крововтрати під динамічним наглядом гемостазу та лабораторному контролю об'єму циркулюючої крові (ОЦК).

Неефективність гемостатичної терапії протягом 6-8 годин з моменту госпіталізації є показанням до екстренного хірургічного втручання, а при рецидиві кровотечі протягом 24-48 годин необхідно проводити термінове оперативне втручання після стабілізації гемодинаміки.

Обсяг хірургічного втручання залежить від локалізації виразки, стану хворого, його віку та супутніх захворювань.

При локалізації виразки у дванадцятипалій кишці операцією вибору є гемостаз у виразці, пілоропластика та стовбурова ваготомія. Компенсований стан хворого дозволяють виконувати селективну проксимальну ваготомію (СПВ) сумісно з гемостазом у виразці, а при кальозних виразках – піддіафрагмальну стовбурову ваготомію з економною резекцією шлунка.

При шлунковій локалізації виразки і тяжкому стані хворого слід виконувати пілоропластику та стовбурову ваготомію, а при компенсованому стані – резекцію шлунка.

У пацієнтів із зупиненою кровотечею і виразковим дефектом під фібрином слід проводити комплексну противиразкову терапію, яка має включати антисекреторні і антихелікобактерні препарати. Корекція анемії і гіповолемії має

здійснюватися на основі показників червоної крові і проби за Шелестюком. Неefективність терапії дозволяє рекомендувати планове хірургічне лікування.

При ВХ шлунка операцією вибору є надпілорична резекція шлунка, а при дуоденальній виразці – органозберігальна операція або ваготомія з економною резекцією шлунка.

ВИСНОВОК Таким чином, розвиток кровотечі у хворих з виразковою хворобою шлунка й дванадцятипалої кишки потребує прийняття невідкладних рішень відносно її діагностики та лікування. З метою оптимізації та уніфікації цієї допомоги нами запропоновані графологічні схеми та протоколи. Їх використання дозволяє покращити рівень підготовки медичного персоналу при наданні медичної допомоги хворим з виразковими кровотечами, накреслити обсяг обстежень та лікувальних послуг в межах, гарантованих державою, а також провести розрахунки планових витрат залежно від ступеню тяжкості кровотечі.

ЛІТЕРАТУРА

- Березницький Я.С., Гриценко І.І., Ратчик В.М. Стандарты диагностики и лечения язвенной болезни // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – №2. – С. 16-20.
- Бондаренко Н.М., Крышень В.П. Отдаленные результаты хирургического лечения язвенной болезни желудка // Клин. хирургия. – 1993. – №3. – С. 10-12.
- Братусь В.В., Фомин П.Д., Лисов И.Л. Возможности улучшения результатов лечения больных с острыми язвенными кровотечениями // Хирургия. – 1992. – №9-10. – С. 65-67.
- Бурчинский Г.И. Современные направления фармакотерапии язвенной болезни // Врачебное дело. – 1990. – № 5. – С. 1-6.
- Василишин Р.И. Статистический анализ распространенности язвенной болезни желудка по данным анкетирования // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – № 2. – С. 42-44.
- Галимов О.В. Хирургическое лечение гастродуоденальных язв, сочетанных с грижами пищеводного отверстия диафрагмы // Здоровье-охранение Белоруссии. – 1992. – № 11. – С. 53-55.
- Десятерик В.И. Постгеморрагический синдром в клинике осложненной язвенной болезни. - Дис. д-ра. мед. наук. – Днепропетровск, 1996. – 473 с.
- Митин С.Е., Чистяков Д.В., Пешехонов С.И. Лапароскопическое ушивание перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Эндоскоп. хирургия. – 1997. – Т.3, №1. – С. 77.
- Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при язвенном кровотечении / Зайцев В.Т., Гончарова Л.С., Проценко Е.С. и др. // Клин. хирургия. – 1995. – №4. – С. 3-5.
- Мурыгин А.А., Асанов О.Н. Оперативное лечение кровотечения из острых язв и эрозий желудка // Клин. хирургия. – 1991. – №4. – С. 45-47.
- Ольшанецкий А.А., Кириченко Б.Б., Капустин А.Г. Радикальная операция – метод выбора при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. хирургия. – 1991. – № 4. – С. 12-15.
- Панцырев Ю.М., Гринберг А.А. Ваготомия при осложненных дуоденальных язвах. М.: Медицина, 1979. – 160 с.
- Плохинский Н.А. Биометрия. – М.: Наука, 1970. – 368 с.
- Сытник А.П., Наумов Б.А. Выбор метода операций при язвенной болезни желудка: Обзор // Хирургия. – 1995. – №3. – С. 59-63.
- Слесаренко С.С., Лагун М.А., Китаев И.В. Выбор способа операции язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Эндоскоп. хирургия. – 1997. – Т.3. – №1. – С. 99-100.
- Шейко В.Д. Оптимізація хірургічної профілактики неспроможності кукси дванадцятипалої кишки після резекції шлунка при ускладнених постбульбарних виразках: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Київ. держ. ін-т удосконалення лікарів. – К., 1996. – 24 с.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мисула І.Р., Сусла О.Б., Творко В.М.

СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ТВАРИН У РІЗНІ ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ТВАРИН У РІЗНІ ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ – Комплексом гістологічних, електронномікроскопічних та макрометричних методів вивчено серця дорослих і старих шурів в різні терміни дії кардіотоксичної дози адреналіну. З'ясовано особливості структурної перебудови частин серцевого м'язу при розвитку адренергічного пошкодження, характер його морфологічних змін, подано новий погляд на патогенез. Показано, що ураження міокарда знаходилося в залежності від віку тварин, було більш вираженим у старих шурів і зберігалось до 14 доби адреналінової міокардіодистрофії.

СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЦА ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ В РАЗНЫЕ СРОКИ РАЗВИТИЯ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ – Комплексом гистологических, электронномикроскопических и макрометрических методов изучены сердца взрослых и старых крыс в разные сроки действия кардиотоксической дозы адреналина. Уяснено особенности структурной перестройки частей сердечной мышцы при развитии адренергического повреждения, характер ее морфологических изменений, изложено новый взгляд на патогенез. Показано, что поражение миокарда находилось в зависимости от возраста животных, было более выраженным у старых крыс и сохранялось к 14 суткам адреналиновой миокардиодистрофии.

THE STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF THE HEART OF ADULT AND OLD ANIMALS IN DIFFERENT TERMS OF DEVELOPMENT OF ADRENAL MYOCARDIODYSTROPHY – By the complex of histological, electronic-microscopical and macrometric methods there are examined the hearts of adult and old rats in different terms of effect of cardiotoxic dose of adrenalin. There are elucidated the peculiarities of structural rebuilding of the parts of myocardium as a result of adrenergic damage, the nature of its morphological changes; there is given a new view on the pathogenesis. There is shown, that affection of the myocardium depended on the age of the animal, it was more evident in the cases with old rats and continued to the 14th day of adrenal myocardiodystrophy.

Ключові слова: адреналінова міокардіодистрофія, серце, кардіоміоцит, морфометрія, дорослі й старі шури.

Ключевые слова: адреналиновая миокардиодистрофия, сердце, кардиомиоцит, морфометрия, взрослые и старые крысы.

Key words: adrenal myocardiodystrophy, heart, cardiac hystiocyte, morphometry, adult and old rats.

ВСТУП Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце в світі за розповсюдженістю, а також щодо інвалідизації та смертності населення. Частою причиною загибелі таких хворих є розвиток некротичного процесу в міокарді внаслідок значних порушень метаболізму адренергічної природи. Визначення характеру структурних порушень у серцевому м'язі є важливим для розуміння механізмів його ураження, оцінки функціонального резерву, прогнозу захворювання. Дослідження морфології серця при розвитку адренергічного пошкодження проводилось в перші години доби [6, 8, 16], проте мало уваги дослідників приділено вивченню віддалених змін міокарда за даних умов. Повідомлення з цього приводу поодинокі [3, 11, 19]. Актуальним є питання структурної перебудови серця при його некротичних ураженнях, яке намагаються розв'язати [4, 5, 12].

На сьогодні недостатньо з'ясована роль вікової реактивності в динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії (АМД), хоча відомо про особливості морфологічних змін серця в старості [15, 18]. А існуючі дані літератури щодо порушень структурного гомеостазу міокарда на якісному і кількісному рівнях за умов сильного адренергічного впливу у віковому аспекті є нечисельними і неповними [9, 13, 14]. Тому метою

даної роботи було з'ясування характеру структурних порушень в серцевому м'язі та особливостей змін морфометричних характеристик частин міокарда дорослих і старих шурів в різні періоди розвитку АМД.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проведено на дорослих (8-10 міс.) та старих (18-24 міс.) білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували в звичайних умовах та на стандартному раціоні віварію. АМД викликали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням адреналіну гідрохлориду в дозі 0,5 мг·кг⁻¹ [9]. Евтаназію експериментальних тварин проводили в умовах тіопентал-натрієвого знеболювання через 1, 3, 7 та 14 діб після ін'єкції. Для мікроскопічного та субмікроскопічного вивчення структурних змін міокарда використовували матеріал з першої серії експерименту. Поперечні гістологічні зрізи серця забарвлювали гематоксилін-еозином, за ван-Гізеном і за Гейденгайном. Електронномікроскопічне дослідження шматків тканини лівого шлуночка проводили на мікроскопі EMB-100 ЛМ.

В наступній серії дослідів серце шурів виймали з грудної клітки і розрізали за методом Г.Г. Автандилова [1]. Морфометрично вираховували чисту масу серця (ЧМС), масу передсердь (МПС), абсолютну масу лівого (МЛШ) та правого (МПШ) шлуночків, шлуночковий індекс (ШІ), серцевий індекс (СІ), індекс Фултона (ІФ), відсоток маси передсердь та обох шлуночків (% ПС, % ЛШ, % ПШ), площу ендокардіальної поверхні шлуночків (ПСЛШ, ПСПШ) та планіметричний індекс (ПІ). Площу ендокардіальної поверхні шлуночків визначали методом непрямої планіметрії [2]. Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене морфологічне дослідження дозволило встановити, що метаболічні порушення внаслідок введення експериментальним тваринам адреналіну, спричиняють розвиток в міокарді зворотних і незворотних змін кардіоміоцитів та розладів кровообігу із пошкодженням судин мікроциркуляторного русла, послідовність розвитку, поширеність і глибина яких значно різняться залежно від віку шурів.

Ініціальні зміни в м'язі серця дорослих шурів при розвитку АМД торкалися скоротливого міокарда і судинної системи. На 1-у добу експерименту у всіх відділах серця нами виявлено дифузно розташовані гематоксилінофільні кардіоміоцити. При забарвленні гематоксиліном і еозином вони набухлі із осередковою еозинофілією, що свідчило про контрактурні зміни. Субендокардіальна кількість їх збільшувалася, порівняно із інтрамуральними ділянками. Виявлені також морфологічні ознаки пошкодження артеріальних судин, що виявлялося у вигляді десквамації ендотеліоцитів, плазматичного просякання всіх шарів і периваскулярного набряку. Просвіт судин був гетерогенним, поряд із звуженням їх просвіту спостерігалися паретично розширені судини. Таким чином, адгезія еритроцитів в осередках десквамації ендотеліоцитів можуть спричиняти порушення кровопостачання міокарда. Поряд із змінами на рівні артеріального русла мікроциркуляції виявлено повнокрів'я вен і венул з агрегацією еритроцитів, стазами, лейкостазами і еритродіapedезом, який

топографічно був пов'язаний із венами. Генералізований характер зазначених змін імовірно є проявом токсичного впливу адреналіну на ендотеліоцити і базальні мембрани судин, з іншого боку – виділенням значної кількості ендотелінів, що узгоджується з літературними даними [17]. В той же час виявлені розлади кровообігу в макромікроциркуляторному руслі серця у дорослих тварин аналогічні проявам патології у старих щурів. Вони свідчать про ішемічний генез (стази, агрегація еритроцитів, спазми і парези), хоча і не виключається токсичний вплив адреналіну (еозінофілія, розрихлення судинних стінок і осередково саркоплазми кардіоміоцитів, хвилястий хід серцевих клітин, наявність контрактур). Характерно, що відносна щільність еозінофільних міоцитів і гематоксилінофільних, а також кількість контрактур в даній групі спостережень була більшою. Ушкоджені кардіоміоцити розміщувалися переважно біля судин, навколо яких спостерігалася виражена плазморагія.

Субмікроскопічне дослідження серцевої м'язової тканини на 1-у добу експерименту показало, що характерним було розширення просвітів та повнокрів'я багатьох капілярів. Їх базальна мембрана нерівномірно потовщена, а в ендотеліоцитах у світлому матриксі мало піноцитозних міхурців та деструктивно змінених органел. У кардіоміоцитах у цей термін відмічалася гіпертрофія мітохондрій, вогнищеve просвітлення матриксу, помірне розширення каналців ендоплазматичної сітки, невисока кількість рибосом. Проте міофібрили, розташування компонентів саркомеру зберігалося. Ультраструктурні зміни в міокарді старих щурів на 1-у добу подібні до змін у дорослих, але більш виражені. Наявні значно розширені гемокапіляри з скупченням еритроцитів. Біля окремих капілярів спостерігався периваскулярний набряк. У кардіоміоцитах порушувалося впорядковане розташування мітохондрій, частина органел гіпертрофована, окремі створюють скупчення у пошкоджених ділянках міофібрил. Частина міофіламентів біля Z-смужок руйнувалася, утворювався світлі зони цитоплазми.

На 3-ю добу спостереження за даними морфологічного дослідження на перший план виступали ознаки поглиблення некробіотичних процесів у скоротливому міокарді. Характерними були цитоліз кардіоміоцитів, нерівномірність сприйняття ними фарбників, фрагментація клітин м'яза серця. Особливо яскраво це проявлялося при забарвленні тканини залізним гематоксиліном за Гейденгайном. Міоцитоліз ставав груповим, що на думку [6] вказує на регенераторно-пластичну недостатність міокарда. Осередки його розташовувалися переважно в субендокардіальних ділянках і папілярних м'язах шлуночка. Поряд із альтеративними змінами простежувалися явища реакції на некроз строми. З'являлися поодинокі лімфоцити і макрофаги. Вони розташовувалися переважно біля цитолітичних кардіоміоцитів. У зазначений період експерименту зменшувалися прояви порушення мікроциркуляції. Однак зберігалася структурно-метаболічна гетерогенність ендотеліоцитів. Збережені гемодинамічні зрушення, в першу чергу стосувалися венул і дрібних вен. Особливо чітко простежувалося це у старих тварин. Просвіти вен були розширені, виповнені еритроцитами, частково із їх агрегацією. Таким чином, морфологічні зміни свідчили про неспроможність, функціональну недосконалість дренажної системи. Це в свою чергу зумовлювало збереження інтерстиціального та периваскулярного набряків. Крім зазначених особливостей у старих тварин, слід вказати, що у них переважали в судинах міокарда ознаки фібриноїдного набухання і розволокнення базальних мембран.

Субмікроскопічно зміни кардіоміоцитів дорослих тварин на 3-ю добу експерименту характеризувалися значною гіпертрофією частин мітохондрій, просвітленням матриксу, деструкцією крист. У скоротливому апараті були наявні ділянки витончення міофібрил, часткова деструкція міофіламентів, неупорядкованість Z-смужок саркомерів. Більша частина гемокапілярів мала розширені просвіти і змінену стінку

подібну 1-й добі експерименту. Проте відмічалися капіляри з крупними ядрами подовгастої форми, в яких переважав еухроматин і багато рибосомальних гранул. Їх цитоплазма просвітлена, але мала мікроміхурці і вакуолі. Це ознаки покращання трофіки м'яза. У старих тварин на 3-ю добу АМД субмікроскопічно значно погіршувалася мікроциркуляція міокарда. Наявні значний периваскулярний та міжклітинний набряк. Порушувалася структурна цілісність базальної мембрани, а ендотеліальні клітини були набряклими, об'ємними, мали електроннопрозору цитоплазму з пошкодженими органелами та незначним піноцитозом. Значно пошкоджувалася ультраструктура кардіоміоцитів. Спостерігалася витончення міофібрил, лізис міофіламентів, порушення впорядкованого розташування компонентів саркомеру. Деструкція мітохондрій проявлялася просвітленням матриксу, руйнуванням крист і навіть зовнішньої мембрани. Значно розширювалися, фрагментувалися каналці ендоплазматичного ретикулуму, збільшувалася кількість лізосом, аутофагосом та ліпофусцинових грузок. В каріоплазмі ядер були темні зони гетерохроматину, а каріолема була нечіткою, в ній мало ядерних пор.

В кінці першої неділі експерименту некротичний процес у дорослих щурів завершувався. Кількість свіжих осередків міоцитолізу не спостерігалася, зменшувалися прояви інтерстиціального та периваскулярного набряку, не виявлявся венозний застій. Осередки пошкоджених кардіоміоцитів заміщалися молодією грануляційною тканиною. Водночас, у старих тварин виявлялися як свіжі ознаки міоцитолізу, так і прояви організації. Проліферативні процеси виражалися у збільшенні кількості поліморфноклітинних елементів на тлі повнокрів'я судин. Таким чином процес організації в даній групі тварин відставав у ступені його морфологічного виразу. Проведене морфологічне дослідження серця дорослих і старих тварин на 14-у добу розвитку адренергічного пошкодження показало значне розростання колагенових волокон в периваскулярній ділянці. Поряд з цим виявлено сегментарні контрактири кардіоміоцитів. Встановлено, що попередній міоцитоліз м'язових клітин серця завершився формуванням осередків сполучної тканини. Морфологічний аналіз показав, що у старих щурів у якісному відношенні осередковий і периваскулярний кардіосклероз був більш вираженим. Стінки судин виглядали потовщені із ознаками склерозу.

На 7-у, а також на 14-у доби досліді субмікроскопічно спостерігалася поступове покращання ультраструктурної організації кардіоміоцитів. В пошкоджених просвітлених ділянках цитоплазми наявні скупчення дрібних і середніх розмірів мітохондрій з чіткими кристами – процес гіперплазії органел. Більшість ділянок мали малопошкоджені міофібрили, помірно розширені каналці ендоплазматичної сітки, частково просвітлені мітохондрії, причому частина їх невеликі за розмірами. Покращувалася також ультраструктура гемокапілярів. Електронномікроскопічні дослідження м'язової оболонки серця старих щурів в зазначений термін встановили значні порушення будови кардіоміоцитів. Навколо ядер з світлою каріоплазмою спостерігалися парануклеарні зони, які не мали органел. Значна їх деструкція супроводжувалася витонченням, лізисом міофібрил, значним розширенням цистерн ендоплазматичної сітки, руйнуванням мітохондрій, утворенням аутофагосом. Пошкодження гемокапілярів характеризувалися нерівномірністю їх просвітів. Зберігався периваскулярний та перицелюлярний набряк. Сама стінка капілярів мала набряклі з просвітленою цитоплазмою ендотеліоцити з деструктивно зміненими органелами.

Таким чином, аналіз гістологічних та ультраструктурних змін міокарда при введенні тваринам кардіотоксичної дози адреналіну свідчить, що крім прямої дії адреналіну на кардіоміоцити, у патогенезі пошкодження серця значна роль належить раннім розладам кровообігу. Підтвердженням цьому можуть служити розвиток склерозу як на місці ушкодження клітин серця, так і навколо судин. Склероз судинної стінки

закріплює прояви ішемії і в більш віддалені терміни, на що вказує наявність контрактурних пошкоджень кардіоміоцитів і на другий тиждень експерименту. Ураження міокарда знаходилося в залежності від віку тварин і було більш вираженим у старих щурів.

Застосування в дослідженні макрометричних методів дозволило суттєво доповнити проведене гістологічне та субмікроскопічне вивчення структурних порушень в серцевому м'язі дорослих і старих щурів при дії кардіотоксичної дози адреналіну, більш об'єктивно їх дослідити, визначити напрям морфогенезу. Слід зауважити, що за останній час в медикобіологічних дослідженнях все ширше впроваджуються морфометричні методи [4, 10]. Отримані кількісні морфологічні характеристики ураженого адреналіном серця тварин наведені в таблиці 1. З даної таблиці видно, що розвиток АМД супроводжувався зростанням гравіметричних показ-

ників частин серця, збільшенням їх просторових параметрів, причому у віддалені терміни вказаної патології відбувалося переважання дилатаційних процесів над гіпертрофічними. Порушувалися також співвідношення між макрометричними та просторовими характеристиками частин серцевого м'яза, що підтверджувалося динамікою шлуночкового та планіметричного індексів, а також індексу Фултона. Це вказує на незбалансованість та диспропорційність гіпертрофічних і дилатаційних процесів, що розвиваються в серцевому м'язі щурів за умов сильного адренергічного впливу. На всіх етапах дослідження вираження кількісних морфологічних порушень в серці тварин було більшим у старих порівняно з молодшою віковою групою, що, можливо, пояснюється віковими змінами структурно-функціонального стану серця, меншою його здатністю до компенсації [7].

Таблиця 1. Маса-, планіметрична характеристика серця білих щурів у різні терміни дії кардіотоксичної дози адреналіну

Показник	Дорослі				Старі			
	Контроль (n=7)	1 доба (n=8)	7 доба (n=7)	14 доба (n=8)	Контроль (n=7)	1 доба (n=8)	7 доба (n=7)	14 доба (n=8)
ЧМС, мг	754,0±10,3	882,3±11,3	822,6±9,3	778,6±9,1	810,7±10,8*	937,8±13,2*	896,6±13,9*	863,5±11,2*
P ₁		<0,001	<0,001	—		<0,001	<0,001	<0,01
P ₂		—	<0,01	<0,01		—	—	—
МЛШ, мг	475,9±6,0	566,8±4,4	515,8±6,9	498,0±7,1	525,7±7,3*	615,8±7,5*	587,7±8,5*	559,3±5,4*
P ₁		<0,001	<0,001	<0,05		<0,001	<0,001	<0,01
P ₂		—	<0,001	—		—	<0,05	<0,05
МПШ, мг	205,4±3,6	219,3±5,5	221,9±5,9	207,0±6,4	203,9±4,7	213,2±5,5	209,8±5,8	212,9±5,2
P ₁		—	<0,05	—		—	—	—
P ₂		—	—	—		—	—	—
МПС, мг	68,43±1,72	96,13±1,98	83,77±1,91	72,13±1,82	81,14±1,79*	108,75±3,22*	99,43±3,19*	92,63±3,06*
P ₁		<0,001	<0,001	—		<0,001	<0,001	<0,01
P ₂		—	<0,001	<0,001		—	—	—
ШП	0,432±0,006	0,386±0,007	0,431±0,015	0,417±0,015	0,388±0,009*	0,346±0,009*	0,357±0,009*	0,381±0,008
P ₁		<0,001	—	—		<0,01	<0,01	—
P ₂		—	<0,01	—		—	—	—
СІ	0,00382±0,00013	0,00440±0,00005	0,00411±0,00011	0,00387±0,00008	0,00249±0,00004*	0,00291±0,00004*	0,00272±0,00005*	0,00265±0,00004*
P ₁		<0,01	—	—		<0,001	<0,01	<0,05
P ₂		—	<0,05	—		—	<0,05	—
ІФ	3,20±0,03	3,54±0,05	3,24±0,07	3,37±0,12	3,55±0,08*	4,03±0,10*	3,99±0,06*	3,74±0,06*
P ₁		<0,001	—	—		<0,01	<0,001	—
P ₂		—	<0,01	—		—	—	<0,05
%ЛШ	63,48±0,29	64,28±0,39	62,71±0,57	63,98±0,83	64,84±0,52*	65,69±0,48*	65,57±0,60*	64,80±0,54
P ₁		—	—	—		—	—	—
P ₂		—	<0,05	—		—	—	—
%ПШ	27,40±0,28	24,83±0,32	26,98±0,62	27,05±0,50	25,14±0,39*	22,72±0,43*	23,37±0,39*	24,63±0,34*
P ₁		<0,001	—	—		<0,01	<0,01	—
P ₂		—	<0,01	—		—	—	<0,05
%ПС	9,12±0,16	10,89±0,10	10,17±0,17	9,26±0,18	10,01±0,15*	11,58±0,21*	11,08±0,25*	10,72±0,29*
P ₁		<0,001	<0,001	—		<0,001	<0,01	<0,05
P ₂		—	<0,01	<0,01		—	—	—
ПСЛШ, мм ²	120,1±1,8	134,5±2,3	142,3±2,0	136,0±1,9	127,4±2,0*	144,0±2,1*	165,0±2,4*	163,1±2,5*
P ₁		<0,01	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
P ₂		—	<0,01	<0,05		—	<0,001	—
ПСПШ, мм ²	130,7±1,9	135,3±1,9	140,6±2,0	133,9±1,9	133,6±2,0	139,3±1,8	146,3±1,8	146,0±1,8*
P ₁		—	<0,01	—		—	<0,001	<0,001
P ₂		—	—	<0,05		—	<0,05	—
ПІ	0,919±0,008	0,995±0,010	1,013±0,012	1,016±0,007	0,954±0,008*	1,035±0,016	1,128±0,008*	1,117±0,007*
P ₁		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
P ₂		—	<0,01	—		—	<0,001	—

Примітка: 1.* – зміни достовірні за показниками дорослих і старих тварин в термін спостереження; 2. P₁ – зміни достовірні відносно контролю; 3. P₂ – зміни достовірні відносно попереднього терміну спостереження.

ВИСНОВКИ 1. Адреналінова міокардіодистрофія супроводжується зростанням маси частин серця, розширенням його камер з переважною дилатацією лівого шлуночка. У всі періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну вираження

кількісних структурних змін в серцевому м'язі тварин є більшим у старих порівняно з дорослими щурами. 2. Розвиток адреналінової міокардіодистрофії спричиняє появу в серці некротичних, дистрофічних, некробіотичних, інфільтратив-

них процесів та гемодинамічних розладів. В термін до 14 доби експерименту не відбувається повного відновлення морфології та ультраструктури міокарда. Прояви кардіотоксичної дози адреналіну є більше вираженими у тварин старшої вікової групи. 3. Виявлені особливості структурної перебудови серцевого м'язу, його морфологічна гетерогенність та їх залежність від віку необхідно враховувати для діагностики і проведення коригуючої терапії при пошкодженнях серця адренергічної природи, що й стане предметом наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 382 с.
2. Вихерт А.М., Митрофанов М.П., Sternby N. Морфометрические методы изучения эпидемиологии атеросклероза различных артериальных областей и патологии сердца // Архив патологии. – 1974. – Т. 36, № 5. – С. 76-80.
3. Гнатюк М.С., Сливка Ю.І. Структурні зміни в серці при адреналіновій міокардіодистрофії та харчовій депривації в експерименті // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2. – С. 113-115.
4. Гнатюк М.С., Сливка Ю.І., Гудима А.А. Вплив магнітолазерного опроміювання на стан серцевого м'язу при адреналіновій міокардіодистрофії та харчовій депривації // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 67-71.
5. Динамика структурно-геометрических и функциональных показателей левого желудочка в ранние и поздние сроки инфаркта миокарда / Рябова Т.Р., Рябов В.В., Соколов А.А., Дудко В.А., Репин А.Н., Марков В.А., Карпов Р.С. // Ультразвук. и функц. диагнос. – 2001. – № 3. – С. 54-60.
6. Евсеева М.Е. Стрессорная перестройка миокарда: динамика структурных изменений при различных видах стресса // Бюл. экспер. биол. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 378-381.
7. Коркушко О.В., Долот І.В. Вікові зміни структурно-функціонального стану серця // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 26-33.
8. Маркова О.О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 150 с.
9. Мисула І.Р. Особливості стресорного ушкодження серця в старості і способи його попередження: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одес. держ. мед. ун-т. – О., 1996. – 38 с.
10. Морфометрия сердца в норме / Г.С. Кирьякулов, Н.И. Яблучанский, В.Е. Шляховер, Т.В. Рябцева. – К.: Вища школа, 1990. – 152 с.
11. Паренхиматозно-стромальные отношения в миокарде: альтеративная недостаточность кардиомиоцитов и морфогенез очагового кардиосклероза / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, Д.Е. Семенов, В.В. Столяров // Бюл. экспер. биол. – 2002. – Т. 134, № 8. – С. 219-226.
12. Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М. Патоморфологические критерии ремоделирования постинфарктного сердца // Бюл. экспер. биол. – 2003. – Т. 135, № 1. – С. 110-114.
13. Функция миокарда у больных ИБС пожилого возраста / Мингазетдинова Л.Н., Юсупова Р.М., Нигматуллина А.Э., Голубкова В.Н., Цисина К.Н., Галимова Г.Г. // Рос. кардиол. журн. – 2002. – № 4. – С. 20-22.
14. Ischemia – reperfusion in the adult mouse heart influence of age / G. Azhar, W. Gao, L. Lin, J. Wei // Exp. Gerontol. – 1999. – Vol. 34, № 5. – P. 699-714.
15. Cafagna D., Ponte E. A spetti morfologici e funzionali dell' apparato cardiovascolare nell'eta avanzata: Esiste il "cuore senile ?" // Minerva med. – 1997. – Vol. 88, № 12. – P. 491-500.
16. Cardioprotective potential of ocimum sanctum in isoproterenol induced myocardial infarction in rats / Sharma M., Kishore K., Gupta S.K., Joshi S., Arya D.S. // Mol. Cell. Biochem. – 2001. – Vol. 225, № 1. – P. 78-83.
17. Li Wen-Jing, Wang Xian. Прогресс клеточных протективных механизмов в сердечно-сосудистой системы // Beiging daxue xuebao. Yixue bon = J. Peking Univ Health Sci. – 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 307-311.
18. Pugh K.G., Wei J.Y. Clinical implication of physiological changes in the aging heart // Drugs Aging. – 2001. – Vol. 18, № 4. – P. 263-276.
19. Teerlink J.R., Pfeffer J.M., Pfeffer M.A. Progressive ventricular remodelling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats // Circ. Res. – 1994. – Vol. 75, № 1. – P. 105-113.

Оленович О.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПЕРТИРЕОЗОМ

Буковинська державна медична академія

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПЕРТИРЕОЗОМ – При дослідженні функціонального стану нирок у щурів з експериментальним гіпертиреозом встановлено, що зміни екскреторної функції нирок характеризуються гіперфільтрацією, яка спрямована на інтенсифікацію виведення з організму продуктів білкового обміну. Порушення канальцево-канальцевого балансу на тлі зниження реабсорбції іонів натрію як у проксимальних, так і в дистальних відділах нефронів, призводять до розвитку гіпонатріємії. Водночас розвивається калійурична реакція. Інтенсифікація процесів ацидифікації сечі обумовлена виключно збільшенням фільтраційного завантаження нефронів нелеткими кислотами, тоді як натрійзалежні процеси ацидо- і амоніогенезу, а також прямий натрійводневий протитранспорт виявляються пригніченими.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПЕРТИРЕОЗОМ – При исследовании функционального состояния почек у крыс с экспериментальным гипертиреозом установлено, что изменения экскреторной функции почек характеризуются гиперfiltrацией, направленной на интенсификацию выведения из организма продуктов белкового обмена. Нарушения канальцево-канальцевого баланса на фоне снижения реабсорбции ионов натрия как в проксимальных, так и в дистальных отделах нефронов приводят к развитию гипонатриемии. В то же время развивается калийурическая реакция. Интенсификация процессов ацидификации мочи обусловлена исключительно увеличением фильтрационной нагрузки нефронов титруемыми кислотами, тогда как натрийзависимые процессы ацидо- и аммонийогенеза, а также прямой натрийводородный противотранспорт, угнетаются.

THE CHARACTERISTIC OF KIDNEY FUNCTIONAL STATUS IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM – The investigation of kidney functional status in rats with experimental hyperthyroidism indicates, that changes of excretive kidney function are characterised as hyperfiltration, which is directed to intensify the secretion of products of proteometabolism. The disorders of tubulo-tubular balance accompanied with decrease of sodium reabsorption in proximal and distal sections of nephron are resulted in hyponatremia. At the same time

kaliuretic reaction is developed. The intensification of urine acidification is conditioned only by increase of filtrational loading of nephrons with titrate acids, when sodium-dependent processes of acido- and ammoniogenesis and direct sodium-hydrogen transport are depressed.

Ключові слова: гіпертиреоз, нирки, функція.

Ключевые слова: гипертиреоз, почки, функция.

Key words: hyperthyroidism, kidneys, function.

ВСТУП Порушення тиреоїдного статусу організму супроводжується вираженими змінами білкового, ліпідного, вуглеводного та водно-сольового обміну. Разом з тим, нирки є еферентною ланкою у підтримці водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги [3]. Більше того, нирки безпосередньо пов'язані з метаболізмом тиреоїдних гормонів і належать до органів, які інтенсивно поглинають тиреоїдні гормони [2]. Беззаперечним є той факт, що від рівня тиреоїдних гормонів прямо ко опосередковано залежить функціональний стан нирок. Проте аналізу діяльності нирок в умовах порушеного тиреоїдного статусу присвячено недостатньо робіт.

Мета роботи: з'ясувати характер змін екскреторної, іонорегуляторної і кислотовидільної діяльності нирок при експериментальному гіпертиреозі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконані на 28 самцях білих щурів. Експериментальний гіпертиреоз моделювали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам L-тироксину в дозі 200 мкг/кг маси тіла [8]. Контрольним тваринам вводили відповідний об'єм розчинника, після чого за допомогою металевого зонда в шлунок тварин вводили підігріту до 37 °С водопровідну воду кількістю 5 % від маси

тіла, розміщували їх в індивідуальні обмінні клітки і збирали сечу впродовж 2 год. В момент декапітації (під легкою ефірною анестезією) у тварин збирали кров в охолоджені центрифужні пробірки, використовуючи в якості стабілізатора гепарин, центрифугували 15 хв при 3000 об/хв, відокремлювали плазму від формених елементів.

Функціональний стан нирок оцінювали за кліренс-методом визначення показників діяльності нирок [10]: діурезу, концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі [1, 5], екскреції білка [6], вмісту іонів натрію і калію в сечі та плазмі крові, рН сечі, виділення кислот, що титруються, та аміаку [8]. Результати дослідження опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Стюдента за програмою "BioStat".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Параметри екскреторної діяльності нирок у гіпертиреїдних тварин наведені у табл. 1. На 14-ту добу експериментального гіпертиреозу у щурів спостерігалось недостовірне підвищення показників діурезу і концентрації в сечі креатиніну. Водночас вміст креатиніну в плазмі крові знижувався на 24,7 % при високому ступені достовірності. Зменшення концентрації креатиніну в плазмі крові було обумовлено збільшенням швидкості клубочкової фільтрації, яка перевищувала контрольні показники на 58,2 %.

Таблиця 1. Характеристика екскреторної діяльності нирок у щурів з експериментальним гіпертиреозом за умов індукованого водного діурезу ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=10	Гіпертиреоз n=18
Діурез, мл за 2 год	3,30±0,22	3,75±0,16 p>0,1
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,05±0,04	1,12±0,02 p>0,09
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	68,70±1,29	51,75±0,75 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	426,90±42,34	675,30±34,54 p<0,001
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од.	15,32±0,61	21,58±0,47 p<0,001
Відносна реабсорбція води, %	93,38±0,26	95,35±0,11 p<0,001
Концентрація білка в сечі, г/л	0,005±0,001	0,004±0,001 p>0,5
Екскреція білка, мг за 2 год	0,019±0,005	0,014±0,002 p>0,2
Стандартизована екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,004±0,001	0,002±0,001 p>0,2

Примітки: p – ступінь достовірності різниці показників відносно контролю;
n – кількість спостережень.

Підвищення фільтраційного завантаження нефронів майже в 1,6 рази не призводило до відповідного збільшення об'єму кінцевої сечі завдяки інтенсифікації концентраційної діяльності канальцевого апарату нирок: концентраційний індекс ендogenous креатиніну зростав на 40,9 %, що відбувалось на тлі збільшення відносної реабсорбції води практично на 2 %.

Будь-яких патологічних змін у нирках, пов'язаних з фільтрацією та реабсорбцією білкових молекул, у щурів з експериментальним гіпертиреозом не спостерігалось, оскільки показники концентрації в сечі, абсолютної і стандартизованої екскреції білка відповідали таким у тварин контрольної групи.

Таким чином, впродовж перших двох тижнів експериментальної гіпертиреїдизації щурів екскреторна діяльність нирок не страждає. Навпаки, спостерігається підвищення швидкості клубочкової фільтрації, що призводить до зменшення вмісту креатиніну в плазмі крові. Збільшення фільтраційного навантаження на канальцеві відділи нефронів супроводжується адекватною реакцією з боку концентраційних

систем нирок, що характеризується підвищенням реабсорбції води і збільшенням концентраційного індексу ендogenous креатиніну.

Отже, зміни екскреторної функції нирок відповідають гіперметаболічному стану, який є характерним для гіпертиреозу, оскільки гіперфільтрація спрямована на інтенсифікацію виведення з організму зростаючої кількості метаболітів, у першу чергу, продуктів білкового обміну [7].

Більш суттєві зміни спостерігались з боку канальцевого транспорту іонів натрію і калію (табл. 2). Концентрація іонів натрію в сечі зростала в 2,3 рази, а їх екскреція збільшувалась майже втричі. Причому, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція іонів натрію також перевищувала контрольні величини (на 55,6 %). Зазначені зміни свідчать про те, що збільшення втрат іонів натрію з кінцевою сечею обумовлено не лише підвищенням фільтраційного завантаження нефронів, але й порушенням діяльності канальцевих систем активної реабсорбції одновалентних катіонів. Такі подвійні фільтраційно-транспортні зміни за умов водного навантаження призводили до зниження концентрації іонів натрію в плазмі крові на 5,5 %, внаслідок чого плазмовий вміст іонів натрію досягав нижньої межі (122 ммоль/л), за якою починаються клінічні прояви гіпонатріємії.

Таблиця 2. Характеристика канальцевого транспорту іонів натрію і калію у щурів з експериментальним гіпертиреозом за умов індукованого водного діурезу ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=10	Гіпертиреоз n=18
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,56±0,06	1,26±0,06 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год	1,75±0,11	4,72±0,26 p<0,001
Стандартизована екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,45±0,05	0,70±0,02 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	129,25±1,71	122,19±0,74 p<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,004±0,001	0,010±0,001 p<0,001
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв	55,57±6,11	82,50±4,20 p<0,001
Абсолютний канальцевий транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	55,56±6,11	82,46±4,20 p<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,97±0,01	99,95±0,01 p>0,2
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год	0,014±0,001	0,039±0,002 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год	3,29±0,22	3,71±0,16 p>0,1
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату за 1 хв	12,07±0,18	11,65±0,06 p<0,02
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату за 2 год	0,85±0,03	0,56±0,02 p<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	9,90±0,74	15,13±1,11 p<0,01
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год	31,62±1,82	56,91±5,29 p<0,01
Коефіцієнт співвідношення кон- центрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,057±0,005	0,086±0,007 p<0,01

Примітки: p – ступінь достовірності різниці показників відносно контролю;
n – кількість спостережень.

Важливо, що в умовах водного навантаження, коли нирки повинні працювати в режимі розведення сечі для збереження в організмі іонів натрію [10], такий інтегральний показник,

як концентраційний індекс натрію, не тільки не зменшувався, а, навпаки, зростав відносно контролю в 2,5 рази. При цьому фільтраційний заряд іонів натрію збільшувався на 48,5 % при, на перший погляд, відповідних змінах їх абсолютного каналцевого транспорту. Відносна реабсорбція іонів натрію, яка одразу дає змогу оцінити транспортні процеси в ниркових каналцях, зменшувалась недостовірно. Однак кліренс іонів натрію був у 2,8 рази більшим, ніж у тварин контрольної групи. Звертали на себе увагу зміни кліренсу безнатрієвої води. За умов водного навантаження даний показник при адекватній реакції нирок повинен значно зростати. Проте у гіпертиреоїдних тварин спостерігалась лише тенденція до його підвищення, що ще раз підтверджує порушення адаптаційної реакції нирок на гіпоосмотичне гіперволемічне навантаження.

Аналіз транспорту іонів натрію в різних відділах ниркових каналців показав, що проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшувалась на 3,5 %, тоді як їх дистальний транспорт знижувався на 34,1 %. Зазначені зміни свідчать про те, що, по-перше, при експериментальному гіпертиреозі реабсорбція іонів натрію порушується як у початкових, так і у кінцевих каналцевих відділах нефронів. По-друге, за умов гіпертиреоїдизації механізм каналцево-каналцевого балансу виявляється блокованим, оскільки зменшення транспорту іонів натрію в проксимальних каналцях не супроводжується підвищенням їх дистальної реабсорбції [4].

Концентрація іонів калію в сечі також зростала і перевищувала контрольні показники на 52,8 %. Екскреція іонів калію збільшувалась на 80,0 %. Критерієм непрямой оцінки стану внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи є коефіцієнт співвідношення концентрації в сечі іонів натрію і калію [9]. У гіпертиреоїдних тварин даний показник підвищувався на 50,9 %. Отже, можна вважати, що за умов експериментального гіпертиреозу активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи і підвищення секреції альдостерону не відбувається.

Характеристика кислотовидільної діяльності нирок наведена у табл. 3. У гіпертиреоїдних тварин спостерігалось збільшення екскреції титрованих кислот на 35,5 %, тоді як екскреція амонійних сполук достовірних змін не зазнавала, хоча і дещо перевищувала контрольні показники. Проте стандартизовані параметри ниркового кислотовиділення зменшувались: перерахована на 100 мкл клубочкового фільтрату екскреція титрованих кислот була нижчою за контроль на 21,5 %, а стандартизована екскреція амонійних сполук знижувалась відносно такої у тварин контрольної групи на 30,3 %. Амонійний коефіцієнт від контролю практично не відрізнявся. Екскреція активних іонів водню зростала втричі і після стандартизації за об'ємом клубочкового фільтрату залишалась на 81,8 % більшою, ніж у щурів контрольної групи. Крім того, достовірно зменшувався (на 4,6 %) такий інтегральний показник кислотовидільної діяльності нирок, як рН сечі.

Отже, у щурів з експериментальним гіпертиреозом інтенсифікація процесів ацидифікації сечі обумовлена виключно збільшенням фільтраційного завантаження нефронів нелеткими кислотами, тоді як натрійзалежні процеси ацидо- і амоніогенезу, а також прямий натрій-водневий протитранспорт стають пригніченими.

ВИСНОВКИ 1. При експериментальному гіпертиреозі підвищення швидкості клубочкової фільтрації призводить до зменшення вмісту креатиніну в плазмі крові. Збільшення фільтраційного навантаження на каналцеві відділи нефронів супроводжується адекватною реакцією з боку концентраційних систем нирок, що характеризується підвищенням реабсорбції води і збільшенням концентраційного індексу ендogenous креатиніну. Зміни екскреторної функції нирок відповідають гіперметаболічному стану, який є характерним для гіпертиреозу, оскільки гіперфільтрація спрямована на інтенсифікацію виведення з організму зростаючої кількості метаболітів, у першу чергу, продуктів білкового обміну.

Таблиця 3. Характеристика кислотовидільної діяльності нирок у щурів з експериментальним гіпертиреозом за умов індукованого водного діурезу ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=10	Гіпертиреоз n=18
Екскреція титрованих кислот, мкмоль за 2 год	40,71±2,95	55,18±4,44 p<0,05
Екскреція амонійних сполук, мкмоль за 2 год	69,72±4,13	80,53±6,81 p>0,2
Стандартизована екскреція титрованих кислот, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	10,42±0,79	8,18±0,55 p<0,05
Стандартизована екскреція амонійних сполук, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	17,15±1,03	11,95±0,82 p<0,001
Амонійний коефіцієнт, од.	1,75±0,11	1,56±0,13 p>0,3
Екскреція активних іонів водню, нмоль за 2 год	0,44±0,03	1,32±0,08 p<0,001
Стандартизована екскреція активних іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,11±0,01	0,20±0,02 p<0,01
рН сечі	6,94±0,07	6,62±0,06 p<0,01

Примітки: p – ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; n – кількість спостережень.

2. За умов водного навантаження у гіпертиреоїдних тварин спостерігається порушення каналцево-каналцевого балансу на тлі зниження реабсорбції іонів натрію як у проксимальних, так і в дистальних відділах нефронів. Значні втрати іонів натрію з кінцевою сечею призводять до розвитку гіпонатріємії, котра досягає ступеня, при якому починаються клінічні прояви нестачі іонів натрію в організмі. Водночас у щурів з експериментальним гіпертиреозом розвивається калійурічна реакція, що, вочевидь, не пов'язано з гіперальдостеронізмом.

3. Інтенсифікація процесів ацидифікації сечі обумовлена виключно збільшенням фільтраційного завантаження нефронів нелеткими кислотами, тоді як натрійзалежні процеси ацидо- і амоніогенезу, а також прямий натрійводневий протитранспорт є пригніченими.

ЛІТЕРАТУРА

- Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул: Алтайск.кн.изд., 1972. – 60 с.
- Верещагина Г.В., Трапкова А.П. Взаимодействие триодтиронина с ядерно-рецепторным комплексом клетки – ключевое звено физиологического контроля жизнедеятельности организма // Успехи современной биологии. – 1991. – Т.111, вып.1. – С. 59-72.
- Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Комаровский С.А., Лобанов А.К., Бративник И.Н. Функциональное состояние почек белых крыс в условиях поступления в организм экзогенных тироксина и триодтиронина // Нефрология. – 2001. – Т.5, №3. – С. 51-54.
- Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегральних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок. Автореф.дис....докт.мед.наук. – Одеса, 1996. – 37 с.
- Мерзон А.К. Современные представления о почечном кровообращении и клубочковой фильтрации // Физиология и патология почек и водно-солевого обмена. – Київ: Наукова думка. – 1974. – С. 16-26.
- Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб.дело. – 1969. – №7. – С. 441-442.
- Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. – М.: Медицина, 1982. – С.196.
- Перепелюк М.Д. Кислотовыделительная функция почек при экспериментальном тиреотоксикозе. Автореф.дис....к.м.н. – Львів, 1992. – С. 6-16.
- Почечная эндокринология /Под ред. М.Дж.Данна. – М.: Медицина, 1987. – 672 с.
- Шюк О. Функциональное исследование почек. – Прага, Авиценум, Мед.изд., 1981. – 344 с.

Головко Л.Л., Гонський Я.І., Кліщ І.М.

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ НІТРИТІВ ТА СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ НІТРИТІВ ТА СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ – Досліджено вплив поєднаного введення нітриту натрію, солей кадмію і свинцю на стан антиоксидантної, детоксуючої систем та плазматичних мембран. встановлено потенціювання негативного впливу досліджуваних токсикантів на показники антиоксидантної системи, активність мікросомальних монооксигеназ, що призводило до зростання ендогенної інтоксикації і порушення проникності плазматичних мембран.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ НИТРИТОВ И СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА СОСТОЯНИЕ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ – Исследовано влияние сочетанного введения нитрита натрия, солей кадмия и свинца на состояние антиоксидантной, детоксицирующей систем и плазматических мембран. Установлено потенцирование отрицательного действия исследуемых токсикантов на показатели антиоксидантной системы, активность микросомальных монооксигеназ, что приводило к возрастанию эндогенной интоксикации и нарушению проницаемости плазматических мембран.

THE INFLUENCE OF COMBINED INTRODUCTIONS OF NITRITES AND SALTS OF HEAVY METALS ON THE STATE OF THE PROTECTIVE SYSTEMS OF ORGANISM IN EXPERIMENT – The influence of combined introductions of nitrite of sodium, salts of cadmium and lead on the state of antioxidant and detoxication systems and plasmatic membranes is explored. Intensification of negative action of explored toxic matters on the indexes of antioxidant systems and activity of microsomal monooxygenase is set, that resulted in the growth of endogenous intoxication and violation of permeability of plasmatic membranes.

Ключові слова: інтоксикація, солі кадмію, свинцю та нітрити, поєднана дія, захисні системи організму.

Ключевые слова: интоксикация, соли кадмия, свинца и нитриты, сочетанное действие, защитные системы организма.

Key words: intoxication, cadmium salts, lead and nitrites, combined action, protective systems of organism.

ВСТУП В умовах прогресування техногенного забруднення довкілля одним із пріоритетних напрямків токсикології є вивчення особливостей та механізмів комбінованої дії найбільш поширених ксенобіотиків – факторів ризику багатьох екологічно залежних мультифакторних хвороб [3, 14, 15]. Серед останніх, як свідчать дані епідеміологічних досліджень, це – пестициди різних хімічних груп, нітрити та нітрати, солі важких металів, галагенопохідні, гідразин та інші [4, 7]. У попередніх дослідженнях [1] нами було показано пригнічення захисних систем організму за комбінованої дії солей кадмію та свинцю. Порушення природного кругообігу азоту, яке пов'язане з надлишковим використанням азотних добрив і викидами азоту промисловими підприємствами, призводить до забруднення навколишнього середовища нітратами, які легко перетворюються в нітрити. Різно зростає їх вміст у харчових продуктах, воді [13]. Натрію нітрит – класичний метгемоглобіноутворювач, за його дії на організм розвивається гемічна гіпоксія. Згідно результатів, отриманих І.В. Шугаплі і співавт. [16], натрію нітрит в контакт з оксигемоглобіном призводить до утворення радикалів, які є активними реагентами, що пошкоджують біологічні мембрани, мають виражену цитотоксичну дію, ініціюють процеси вільнорадикального окислення ліпідів.

В сучасній літературі достатньо широко висвітлені особливості, характер та механізм взаємодії подвійних та потрійних комбінацій зазначених вище речовин [7, 18, 21]. Однак накопичена інформація недостатня для прогнозування наслідків дії складних багатоконпонентних комбінацій на рівні порогових та підпорогових доз, під впливом яких знаходиться сучасна людина. Труднощі такого прогнозування пов'язані з рядом причин, в тому числі особливостями біотрансформації екзогенних хімічних речовин в організмі та неоднозначною роллю в цих процесах мікросомальних монооксигеназ, навіть коли відомі молекулярні механізми токсичності окремих хімічних речовин [20].

Зважаючи на вищенаведене, ми поставили перед собою завдання дослідити вплив комбінації субтоксичних доз нітритів, солей кадмію та свинцю на стан антиоксидантної, мікросомальної систем та плазматичних мембран гепатоцитів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проводилися на 42 білих нелінійних щурах-самцях масою 170-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Токсичне ураження викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення тваринам водного розчину хлориду кадмію в дозі 6 мг/кг маси тіла та хлориду свинцю в дозі 6,5 мг/кг (1/15 LD₅₀), та натрію нітриту в дозі 70 мг/кг (1/3 LD₅₀). Піддослідних тварин поділили на 3 групи: I – інтактні; II – уражені хлоридом кадмію та хлоридом свинцю; III – уражені хлоридом кадмію, свинцю та нітритом натрію. Декапітацію під легким ефірним наркозом проводили на 1-у, 3-ю, та 5-у доби від моменту інтоксикації. Для дослідження використовували цільну кров, плазму крові та печінку. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю глутатіонпероксидази (ГПО) та глутатіонредуктази (ГР), які визначали за методами, описаними у роботі [8], концентрацією відновленого глутатіону (Г-SH) за методом, запропонованим Ellman G. L. [17] та церулоплазміну (ЦП) [6]. Оцінку стану мікросомальної детоксуючої системи проводили за активністю N-деметилування диметиланіліну (N-ДМА) та р-гідроксильовання аніліну (р-ГА) [5] в мікросомах гепатоцитів, виділених методом низькошвидкісного центрифугування [12]. Визначали також показники ендогенної інтоксикації – еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) за методом [10] та вміст молекул середньої маси у плазмі крові (МСМ) як описано у роботі [11]. З метою оцінки стану мембран гепатоцитів визначали активність аспартат-(АсАТ) та аланін-амінотрансферази (АлАТ) [9], а також кислоти (КФ) та лужної (ЛФ) фосфатази [2] у плазмі крові піддослідних тварин.

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати, наведені у табл. 1 вказують на те, що інтоксикація солями кадмію та свинцю призводила до достовірного зниження досліджуваних нами компонентів антиоксидантної системи. Так, активність ГПО на першу добу становила 59,5 %, ГР – 70,8 %, вміст Г-SH – 67,3 % від норми. Це ж стосується і концентрації ЦП – 68,9 % від рівня інтактних тварин. Поєднане застосування солей важких металів та нітриту натрію спричиняло ще більше зниження активності антиоксидантних ферментів: ГПО знизилась до 35,5 %, ГР – до 46,6 %, вміст ЦП до 57,8 % від норми. на 3-тю і 5-ту доби від моменту інтоксикації досліджувані показники залишались достовірно нижчими від норми.

Отримані нами результати свідчать також про достовірне зниження активності монооксигеназної системи ендоплазматичного ретикулуму. Так, окислення субстрату I типу диметиланіліну N-деметилазою на 1-шу добу експерименту становило 80,5 %, а до 5-ї доби знизилось до 77,1 %. Окислення субстрату II типу, аніліну, зазнавало менших змін, що вказує на різницю у лімітуючих стадіях мікросомної біотрансформації двох типів ксенобіотиків, що відрізняються молекулярними механізмами взаємодії з електрон-транспортним ланцюгом, зокрема характером зв'язування з цитохромом Р-450 під впливом досліджуваних нами токсикантів. За умови поєднаної дії солей важких металів та нітриту натрію нами зафіксовано більш виражене зниження інтенсивності окислювальних процесів у мікросомах. N-деметилазна активність на 1-шу добу становила 65,1 %, р-гідроксилазна – 61 %

від норми з подальшим їх зниженням до 5-ої доби, причому різниця між окисленням субстратів I та II типів нівелювалась. Пригнічення окислювальних процесів у мікросомах гепаточитів уражених тварин призводить до того, що в організмі накопичуються токсичні продукти метаболічних перетворень,

котрі не в змозі інтактивуватися. Про це свідчить зафіксоване нами достовірне зростання еритроцитарного індексу інтоксикації та молекул середньої маси, причому за умови поєднаної дії солей важких металів та нітритів, це зростання було достовірніше, ніж при введенні лише солей кадмію та свинцю.

Таблиця 1. Вплив солей кадмію, свинцю та нітритів на показники захисних систем організму щурів ($M \pm m$)

Показник	Біологічна рідина	Інтактні, n=6	Уражені хлоридом кадмію та свинцю, n=18			Уражені хлоридом кадмію, свинцю та нітритом натрію, n=18		
			1 доба	3 доба	5 доба	1 доба	3 доба	5 доба
ГПО, ммоль · хв ⁻¹ · кг ⁻¹	Гомогенат печінки	23,32±0,26	13,82±0,19*	15,84±0,23*	16,27±0,35*	8,29±0,12 [#]	11,65±0,16 [#]	12,38±0,21 [#]
ГР, ммоль · хв ⁻¹ · кг ⁻¹	Гомогенат печінки	24,31±0,39	17,23±0,19*	16,46±0,21*	18,11±0,29*	11,34±0,14 [#]	11,57±0,17 [#]	12,65±0,22 [#]
Г-SH, ммоль · кг ⁻¹	Гомогенат печінки	3,15±0,03	2,12±0,02*	2,07±0,03*	2,16±0,02*	1,68±0,02 [#]	1,71±0,02 [#]	1,77±0,03 [#]
ЦП, мг · л ⁻¹	Плазма крові	229,2±7,5	157,9±7,3*	144,3±8,2*	132,5±6,9*	139,7±8,1	123,5±7,6	114,5±7,1
N-ДМА, ммоль · хв ⁻¹ · кг ⁻¹	Мікросоми гепаточитів	8,11±0,17	6,53±0,19*	6,35±0,14*	6,26±0,12*	5,28±0,09 [#]	5,17±0,08 [#]	5,21±0,09 [#]
p-ГА, ммоль · хв ⁻¹ · кг ⁻¹	Мікросоми гепаточитів	0,77±0,04	0,61±0,02*	0,59±0,02*	0,56±0,01*	0,47±0,02 [#]	0,43±0,02 [#]	0,46±0,01 [#]
ЕП, %	Кров	35,8±2,1	64,5±3,4*	68,7±2,9*	62,3±2,6*	81,4±2,6 [#]	85,3±1,8 [#]	81,7±2,3 [#]
МСМ, ум.од.	Плазма крові	0,504±0,032	0,697±0,032*	0,701±0,026*	0,711±0,036*	0,789±0,021 [#]	0,797±0,019 [#]	0,792±0,023
АлАТ, ммоль · год ⁻¹ · л ⁻¹	Плазма крові	0,78±0,03	1,06±0,04*	1,25±0,04*	1,15±0,03*	1,18±0,03 [#]	1,39±0,04 [#]	1,35±0,03 [#]
АсАТ, ммоль · год ⁻¹ · л ⁻¹	Плазма крові	0,53±0,04	0,62±0,04*	0,74±0,04*	0,67±0,03*	0,71±0,03	0,80±0,04	0,74±0,03
КФ, ммоль · год ⁻¹ · л ⁻¹	Плазма крові	0,28±0,02	0,64±0,03*	0,69±0,04*	0,62±0,03*	0,78±0,04 [#]	0,81±0,03 [#]	0,73±0,03 [#]
ЛФ, ммоль · год ⁻¹ · л ⁻¹	Плазма крові	0,42±0,03	0,69±0,03*	0,72±0,04*	0,64±0,03*	0,81±0,04 [#]	0,92±0,05 [#]	0,87±0,04 [#]

Примітка: * – різниця достовірна за відношенням до інтактних тварин ($P < 0,05$); # – різниця достовірна за відношенням до тварин, уражених солями кадмію та свинцю ($P < 0,05$).

Враховуючи те, що ЕП відображає ступінь ушкодження мембран еритроцитів, які можна розглядати як прототип плазматичних мембран інших клітин, можна стверджувати, що кадмій та свинець мають мембранопшкоджувальну дію, на що вказують і інші автори [18, 19], а нітрити потенціюють пошкоджувальну дію кадмію та свинцю на клітинні мембрани. Для отримання повнішої інформації про стан та функції плазматичних мембран, ми вивчали також активність мембраноспецифічних ферментів – лужної фосфатази, яка локалізована у мембранах, та амінотрансфераз – цитозольних ферментів, підвищення активності яких у плазмі вказує на ушкодження мембран. Проведені нами дослідження підтвердили потенціювання нітритом натрію мембранотропної дії кадмію та свинцю. На це вказує достовірне зростання у плазмі крові активності ЛФ, АлАТ та АсАТ. Максимальні зміни спостерігались на 3-ю добу від моменту введення отруту.

Отже, поєднане введення нітриту натрію та солей кадмію і свинцю має негативний вплив на захисні системи організму, що призводить до вираженого порушення їх функцій.

ВИСНОВКИ 1. Вплив солей кадмію, свинцю та нітритів на захисні системи організму полягає у пригніченні активності антиоксидантної, детоксикуючої та порушенні мембраностабілізуючої систем.

2. При поєднаному введенні негативні ефекти солей важких металів та нітриту натрію сумуються.

ЛІТЕРАТУРА

- Гонський Я.І., Головкин Л.Л. Стан захисних систем організму за умов поєднаної дії солей кадмію та свинцю // Мед. хімія. – 2004. – Т. №1.
- Горячковский А.М. Справочное пособие по клинической биохимии. – Одесса: Ока, 1994. – 415 с.
- Губский Ю.И., Долго-Сабунов В.Б., Храпак В.В. Химические катастрофы и экология. – К.: Здоров'я, 1993. – 224 с.
- Егоров Ю. Л., Кириллов В. Ф. Экологическая значимость и гигиеническая регламентация свинца и кадмия в различных средах (обзор) // Медицина труда и пром. экология. – 1996. – № 10. – С.18-25.

- Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем // В кн.: Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 49-62.

- Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 311 с.

- Коришун М.М., Колесова Н.А., Веремий М.І. Експериментальне вивчення механізмів комбінованої дії малих доз пестицидів, нітритів, солей свинцю та кадмію // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – №3. – С. 46-50.

- Кругликова Г.О., Штутман Ц.М. Глутатионпероксидаза та глутатион-редуктаза активність печінки щурів після введення селеніту натрію // Укр. біохім. журн. – 1976. – Т. 48, № 2. – С. 227-233.

- Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования // под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1973. – 245 с.

- Метод определения эндогенной интоксикации // А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузин, И.В. Рикун, Р.М. Карибджанова // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

- Оськина В.В., Чекалина К.И., Габриэлян Н.И. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах. – Лаб. дело. – 1987. – № 2. – С. 23-25.

- Прохорова М.И. Методы биохимических исследований. – Л.: Изд. ЛГУ, 1982. – 168 с.

- Рубенчик Б.М., Осинковская Н.Д., Михайленко В.М. Роль нитритов в канцерогенезе // Эксперим. онкология. – 1990. – Т. 12, №5. – С. 3-6.

- Елліман А.М. Навколишнє середовище і здоров'я населення України // Довкілля і здоров'я. – 1998. – №4. – С. 2-6.

- Трахтенберг И.М. Приоритетные аспекты проблем медицинской экологии в Украине // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – №1. – С. 5-8.

- Шугаппей И.В., Целинский И.В., Кашпарова В.П. Влияние нитроксилированных радикалов и нитрита натрия на содержание метгемоглобина в крови и активность ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов // Укр. биохим. журн. – 1992. – Т. 64, №6. – С. 87-90.

- Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – V. 82, № 1. – P. 70-77.

- Eybl V., Kotyzov, Koutensky J., Jones M. M., Singh P. K. Effect of cadmium chelating agents on organ cadmium and trace element levels in mice // Analyst. – 1998. – 123, № 1. – P. 25-26.

- Ossola J.O., Tomaro M.L. Heme oxygenase induction by cadmium chloride: evidence for oxidative stress involvement // Toxicology. – 1995. – № 1-3. – P. 141-147.

20. Sanz N., Driez-Fernandes C., Alvares A. Age-related changes on parameters of experimentally-induced liver injury and regeneration //Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1999. – V.154, №1. – P. 40-49.

21. Skoczynska A., Smolik R., Milian A. The effect of combined exposure to lead and cadmium on the concentration of zinc and copper in rat tissues // Int. J. Occup Med Environ Health. – 1994. – 7, № 1. – P. 41-49.

Никитюк Г.П.

ФАГОЦИТАРНІ ПРОЦЕСИ В УМОВАХ ІНКУБАЦІЇ НЕЙТРОФІЛІВ З ЕНДОТЕЛІОЦИТАМИ У ТВАРИН З ХРОНІЧНИМ ІМУНОКОМПЛЕКСНИМ СИНДРОМОМ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ФАГОЦИТАРНІ ПРОЦЕСИ В УМОВАХ ІНКУБАЦІЇ НЕЙТРОФІЛІВ З ЕНДОТЕЛІОЦИТАМИ У ТВАРИН З ХРОНІЧНИМ ІМУНОКОМПЛЕКСНИМ СИНДРОМОМ – В роботі вивчалась захоплююча та ферментативна функція нейтрофілів тварин з хронічним імунокомплексним процесом після інкубації їх з ендотеліальними клітинами. Було встановлено, що у тварин з хронічним імунокомплексним процесом захоплююча здатність нейтрофілів знижується, а ферментативні процеси в них активуються, хоча резервні можливості залишаються у тих самих цифрах.

ФАГОЦИТАРНЫЕ ПРОЦЕССЫ В УСЛОВИЯХ ИНКУБАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ С ЭНДОТЕЛИОЦИТАМИ У ЖИВОТНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ИМУНОКОМПЛЕКСНЫМ СИНДРОМОМ – В работе изучалась захватывающая и ферментативная функции нейтрофилов животных с хроническим иммунокомплексным процессом после инкубации их с эндотелиальными клетками. Было установлено, что у животных с хроническим иммунокомплексным процессом захватывающая способность снижается, а ферментативные процессы в них активуются, хотя резервные возможности остаются в тех же числах.

PHAGOCYTOSE PROCESSES DURING INCUBATION OF NEUTROPHIL WITH ENDOTHELIOCYTES AT CHRONIC IMMUNE COMPLEX PROCESS – Capturing and enzymatic function of neutrophils of animals with chronic immune complex process after their incubation with endothelial cells was studied. It was found that capturing function of neutrophils decreases, and enzymatic process in them become more active, while reserve possibilities remain at the same level.

Ключові слова: нейтрофіли, хронічний імунокомплексний процес, ендотеліальні клітини, інкубація.

Ключевые слова: нейтрофилы, хронический иммунокомплексный процесс, эндотелиальные клетки, инкубация.

Key words: neutrophils, chronic immune complex process, endothelial cells, incubation.

ВСТУП Роль нейтрофілів (НФ) в патогенезі розвитку хронічного імунокомплексного процесу (ХІКП) не викликає сумніву [1,2]. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), які активують Fc- та C3b-рецептори на НФ, посилюють ферментативні процеси в цих клітинах. Активізація Fc- і особливо C3b-рецепторів НФ призводить до активації лізосомальних ферментів, котрі в свою чергу можуть розщеплювати компонент комплексу C3. Це призводить до генерації C3b, що забезпечує зчеплення НФ з ЦІК, які фактично є містками між рецепторами та антитілами. Такі конгломерати активно взаємодіють з ендотеліальними клітинами (ЕК). При цьому вивільняються лізосомальні ферменти, фібриноген, ендотилін, колаген, що веде до розвитку запального процесу у судинній стінці. Фіксація ЦІК на рецепторах ЕК викликає їх пошкодження і десквамацію [6,7]. Це полегшує проникнення ЦІК в стінки судин і тканини.

МЕТА РОБОТИ – Проводячи даний фрагмент роботи, ми ставили собі за мету виявити взаємний вплив ЕК та НФ у тварин з хронічним імунокомплексним процесом (ХІКП).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження, проведене на виділених з крові інтактних тварин НФ та виділених з аорти інтактних щурів ЕК. НФ виділялись із крові методом центрифугування на градієнті щільності фікол-верографіну за методом Петровой І.В. 1983 [5]. ЕК виділялись з допомогою колагенази за методом Eric A. Jaffe 1978 [8]. Інкубацію проводили при 37 °С – 60 хвилин у вологій камері з підвищеним вмістом вуглекислого газу. Захоплюючу функцію НФ вивчали з допомогою латексного тесту (ЛТ) [3]. Ферментативну здатність НФ досліджували за допомогою мієлопероксидазного

тесту (МПТ), лізосомально катіонного тесту (ЛКТ), нітросинього тетразолієвого тесту (НСТ)[4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні нейтрофілозалежних механізмів фагоцитозу за умов інкубації НФ з ЕК в процесі ХІКП встановлено, що захоплююча здатність НФ знижується (табл. 1).

Таблиця 1. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів за умов ХІКП після інкубації НФ з ЕК (M±m; n=28)

Тести дослідження	Одиниці виміру	Показники ФА		Р
		Інтактних	Дослідних	
ФЧ 20 хв	%	87,20±2,42	79,70±3,32	0,05
120 хв	%	89,30±2,83	80,00±3,47	
ФІ 20 хв		3,61±0,12	3,85±0,15	–
120 хв		4,13±0,20	3,63±0,17	–
КФЧ		1,15±0,05	0,94±0,03	0,005
МПТ	%	57,14±3,71	76,43±3,80	0,001
ЦХІ		1,03±0,05	1,41±0,04	0,001
НСТ сп.	%	12,50±0,84	19,93±1,02	0,001
НСТ ст.	%	18,57±0,82	20,50±1,77	–
ЛКТ	%	56,29±2,45	85,14±3,08	0,001
ЦХІ		0,92±0,04	1,57±0,07	0,001

Примітка: Р – вірогідність різниці показників порівняно з даними контрольної групи.

Як видно з табл. 1, вірогідно зменшується відсотковий вміст НФ здатних до фагоцитозу – (88,67±1,52) % через 120 хв ("пізнь" фагоцитарне число) інкубації з частинками латексу порівняно з контрольними – (92,17±0,48) % (P<0,05). Хоча кількість захоплених частинок латексу одним нейтрофілом вірогідно не змінюється (P>0,05), однак знижується швидкість фагоцитозу – 0,98±0,05 (P<0,001). Це свідчить про активне використання мікрофагоцитів в процесі елімінації ЦІК, які після того як виконають свої функції, гинуть.

Як видно з табл. 1, під час ХІКП в умовах інкубації НФ з ЕК ферментативні процеси в лізосомах НФ активуються. Так показники кисневозалежних ферментативних процесів зросли як у відносних значеннях – (76,43±3,80) % (P<0,001), так і всередині одного НФ – 1,41±0,04 (P<0,001) (рис. 1) порівняно з контрольними показниками. Метаболічна перебудова стимульованих НФ проходить миттєво – "респіраторний вибух". Основу такої перебудови складають кисневозалежні реакції, в результаті котрих утворюються активні форми кисню: супероксидний аніон, синглетний кисень, гідроксильний радикал, гіпохлорид. Ланцюг метаболічних перетворень здійснюється з допомогою мієлопероксидази, ферменту азурофільних гранул. При патологічних станах, через неспецифічність фагоцитарних реакцій, дія активованих НФ направлена як на чужорідні об'єкти, так і на тканини власного організму.

Зростають також показники кисневонезалежних ферментативних процесів – (85,14±3,08) % (P<0,001) та активність гранул в одному НФ – 1,57±0,07 (P<0,001) (рис. 2).

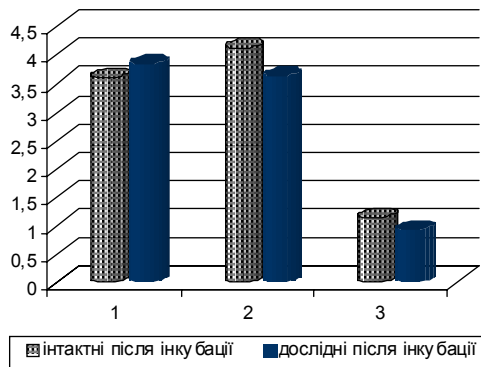


Рис. 1. Динаміка показників захоплюючої здатності нейтрофільних гранулоцитів в умовах хронічного імунокомплексного процесу
(1 – фагоцитарний індекс після 20 хв інкубації з латексом; 2 – фагоцитарний індекс після 120 хв інкубації з латексом; 3 – коефіцієнт фагоцитарного індексу).

При дослідженні здатності НФ відновлювати нітросиній тетразолій спостерігаємо збільшення показників окисно-відновної здатності лізосом НФ – $(19,93 \pm 1,02)\%$ порівняно з контрольними показниками ($P < 0,001$). В цей же час резервна можливість окисно-відновних процесів практично не змінюється – $(20,50 \pm 1,77)\%$ ($P > 0,05$) (рис. 3).

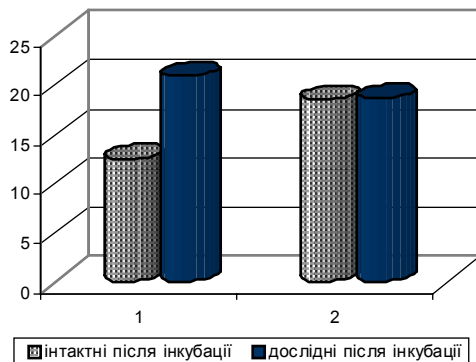


Рис. 3. Динаміка показників окисно-відновної здатності лізосом нейтрофілів за умов хронічного імунокомплексного процесу
(1 – показники спонтанного НСТ-тесту; 2 – показники стимульованого НСТ-тесту).

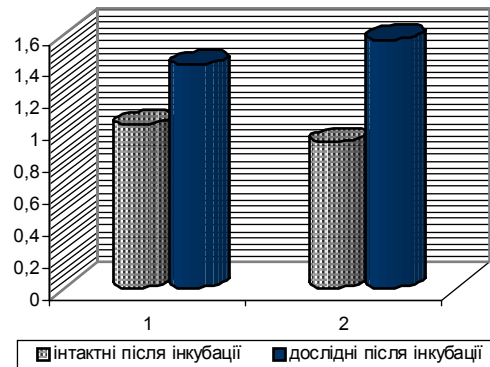


Рис. 2. Динаміка активності ферментативних процесів всередині одного нейтрофіла в умовах хронічного імунокомплексного процесу
(1 – показники ЦХІ мієлопероксидазного тесту; 2 – показники ЦХІ лізосомально-катіонного тесту).

ВИСНОВОК Проводячи аналіз показників фагоцитарної активності нейтрофілів за умов інкубації НФ з ЕК при ХІКП можна зробити наступний висновок. В цих умовах зменшується відсотковий вміст НФ здатних до фагоцитозу, а також кількість захоплених частинок одним НФ, відповідно знижується швидкість фагоцитозу. Активуються киснево-незалежні та кисневонезалежні ферментативні процеси в лізосомах нейтрофілів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Метаболический статус нейтрофилов у больных системными васкулитами / В.А. Романов, Н.П. Шилкина, Н.В. Романова и др. // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 49–51.
2. Участь нейтрофільних механізмів у патогенезі хронічної гіперімунокомплексемії / М.Бідюк, В. Чоп'як, Л.Любінець і ін. // Фізіологічний журнал. – 1997. – Т 43, № 3-4. – С. 11–18.
3. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лабораторное дело. – 1991. – № 3. – С. 19–20.
4. Иммунологические методы / Под ред. Г.Фримеля, пер с нем. А. П. Тарасова. – Москва: Медицина, 1987. – 472 с.
5. Петрова И.В., Васильева Л.Л. Метод выделения из периферической крови человека чистой популяции нейтрофилов для изучения их розеткообразующих свойств // Лаб. Дело. – 1983. – № 11. – С. 26–28.
6. Activation of human neutrophils by soluble immune complex: role of Fc-gamma RII and Fc-gamma RIIB in stimulation of the respiratory burst and elevation of intracellular Ca^{2+} / S. Edwards, F. Watson, L. Gasmi et al // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 832. – P. 341–357.
7. Bodziena – Lukaszuk. Rola srodoblonka naczyniowego i plytek krwi w procesie zapalenia alergicznego // Alergia Astma Immunologia – 2000. – № 5. – P. 49–50.
8. Jaffe E.A., Nachman R.L., Becker C.G. Culture of Human Endothelial Cells Derived from Umbilical Veins // The Journal of Clinical Investigation. – 1978. – Vol. 52. – P. 2745–2756.

Качмарська М.О., Бідюк М.М., Чоп'як В.В., Ковалишин В.І.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНОГО ПРОЦЕСУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНОГО ПРОЦЕСУ – В статті наведено результати дослідження ефективності препарату кверцетину для корекції ультраструктурних змін клітинних та неклітинних структур синусоїдних гемокапілярів печінки білих щурів за умов хронічного гіперімунокомплексного процесу. Виявлено, що застосування кверцетину за умов даної патології стимулює відновлення ендотеліального пласту синусоїдних гемокапілярів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНОГО ПРОЦЕСУ – В статті приведені результати дослідження ефективності препарату кверцетину для корекції ультраструктурних змін клітинних та неклітинних структур синусоїдних гемокапілярів печінки білих щурів при хронічному гіперімунокомплексному процесі. Виявлено, що застосування кверцетину за умов даної патології стимулює відновлення ендотеліального пласту синусоїдних гемокапілярів.

EXPERIMENTAL CORRECTION OF CHRONIC HYPERIMMUNOCOMPLEX PROCESS – The article presents the results of effectiveness investigation of kvvertsetin preparation for correction of ultrastructural changes of liver sinusoid hemocapillaries' cell and noncell structures of white rats, in conditions of chronic hyperimmunocomplex process. It was revealed that kvvertsetin application, in this pathology conditions – stimulates the renewal of sinusoid hemocapillaries' endothelial layer.

Ключові слова: гіперімунокомплексний процес, кверцетин, синусоїдні гемокапіляри, ультраструктура.

Ключевые слова: гипериммунокомплексный процесс, кверцетин, синусоидные гемокапилляры, ультраструктура.

Key words: hyperimmunocomplex process, kvvertsetin, sinusoid hemocapillaries, ultrastructure.

ВСТУП На даний час вивчення хвороб, в основі розвитку яких лежить патогенна дія імунних комплексів, привертає увагу багатьох дослідників. Виділена група захворювань інфекційного та неінфекційного походження, в патогенезі яких імунні комплекси відіграють провідну роль [6, 12, 25]. Адже їх підвищена концентрація проявляється при дуже багатьох захворюваннях (гломерулонефрити, сироваткова хвороба, бактерійні, паразитарні, вірусні інфекції, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, гемолітичні анемії, пухлинні процеси та ін.) [5, 7, 18, 20, 22, 24]. При деяких з них, включаючи сироваткову хворобу, вакцинальну хворобу, постстрептококовий гломерулонефрит, імунокомплексне пошкодження відповідає за головні клінічні прояви хвороби. При інших, типу гепатиту В, інфекційного ендокердиту, імунокомплексні васкуліти виникають як ускладнення хвороби. Відомо, що реакції типу сироваткової хвороби розвиваються у відповідь на парентеральне повторне поступлення в організм великих доз антигену, що приводить до формування імунних комплексів, які циркулюють у кровотоці. У кінцевому результаті вони проходять через ендотеліальні пори дрібних судин і нагромаджуються в їх стінці, де активують комплемент, викликаючи структурні і функціональні зміни та обумовлюючи опосередковане комплементом запалення стінки судин (васкуліт). Васкуліти є основними клінічними проявами імунокомплексних процесів, які тісно пов'язані з аутоімунними процесами [3, 19, 25]. Важливим фактором елімінації циркулюючих імунних комплексів є фагоцитоз, коли імунні комплекси, активуючи комплемент, приєднують компоненти комплементу і фагоцитуються мононуклеарними клітинами. Основними ефекторними органами мононуклеарної системи, яка захоплює і елімінує імунні комплекси, є печінка і селезінка [8, 16]. Враховуючи те, що печінка є кліренсним органом і має досить розвинену судинну сітку, то в умовах гіперімунокомплексного процесу її судини стають об'єктом ураження. У зв'язку із зростанням числа хвороб імунокомплексного генезу, які лежать в основі одного з механізмів аутоагресії, багато ланок якої є ще недостатньо вивченими представляє інтерес дослідження ролі первинних циркулюючих імунних комплексів у пошкодженні судин печінки та можливої корекції цих пошкоджень кверцетином. Кверцетин – рослинний біофлавоноїд, який володіє широким спектром біологічної активності і, насамперед, антиоксидантною дією. Його застосовують в комбінованому лікуванні запальних захворювань, в тому числі артрозів і артритів, серцево-судинних захворювань, алергічних захворювань шкіри і слизових, бронхолегеневої патології, токсичних гепатопатій та ін. [1, 4, 9, 13, 15].

Виходячи з цього метою нашої роботи стало вивчення впливу кверцетину на ультраструктуру синусоїдних гемокапілярів печінки білих щурів з хронічним гіперімунокомплексним процесом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження, проведені на 10 білих щурах-самцях масою $220 \pm 0,20$ г. В роботі відтворювалась класична модель хронічного гіперімунокомплексного процесу за методом Cochrane G., Koffer D. [17].

Контрольну групу склали тварини з хронічним гіперімунокомплексним процесом. Дослідна група включала тварин, яким на тлі хронічного гіперімунокомплексного процесу вводили кверцетин з розрахунку 4 мг/100 г маси протягом 10 днів. Всіх тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, після якої проводили забір тканин печінки для електронно-мікроскопічного дослідження. Біоптати печінки подрібнювали на кусочки розміром 1 мм³ і фіксували в 2 % розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) 2 год при температурі танення льоду. Після чого здійснювали промивку, обезводнення та заливку в суміш смол епону та аралдиту [21]. На ультрамікромомі УМТП-3М здійснювали нарізання ультратонких зрізів, які послідовно контрастували в розчинах уранілацетату [26] та цитрату свинцю [23]. Вивчення і фотографування матеріалу здійснювали за допомогою мікроскопа УЕМВ-100К.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У попередніх наших роботах з допомогою світлової мікроскопії виявлено морфологічні особливості кліренсно-мішеневих тканин (аорти, печінки, селезінки, нирок) за умов хронічного гіперімунокомплексного процесу [2]. Проте ці дослідження не дозволили оцінити стан мікроциркуляції в печінці, зокрема в синусоїдних гемокапілярах. Проведені подальші електронно-мікроскопічні дослідження виявили, що синусоїдні гемокапіляри у тварин з імунокомплексною патологією є зміненими і пошкодженими. Хоча їх просвіт і є розширеним, однак він заповнений скупченням еритроцитів, малими лімфоцитами та лапатими масами плазми крові (рис. 1а). Цитоплазма ендотеліальних клітин при цьому є стоншеною, електроннопрозорою, частково десквамована, а на ряді ділянок відсутня. Окремі ділянки синусоїдних гемокапілярів представлені зруйнованими ендотеліальними клітинами, скупченнями еритроцитів неправильної форми, моноцитами, лапатими масами плазми крові, преципітатами, коагулятами (рис. 1б).

Простежено, що в ділянках синусоїдних гемокапілярів, за умов даної патології, їх просвіти, що вміщують моноцити, є розширеними. При цьому моноцити, що мають велике ядерно-цитоплазматичне співвідношення, перебувають у прямому контакті з дезорганізованою цитоплазмою ендотеліальних клітин. Скупчення еритроцитів та поодинокі моноцити із малим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням в розширених гемокапілярах присутні в ділянках, де є збережені ендотеліальні клітини. Цитоплазма таких ендотеліальних клітин вміщує поодинокі великих розмірів аутофаголізосоми. Відмічено також, що окремі ділянки поверхонь ендотеліальних клітин, моноцитів та еритроцитів перебувають у прямому з'єднанні, а плазма крові вміщує лапаті маси та електроннощільні преципітати та коагуляти (рис. 1в), що є характерним для імунокомплексної патології [11].

Отримані дані свідчать про значні ушкодження клітинних та неклітинних ультраструктур синусоїдних гемокапілярів печінки в умовах хронічного гіперімунокомплексного процесу, які визначають формування дрібного васкуліту в печінці. Зміни в судинній сітці печінки обумовлюють порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки, з якими може бути пов'язане порушення фагоцитарної активності відповідних клітин печінки за цих умов. Крім того, даний патологічний процес у кінцевому результаті приводить до порушень і інших функцій печінки, враховуючи хронічний запальний процес у її судинах [10].

Питання терапії хронічного гіперімунокомплексного процесу є досить складним і суперечливим. Ми в експерименті намагались оцінити вплив на цей процес кверцетину. Кверцетин – потужний сучасний антиоксидант, "сміттяр" вільних радикалів, при його введенні в організм підвищується антиоксидантна активність тканин [1,13]. Виражений протизапальний ефект кверцетину обумовлений блокуванням 5-ліпоксігенази і пригніченням у результаті цього синтезу медіаторів запалення лейкотрієнів з арахідонової кислоти [14].

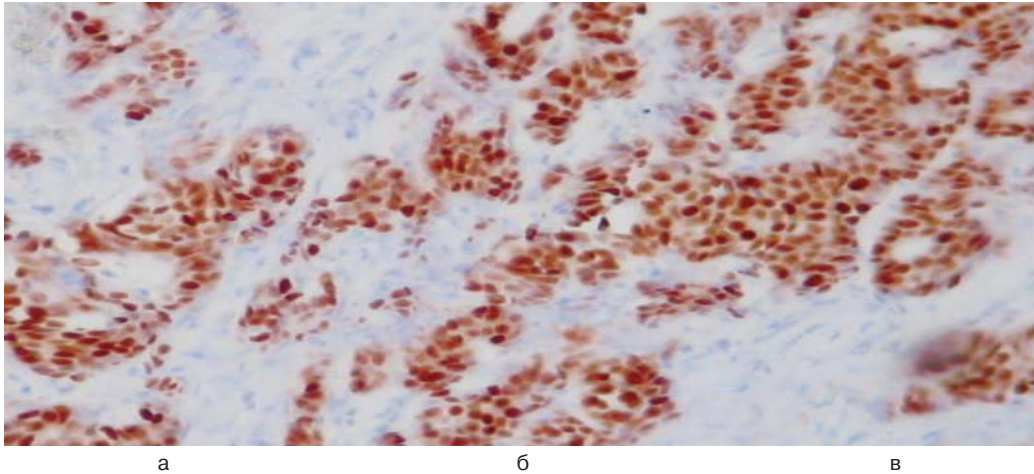


Рис.1. Зміна ультраструктури синусоїдних гемокапілярів печінки білих щурів за умов хронічного гіперімунокомплексного процесу: а – розширений простір синусоїдного гемокапіляра вміщує гіперагрегат еритроцитів, малий лімфоцит, лапаті маси плазми крові. Зб. х 3000; б – скупчення еритроцитів, дезорганізованих моноцитів, лапатих мас в плазмі крові, простір Діссе дезорганізований. Зб. х 7000; в – скупчення еритроцитів, моноцита та лапатих мас в просвіті гемокапіляра. Зб. х 2000. АФЛ – аутофаголізосома, ГЦ – гепатоцит, Е – еритроцит, ЕК – ендотеліальна клітина, КВ – колагенові волокна, КТ – коагуляти, ЛМ – лапата маса, МЛ – малий лімфоцит, МЦ – моноцит, ПД – простір Діссе, ПТ – преципітати.

Введення кверцетину білим щурам з хронічним гіперімунокомплексним процесом позитивно вплинуло на стан синусоїдних гемокапілярів печінки. У всіх випадках вони є прохідними. На окремих ділянках синусоїдні гемокапіляри організовані ендотеліальними клітинами, а в інших – ендотеліальними клітинами та клітинами Купфера (рис. 2). У випадку, коли синусоїдні гемокапіляри утворені тільки ендотеліальними клітинами, їх просвіти вміщують скупчення еритроцитів, моноцитів, а також великих розмірів електронно-носітливих малодиференційованих клітин. Такі малодиференційовані клітини мають велике ядерно-цитоплазматичне співвідношення, бобоподібної форми ядро та нуклеонеомної форми ядерце. У тих місцях, де відсутні ендотеліальні клітини (рис. 2а), електронно-носітлі малодиференційовані клітини частиною своєї поверхні переважно прилягають до плазматичної мембрани синусоїдного полюсу цитоплазми гепатоцитів. Поява таких клітин свідчить про відновні процеси в стінці синусоїдних гемокапілярів. Необхідно відмітити, що подібної форми і електронної щільності клітини присутні в синусоїдних гемокапілярах молодих організмів.

У ділянках синусоїдних гемокапілярів, що мають у своїй стінці частково присутні ендотеліальні клітини і клітини Купфера, плазма крові вміщує лапаті маси, еритроцити, моноцити в поєднанні із тромбоцитами. Переважно найбільша частка такого поєднання тромбоцитів, моноцитів і лапатих мас припадає на об'єми синусоїдного гемокапіляра, який позбавлений ендотеліального покриття (рис. 2б). Присутність моноцитів безпосередньо біля оголеного простору Діссе може вказувати на міграцію їх до зони пошкодження з подальшою участю у локалізації запального процесу і формуванні клітинної вистилки синусоїдних гемокапілярів та забезпечення їх відновлення. Що стосується синусоїдних гемокапілярів, то їх просвіти є розширеними та вміщують поодинокі еритроцити, нейтрофільні поліморфноядерні гранулоцити, лімфоцити (рис. 2в). Виявлені зміни можуть свідчити про незавершеність запального процесу, хоча застосування кверцетину значною мірою сприяє відновленню оптимального стану клітинних та неклітинних структур синусоїдних гемокапілярів.

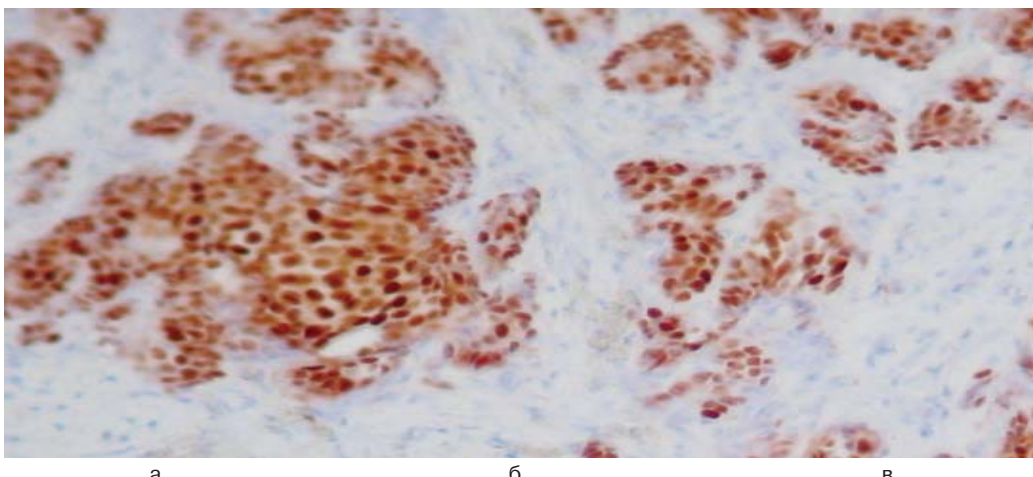


Рис. 2. Зміна ультраструктур тканин печінки білих щурів за умов введення кверцетину на тлі хронічного гіперімунокомплексного процесу: а – просвіт гемокапіляра вміщує скупчення еритроцитів та малодиференційовані із великим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням клітини. Зб. х 1500; б – до клітини Купфера прилягають еритроцити, моноцит, тромбоцит. Зб. х 4000; в – в розширеному просвіті гемокапіляра еритроцити та нейтрофільні поліморфноядерні гранулоцити. Зб. х 3000. ГЦ – гепатоцит, Е – еритроцит, ЕК – ендотеліальна клітина, ЕСМК – електронно-носітла малодиференційована клітина, КК – клітина Купфера, ЛМ – лапата маси, Л – лімфоцит, МЦ – моноцит, НГЦ – нейтрофільний гранулоцит, ПСГ – просвіт синусоїдного гемокапіляра, Т – тромбоцит.

Проведені експериментальні дослідження показали, що кверцетин в умовах хронічної гіперімунокомплексної патології виявляє ендотеліостабілізуючий і, певною мірою, ендотеліопроліферативний ефект.

ВИСНОВКИ При хронічному гіперімунокомплексному процесі синусоїдні гемокапіляри печінки зазнають пошкодження циркулюючими імунними комплексами з формуванням дрібного васкуліту, що характеризується наявністю електроннощільних лапатих мас, які є преципітатами та коагулятами.

Застосування кверцетину впливає на стабілізацію прозапальних факторів хронічної гіперімунокомплексної, зокрема, зменшення кількості нейтрофілів, лімфоцитів, еритроцитів і значне відновлення ендотеліального пласту в синусоїдних гемокапілярах печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Азаров В.И., Грабовский Л.А., Мойбенко А.А. и др. Механизмы протекторного действия кверцетина при острой ишемии и реперфузии миокарда // Тез. 1-го нац. Съезда фармакологов Украины. – К. – 1995. – С. 4.
2. Бідюк М., Павлович С., Вовк В., Чоп'як В. Вплив тималіну та ретроплацентарного полібіоліну на морфологічні особливості кліренсно-мішеневих тканин за умов гіперімунокомплексної. // Акт. пробл. клін. імунол. та алергол. – 1996. – вип.1. – №1. – С. 96.
3. Бідюк М., Чоп'як В., Федорів Ю., Заремба Є. Імунокомплексемія при системних васкулітах // Реком. Лікарям. – Львів. – 1994. – С.19-30.
4. Висоцький І.Ю. Ефективність фармакотерапії при токсичному ураженні печінки летючими компонентами епоксидних смол // Вісник наук. дослідж. – 1999. – №1. – С.43-45.
5. Возіанова Ж.І., Чепілко К.І. Сироваткова хвороба при дифтерії // Лікарська справа. – 1999. – №3. – С.126-128.
6. Всемирная организация здравоохранения. Роль иммунных комплексов при заболеваниях // Доклад научной группы ВОЗ- № 606. – М., 1978. – С. 1-64.
7. Гаєвська М.Ю. Циркулюючі імунні комплекси за умов норми та патології // Вісник наук. дослідж. – 2000. – №4. – С.37-40.
8. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. – М.: Медицинская книга, 2003. – 228 с.
9. Дрюк Н.Н. Профилактика повреждения тканей сложных лоскутов при ишемии-реперфузии в эксперименте // Травма. – 2002. – Т.3. – №2. – С. 133-136.
10. Качмарська М.О., Бідюк М.М., Чоп'як В.В. та ін. Ультроструктурна організація тканин печінки за умов хронічної гіперімунокомплексної в експерименті // Вісн. наук. дослідж. – 2003. – №3. – С. 74-77.

11. Коен С., Уорд Р.А., Мак-Класки Р.Т. Механизмы иммунопатологии: Пер.с англ. – М.: Медицина, 1983. – 399 с.

12. Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. – М.: Медицина, 1995. – 256 с.

13. Максютіна Н.П., Пилипчук Л.Б. Рослинні антиоксиданти і пектини в лікуванні і профілактиці променевих уражень і детоксикації організму // Фармацевт. журн. – 1996. – №2. – С. 35-41.

14. Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А., Кожухов С.Н. и др. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза // Укр. Кардиол. Журн. – 2000. – № 1-2. – С. 5-9.

15. Платонова В.А., Почивалов А.В., Блинова А.С. Реабилитация детей с бронхолегочной патологией в экологически неблагоприятных районах крупного промышленного города / Труды научно-практ. конф. педиатров России "Болезни органов дыхания у детей". – Москва, 1999. – С. 64-65.

16. Ройт А., Бростофф Джж, Мейл Д. Иммунология. Пер.с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

17. Cochrane C.G., Koffler D. Immune complex in experimental animals and man // Advanc. Immunol. – 1973. – v. 16. – P. 185-204.

18. Iannone F., Scioscia C., Musio A., Piscitelli D., Lapadula G. Leucocytoclastic vasculitis as onset symptom of ulcerative colitis // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol.62(8). – P.785-786.

19. Holl-Ulrich K., Reinhold-Keller E., Muller A., Feller A.C. Pathology of vasculitis: differential diagnosis and selected disorders // Verh.Dtsch.Ges Pathol. – 2002. – Vol.86. – P.83-90 (abstract)

20. Nakajima A., Adachi M., Tanaka M., Suwa A., Yasuki Y., Imaeda H., Inada S. Membranoproliferative glomerulonephritis and leukocytoclastic vasculitis without cryoglobulin in chronic hepatitis C virus infection // Intern. Med. – 2003. – Vol. 42(10). – P.1042-1046.

21. Glauert A.M. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. – In: Practical methods in electron microscopy/ Ed. by Glauert A.M. – North-Holland (American Elsevier), 1975. – 207 p.

22. Goedvolk CA., von Rosenstiel IA., Bos AP. Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review // Arch. Dis. Child. – 2003. – Vol.88(10). – P. 927-930.

23. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // J. Cell Biology. – 1963. – №17. – P. 208-212.

24. Schaller M., Burton DR., Ditzel H.J. Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease // Nat. Immunol. – 2001. – Vol.2(8). – P. 746-753.

25. Sedlacek H.H. Pathophysiological Aspects of Immune Complex Diseases // Klin. Wochensh. – 1980. – Vol.58(12). – P. 543-550.

26. Stempac J.G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy // J. Cell Biology. – 1964. – V.22. – P.697-701.

Жабоедов Г.Д., Васюта В.А., Носов А.Т.

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА ПРИ МЕТАНОЛОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ З НАСТУПНИМ КОНСЕРВАТИВНИМ ЛІКУВАННЯМ

Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, м. Київ

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА ПРИ МЕТАНОЛОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ З НАСТУПНИМ КОНСЕРВАТИВНИМ ЛІКУВАННЯМ – Метанол викликає досить виражені дистрофічні зміни у різних органах, у тому числі у системі зорового аналізатора. Метою роботи була оцінка впливу консервативного дезінтоксикаційного лікування на морфо-функціональний стан зорового аналізатора при метаноловій інтоксикації. Експериментальні дослідження проводилися на щурах лінії Вістар у кількості 40 особин. Моделювалось ураження метиловим спиртом. Досліджувалися шматочки тканини сітківки, зорового нерва, потиличної частини кори головного мозку, а також зорові викликані потенціали з відповідей ділянок. При введенні тваринам метанолу спостерігалися деструктивно-дистрофічні зміни у сітківці, зоровому нерві та корі. На 30 добу після консервативного лікування у досліджуваних структурах виявлялися не різко виражені процеси репаративного характеру. За даними електрофізіологічних досліджень зір покращився на 20-25%.

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ МЕТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ КОНСЕРВАТИВНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ – Метанол вызывает достаточно выраженные дистрофические изменения в разных органах, в том числе в системе зрительного анализатора. Целью работы была оценка влияния консерва-

тивного дезинтоксикационного лечения на морфо-функциональное состояние зрительного анализатора при метаноловой интоксикации. Экспериментальные исследования проводились на 40 крысах линии Вистар. Моделировалось поражение метиловым спиртом. Исследовались кусочки сетчатки, зрительного нерва и затылочной зоны коры головного мозга, а также зрительные вызванные потенциалы с соответствующих зон. При введении животным метанола наблюдались деструктивно-дегенеративные процессы в сетчатке, зрительном нерве и коре. На 30 сутки после консервативного лечения в исследуемых структурах выявлены не резко выраженные процессы репаративного характера. По данным электрофизиологических исследований зрение улучшилось на 20-25 %.

METHANOL CAUSES DYSTROPHIC PROCESSES IN DIFFERENT ORGANS, INVOLVING VISUAL ANALYZER – The purpose of the work was to evaluate the influence of disintoxication on the morphofunctional status of the visual analyzer in methanol intoxication. Experimental work was done with the help of 40 Vistar rats. We modeled the methanol intoxication and examined the sheets of retina, optic nerve and visual cortex. After methanol degenerative, dystrophic processes in retina, optic nerve and visual cortex were observed. In 30 days after conservative therapy not very feebly marked reparation was observed. According to the electrophysiological investigation the vision improved on 20-25 %.

Ключові слова: сітківка, зоровий нерв, кора потиличної частки головного мозку, метанолова інтоксикація, консервативне лікування, електронна мікроскопія, зорові потенціали.

Ключевые слова: сетчатка, зрительный нерв, кора затылочной доли головного мозга, метаноловая интоксикация, консервативное лечение, электронная микроскопия, зрительные потенциалы.

Key words: retina, optic nerve, occipital cortex, methanol intoxication, conservative therapy, electron microscopy, visual potentials.

ВСТУП При отруєнні організму метиловим спиртом настають досить виражені дистрофічні зміни внутрішніх органів з ураженням печінки, нирок, серцево-судинної системи. Крім того, у патологічний процес втягується вся система зорового аналізатора.

Вже є відомості про морфологічні зміни в структурі зорового аналізатора при метаноловій інтоксикації, де було показано, що введення тваринним метанолу приводить до дистрофічно-деструктивних змін у нервовому апараті сітківки, волокнах зорового нерва і нейронах потиличної частки кори головного мозку [6].

Метою нашої роботи є оцінка ефективності проведення дезінтоксикаційної терапії за допомогою вивчення морфо-функціонального стану зорового аналізатора при метаноловій інтоксикації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження були проведені на 40 щурах лінії Вістар із масою тіла тварин 200-250 гр. Моделювання ураження зорового аналізатора проводилося шляхом внутрішньоочеревинного введення метилового спирту в дозі 1,8 гр на кг маси тіла, попередньо розведеного у 0,9 % розчині натрію хлориду.

Лікування гострого отруєння метанолом здійснювалося на основі загальних принципів терапії гострих екзогенних отруєнь і проводилося за наступною схемою: 15 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; 0,05 мг дексаметазону (0,0125 мл); 1,2 мл 5 % розчину етилового спирту; 1 мл 1 % розчину натрію гідрокарбонату. Ін'єкції проводилися протягом 7 діб 1 раз у добу внутрішньоочеревинно [1, 2, 3, 4, 5].

Електронно-мікроскопічне дослідження проводилось після декапітації тварин шляхом передозування наркозної суміші калібсолу і реланіуму. Шматочки тканини сітківки, зорового нерва і тканини мозку потиличної частки кори фіксувалися в суміші 4 % параформальдегіду, 2,5 % глутаральдегіду і 4 % сахарози в 0,1 молярному фосфатному буфері pH 7,4 із наступною дофіксацією у 1 % розчині осмієвої кислоти. Після фіксації шматочки тканини обезводнювали в спиртах висхідної міцності й оксипропілені і заливали в суміш епоксидних смол (епон-аралдит). Ультратонкі зрізи товщиною 40-60 мкм виготовлялися на ультратомах ЛКБ і Рейхард. Для підвищення контрастності ультратонкі зрізи забарвлювали за Рейнтгольдсом (1963) і досліджувалися в електронному мікроскопі EM-400T фірми "Філіпс", Голландія.

Для приціального ультратомування і поглибленої оцінки отриманих даних із епоксидних блоків виготовлялися напівтонкі зрізи товщиною 100 мкм, які зафарбовували метиловим синім-пірініном і продивлялись у світлооптичному мікроскопі фірми "Оптон".

Для запису зорових викликаних потенціалів (ЗВП) використовували аналізатор викликаних потенціалів "B.A.S.I.S.EMP" (OTE Biomedica, Італія).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При введенні в організм тварин метанолу вже на ранніх етапах розвитку метанолової інтоксикації (перші 7 діб), спостерігалися досить виражені дистрофічно-деструктивні зміни в сітківці з деструкцією фоторецепторів, біполярних і гангліозних клітин на тлі порушеного внутрішньоочного кровообігу як у судинній оболонці ока, так і в хоріокапілярному шарі. У структурі зорового нерва спостерігалось порушення периневрального кровообігу і структури мієлінових волокон, а також частини олігодендроцитів. У кінцевій ланці зорового аналізатора (мозковий речовині потиличної частки кори головного мозку) спостерігалися явища інтра- і періцелюлярного набряку частини нейронів на тлі осередкового порушення

внутрішньомозкового кровообігу, що виявлялося повнокрів'ям частини внутрішньомозкових капілярів.

Зі збільшенням терміну інтоксикації до 14 діб, продовжують наростати процеси деструктивного характеру, що виявляються вираженою деструкцією фоторецепторних клітин, клітин пігментного епітелію і мембрани Бруха. У структурі біполярних і гангліозних клітин і їхніх аксонах спостерігаються досить виражені зміни внутрішньоклітинних органел із зменшенням кількості рибосом і порушенням структури мітохондрій, що веде до порушення як енергопродуруючої, так і білковосинтезуючої функцій цих клітин. У структурі зорового нерва виявляються значні процеси демієлінізації нервових волокон із порушенням структури мієліну. В основній масі олігодендроцитів також спостерігаються досить виражені процеси деструктивного характеру, що свідчить про різке зниження їхньої функціональної активності в плані продукції мієліну. У потиличній частці кори головного мозку спостерігається деструкція частини нейронів на тлі порушеного внутрішньомозкового кровообігу. Деструкція нейронів обумовлена порушенням структури мітохондрій, цистерн ендоплазматичного ретикулула, а також зменшенням кількості рибосом. Виражені зміни спостерігаються й у синаптичному апараті як сітківки ока, так і у нейронах кори головного мозку.

У віддаленому періоді метанолової інтоксикації (30 доба) зміни в структурі зорового аналізатора, включаючи нейрони сітківки, зоровий нерв і коркові відділи аналізатора мають різного ступеня вираженості деструктивні зміни, хоча і спостерігається тенденція до зменшення дистрофічно-деструктивних змін. У сітківці частково відновлюється структура фоторецепторів і пігментних клітин, а в біполярних і гангліозних клітинах виявляються не різко виражені процеси репаративного характеру. У частині пресинаптичних закінчень з'являються пресинаптичні везикули і частково відновлюється активна синаптична зона. У аксонах гангліозних клітин та структурі зорового нерва спостерігаються значні осередки ремієлінізації та збільшення олігодендроцитів, що свідчить про процеси репаративного характеру, що перебігають у зоровому нерві. У коркових відділах зорового аналізатора на 30 добу після введення тваринним метанолу в структурі нейронів, також як і у нейронах сітківки, спостерігалися помірно виражені процеси репаративного характеру на тлі стабілізації внутрішньомозкового кровообігу, хоча в основній масі нейронів переважали дистрофічні зміни внутрішньоклітинних органел, що призводило до порушення як білковосинтезуючої, так і енергопродуруючої функцій цих клітин.

При проведенні дезінтоксикаційної терапії було встановлено, що протягом перших 14 діб після початку лікування тварин із метаноловою інтоксикацією, видимих змін у структурі зорового аналізатора, на відміну від групи тварин із метаноловою інтоксикацією, не відбулося. В усіх досліджуваних відділах зорового аналізатора – нервових елементах сітківки, зоровому нерві й у корі потиличної частки мозку виявлені дистрофічно-деструктивні зміни мали досить виражений деструктивний характер і полягали в порушенні структурної цілісності нейронів сітківки, осередковій демієлінізації нервових волокон у структурі зорового нерва з ураженням олігодендроцитів, а також нервових клітин потиличної частки кори головного мозку на тлі порушеного внутрішньомозкового кровообігу. Досить виражені деструктивні зміни спостерігалися в синаптичному апараті сітківки й у синапсах нейронів кори головного мозку.

На 30 добу після проведення консервативного лікування у частини нейронів сітківки з'явилися ознаки внутрішньоклітинної репаративної регенерації, що сприяло відновленню морфо-функціонального стану цих клітин. Найбільше виражені процеси репаративного характеру спостерігалися у фоторецепторних і гангліозних клітинах на тлі осередкового відновлення в хоріокапілярному шарі. У той же час у гангліозних клітинах сітківки репаративні процеси були незначні. У структурі зорового нерва і нейронах кори головного мозку також спостерігалися не різко виражені процеси

репаративного характеру, хоча в основній масі нервових клітин і олігодендроцитах навіть на 30 добу після проведення лікування спостерігалися різного ступеня вираженості дистрофічні зміни, що було підтверджено і даними електрофізіологічного дослідження зорових викликаних потенціалів, які показали, що незважаючи на осередкові прояви процесів регенераторного характеру, показники електрофізіологічного дослідження зафіксували лише незначне поліпшення зору порівняно з тваринними без лікування. Так було встановлено, що латентний період і амплітуда потенціалу дії зорових викликаних потенціалів на 30 добу після проведення консервативного лікування вірогідно відрізнялися від контрольного рівня як при знятті показників із сітківки, так і з коркових відділів зорового аналізатора. При цьому дефіцит зору щодо контрольного рівня склав за латентним періодом потенціалу дії сітківки око 17 %, а її коркових відділів – 15 %. За амплітудою потенціалу дії цей показник склав відповідно 14 і 11 %, у той час як у групі тварин із метаноловою інтоксикацією дефіцит за латентним періодом потенціалу дії склав відповідно 20 і 12 %, а за амплітудою потенціалу дії 45 і 43 %.

Таким чином, можна констатувати, що проведення дезінтоксикаційної терапії тваринам з метаноловою інтоксика-

цією сприяє розвитку процесів репаративного характеру у всіх ланках зорового аналізатора, однак ці зміни мають осередковий характер і не сприяють повному відновленню морфо-функціонального стану зорового аналізатора, що було цілком підтверджено і даними електрофізіологічного дослідження. При консервативному лікуванні тварин із метаноловою інтоксикацією порівняно з групою тварин із метаноловою інтоксикацією без лікування гострота зору зросла усього лише на 20-25 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмайсон М.А. // Гострі отруєння алкоголем і його сурогатами (патогенез, клініка, діагностика і лікування). – С.-Пб., 2000. – 300 с.
2. Інтенсивна терапія. Реанімація. Перша допомога / Під ред. Малишева В.Д. – М.: Медицина, 2000. – 463 с.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М., 1999. – 414 с.
4. Лазарева Н.В. Шкідливі речовини в промисловості. – Софія, 1971. – 831 с.
5. Маневич А.З., Плохой А.Д. Основи інтенсивної терапії, реанімації й анестезіології. – М.: Тріада-Х, 2000. – 379 с.
6. Радченко М.Р. Вплив алогенної трансплантації ембріональної нервової тканини на морфо-функціональний стан зорового аналізатора при отруєнні метиловим спиртом: Автореф. дис. к. м. н.: 14.01.18. – Київ, 2003. – 20 с.

Коляда Т.І., Романова О.А., Сидоренко Т.А., Руденко С.С., Гогадзе Л.Г., Савченко С.П., Волков Т.А., Ігумнова Н.І., Єгошина В.А.

ОЦІНКА ВПЛИВУ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ НА ГЕМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова АМН України, м. Харків

ОЦІНКА ВПЛИВУ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ НА ГЕМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ – Показано, що тварини опромінені у ранньому ембріональному періоді, демонструють широкий спектр пострадіаційних наслідків на гематологічному рівні організму. Їх стан характеризується порушеннями у клітинному складі периферійної крові та лімфомієлопоетичних органів. Таким чином, опромінення у ранньому ембріогенезі призводить до пошкодження кровотворної системи у післянатальному періоді онтогенезу.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС – Показано, что животные, облученные в раннем эмбриональном периоде, демонстрируют широкий спектр пострadiaционных последствий на гематологическом уровне организма. Их состояние характеризуется нарушениями в клеточном составе периферийной крови и лимфогемопоэтических органов. Таким образом, облучение в раннем эмбриогенезе приводит к повреждению кроветворной системы в посленатальном периоде онтогенеза.

ESTIMATION OF LOW-INTENSIVE PRENATAL IRRADIATION INFLUENCE AT THE HEMATOLOGIC STATUS OF NEW-BORN RATS – It was shown that animals irradiated at early embryonal period exhibit a wide spectrum of postradiated sequences displayed at hematologic level of organism. Their state is characterized by disturbance in cell composition of periphery blood and limphomielopoietic organs. So, irradiation at early embryogenesis leads to disturbance of blood-creative system in the postnatal of ontogenesis.

Ключові слова: ранній ембріогенез, лімфомієлопоетичні органи.

Ключевые слова: ранний эмбриогенез, лимфогемопоэтические органы.

Key words: early embryonal period, limphomielopoietic organs.

ВСТУП Вивчення ефектів наслідків внутрішньоутробного опромінення є актуальним, оскільки про дію іонізуючого опромінення на ембріон отримано порівняно небагато даних. В основному ці відомості обмежуються описанням наслідків променевої діагностики і результатами обстеження дітей, опромінених внутрішньоутробно після атомного бомбардування Хіросіми та Нагасакі [5,6]. У науковій літературі існує відносно мало праць з вивчення впливу внутрішньоутробного опромінення у результаті Чорнобильської катастрофи на стан органів і систем дітей.

У той самий час, розповсюдження атомної енергетики і ядерної зброї поступово призводить до того, що радіоактивне навантаження на організм збільшується і незабаром його можна буде розглядати вже не як біогенний, а як техногенний фактор [2]. При цьому найбільшу небезпеку становлять нерепаровані або частково репаровані радіаційні ушкодження, сумісні з життєздатністю клітини, які можуть бути передані нащадкам і еліміновані тільки у процесі його індивідуального розвитку [3].

Вказані проблеми набувають особливої актуальності в останній час, коли спостерігається скорочення соціального запиту на вивчення біологічної дії іонізуючого випромінювання у великих дозах, але підвищується інтерес до досліджень ефектів радіації у малих дозах [1,4].

Враховуючи це, метою даного дослідження була оцінка гематологічного статусу новонароджених щурів, підданих низькоінтенсивному опроміненню у доімплантаційному періоді ембріогенезу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на щурах популяції Вістар. Для отримання нащадків відбирали тварин масою тіла 200-250 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні виварію. До самок на 17 год підсажували самців. Перший день вагітності виявляли за наявністю сперматозоїдів у піхвовому мазку нормальноциклуючих самок.

Вагітних самок піддавали на загальний одноразовий вплив рентгенівським випромінюванням на приладі РУМ-17 у дозі 0,5 Гр. Після опромінення тварин повертали до виварію і утримували у стандартних умовах. Одночасно з дослідною групою формували контрольну групу неопромінених вагітних самок. Наприкінці вагітності їх розсаджували по одній тварині в клітку.

Новонароджених щурів 4 тижні утримували разом із матір'ю.

Про характер формування лімфомієлоїдної тканини новонароджених тварин судили у динаміці (7, 14 та 30-та

доба) за загальною кількістю ядровміщувальних клітин у кістковому мозку, тимусі та селезінці, а також за показниками лейкограми периферійної крові, віддзеркалюючи в узагальненому вигляді процеси становлення клітин та функціональної активності лімфомієлоїдної тканини.

Клітинний склад лейкоцитів периферійної крові щурів визначали на препаратах крові, забарвлених азур-II-еозином.

Статистичну обробку проводили, використовуючи t критерій Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали дослідження, незалежно від етапу післянатального розвитку тварин, опромінених у ранньому ембріональному періоді, картина лейкоцитарного вмісту їх периферійної крові характеризується деякою недостатністю ядровміщувальних клітин порівняно з нормальними тваринами. Основну роль у цьому дефіциті, як виявилось, відіграє знижений вміст нейтрофільних гранулоцитів та дозрілих лімфоцитів у крові опромінених щурів різного віку (табл. 1).

Таблиця 1. Лейкограма периферійної крові щурів, опромінених в період ембріогенезу перед імплантацією

Показники	Групи тварин	Вік тварин (доба)					
		7		14		30	
		Частка клітин, %	Абс. кількість клітин, 10 ⁹ /л	Частка клітин, %	Абс. кількість клітин, 10 ⁹ /л	Частка клітин, %	Абс. кількість клітин, 10 ⁹ /л
Лейкоцити	Д К		2,3 ± 0,1 2,7 ± 0,2		3,0 ± 0,2 3,5 ± 0,2		7,6 ± 0,6 8,1 ± 0,6
Паличкоядерні нейтрофіли	Д К	4,2 ± 0,3* 8,1 ± 0,6	0,09 ± 0,007* 0,21 ± 0,01	5,3 ± 0,4* 4,0 ± 0,3	0,16 ± 0,09 0,14 ± 0,07	5,1 ± 0,3 6,2 ± 0,5	0,38 ± 0,01* 0,50 ± 0,02
Сегментоядерні нейтрофіли	Д К	20,1 ± 1,6 21,1 ± 1,9	0,46 ± 0,03 0,56 ± 0,02	14,1 ± 1,1 16,0 ± 1,2	0,42 ± 0,02* 0,56 ± 0,03	13,0 ± 1,0* 18,0 ± 1,4	0,98 ± 0,06* 1,45 ± 0,08
Еозинофіли	Д К	2,0 ± 0,1* 1,0 ± 0,08	0,04 ± 0,002* 0,02 ± 0,001	3,1 ± 0,2* 1,1 ± 0,09	0,09 ± 0,05* 0,03 ± 0,001	5,1 ± 0,3* 1,0 ± 0,09	0,38 ± 0,02* 0,08 ± 0,005
Базофіли	Д К	0,39 ± 0,02* 0,02 ± 0,05	0,009 ± 0,0005* 0,02 ± 0,001	0,28 ± 0,01* 0,40 ± 0,02	0,008 ± 0,0005* 0,01 ± 0,006	0,23 ± 0,01 0,27 ± 0,01	0,01 ± 0,006* 0,02 ± 0,0008
Лімфоцити	Д К	39,0 ± 3,1* 50,0 ± 4,0	0,89 ± 0,04* 1,35 ± 0,07	53,1 ± 4,2 61,0 ± 4,8	1,59 ± 0,007* 2,13 ± 0,1	65,2 ± 5,2 67,1 ± 6,0	4,95 ± 0,2 5,43 ± 0,2
Пролімфоцити	Д К	3,1 ± 0,2* 4,0 ± 0,3	0,07 ± 0,04* 0,11 ± 0,05	7,2 ± 0,5 6,1 ± 0,5	0,216 ± 0,002 0,213 ± 0,001	4,1 ± 0,2* 3,0 ± 0,2	0,31 ± 0,002* 0,24 ± 0,001
Лімфобласти	Д К	9,4 ± 0,7* 1,1 ± 0,09	0,21 ± 0,01* 0,02 ± 0,001	—	0,18 ± 0,08*	4,0 ± 0,3*	0,30 ± 0,02*
Моноцити	Д К	13,0 ± 1,0 12,0 ± 0,9	0,29 ± 0,01 0,32 ± 0,01	9,1 ± 0,7 8,0 ± 0,6	0,27 ± 0,01 0,28 ± 0,01	4,2 ± 0,3 5,1 ± 0,4	0,31 ± 0,01* 0,42 ± 0,02
Плазматичні клітини	Д К	8,0 ± 0,6* 4,1 ± 0,3	0,18 ± 0,09* 0,11 ± 0,06	4,0 ± 0,3* 3,1 ± 0,2	0,12 ± 0,06 0,10 ± 0,05	0,04 ± 0,003*	0,003 ± 0,0001*

Примітки: 1. Д – тварини піддослідної групи; К – тварини контрольної групи; 2. * – достовірність відмінностей показників піддослідних тварин порівняно з нормою (p < 0,05).

Так, у 7-ми добових тварин відмічено майже 2-кратне зниження числа паличкоядерних нейтрофілів порівняно з їх вмістом у крові нормальних тварин такого ж віку. У подальшому частка цих клітин крові у опромінених тварин зростає, достовірно перевищуючи нормальний рівень, наприкінці дослідження (30-та доба) знову стає нижчим від нього, настежуючи хвилеподібну післянатальну динаміку формування цих клітин у кістковому мозку.

Окрім паличкоядерних форм у лейкодефіцит новонароджених тварин, опромінених в ембріогенезі, додають свій внесок сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити. Їх недостатність виявляється на усіх етапах післянатального дослідження тварин, стаючи особливо очевидною наприкінці першого місяця їх життя (p < 0,05).

Різко знижений на ранньому післянатальному етапі (7 доба) вміст дозрілих лімфоцитів у крові опромінених щурят відрізняється у подальшому швидким лінійним зростанням, нормалізуючись на 30-ту добу дослідження. Швидке відновлення до нормального рівня лімфоїдного пулу клітин опромінених тварин супроводжується підвищеною присутністю недозрілих лімфоїдних клітин практично на усіх етапах післянатального розвитку. Так, під час усіх досліджених строків відмічено масивний вихід у циркуляцію лімфобластичних форм, особливо виражених у 7-добових тварин. 14-та і 30-та доба післянатального розвитку опромінених тварин характеризується підвищенням вмісту у периферійній крові пролімфоцитів, особливо виражених на останньому етапі дослідження.

Можна припустити, що недостатній вихід нейтрофілів у кров на ранніх етапах післянатального розвитку опромінених тварин обумовлений дефіцитом поновлення популяції цих клітин кісткомозковою продукцією. Це скісно підтверджу-

ється достовірним зменшенням на цьому етапі вмісту ядерних клітин кісткового мозку у щурят піддослідної групи (табл. 2). У подальшому (14-та післянатальна доба) вихід нейтрофілів у циркуляцію підвищується до фізіологічного рівня, що співпадає із зростанням клітинності кісткового мозку опромінених тварин і активізацією вироблення клітин мієлоїдного ряду, про що свідчить підвищення вмісту у крові молодих форм нейтрофілів.

Таблиця 2. Вміст ядерних клітин у кістковому мозку, тимусі і селезінці щурів, опромінених у ранньому ембріогенезі (×10⁶)

Вік тварин (доба)	Групи тварин	Кістковий мозок	Тимус	Селезінка
7	Д	6,4 ± 0,5	27,5 ± 2,4*	30,25 ± 2,4
	К	7,8 ± 0,6	19,6 ± 1,7	31,25 ± 2,8
14	Д	15,2 ± 1,1	106,8 ± 9,6*	47,8 ± 4,3
	К	12,5 ± 1,0	71,2 ± 5,7	39,8 ± 2,8
30	Д	43,6 ± 3,5*	189,1 ± 13,2*	140,7 ± 12,6
	К	33,3 ± 2,9	111,2 ± 8,9	127,2 ± 10,2

Примітки: 1. Д – дослід; К – контроль; 2. * – достовірність показників порівняно з контролем (p < 0,05).

Інтенсивне зростання числа ядровміщувальних клітин у кістковому мозку, що спостерігається наприкінці дослідження у опромінених тварин, проте не призводить до підвищення кількості нейтрофільних гранулоцитів у периферійній крові.

Падіння їх рівня на даному етапі, очевидно, обумовлене загибеллю вироблених раніше клітин при недостатній їх продукції кістковим мозком. Загальний же вміст лейкоцитів периферійної крові опромінених тварин на 30-ту післянатальну добу наближується до рівня нормальних щурів за рахунок збільшення продукції лімфоцитів.

Що стосується недостатності дозрілих лімфоїдних клітин, виражений на ранніх етапах післянатального розвитку опромінених щурів, то вона, очевидно, визначається як нестачею продукції лімфоїдних клітин у кістковому мозку, так і підвищеною елімінацією їх у тимусі, по-різному вираженими у різні післянатальні строки.

Особливістю лейкограм опромінених тварин був також багаторазово збільшений вміст еозинофілних гранулоцитів на всіх досліджених етапах. Їх частка перевищувала нормальні значення у 2 рази – у 7-добових тварин, у 3-14-добових і у 5 разів – у 30-добового опроміненого потомства щурів.

Слід зазначити також 2-разове підвищення рівня вмісту плазматичних клітин у крові 7-добових тварин порівняно з контролем. Проте, надалі їх кількість поступово знижується, а наприкінці періоду дослідження, вони практично зникають з циркуляції.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що низькоінтенсивне опромінення у період доімплантаційного ембріогенезу викликає порушення гематологічного статусу народжених особин, що проявляється змінами ряду параметрів їх периферійної крові у різні післянатальні терміни. Дані зміни можуть пояснюватись ефектом малих доз радіації на ділянки геному ембріональних клітин, відповідальні за механізми регуляції диференційовальної спрямованості поліпотентних стовбурових клітин, а також диференціювання та дозрівання клітин-попередників лімфоїдного та мієлоїдного рядів.

ВИСНОВКИ 1. Склад периферійної крові новонароджених тварин, опромінених 0,5 Гр у доімплантаційному періоді ембріогенезу характеризується рядом порушень: недостатністю дозрілих лімфоцитів на ранніх післянатальних етапах, зниженням частки нейтрофілних гранулоцитів, а також підвищенням рівнем вмісту плазматичних клітин і вираженою еозінофілією, що поглиблюється у більш дозрілих особин.

2. Клітинний склад лімфогемопоетичного комплексу щурів, опромінених у ранньому ембріогенезі формується, підлягаючи загальній тенденції випередження його чисельності порівняно з інтактними тваринами. Цей процес особливо активний для ядровміщувальних клітин тимусу опромінених тварин усього періоду дослідження, а також для кісткового мозку меншою мірою – селезінки на пізніших післянатальних етапах.

Враховуючи виявлені зміни гематологічного статусу новонароджених, підданих низькоінтенсивному опроміненню на стадії доімплантаційного ембріогенезу, вважається перспективним дослідження гемопоезу у період їх подальшого онтогенезу з метою аналізу ступеня репарації зазначених порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Верхратская И.С., Боярская О.Я., Чебан А.К. Оценка состояния тиреоидной системы у детей, подвергшихся внутриутробному облучению // Тезисы доклада научно-практич. Конференции "Чернобыль и здоровье людей". – Киев. – 1993. – С. 59.
2. Котеров А.Н., Никольский А.В. Адаптация к облучению in vivo // Радиационная биология. Радиозекология. – 1999. – Т. 39, № 6. – С. 648-662.
3. Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю., Палыга Г.Ф. Актуальные аспекты проблемы генетических последствий облучения млекопитающих // Радиационная биология. Радиозекология. – 2001. – Т. 40, № 4. – С. 358-372.
4. Яковлева А.А., Диденко Л.В., Коломийцева А.А. Состояние тиреоидной системы и гормонов фето-плацентарного комплекса у беременных, проживающих на контролируемых территориях // Тез. докл. научно-практ. конф. "Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на ЧАЭС". – Киев, 1992. – С. 257.
5. Gilman E.A., Kneale G.W., Stewart A.M. Pregnancy X-rays and Childhood cancers. Effects of exposure age embryos and radiation dose // Birmingham: CERU-QEMC, 1986. – 13 p.
6. Shigematsu I., Kamada C., Ito N., Akiama M., Sasaki H. Effects of A-bomb radiation on the human body // Tokyo, 1995. – P. 230-245.

Гнатюк М.С., Гнатко К.В.

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ДРІБНИХ АРТЕРІЙ ОЧНОГО ЯБЛУКА ПРИ ДИСТРОФІЇ СІТКІВКИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ДРІБНИХ АРТЕРІЙ ОЧНОГО ЯБЛУКА ПРИ ДИСТРОФІЇ СІТКІВКИ – Комплексом морфологічних та морфометричних методів вивчені дрібні артерії очного яблука експериментальних тварин при дистрофії сітківки. Встановлено, що при досліджуваній патології виникають виражені структурні зміни в названих судинах, погіршення кровопостачання органа, що необхідно враховувати при діагностиці, корекції та профілактиці.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ МЕЛКИХ АРТЕРИЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛУКА ПРИ ДИСТРОФИИ СЕТЧАТКИ – Комплексом морфологических и морфометрических методов изучены мелкие артерии глазного яблока экспериментальных животных при дистрофии сетчатки. Установлено, что при изучаемой патологии возникают выраженные структурные изменения в названных сосудах, ухудшение кровоснабжения органа, что необходимо учитывать при диагностике, коррекции и профилактике.

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF STRUCTURAL CHANGES OF MICRO EYEBALL ARTERIES IN DYSTROPHIC RETINA AFFECTIONS – By the complex of morphological and morphometric methods micro eyeball arteries of experimental animals with dystrophic retina affections were studied. It was defined that in the pathology under investigation structural changes in the arteries appear, blood circulation to the given part of the body is getting worse. All these factors must be taken into consideration during the diagnostics, corrections and treatment.

Ключові слова: дрібні артерії, морфометрія, дистрофія сітківки.

Ключевые слова: мелкие артерии, морфометрия, дистрофия сетчатки.

Key words: micro eyeball arteries, morphometry, dystrophy retina.

ВСТУП Вивчення структурних змін судинного русла очного яблука при різних його ураженнях залишається актуальною та важливою проблемою як для морфологів, так і для клініцистів-офтальмологів. Дистрофічні ураження сіт-

ківки є розповсюдженою патологією в офтальмології і в останні роки спостерігається тенденція до їх зростання. Необхідно також зазначити, що структурні зміни судин при цій патології повністю не досліджені.

Морфометрія сьогодні широко використовується багатьма дослідниками. Вона дозволяє встановити кількісні особливості фізіологічних та патологічних процесів і логічно пояснити їх [1, 13].

Враховуючи написане вище, метою даної роботи стало проведення морфометричного аналізу структурної перебудови дрібних артерій очного яблука при дистрофії сітківки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведена морфометрія дрібних війкових артерій очного яблука 16 статевозрілих кроликів-самців, які були розділені на 2-і групи. 1-а група нараховувала 6 інтактних тварин (контрольна), які знаходилися у звичайних умовах віварію, 2-а – 10 кроликів із експериментальною дистрофією сітківки, яку моделювали шляхом одноразового внутрішньовенного введення монобромацетату в нашій модифікації [3].

Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах кетамінового наркозу. Очні яблука фіксували в 10,0 % нейтральному формаліні, вирізали шматочки з усіма оболонками в ділянці війкового м'язу, які після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації заливали в парафін. Мікромомні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином, пікрофуксином за ван-Гізеном, фуксиліном за Хартон, імпрегнували сріблом за Гоморі [9]. Морфометричні

виміри досліджуваних структур проводили за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15 хГОСТ 7865-56. При морфометрії дотримувалися методик і правил Г.Г. Автанділова [1] та С.В. Шорманова [10]. Останній до дрібних артерій відносить судини з зовнішнім діаметром 20-50 мкм. При кількісному вивченні дрібних артерій визначали їх зовнішній та внутрішній діаметри, товщину медії та індекс Вогенворта – відношення площі всієї судини до площі її просвіту, також вимірювали висоту ендотеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення. Отримані кількісні величини обробляли статистично, достовірність різниці між порівнюваними параметрами визначали за Стьюдентом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані морфометричні показники дрібних війкових артерій показані в таблиці 1.

Таблиця 1. Морфометричні параметри дрібних війкових артерій очного яблука експериментальних тварин ($M \pm m$)

Показники	Групи спостережень		Р
	контрольна	дистрофія сітківки	
Зовнішній діаметр, мкм	41,70 \pm 0,81	45,90 \pm 0,75	<0,05
Внутрішній діаметр, мкм	15,60 \pm 0,30	13,90 \pm 0,27	<0,01
Індекс Вогенворта, %	714,50 \pm 19,40	1090,40 \pm 21,60	<0,001
Товщина медії, мкм	14,50 \pm 0,30	15,70 \pm 0,33	<0,05
Висота ендотеліоцитів, мкм	6,10 \pm 0,12	7,12 \pm 0,09	<0,001
Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм	3,60 \pm 0,06	3,90 \pm 0,05	<0,01
Ядерно-цитоплазматичні відношення	0,350 \pm 0,009	0,303 \pm 0,008	<0,01

Примітка. Р – різниця між цифровими величинами у контрольній та експериментальній групах спостереження.

Аналізом представлених кількісних величин встановлено, що зовнішній діаметр досліджуваних судин при дистрофії сітківки зростав з (41,70 \pm 0,81) до (45,90 \pm 0,75) мкм. Дані параметри дрібних артерій статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися між собою, і останній показник перевищував попередній на 10,0 %. У змодельованих умовах патології внутрішній діаметр дрібних війкових артерій зменшувався з (15,60 \pm 0,30) до (13,90 \pm 0,27) мкм. Різниця між приведеними цифровими величинами виявилася статистично достовірною ($p < 0,01$) і останній параметр був меншим за попередній на 10,9 %.

Товщина медії досліджуваних судин при змодельованій дистрофії сітківки зростала з (14,50 \pm 0,30) до (15,70 \pm 0,33) мкм. Необхідно вказати, що приведені морфометричні параметри дрібних війкових артерій суттєво ($p < 0,05$) відрізнялися між собою. При цьому остання цифрова величина перевищувала попередню на 8,3 %. В умовах даної експериментальної патології індекс Вогенворта також збільшувався з (714,50 \pm 19,40) до (1090,40 \pm 21,60) %, ($p < 0,001$), тобто у 1,5 рази. Динаміка отриманих морфометричних показників свідчила, що при дистрофії сітківки збільшується зовнішній діаметр дрібних війкових артерій і товщина медії, а просвіт цих судин звужується. Зростання індексу Вогенворта вказує, що у змодельованих патологічних умовах значно збільшується площа стінки досліджуваних судин, а площа їхнього просвіту суттєво зменшується. Описане свідчить, що при такій структурній перебудові дрібних війкових артерій істотно зменшується пропускна здатність досліджуваних судин і погіршується кровопостачання органа [2, 10, 11].

Світлооптично в досліджуваних судинах спостерігається проліферація ендотеліальних клітин, набряк і просокання базальної мембрани білками плазми. Зустрічалися також дистрофічно і некробіотично змінені та десквамовані ендотеліоцити. В стінці деяких дрібних війкових артерій спостерігався фібриноїдний некроз. Знайдена проліферація ендотеліоцитів в судинах свідчила про виникнення гіпоксії [7, 8, 9]. Відомо, що тканинна гіпоксія ще більше зумовлює набряк, також посилює дистрофічні та некробіотичні зміни тканин [7, 13].

Поряд з описаними змінами в судинах, морфометрично встановлено зростання висоти ендотеліоцитів з 6,10 \pm 0,12 до 7,12 \pm 0,09. Між приведеними морфометричними параметрами знайдено статистично достовірну відмінність ($p < 0,001$). При цьому остання цифрова величина переважала попередню на 16,7 %. Слід зазначити, що збільшення цитоплазми досліджуваних клітин можна пояснити набряком, який в них спостерігався. Морфометричними вимірами також встановлено збільшення ядер ендотеліоцитів з (3,60 \pm 0,06) до (3,90 \pm 0,05) мкм. Приведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,01$) і останній показник перевищував попередній на 8,3 %. Нерівномірне збільшення цитоплазми досліджуваних клітин та їхніх ядер призводило до порушення в них ядерно-цитоплазматичних відношень. Останні зменшувалися з 0,350 \pm 0,009 до 0,303 \pm 0,008. Різниця між цими показниками також виявилася статистично достовірною ($p < 0,01$). При цьому остання цифрова величина була меншою за попередню на 13,4 %. Відомо, що ядро і цитоплазма клітини деякою мірою відмежовані одне від іншого, але в той же час вони тісно інтегровані між собою і складають разом єдину структурно-функціональну систему [4, 11]. Виходячи з цього, можна вважати, що дослідження ядерно-цитоплазматичних відношень є більш глибоким аналізом взаємозв'язків ядра і цитоплазми клітини порівняно з ізольованим вивченням цих структур. Деякі дослідники [8] вказують, що ядерно-цитоплазматичні відношення є надійним та об'єктивним показником оцінки прижиттєвого стану клітини, а істотні зміни цих відношень свідчать про порушення структурних основ гомеостазу на клітинному рівні.

Отримані результати проведеного дослідження та описане свідчать, що при змодельованій дистрофії сітківки досліджувані дрібні артерії також втягуються в патологічний процес. Останнє підтверджувалося істотним збільшенням зовнішнього діаметру цих артерій і звуженням їхнього просвіту, патологічними змінами в ендотеліоцитах та стінці цих судин. Пошкодження ендотеліоцитів супроводжується блокадою Носинтети і призводить до звуження судин і порушення локального кровообігу [6], ще більше посилюючи гіпоксію [5].

ВИСНОВОК Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що при дистрофії сітківки втягуються в патологічний процес дрібні артерії очного яблука, супроводжуючись погіршенням його кровопостачання. Детальне вивчення цих явищ представляє перспективну проблему, тому їх необхідно враховувати при діагностиці, корекції та профілактиці даної патології.

ЛІТЕРАТУРА

- Автанділов Г.Г. Морфометрия в патологии. – М.: Медицина, 1990. – 318 с.
- Андрейчин С.М., Гнатюк М.С. Морфометрична характеристика дрібних артерій сигмоподібної кишки у хворих на хронічний невиразковий коліт // Вісник наукових досліджень. – 2000. – №4. – С. 48-50.
- Декларацийний патент на винахід 59776. Спосіб моделювання дистрофії сітківки / Гнатюк М.С., Гнатко К.В., опубл. 15.09.2003, Бюл. №9.
- Збарський І.В. Организация клеточного ядра. – М.: Медицина, 1998. – 367 с.
- Матешук-Вацеба Р.Л. Морфологичний і стереоскопічний аналіз перебудови гемомікроциркуляторного русла райдужки ока в умовах ішемії // Вісник проблем біології та медицини. – 1997. – №28. – С. 107-111.
- Осадчий Л.И., Башева Т.В., Сергеев И.В. Участие эндотелийзависимого механизма в формировании реакции системной гемодинамики на увеличение объема крови // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, №11. – С. 487-489.
- Раденска-Лоповок С.Г., Решетняк Т.М., Забек Я. Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме // Архив патологии. – 2001. – №6. – С. 8-11.
- Саркисов Д.С. Структурные основы гомеостаза. М.: Медицина, 1993. – 362 с.
- Сорочинников А.Г., Дорошевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника. – Смоленск: САУ, 2000. – 480 с.
- Шорманов С.В. Морфологические изменения коронарных артерий при экспериментальной коарктации аорты и после ее устранения // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1982. – Т. 82, №1. – С. 98-107.
- Яльцев А.В. Морфологические изменения гладких миоцитов артерий головного мозга при экспериментальной гипертензии и после ее устранения // Морфология. – 2002. – №6. – С. 34-37.
- Bhutto I.A., Miyamura N., Amemiya T. Vascular architecture of degenerated retina in WBN/Kob rats: corrosion cast and electron microscopic study // Ophthalmic Res. – 1999. – V.62(5). – P. 367-377.
- Seekainah K., Collon J. Stereologic and morphometric measurements in diagnostic histopathology: statistical consideration // Acta stereol. – 1994. – V.3, №1. – P. 33-38.

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Дубчак А.Є., Мілевський О.В., Дубчак В.Є.*

СТАН СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У ЖІНОК, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЬ З ПРИВОДУ НЕПЛІДНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України
* Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

СТАН СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У ЖІНОК, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЬ З ПРИВОДУ НЕПЛІДНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ – Комплексне обстеження репродуктивної функції проведено у 46 жінок з неплідністю запального генезу, вивчено перебіг у них вагітності та родів. Всім пацієнткам до вагітності проводилась протизапальна терапія з урахуванням збудників. Пологами завершилась вагітність у 91,4 % обстежених. Відмічена висока питома вага різноманітних ускладнень вагітності. Зокрема, загроза переривання виявлена у 86,1 %, ранній гестоз – у 39,1 %, TORCH-інфекція – у 15,2 % жінок у першій половині вагітності. У другій половині вагітності фетоплацентарна недостатність спостерігалась у 43 % обстежених, пізній гестоз – у 48 %. Проведені дослідження свідчать про необхідність віднесення вагітних жінок після лікування неплідності запального генезу до групи високого ризику. Жінкам, які лікувались з приводу запальних процесів внутрішніх статевих органів до вагітності, необхідно проводити обстеження та лікування з перших термінів вагітності.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД У ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ЛЕЧИЛИСЬ ПО ПОВОДУ БЕСПЛОДИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА – Комплексное обследование репродуктивной функции проведено у 46 женщин с бесплодием воспалительного генезиса, изучен ход беременности и родов. Всем пациенткам до беременности проводилась противовоспалительная терапия с учетом возбудителей. Родами завершилась беременность у 91,4 % обследованных. Отмечен высокий удельный вес разнообразных осложнений беременности. В частности, угроза прерывания выявлена у 86,1 %, ранний гестоз – у 39,1 %, TORCH-инфекция – у 15,2 % женщин в первой половине беременности. Во второй половине беременности фетоплацентарная недостаточность наблюдалась у 43 % обследованных, поздний гестоз – у 48 %. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости причисления беременных женщин после лечения бесплодия воспалительного генезиса к группе высокого риска. Женщинам, которые лечились по поводу воспалительных процессов внутренних половых органов до беременности, необходимо проводить обследование и лечение с первых сроков беременности.

STATE OF THE MATRICE-PLACENTA-FETUS SYSTEM AT WOMEN WHICH TREATED ONESELF CONCERNING NEPILIDNOSTI OF INFLAMMATORY GENESIS – The complex investigation of reproductive function was made for 46 women with sterility caused by inflammation; their pregnancy and delivery peculiarities were inspected. All the women investigated were disposed to antiinflammatory treatment according to the type of pathogene. 91,4 % of examined women had delivery as a result of pregnancy. High position of different pregnancy complications was registered. In detail, threat of fetus wastage was registered in 86,1 %, early gestosis – in 39,1 %, TORCH – in 15,2 % women in the first half of pregnancy. During the second half of pregnancy fetoplacental insufficiency was registered in 43 % of cases, late gestosis – in 48 %. The abovementioned investigation actions testify the necessity of pregnancy women attribution after the antiinflammatory sterility treatment to the group of high risks. Those women, treated previously from inflammations of internal genitals, must be examined thoroughly and cured from the earliest terms of their pregnancy.

Ключові слова: запальний генез.

Ключевые слова: воспалительный генез.

Key words: inflammations genesis.

ВСТУП Відновлення репродуктивної функції у жінок після лікування неплідності є актуальною медичною та соціальною проблемою, при вирішенні якої факт запліднення є лише першим кроком, за яким виникають завдання забезпечення виношування вагітності та народження здорової дитини [1, 2, 3]. Різноманітні етіологічні фактори, які призводять до неплідності, в подальшому, як правило, негативно впливають на перебіг вагітності, обтяжують пологи [4].

В останні роки зростає роль урогенітальної інфекції, яка є одним із етіологічних факторів неплідності, ускладненого

перебіг вагітності, післяродового періоду, а також патології плода та новонародженого [5, 6]. Виявлено зростання асфіксії, дітей малої маси тіла, показників перинатальної смертності, затримки внутрішньоутробного розвитку у жінок після лікування неплідності [7, 8]. Останнім часом збільшилась питома вага вагітних жінок, які лікувались з приводу неплідності. Актуальним є вивчення стану мати-плацента-плід у жінок, які лікувались з приводу неплідності на тлі запальних процесів внутрішніх статевих органів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Клініко-параклінічне обстеження проведено у 46 жінок з неплідністю запального генезу, вивчено перебіг у них вагітності та родів (1 група). Під контролем перебувало 24 вагітні жінки з фізіологічним перебігом вагітності та відсутністю запальних захворювань внутрішніх статевих органів в анамнезі (2 група). Функція фетоплацентарного комплексу оцінювалася за результатами комплексного обстеження вагітних з використанням ультразвукового сканування, кардіотокографії плода, гормонів фетоплацентарного комплексу (прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену в крові вагітних радіоімунологічним методом із застосуванням діагностичних тест-наборів – Білорусія), бактеріологічного дослідження вмістимого цервікального каналу. Кардіотокографія плода проводилась за допомогою кардіотокографа О.Т.Е. фірми "Biomedica" (Італія) методом безстресового тесту в положенні лежачи на спині. Ультразвукова фетометрія проводилась на апараті SSD 256 фірми Aloka (Японія).

Для виявлення та верифікації збудників уrogenітальної інфекції нами були використані мікроскопічні, бактеріологічні методи, імуноферментний аналіз на хламідії, цитомегаловірус, полімеразна ланцюгова реакція (лабораторія ДІЛА). Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel з використанням критерія Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Середній вік обстежених жінок склав 31,6±3,2 роки. Тривалість неплідності коливалась від 1 до 13 років і в середньому склала 6,5±1,4 роки. Первинна неплідність відмічена у 69 % обстежених. При вивченні особливостей менструальної функції встановлено, що середній вік менархе склав 13,3±0,32 роки. У більшості обстежених жінок (78 %) менструальний цикл встановився відразу, у 16 % – жінок менструальний цикл встановився протягом року, а у 6 % – взагалі не встановився. Початок статевого життя до 15 років відмічали 32 % обстежених, від 16 до 18-59%. При бактеріологічному дослідженні вмістимого цервікального каналу у 89 % жінок виявлені мікроорганізми, з них: золотистий стафілокок у 21 %, стрептокок у 24 %, гриби – у 34 %, клібсієла у 16 %, кишкова паличка у 28 %, гарднерела у 17 % обстежених. Цитомегаловірус виявлений у 12 % жінок, папіломавірус – у 8 %, вірус герпесу простого, тип 1 – у 19 %, тип 2 – у 23 %. У 38 % випадків виявлені двох-, трьох-, та чотирьохкомпонентні асоціації мікроорганізмів, до складу яких входили коки, грамнегативні палички, гриби. Хламідіоз був виявлений у 24 % обстежених.

Всім обстеженим проводилась протизапальна терапія з урахуванням збудників. Із антибактеріальних засобів

частіше застосовувались макроліди, аміноглікозиди, цефалоспори. До схеми лікування входили протигрибкові препарати. Імунопротектори (пірогенал перед застосуванням антибіотиків, неовір або циклоферон при наявності хламідій, вірусів), ензимотерапія. До комплексу розсмоктувальної терапії входили біостимулятори, фізіотерапевтичні заходи, санаторно-курортне лікування.

Гормональну терапію проводили за показаннями, з урахуванням ендокринних порушень 38 % обстежених жінок. В основному призначали прогестини або індуктори овуляції.

Вагітність у обстежених жінок настала через 6-12 місяців після лікування у 30 %, через 1-2 роки – у 42 %. Не всі вагітності, які настали після лікування неплідності, закінчились народженням дитини. Мимовільні викидні відбулись у 6,5 %, із них у 2,1 % в 1 триместрі, у 4,3 % – у другому триместрі вагітності. У 2,1 % відмічена ектопічна (трубна) вагітність. Пологами завершилась вагітність у 91,4 % обстежених, із них у 81,5 % жінок відбулись термінові пологи, у 28,5 % – передчасні.

При клінічній оцінці перебігу 1 половини вагітності звертає на себе увагу висока питома вага різноманітних ускладнень (табл. 1). Частіше спостерігалась загроза переривання вагітності (86 %), ранні гестози (39 %). TORCH – інфекція виявлялась у 15 % обстежених.

Таблиця 1. Перебіг I половини вагітності

Показник	Групи обстежених			
	перша (n = 46)		друга (n = 24)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Загроза переривання вагітності	31	86,1	1	4,2
Ранній гестоз	18	39,1	2	8,3
TORCH – інфекція	7	15,2	2	8,3
Загострення екстрагенітальної інфекції	4	8,7	1	4,2

У 2 половини вагітності у 43 % обстежених жінок виявлена фетоплацентарна недостатність (табл. 2), у 48 % – пізній гестоз. Спостерігався значний відсоток анемії у обстежених та істміко-цервікальна недостатність.

Таблиця 2. Перебіг II половини вагітності

Показник	Групи обстежених			
	перша (n = 46)		друга (n = 24)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Загроза передчасних пологів	11	23,9	2	8,3
Пізній гестоз	22	47,8	3	12,5
Фетоплацентарна недостатність	20	43,4	2	8,3
Істміко-цервікальна недостатність	13	28,2	1	4,2
Загострення екстрагенітальної патології	6	13,0	3	12,5
Анемія	28	60,8	4	16,7

Концентрація прогестерону була нижчою у 1 та 2 триместрах вагітності (відповідно 39,6+7,4 нмоль/л проти 76,4+6,3 нмоль/л та 79,7+4,3 нмоль/л проти 129,7+8,4 нмоль/л). Вміст

естрадіолу у обстежених жінок в 2 триместрі вагітності був зниженим (18,4+2,1 нмоль/л проти 32,6+4,3 нмоль/л в контролі). Вміст плацентарного лактогену був знижений до 59,7+7,6 нмоль/л у обстежених жінок (112,3+10,4 нмоль/л в контролі).

Кардіотокографічне дослідження плода свідчить про збільшення середньої базальної частоти серцевих скорочень, зниження амплітуди миттєвих осциляцій, зменшення кількості акцелерацій та їх амплітуди, виникнення децелерацій, що свідчить про порушення функції ФПК та появу ознак внутрішньоутробної гіпоксії плода.

Ультразвукове сканування в 1 триместрі вагітності виявило низьке розміщення плідного яйця у 20 % обстежених, сегментарне потовщення матки та часткове відшарування хоріону відмічено у 8 % жінок. Зниження темпів росту основних біометричних показників плода спостерігалось у 12 % обстежених, що свідчить про хронічну внутрішньоутробну гіпоксію плода. Виражена кальцинація плода відмічена у 16 % жінок, варикозне розширення судин – у 10 % обстежених, що свідчить про деструктивні зміни в плаценті та субкомпенсаторну плацентарну недостатність.

Пологи шляхом кесаревого розтину відбулися у 21 % вагітних. Серед ускладнень в пологах частіше зустрічався передчасний вилив навколоплодових вод (56 %), гіпоксія плода (31,2 %). В основному маса новонароджених була від 3000,0 до 4000,0 г (70 %). При оцінці стану новонароджених виявився високий рівень асфіксії (46 %), гіпотрофії (16 %), внутрішньоутробного інфікування (2 %).

ВИСНОВОК Таким чином, проведені дослідження свідчать про необхідність віднесення вагітних жінок після лікування неплідності запального генезу до групи високого ризику. Жінкам, які лікувались з приводу запальних процесів внутрішніх статевих органів до вагітності необхідно проводити обстеження та лікування з ранніх термінів вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корсак В.С., Громыко Ю.Л., Исакова Э.В. Алгоритм ведения и исходы беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Пробл. репродукции. – 2002. – №3. – С. 40-43.
2. Краснополская К.В., Кабанова Д.И., Калугина А.С. Эффективность экстракорпорального оплодотворения у пациенток с синдромом поликистозных яичников и яичниковой гиперандрогении // Акуш. и гинекология. – 2003. – №2. – С. 57-60.
3. Balen A.-N., Broot D.D., West C. Et al. Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility safety and ovulation induction in 200 patients // hum.Reprod. – 1994. – 9,8. – p.1563-1570.
4. Здановский В.М., Витязова И.И. Течение и исход беременности после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МРТ) // Проблемы репродукции. – 2000. – №3. – С. 55-56.
5. Шаповаленко С.Л. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных сроках гестации // Вестник Рос. академии акуш.-гинекол. – 2001. – №2. – С. 43-47.
6. Аржанова О.Н., Корсак В.С., Орлова О.О. Течение и исход беременности у женщин с бесплодием в анамнезе // Проблемы репродукции. – 1999. – №3. – С. 54-58.
7. Венцовский Б.М., Залеська В.В., Веропотвелян П.М., Лунгол В.М., Веропотвелян М.П. Про звичне невиношування вагітності при деяких формах гіпоплазії матки // Вісник асоціації акуш.-гинекол. України. – 2001. – №4(14). – С. 9-14.
8. Судакова О.Д., Курышева Е.В., Курляндская Р.М. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с синдромом персистирующей галактореи, аменореи, леченных парлоделом // Проблемы репродукции. – 1998. – №2. – С. 39-42.

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З БАГАТОВОДДЯМ

Івано-Франківська державна медична академія

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З БАГАТОВОДДЯМ – У 27 вагітних з багатоводдям проведено оцінку стану плода за даними фетального біофізичного профілю та доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу. Отримані результати доводять високу діагностичну цінність вказаних методів і необхідність широкого застосування їх в акушерській практиці для комплексної оцінки стану плода при вагітності, ускладненій багатоводдям.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С МНОГОВОДИЕМ – У 27 беременных с многоводием проведено оценку состояния плода по данным фетального биофизического профиля и доплерометрического исследования маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Полученные результаты доказывают высокую диагностическую ценность указанных методов и необходимость широкого применения их в акушерской практике для комплексной оценки состояния плода при беременности, осложненной многоводием.

COMPLEX EVALUATION OF FETAL AT POLYHYDRAMNIOS – Estimation of the condition of the fetus 27 pregnant with polyhydramnios were evaluated as of fetal biophysical profile and dopplerometric study utero-placental-fetal circulation. The got results prove high diagnostic value of the specified methods and need of the broad using them in obstetric practical person for complex estimation of the condition of the fruit at pregnancy complicated polyhydramnios.

Ключові слова: багатоводдя, доплерометрія, матково-плацентарно-плодовий кровообіг.

Ключевые слова: многоводие, доплерометрия, маточно-плацентарно-плодовое кровообращение.

Key words: polyhydramnios, dopplerometry, utero-placental-fetal circulation.

ВСТУП Частота виявлення багатоводдя з року в рік продовжує зростати [3, 7]. Дана патологія супроводжується хронічною внутрішньоутробною гіпоксією плода і є незалежним фактором ризику перинатальної захворюваності і смертності. В зв'язку з цим проблема багатоводдя в акушерській практиці привертає увагу вчених та спонукає до поглибленого вивчення причин і особливостей патогенезу багатоводдя. Актуальним залишається подальше вивчення стану плода за даними фетального біофізичного профілю та доплерометрії [2]. Кардіотахографія дозволяє судити про ступінь порушень реактивності серцево-судинної системи плода, побічно вказує на наявність гіпоксемії, дає можливість оцінити ефективність проведеного лікування і виробити раціональну тактику ведення вагітності та пологів. Для уточнення локалізації первинних порушень гемодинаміки у системі “матри-плацента-плід”, які виникають ще до появи фетометричних та плацентометричних доказів страждань плода, незамінним є доплерометричний метод. Метою роботи було вивчення результатів оцінки стану плода у вагітних з багатоводдям на основі дослідження фетального біофізичного профілю і матково-плацентарно-плодового кровообігу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ Групу спостереження склали 27 вагітних з багатоводдям та 17 із фізіологічною кількістю навколоплідних вод, в усіх жінок доношена вагітність. Реєстрацію кардіотахограм (КТГ) проводили фетальним монітором фірми “Hewlett Packard” типу Biomedica 8040A (США) у напівфowlerівському положенні вагітної. Запис тривав протягом 40 хвилин, щоб уникнути помилок в інтерпретації характеру КТГ. Нестресовий тест (НСТ) вивчали впродовж 20-и хвилин спостереження. Оцінку кардіотахограм проводили візуальним методом (за шкалою W. Fisher et al., 1976) з визначенням базального ритму частоти серцевих скорочень (БЧСС), його варіабельності (частота і амплітуда миттєвих осциляцій), а також характеру повільних прискорень (акцелерацій) і уповільнень (децелерацій) базального ритму. Біографію плода включав дані нестресового тесту, результати ехографічного визначення м'язового тону, дихальної та рухової активності плода, об'єму навколоплідних вод. Оцінку внутрішньоутробного стану плода в досліджуваних групах ми проводили за бальною системою, розробленою F. Manning et al. (1987) [8].

Доплерометричні дослідження кровообігу у функціональній системі “матри-плацента-плід” проводили на ультразвуковому апараті “Aloka SSD – 1700” виробництва Японії, котрий обладнаний дуплексним доплерівським блоком. Доплерометричні дослідження проводили в стандартних умовах у період апное і рухового спокою плода. Досліджували кровотік в аорті плода, в артерії пуповини, в маткових артеріях та внутрішній сонній артерії плода.

При аналізі доплерограм використовували якісний метод оцінки кровообігу шляхом визначення пульсаційного індексу (ПІ), індексу резистентності (ІР) та систолодіастолічного відношення (СДВ). Для диференційованого аналізу гемодинаміки в системі “матри-плацента-плід” використовували плацентарний коефіцієнт (ПК) [5] та цереброплацентарне відношення (ЦПВ) [7]: $ПК = 1 / (СДВ_{АП} / СДВ_{МА})$; $ЦПВ = ІР_{СМА} / ІР_{АП}$, де $СДВ_{АП}$, $СДВ_{МА}$ – систолодіастолічні відношення в артерії пуповини і матковій артерії; $ІР_{СМА}$, $ІР_{АП}$ – індекси резистентності середньої мозкової артерії та артерії пуповини.

Статистичні достовірності визначали за допомогою критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники кардіотахографічного дослідження у окремих з досліджуваних груп вагітних наведено у табл. 1. Оцінку КТГ розпочинали з вивчення базального ритму серцевих скорочень плода (БЧСС). В обох групах середнє значення БЧСС знаходилось в межах фізіологічної норми, без статистичної відмінності між показниками ($p > 0,05$). Слід відмітити, що у трьох вагітних з різким багатоводдям зафіксовані граничні значення БЧСС: у двох – 160 уд./хв, що є відображенням компенсаторних реакцій на помірну гіпоксемию; в однієї – 120 уд./хв, що свідчило про зниження резервних можливостей плода. Важливим у діагностиці стану плода є оцінка внутрішньохвилинних коливань частоти серцевих скорочень, які в нормі мають хвилеподібний тип осциляцій зі значенням амплітуди 10-25 уд./хв і кількістю інтервалів між окремими коливаннями 5-13 за одну хвилину. Виявлено, що у вагітних з багатоводдям амплітуда мікрофлуктуацій зростає, наближаючись до сальтаторного типу, достовірність різниці між основною та контрольною групами становить $p < 0,001$.

Таблиця 1. Показники кардіотахограм у досліджуваних групах

Параметри кардіотахограм		Групи вагітних	
		Контрольна, n=10	Основна, n=22
Базальна частота серцевих скорочень, уд./хв		142,6±1,7	137,3±2,6; $p > 0,05$
Варіабельність ЧСС	Амплітуда миттєвих осциляцій, уд./хв	12,8±0,68	30,1±2,3; $p < 0,001$
	Частота миттєвих осциляцій, за 1 хв	6,7±0,42	8,1±1,26; $p > 0,05$
	Акцелерації, за 30 хв	6,8±0,64	3,8±0,70; $p < 0,01$
Децелерації, за 30 хв		0,9±0,29	1,0±0,25; $p > 0,05$
Сума балів за шкалою W. Fisher	8-10	10 (100 %)	13 (59,1 %); $p < 0,001$
	5-7	–	2 (9,1 %); $p > 0,05$
	4 і менше	–	7 (31,8 %); $p < 0,01$
Середнє значення оцінки кардіотахограм		9,1±0,33	7,1±0,50; $p < 0,001$

Примітка: p – достовірність різниці між показником контрольної та основної груп.

Частота миттєвих осциляцій в обох групах коливалася в межах фізіологічної норми ($p > 0,05$).

Акцелерації є основним параметром антенатальної КТГ, який характеризує стан плода. Феномен акцелерацій ЧСС

пов'язаний з рухами плода і розглядається як показник доброго його стану, досить високих резервних можливостей організму, що розвивається. У обстежених вагітних з багатоводдям ми спостерігали зменшення числа акцелерацій протягом 30 хвилин з достовірністю відносно контрольної групи $p < 0,01$. Цей факт можна трактувати двояко: по-перше, як зниження адаптивної здатності плода, по-друге, при збільшеній кількості навколоплідних вод, хоча рухливість плода і зростає, але достатньо високого опору для виникнення міокардіального рефлексу немає.

Поява децелерацій часто є свідченням або активацією блукаючого нерва, внаслідок підвищення внутрішньоматкового тиску (dip 0, dip I), або вказує на певні патологічні зміни фетоплацентарної системи (dip II, dip III). У досліджуваних групах достовірної різниці за частотою виявлення децелерацій за 30 хвилин запису КТГ не було. При якісному аналізі децелерацій відмічено, що у вагітних з різким багатоводдям іноді виникали децелерації типу dip II, dip III, що вказує на порушення матково-плацентарного кровообігу і на гіпоксію плода. У більшості вагітних з помірним багатоводдям децелерації були відсутні або спостерігались децелерації типу dip 0, dip I.

Таблиця 2. Оцінка показників БПП за шкалою F. Manning et al.

Групи	НСТ		ДРП		АРП		ОНВ		МТП	
	0 балів	2 бали	0 балів	2 бали	0 балів	2 бали	0 балів	2 бали	0 балів	2 бали
1, n=10	1 (10 %)	9 (90 %)	—	10 (100 %)	2 (20 %)	8 (80 %)	—	10 (100 %)	—	10 (100 %)
2, n=22	12 ** (54,5 %)	10 ** (45,5 %)	18*** (81,8 %)	4 *** (18,2 %)	2 (9,1 %)	20 (90,9 %)	—	22 (100 %)	3 (13,6 %)	19 (86,4 %)

Примітка: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При оцінці біофізичних профілів плодів у вагітних з багатоводдям задовільний стан плода зустрічався достовірно рідше ($p < 0,001$), відносно контрольної групи. Так, середньостатистична величина оцінки БПП за шкалою F. Manning et al. в контрольній групі становила $9,4 \pm 0,3$ балів, а в основній – $6,5 \pm 0,3$ балів.

Наприкінці фізіологічної вагітності для маткової артерії характерним є низький судинний опір, тому доплерограма кровообігу має вигляд двохфазної кривої з низькою пульсацією і високими діастолічними швидкостями кровотоку. У вагітних з багатоводдям відмічали зниження діастолічного компоненту кровообігу і зростання СДВ (табл. 3). Підвищення систолічній діастолічного відношення більше 2,4 є свідченням патологічних розладів у гемодинаміці матково-плацентарної ланки [1].

Таблиця 3. Показники матково-плацентарно-плодового кровообігу при багатоводді

Показники судинного опору		Групи обстежених вагітних	
		Контрольна, n=17	Основна, n=27
Маткова артерія	СДВ	$1,81 \pm 0,03$	$3,37 \pm 0,03$; $p < 0,001$
	ПІ	$1,31 \pm 0,03$	$1,60 \pm 0,04$; $p < 0,001$
	ІР	$0,45 \pm 0,01$	$0,70 \pm 0,01$; $p < 0,001$
Артерія пуповини	СДВ	$2,22 \pm 0,04$	$3,03 \pm 0,13$; $p < 0,001$
	ПІ	$0,89 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,08$; $p < 0,001$
	ІР	$0,55 \pm 0,01$	$0,65 \pm 0,015$; $p < 0,001$
Аорта плода	СДВ	$4,87 \pm 0,19$	$4,73 \pm 0,21$; $p > 0,05$
	ПІ	$1,65 \pm 0,024$	$1,59 \pm 0,03$; $p > 0,05$
	ІР	$0,79 \pm 0,008$	$0,78 \pm 0,011$; $p > 0,05$
СМА	СДВ	$3,89 \pm 0,27$	$4,54 \pm 0,24$; $p > 0,05$
	ПІ	$1,36 \pm 0,018$	$1,44 \pm 0,051$; $p > 0,05$
	ІР	$0,72 \pm 0,019$	$0,76 \pm 0,013$; $p > 0,05$

Примітка: p – достовірність різниці між показником контрольної та основної груп.

На доплерограмах кровообігу в артерії пуповини в контрольній групі спостерігали високий діастолічний компонент, що вказує на зниження периферичного опору в капілярній сітці плаценти і веде до підвищення перфузійного тиску, покращання обмінних процесів у плаценті. У вагітних

Клінічна інтерпретація фетальної КТГ часто викликає труднощі, що зумовлено великою індивідуальною варіабельністю. З метою уніфікації і спрощення трактування даних антенатальної КТГ запропонована бальна система оцінки [4]. Оцінка 8-10 балів вказує на нормальний стан плода. У всіх вагітних контрольної групи стан плода був задовільним, а в 2-й – достовірно рідше ($p < 0,001$). Середнє значення сумарної оцінки КТГ у вагітних із збільшеною кількістю навколоплідних вод коливалося в межах семи балів ($p < 0,001$, відносно контрольної групи), що вказує на початкові ознаки порушення серцевої діяльності плода. Такі стани потребували застосування медикаментозної корекції порушень у фетоплацентарній системі і проведення повторного КТГ дослідження і вивчення біопрофілю плода (БПП).

Бальна оцінка БПП дає найбільш повне уявлення про умови життєдіяльності плода. При аналізі біофізичного профілю плода у вагітних з багатоводдям, нами встановлено (табл. 2), що частота виявлення патологічних ознак (нуль балів) у вагітних з багатоводдям розподілилася наступним чином: дихальні рухи плода – у 81,8 % вагітних жінок ($p < 0,001$); серцева діяльність плода – у 54,5 % ($p < 0,01$); тонус плода – у 13,6 % ($p > 0,05$) і рухова активність – 9,1 % ($p > 0,05$).

з багатоводдям ми виявили достовірне підвищення всіх якісних показників кровообігу в артерії пуповини (табл. 3), що зумовлено зниженням діастолічного компоненту внаслідок передчасного затухання пульсової хвилі при її проходженні через змінену судинну сітку плаценти і є свідченням органічних і функціональних порушень в судинах її плодової частини.

На відміну від фізіологічного стану, який у III триместрі вагітності характеризується низькою варіабельністю СДВ і вказує на більш стабільну гемодинаміку в артерії пуповини, у вагітних з багатоводдям виявлено великий розкид цього показника у групах обстежених, варіабельність мала величину порядку 27 %. Значення СДВ в артерії пуповини 4,5 і більше вважається патологічним, у вагітних з багатоводдям значення СДВ було більше 3 ($p < 0,001$).

Гемодинаміку плода оцінювали за якісними показниками кровообігу в грудному відділі аорти та середньомозковій артерії плода (СМА) (табл. 3). Згідно з отриманими результатами, достовірної різниці за якісними середньостатистичними показниками кровообігу в аорті і середньомозковій артерії плода у вагітних з багатоводдям порівняно з контрольною групою, не виявлено ($p > 0,05$).

На порушення матково-плацентарного кровообігу вказує значення ПК, який згідно з даними [5] після 35 тижнів фізіологічної вагітності становить $0,261 \pm 0,006$ і поступово зростає до настання пологів. Свідченням більш високої резистентності судин головного мозку плода порівняно з плодово-плацентарною ланкою є показник ЦПВ, який у другій половині неускладненої вагітності не є меншим за одиницю [7]. Зниження ЦПВ менше 1,0 є проявом компенсаторної централізації плодового кровообігу в умовах зниження плацентарної перфузії. При цьому має місце переважне кровопостачання головного мозку, як найбільш життєвоважливого органа. Середньостатистичні величини цих показників по обстежених групах вагітних наведені у табл. 4.

ЦПВ у обстежених вагітних було в межах норми, крім поодиноких випадків вагітних з різким багатоводдям. При аналізі середньостатистичних значень ПК різниці між нормою та показником контрольної групи не виявлено ($p > 0,2$). В групі

вагітних з багатоводдям достовірність різниці відносно норми склала $p < 0,001$. Даний факт можна пояснити, на нашу думку, тим, що первинні розлади гемодинаміки в системі “мати-плацента-плід” у вагітних з багатоводдям виникають в матково-плацентарній ланці. При прогресуванні патологічного процесу виявляються розлади і плодового кровообігу.

Таблиця 4. Критерії гемодинаміки в системі “мати-плацента-плід”

Показники	Норма	Групи обстежених вагітних	
		Контрольна, n=17	Основна, n=27
ЦПВ	$\geq 1,00$	$1,33 \pm 0,05$	$1,19 \pm 0,04$; $p < 0,05$
ПК	$0,261 \pm 0,006$	$0,25 \pm 0,007$	$0,103 \pm 0,005$; $p < 0,001$

Примітка: p – достовірність різниці між показником контрольної та основної груп.

ВИСНОВКИ 1. Результати оцінки БПП вказують на наявність у вагітних з багатоводдям хронічної плацентарної недостатності, порушення регуляції функції органів та систем плода, зниження його компенсаторно-адаптаційних можливостей.

2. За даними доплерометрії у вагітних з багатоводдям первинні розлади гемодинаміки в системі “мати-плацента-

плід” виникають в матково-плацентарній ланці, про що свідчать значення ПК і ЦПВ.

3. Перспективним є використання оцінки стану плода за даними БПП та доплерометрії для визначення ефективності медикаментозної терапії вагітних з багатоводдям.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біофізичний моніторинг плода / Маркін Л.Б., Венцовський Б.М., Воронін К.В. і співавт. – Львів: Світ, 1993. – 68 с.
2. Гусева О.И. Многоводие: этиология, патогенез, диагностика и акушерская тактика // Ультразвук. диагн. – 1996. – № 4. – С. 5-13.
3. Многоводие: диагностика и лечение / Побединский Н.М., Ботвин М.А., Кирющенко А.П. и др. // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 7-10.
4. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство: Руководство для врачей. – Москва: Медицина, 1989. – 512 с.
5. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. – М.: Медицина, 1990. – 239 с.
6. Ушницкая Е.К., Орджикидзе Н.В. Современные представления о многоводии // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 6-9.
7. Шадлун Д.Р. Прогнозування та профілактика перинатальних втрат на сучасному етапі // ПАГ. – 2002. – № 1. – С. 48-51.
8. Manning F., Menticoglou S., Hatman C. Antepartum fetal risk assessment: The role of the fetal biophysical profile score // Baillieres Clin. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 1, N 2. – P. 55-72.

ПЕДІАТРІЯ

Яблонь О.С.

ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ ВИХОДЖУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ ВИХОДЖУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА – Проведено дослідження впливу сучасних технологій на результати виходжування 110 новонароджених масою тіла менше 1500 г у Вінницькому обласному неонатальному центрі у 2001-2003 роках. Раннє застосування респіраторної підтримки дозволило покращити виживання дітей цієї вагової категорії незважаючи на погіршення здоров'я матерів та збільшення кількості ускладнень вагітності. Потреба більшої кількості дітей у штучній вентиляції легень не супроводжувалась ростом захворюваності та збільшенні агресивності інших методів інтенсивної терапії.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВЫХАЖИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА – Проведено исследование влияния современных технологий на результаты выхаживания 110 новорожденных массой тела менее 1500 г в Винницком областном неонатальном центре в 2001-2003 годах. Раннее применение респираторной поддержки позволило увеличить выживание детей этой весовой категории, несмотря на ухудшение состояния здоровья матерей и увеличение числа осложненных беременностей. Потребность большего количества выживших в искусственной вентиляции легких не сопровождалась ростом заболеваемости и увеличением агрессивности других методов интенсивной терапии.

EFFICIENCY OF NEW TECHNOLOGIES OF VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS CARE – It is a study of modern technology influence on results of care for 110 very low birth weight newborns in Vinnitsa region neonatal center in 2001-2003. Early use of respiratory support allowed to enlarge survival of these babies in spite of mothers' condition deterioration and increase of number of pregnancy complications. Bigger quantity of survivors need for artificial lung ventilation was not accompanied by rise of disease and increase of aggressiveness in other methods of intensive therapy.

Ключові слова: новонароджені з дуже малою масою тіла, інтенсивна терапія, вплив на результати виходжування.

Ключевые слова: новорожденные с очень малой массой тела, интенсивная терапия, влияние на результаты выхаживания.

Key words: very low birth weight newborns, intensive therapy, influence on the results of care.

ВСТУП Останнім часом в багатьох країнах світу спостерігається збільшення кількості новонароджених, які народилися передчасно [6].

Вживання таких дітей потребує сучасних технологій інтенсивної терапії та вкладання значних коштів у лікування. Водночас збереження життя ще не гарантує збереження здоров'я [3].

Тому особливого значення набуває аналіз результатів впровадження нових технологій виходжування та наслідки виходжування [1].

В сучасних умовах оптимальним вважається транспортування плода in utero, тобто при загрозі перинатальних проблем вагітну транспортують в перинатальний центр, де сконцентроване сучасне обладнання та фахівці, які володіють технологіями надання невідкладної допомоги новонародженим. При теперішній організації перинатальної допомоги в Україні така методика не завжди може бути реалізована. Частіше має місце транспортування новонародженого в неонатальний центр, часто на значну відстань, що порушує адаптацію та погіршує прогноз. З метою впровадження сучасних технологій надання невідкладної допомоги у 2003 році всі пологові будинки Вінницької області були оснащені апаратами для проведення CPAP-терапії NeoPuff RD-900.

Метою даної роботи була оцінка ефективності надання невідкладної допомоги новонародженим з дуже малою масою тіла (ДММТ) залежно від наближеності сучасних технологій до хворого.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження включало 110 новонароджених масою тіла при народженні менше 1500 г, які

впродовж 2001-2003 років лікувалися у Вінницькому обласному неонатальному центрі. В центр переводять новонароджених, які народилися у 27 районних, 3 міських та 1 обласному пологових відділеннях Вінницької області.

У 2001-2002 роках новонароджені, які потребували невідкладної допомоги, транспортувалися у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених при обласній дитячій лікарні, де їм надавалася необхідна допомога. Транспортування здійснювалося виїздною реанімаційною бригадою в обладнаному реанімобілі.

У 2003 році новонароджені отримували необхідну невідкладну допомогу в пологовому будинку. Комплекс невідкладних заходів після народження включав респіраторну підтримку шляхом ШВЛ чи CPAP-терапії за допомогою носових канюль, інфузійну терапію. Після стабілізації стану новонароджених переводили в центр.

У неонатальному центрі проводилось комплексне обстеження дітей, що включало нейросонографію та ультразвукове дослідження внутрішніх органів, рентгенографію, пульсоксиметрію, кардіореспіраторний моніторинг, моніторування артеріального тиску, бактеріологічне та рутинне лабораторне обстеження. Інтенсивна терапія полягала в проведенні штучної вентиляції легень (ШВЛ), створенні позитивного тиску в дихальних шляхах за допомогою носових канюль (CPAP), частковому або повному парентеральному живленні, інфузійній терапії шляхом катетеризації центральних та периферійних судин.

Створено банк даних, який включав соціальну та медичну характеристику батьків, інформацію про перебіг вагітності та пологів, особливості ранньої та пізньої неонатальної адаптації, результати лабораторного, інструментального обстеження, перебіг захворювань, застосовані методи лікування та його наслідки, фізичний розвиток дітей впродовж перших 7-10 тижнів життя.

В роботі застосовані стандартні методи описової та категоріальної статистики. Всі показники вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Таблиця 1. Кількість новонароджених з ДММТ, які лікувалися в неонатальному центрі

Роки	2001	2002	2003	всього
Всього проліковано недоношених	333	364	393	1090
З них м.т. < 1500 (%)	29 (8,7)	32 (8,8)	52 (13,2)	113 (10,4)
Померло м.т. < 1500 (%)	3 (10,4)	4 (12,5)	4 (7,7)	11 (9,7)

У 2003 році зросла кількість переведених в центр новонароджених з дуже малою масою тіла і склала 13,2 % від усіх пролікованих недоношених. Це 91,4 % всіх новонароджених масою тіла менше 1500 г, які народилися живими в області. У 2002 році було переведено 66 %, а у 2001 році – 72,5 % таких новонароджених.

У 2003 році зменшилась летальність порівняно з 2002 роком з 12,5 до 7,69 %. Серед причин смерті внутрішньошлункові крововиливи 3-4 ст., сепсис, генералізовані форми внутрішньоутробних інфекцій. Зменшилась кількість дітей, які померли внаслідок респіраторного дистрес-синдрому.

У когорті 2003 року зменшилася середня маса тіла при народженні та зріс відсоток дітей, котрі мали масу тіла меншу ніж 1250 г. Водночас зменшилась кількість дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку.

Таблиця 2. Клінічна характеристика новонароджених

Роки Показники	2001 n = 26	2002 n = 28	2003 n = 48	
Маса тіла при народженні, г	1319	1309,5	1198,0	P>0,05
Кількість немовлят масою тіла <1250 (%)	6 (23,1)	8(28,6)	23 (47,9)	P<0,05
Кількість хлопчиків (%)	9 (34,6)	11 (39,3)	17 (35,4)	P>0,05
Кількість жителів села (%)	16 (61,5)	11 (39,3)	24 (50)	P>0,05
Затримка внутрішньо-утробного розвитку (%)	7 (26,9)	6 (21,4)	8 (16,7)	P>0,05
Оцінка за АПГАР на 1 хв	5,6	5,2	5,1	P>0,05
Оцінка за АПГАР на 5 хв	6,8	7,1	6,5	P>0,05
Оцінка за Сільверманом	5,7	5,9	6,9	p>0,05

Зросла кількість жителів сільської місцевості. Кількість хлопчиків значно менша, ніж кількість дівчаток у всіх досліджуваних когортах.

Оцінка за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині суттєво не змінилася, однак важкість дихальних розладів згідно з оцінкою за Сільверманом-Андерсеном зросла.

Таблиця 3. Особливості перебігу вагітності та пологів

Роки Показники	2001 n = 26	2002 n = 28	2003 n = 48	
Кількість випадків ускладненого перебігу вагітності (%)	17 (65,4)	22 (78,6)	44 (91,7)	P<0,01
Кількість вагітних, які перебували на мед. обліку (%)	22 (84,6)	27 (96,4)	44 (91,7)	P>0,05
Кількість вагітних з соматичною патологією (%)	5 (19,2)	9 (32,1)	8 (24,2)	p>0,05
Кількість вагітних з інфекційною патологією (%)	3 (11,5)	5 (17,9)	11 (33,3)	P<0,01
Кількість випадків ускладненого перебігу пологів (%)	19 (73,1)	16 (57,1)	30 (63,8)	P>0,05

У 2003 році новонароджені з дуже малою масою тіла достовірно частіше народжувалися від ускладненої вагітності, втретє зросла кількість вагітних з інфекційною патологією під час вагітності.

Всі діти переводилися в неонатальний центр у важкому та дуже важкому стані.

Таблиця 4. Захворюваність та тривалість лікування

Роки Показники	2001 n = 26	2002 n = 28	2003 n = 48	
РДС	23(88,5)	20(71,4)	34(70,8)	p>0,05
Пневмонія	12(46,2)	17(60,7)	31(64,6)	P>0,05
Ушкодження ЦНС	10(38,5)	7 (25,0)	19(39,6)	p>0,05
ВУІ	6 (23,1)	3 (10,7)	15(31,3)	P<0,05
Гіпербілірубінемія	19(73,1)	17(60,7)	24(50)	p>0,05
Тривалість госпіталізації (дні)	47,9	50,7	46,4	p>0,05

Аналіз захворюваності новонароджених з дуже малою масою тіла свідчить про те, що головною проблемою був і залишається респіраторний дистрес-синдром, який у переважній більшості дітей ускладнюється пневмонією. Вірогідно зросла захворюваність на внутрішньоутробні інфекції.

Практично не змінилась порівняно з 2001 роком кількість дітей з важким ушкодженням ЦНС у вигляді внутрішньошлункових кровокиливів, вентрікуломегалії, лейкомаляції. Нейросонографію проведено у всіх пацієнтів в динаміці.

Простежується тенденція до зменшення кількості новонароджених з гіпербілірубінемією.

Зростання кількості новонароджених з дуже малою масою тіла супроводжується збільшенням кількості пацієнтів, які потребують респіраторної підтримки у вигляді ШВЛ та СРАР-терапії. Однак інші методи інтенсивної терапії, такі, як тривалість інфузійної терапії, кількість курсів антибактеріальної терапії, тривалість виходжування у кувезі та вигодовування через зонд не зазнали вірогідних змін.

Тривалість госпіталізації також суттєво не змінилася.

Таблиця 5. Основні методи інтенсивного лікування

Роки Показники	2001 n = 26	2002 n = 28	2003 n = 48	
Кількість дітей, які знаходились на ШВЛ (%)	1(3,9)	2(7,1)	12(25,0)	P<0,05
Кількість дітей, які знаходились на СРАР (%)	10 (38,5)	12 (42,9)	28 (58,3)	P>0,05
Тривалість інфузійної терапії (дні)	18,5	15,8	15,13	P>0,05
Кількість курсів антибіотиків	2,92	3,72	3,27	p>0,05
Тривалість годування зондом (дні)	20,79	17,75	23,11	p>0,05
Тривалість виходжування в кувезі	30,4	23,75	29,36	p>0,05

Таким чином, проведений аналіз свідчить про ефективність застосування сучасних методів респіраторної підтримки новонароджених відразу після народження дітей з дуже малою масою тіла.

Незважаючи на погіршення стану здоров'я вагітних та збільшення кількості ускладнень вагітності, у регіоні збільшилась кількість новонароджених масою тіла менше 1500 г, які вижили, зросла частка дітей масою тіла менше 1250 г.

Збільшення частки новонароджених, які потребували штучної вентиляції легень та СРАР-терапії не супроводжувалося зростанням захворюваності та агресивності інших методів інтенсивної терапії.

ВИСНОВКИ 1. Застосування сучасних методів респіраторної підтримки новонароджених з дуже малою масою тіла в пологовому будинку та перевід в спеціалізоване відділення після стабілізації стану дозволяє покращити виживання та результати виходжування.

2. Сучасні технології надання невідкладної допомоги новонародженим не погіршують стан здоров'я за рахунок ятрогенії.

3. Потребують вивчення віддалені наслідки виходжування новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні.

ЛІТЕРАТУРА

- Добрянський Д.О., Ткаченко С.К., Децик О.Я. Вплив сучасних технологій інтенсивної терапії новонароджених на результати виходжування немовлят з дуже малою масою тіла при народженні// Перинатологія та педіатрія. – 2001. – №1. – С. 34-40.
- Логвинова І.І., Емельянова А.С. Фактори ризику родження маловесних дітей, структура захворюваності, смертності// Російський педіатричний журнал. – 2000. – №3. – С. 50-52.
- Мойсеєнко Р.О. Державна політика у подальшому розвитку неонатологічної служби в Україні// Актуальні проблеми організації медичної допомоги новонародженим. – Київ, 2003. – С. 1-3.
- Сулима О.Г., Добрянський Д.О., Пясецька Н.М. Діагностика, профілактика та лікування гострих легеневих захворювань у новонароджених дітей. – Київ, 1999. – 86 с.
- Blennow M., Jonsson B., Dahlstrom A., Sarman I., Bohlin K., Robertson B. Lung function in premature infants can be improved. Surfactant therapy and CPAP reduce the need of respiratory support// Lakartidningen. – 1999. – V. 96 (13). – P. 1571.
- Ertl T. Neonatal care of premature infants// Orv Hetil. – 1999. – V. 8. – P. 1611.
- Gutbrod T., Wolke D., Soehne B., Ohrt B., Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison// Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2000. – V. 82(3). – P. 208-214.

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Копча В.С.

ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ШИГЕЛЬОЗ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ШИГЕЛЬОЗ – Досліджено деякі імунні показники у хворих на гострий шигельоз Зонне і Флекснера. Встановлено розвиток вторинного структурного імунodefіциту, зумовленого значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів і зростанням числа “активних” і неповних Т-клітин.

У хворих старших 60 років, на відміну від представників молодшого віку, усі параметри клітинного й гуморального імунітету більш монотонні, а імуноглобуліни класів М, G та циркулюючі імунні комплекси протягом усієї хвороби суттєво не змінюються.

Відзначені закономірності імунного статусу хворих вказують на формування в ході розвитку шигельозу імунного дисбалансу, що є, очевидно, важливим патогенетичним чинником при цій патології. Проте вони суворо індивідуальні, залежать від ступеня тяжкості недуги, віку хворих й, очевидно, біологічної активності шигел.

ИМУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ШИГЕЛЛЕЗОМ – Исследованы некоторые иммунные показатели у больных острым шигеллезом Зонне и Флекснера. Установлено развитие вторичного структурного иммунодефицита, обусловленного значительным снижением общего количества Т-лимфоцитов и ростом числа “активных” и неполных Т-клеток.

У больных старше 60 лет, в отличие от представителей младшего возраста, все параметры клеточного и гуморального иммунитета были более монотонными, а иммуноглобулины классов М, G и циркулирующие иммунные комплексы в течении всей болезни существенно не изменялись.

Отмеченные закономерности иммунного статуса больных указывают на формирование в ходе развития шигеллеза иммунного дисбаланса, что, очевидно, является важным патогенетическим фактором при этой патологии. Однако они строго индивидуальные, зависят от степени тяжести болезни, возраста больных и, очевидно, биологической активности шигелл.

IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH ACUTE SHIGELLOSIS – Some immune indexes are investigated at patients with acute shigellosis Sonnei and Flexneri. Development of the second structural immunodeficiency conditioned by the considerable decline of common amount T-lymphocytes and growth of number of “active” T-cells and incomplete T-cells.

Patients, senior 60 years, unlike the representatives of junior age, all parameters of cellular immunity and humoral immunity are more monotonous, and immunoglobulines of classes M, G and circulatory immune complexes during all period of the disease do not change substantially.

The noted conformities of immune status of patients indicates on forming immune misbalance during development of shigellosis, that is, obviously, an important pathogenetic factor at this pathology. However they are severely individual, rely on the degree of severity of the disease, age of patients and, obviously, biological activity of shigellae.

Ключові слова: гострий шигельоз, імунні показники, клітинний імунітет, гуморальний імунітет.

Ключевые слова: острый шигеллез, иммунные показатели, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

Key words: acute shigellosis, immune indexes, cellular immunity, humoral immunity.

ВСТУП Гострий шигельоз протягом багатьох років залишається досить актуальною проблемою медицини внаслідок його широкого розповсюдження й потягнення перебігу в останні роки. Одною з передумов цього є відсутність специфічних методів профілактики й однобічний етіотропно-симптоматичний підхід до лікування таких хворих. Інші ланки патогенезу цієї недуги, зокрема змінений імунний статус хворих, як правило, не враховується. Це пов'язано з недостатнім висвітленням цієї проблеми в літературі [1]. Проте в наявних публікаціях підкреслюється тісний зв'язок слизової оболонки кишечника з довіллям і роль його мікрофлори у функціонуванні імунокомпетентної системи [2-4].

Метою дослідження було вивчення стану імунного статусу хворих на гострий шигельоз залежно від віку пацієнтів і ступеня тяжкості недуги.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріалом для дослідження була кров хворих на гострий шигельоз Зонне (29) і Флекснера (26 осіб) легкого (14), середнього (23) і тяжкого (18 пацієнтів) ступеня. Пацієнтів віком до 60 років було 43, старших 60 років – 12. Кров відбирали вранці натще після попередньої щадної вечері. Визначали: кількість лізоциму турбодиметричним способом з *Micrococcus lysodeikticus* за методом Х.Я. Гранта і співавторів [5], циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [6]; вміст імуноглобулінів класів А, М, G – біохімічним методом за Badiu, Konsenseit у модифікації Е.Г. Лоренко і Н.П. Кравченко; Т- (розеткоутворювальні клітини з еритроцитами барана, або Е-РУК), В- (клітини з приєднанням комплексу зимозан-комплемента), D- (з приєднанням обох індикаторів) клітин – методом комбінованого розеткоутворення за Mendes et al. (1974) [7] у модифікації Т.І. Гришиної та І.С. Мюллера (1978), субпопуляції теофілін-модульованих Е-РУК (хелперів, супресорів) – за S. Limatibul et al. (1978).

Усі цифрові показники оцінювали з урахуванням показників 30 здорових донорів й обробляли статистично.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У гострому періоді хвороби виявлено значні зміни показників імунограми тільки при середньому і тяжкому ступені хвороби (табл. 1). Загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів була знижена ($P<0,05-0,01$), а от рівень Т-супресорів знижувався не суттєво ($P>0,05$). Відзначена затримка і порушення в диференціюванні лімфоцитів. Частота виявлення нульових і неповних Т-клітин у хворих на шигельоз Зонне була підвищена відповідно від $(40,00\pm 2,10)\%$ і $(19,00\pm 2,30)\%$ при середньому ступені до $(52,40\pm 2,20)\%$ і $(22,67\pm 1,66)\%$ при тяжкому, що суттєво перевищувало значення здорових осіб ($P<0,01-0,05$). Однак знизився рівень субпопуляції “активних” Т-клітин ($P<0,05$), що свідчить про зміну функціональної активності лімфоцитів на початку імунної відповіді. Число D-клітин не відрізнялося від значення у здорових осіб. Імунорегуляторний індекс (ІРІ) коливався при легкому ступені хвороби від 2,14 до 3,11, при середньотяжкому – від 1,72 до 2,70, при тяжкому – від 0,87 до 2,52, дорівнюючи в середньому при шигельозі Зонне і Флекснера $2,64\pm 0,39$ і $2,98\pm 0,43$, $2,27\pm 0,33$ і $2,06\pm 0,44$, а також $1,96\pm 0,38$ і $1,96\pm 0,32$ відповідно.

У період ранньої реконвалесценції (10-14-а доба хвороби) рівень загальних Т-лімфоцитів нормалізувався при шигельозі Зонне, однак при дизентерії Флекснера значення здорових осіб не досягав. Вміст Т-хелперів нормалізувався тільки при легкому і середньому ступені тяжкості недуги. Кількість Т-супресорів у зазначений період суттєво не змінювалася. Середні показники ІРІ мали тенденцію до підвищення тільки при тяжкому шигельозі – $2,62\pm 0,46$ і $2,80\pm 0,53$, $2,33\pm 0,51$ і $2,16\pm 0,44$, а також $2,22\pm 0,32$ і $2,04\pm 0,37$.

Рівень нульових лімфоцитів достовірно зменшився: при середньотяжкому ступені недуги він наблизився до нормального рівня, а при тяжкому – все ж суттєво перевищував значення здорових осіб ($P<0,05-0,01$). Кількість Т-неповних і Т-“активних” клітин мала тенденцію до підвищення при тяжкому ступені шигельозу і в період реконвалесценції так і не нормалізувалася.

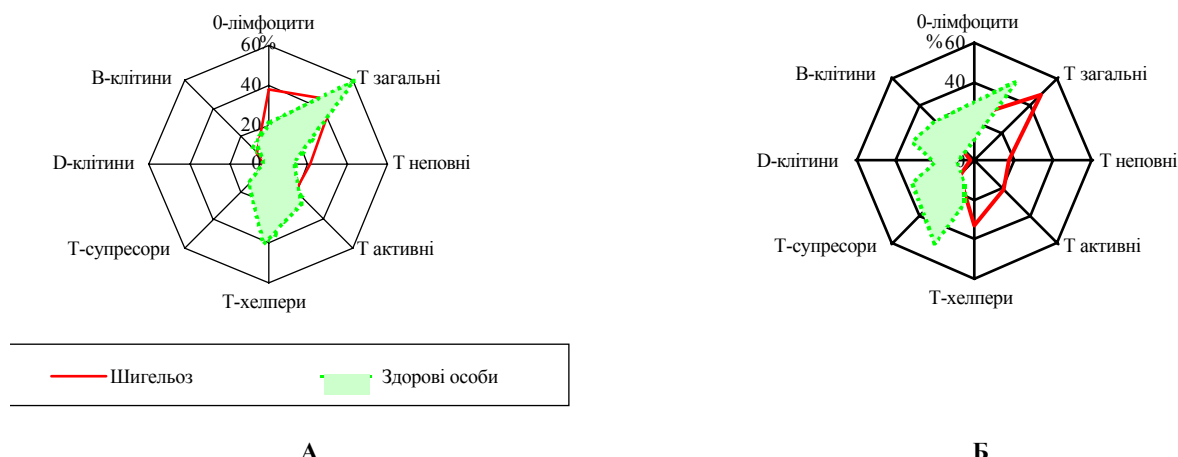
Таблиця 1. Динаміка показників імунного статусу хворих на шигельоз

Показник	Контроль (здорові особи)	Ступінь тяжкості хвороби					
		легкий ($n=\frac{9}{5}$)		середній ($n=\frac{13}{10}$)		тяжкий ($n=\frac{7}{11}$)	
		гострий період	реконва- лесценція	гострий період	реконва- лесценція	гострий період	реконва- лесценція
1	2	3	4	5	6	7	8
Лімфоцити, %							
0	20,40±1,60	$\frac{19,46 \pm 4,16}{22,33 \pm 5,38}$	$\frac{19,36 \pm 4,54}{18,62 \pm 5,05}$	$\frac{40,00 \pm 2,10^*}{43,50 \pm 2,50^*}$	$\frac{24,54 \pm 2,73^{**}}{25,05 \pm 3,22^{**}}$	$\frac{52,40 \pm 2,20^*}{49,95 \pm 2,30^*}$	$\frac{28,95 \pm 3,30^{**}}{26,70 \pm 2,70^{**}}$
Т загальні	53,70±1,40	$\frac{55,24 \pm 4,17}{49,60 \pm 5,60}$	$\frac{56,05 \pm 4,40}{51,20 \pm 5,25}$	$\frac{47,00 \pm 3,30}{45,20 \pm 3,75^*}$	$\frac{50,30 \pm 2,18}{47,93 \pm 2,47^*}$	$\frac{43,48 \pm 4,33^*}{41,97 \pm 3,92^*}$	$\frac{48,76 \pm 3,36}{46,34 \pm 3,15^*}$
Т неповні	13,10±1,10	$\frac{11,88 \pm 3,22}{14,50 \pm 3,47}$	$\frac{12,53 \pm 3,74}{14,38 \pm 3,71}$	$\frac{19,00 \pm 2,30^*}{21,37 \pm 2,19^*}$	$\frac{16,33 \pm 2,27}{18,18 \pm 2,35}$	$\frac{22,67 \pm 1,66^*}{23,39 \pm 2,07^*}$	$\frac{18,46 \pm 2,28^*}{20,43 \pm 2,11^*}$
Т «активні»	24,30±0,50	$\frac{22,16 \pm 1,93}{22,97 \pm 2,04}$	$\frac{24,36 \pm 2,55}{23,39 \pm 2,58}$	$\frac{18,30 \pm 1,63^*}{17,11 \pm 1,33^*}$	$\frac{22,22 \pm 1,84}{20,52 \pm 1,75^{**}}$	$\frac{16,39 \pm 2,06^*}{14,51 \pm 2,62^*}$	$\frac{19,52 \pm 1,32^*}{18,87 \pm 2,18^*}$
Хелпери	39,10±2,40	$\frac{37,12 \pm 5,47}{39,86 \pm 6,16}$	$\frac{36,93 \pm 4,43}{40,64 \pm 5,61}$	$\frac{27,60 \pm 6,10^*}{26,55 \pm 5,40^*}$	$\frac{31,08 \pm 3,50}{29,33 \pm 4,72}$	$\frac{23,27 \pm 2,16^*}{21,89 \pm 3,43^*}$	$\frac{27,66 \pm 4,53^*}{26,38 \pm 5,16^*}$
Супресори	14,60±0,80	$\frac{13,78 \pm 1,54}{13,36 \pm 1,05}$	$\frac{14,07 \pm 1,85}{14,51 \pm 1,28}$	$\frac{12,15 \pm 1,40}{12,90 \pm 1,80}$	$\frac{13,33 \pm 1,36}{13,59 \pm 1,11}$	$\frac{11,86 \pm 1,55}{11,15 \pm 1,68}$	$\frac{12,44 \pm 1,68}{12,90 \pm 1,13}$
D	2,20±0,20	$\frac{3,05 \pm 1,12}{2,30 \pm 1,10}$	$\frac{2,81 \pm 0,83}{2,55 \pm 0,77}$	$\frac{1,79 \pm 0,38}{1,53 \pm 0,42}$	$\frac{1,50 \pm 0,52}{1,88 \pm 0,39}$	$\frac{2,10 \pm 0,82}{1,90 \pm 0,93}$	$\frac{2,69 \pm 0,73}{2,08 \pm 0,80}$
B	12,80±1,20	$\frac{11,36 \pm 2,22}{13,54 \pm 2,34}$	$\frac{10,63 \pm 1,37}{9,15 \pm 2,09}$	$\frac{7,10 \pm 1,60^*}{8,00 \pm 1,50^*}$	$\frac{10,33 \pm 1,21}{9,62 \pm 1,34}$	$\frac{7,85 \pm 1,41^*}{6,34 \pm 1,67^*}$	$\frac{10,22 \pm 1,55}{9,80 \pm 1,73}$
IgA, г/л	1,05±0,05	$\frac{1,26 \pm 0,20}{1,43 \pm 0,49}$	$\frac{1,10 \pm 0,47}{1,22 \pm 0,58}$	$\frac{0,79 \pm 0,16}{0,68 \pm 0,21}$	$\frac{0,99 \pm 0,27}{1,02 \pm 0,10}$	$\frac{0,93 \pm 0,14}{0,66 \pm 0,23}$	$\frac{0,86 \pm 0,17}{0,75 \pm 0,18}$
IgM, г/л	2,24±0,06	$\frac{2,72 \pm 0,37}{2,35 \pm 0,41}$	$\frac{2,62 \pm 0,60}{2,20 \pm 0,40}$	$\frac{3,88 \pm 0,27^*}{3,14 \pm 0,40^*}$	$\frac{3,17 \pm 0,72}{3,28 \pm 0,44^*}$	$\frac{4,01 \pm 0,57^*}{3,84 \pm 0,49^*}$	$\frac{3,23 \pm 0,61}{3,03 \pm 0,38^*}$
IgG, г/л	3,36±0,13	$\frac{3,13 \pm 0,39}{3,30 \pm 0,45}$	$\frac{3,39 \pm 0,57}{3,43 \pm 0,55}$	$\frac{4,54 \pm 0,48^*}{5,17 \pm 0,47^*}$	$\frac{3,81 \pm 0,62}{3,56 \pm 0,74}$	$\frac{5,08 \pm 0,79^*}{4,67 \pm 0,55^*}$	$\frac{4,22 \pm 0,70}{4,16 \pm 0,58}$
ЦІК, од.	56,3±2,1	$\frac{69,4 \pm 15,1}{77,0 \pm 20,5}$	$\frac{61,8 \pm 12,4}{70,2 \pm 22,2}$	$\frac{118,0 \pm 26,6^*}{123,3 \pm 29,0^*}$	$\frac{77,1 \pm 19,3}{68,2 \pm 21,4}$	$\frac{147,1 \pm 36,6^*}{152,3 \pm 40,1^*}$	$\frac{83,4 \pm 20,9}{72,5 \pm 33,5}$
Лізоцим, мг/л	3,25±0,78	$\frac{3,24 \pm 1,16}{3,69 \pm 1,44}$	$\frac{3,03 \pm 1,39}{3,22 \pm 1,60}$	$\frac{2,19 \pm 0,51}{2,27 \pm 0,38}$	$\frac{2,26 \pm 0,39}{2,29 \pm 0,33}$	$\frac{2,55 \pm 0,71}{2,63 \pm 0,66}$	$\frac{2,38 \pm 0,961}{2,81 \pm 0,72}$

Примітки (тут і в наступній таблиці): у чисельнику зазначені дані для хворих на шигельоз Зонне, в знаменнику – Флекснера;

* – достовірність відносно показників у здорових осіб ($P < 0,05-0,001$); ** – до даних в гострий період; ЦІК – циркулюючі імунні комплекси.

У гострий період хвороби кількість В-клітин була суттєво меншою ($P < 0,05-0,01$), однак зі зникненням гострих проявів хвороби нормалізувалась (рис. 1).



Змін рівня IgA не виявлено, вміст IgM та IgG був помірно підвищеним, причому в реконвалесцентів шигельозу Флекснера рівень IgM залишався таким протягом усієї хвороби ($P < 0,01$). Оскільки IgM є основою первинної імунної відповіді і захищеності від бактерійних інфекцій, то їх гіперпродукування при гострому шигельозі є закономірним.

Зростання рівня IgG очевидно пов'язане з безпосереднім їх функціональним призначенням як головних виконавців антитоксичного імунітету, що важливо при шигельозі [8].

Важливо, що у гострому періоді вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) значно перевищував рівень їх у здорових осіб ($P < 0,01-0,001$). У період реконвалесценції середня концентрація їх знижувалась, наближаючись до нормальних значень.

Вміст лізоциму мав тенденцію до зменшення, однак достовірних змін цей параметр не зазнав. Залежності показників імунітету від виду шигельозу не виявлено.

У таблиці 2 наведено імунограму хворих на шигельоз різного віку.

Таблиця 2. Імунний статус хворих на шигельоз різного віку

Показник	Контроль (здорові особи)	Хворі			
		до 60 років (n=43)		старші 60 років (n=12)	
		розпал хвороби	реконвалесценція	розпал хвороби	реконвалесценція
Лімфоцити, %					
0	20,40±1,60	37,70±2,36*	23,00±1,22**	29,25±1,20*	22,37±1,30**
		38,45±1,99*	25,04±1,86**	27,33±1,38*	22,44±1,61**
Т загальні	53,70±1,40	45,40±1,96*	47,39±1,40*	41,96±2,24*	43,32±1,73*
		44,38±1,58*	47,24±1,63*	40,63±1,88*	44,24±1,94*
Т неповні	13,10±1,10	20,66±0,85*	17,20±2,07	25,00±1,87*	22,12±0,62*
		21,52±1,05*	18,37±2,43	24,52±1,69*	21,71±1,30*
Т «активні»	24,30±0,50	19,70±1,65*	21,90±2,08	18,68±2,11*	19,75±2,10*
		17,66±1,43*	19,83±1,77*	18,43±2,06*	19,34±2,28*
Хелпери	39,10±2,40	27,55±1,82*	32,60±2,70	26,23±2,98*	30,25±3,73*
		26,14±1,39*	30,87±2,24*	25,45±2,50*	30,46±2,61*
Супресори	14,60±0,80	12,12±1,57	13,80±0,82	12,57±1,43	12,73±0,91
		12,63±1,08	13,33±1,11	12,20±1,77	12,48±1,60
D	2,20±0,20	2,46±0,85	2,05±0,72	1,86±0,47	1,95±0,45
		2,10±0,35	2,16±0,44	2,00±0,56	1,96±0,61
B	12,80±1,20	8,15±0,54*	10,80±0,70**	9,28±0,94*	10,96±1,24
		9,34±1,09*	10,44±0,90	9,11±0,73*	9,96±0,93
IgA, г/л	1,05±0,05	0,89±0,23	0,93±0,21	0,97±0,13	0,85±0,11
		0,77±0,26	0,95±0,28	0,90±0,26	0,91±0,25
IgM, г/л	2,24±0,06	3,58±0,25*	3,17±0,26*	2,72±0,33	2,50±0,62
		3,74±0,70*	3,09±0,46	2,92±0,54	2,37±0,56
IgG, г/л	3,36±0,13	4,41±0,37*	4,02±0,32	3,00±0,63	3,66±0,62
		4,76±0,48*	4,09±0,45	3,32±0,51	3,18±0,47
ЦІК, од.	56,3±2,1	119,0±18,0*	84,1±16,3	89,9±19,5	77,4±14,8
		107,7±19,1*	72,8±14,2	90,6±20,0	80,5±17,0
Лізоцим, мг/л	3,25±0,78	2,52±0,28	2,13±0,17	2,54±0,35	2,35±0,40
		2,65±0,35	2,09±0,20	2,01±0,44	2,16±0,35

Динаміка показників імунітету осіб старших 60 років була подібною до змін імунограми молодших хворих: зменшення кількості Т-лімфоцитів (передусім хелперів), одночасно зі зростанням числа неповних Т-клітин. Однак тільки у старшої вікової групи зазначений показник перевищував норму навіть при зникненні клінічних ознак хвороби. До того ж усі параметри клітинного імунітету були більш монотонними, ніж у хворих молодшого віку.

Кількість В-лімфоцитів у динаміці захворювання суттєво зростала, досягаючи нормальних значень. Концентрації IgA та лізоциму в розпал хвороби мали тенденцію до зниження, щоправда достовірно не змінювались. Вміст IgM, IgG і циркулюючих імунних комплексів суттєво збільшувався тільки у представників молодшої вікової групи. У хворих старших

60 років ці показники не зазнавали істотних змін впродовж усієї недуги.

Таким чином, можна припустити, що відзначені особливості імунного статусу хворих на шигельоз зумовлені не тільки проникненням інфекційного агента, але й є результатом його глибокого імуномодулятивного ефекту.

ВИСНОВКИ 1. При гострому шигельозі розвивається вторинний структурний імунодефіцит, зумовлений значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів й "активних" Т-клітин, а також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів.

2. У хворих старших 60 років, на відміну від представників молодшого віку, усі параметри клітинного й гуморального імунітету більш монотонні, а імуноглобуліни класів М,

G та циркулюючі імунні комплекси протягом усієї хвороби суттєво не змінюються.

3. Відзначені закономірності імунного статусу хворих вказують на формування в ході розвитку шигельозу імунного дисбалансу, що є, очевидно, важливим патогенетичним чинником при цій патології. Проте вони є суворо індивідуальними, залежать від ступеня тяжкості недуги, віку хворих й, очевидно, біологічної активності шигел.

ЛІТЕРАТУРА

1. Юнусова Х.А., Назаров И.П., Бабаджанов Б.Б. Некоторые показатели состояния Т- и В-систем иммунитета при шигеллезной инфекции // Мед. журн. Узбекистана. – 1985. – № 3. – С. 4-7.
2. Бондаренко А.В., Бондаренко В.М., Бондаренко В.М. Пути совершенствования этиопатогенетической терапии дисбиозов // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. – 1998. – № 5. – С. 96-101.
3. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 1998. – № 1. – С. 61-71.
4. Tomasi T.B., Larson L., Challacombe S.Mc., Nobb P.C. Mucosal immunity: the origin and migration patterns of cells in secretory system // J. Allergy Clin. Immunol. – 1980. – N 65. – P. 12-15.
5. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. – К.: Здоров'я, 1978. – 196 с.
6. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-495.
7. Mendes M.F., Tolnai M.E., Silveira M.P. et al. Technical aspect of the rosette tests used to detect human complement receptors (B) and sheep erythrocyte-binding (T) lymphocytes // J. Immunol. – 1973. – N 3. – P. 860.
8. Мотавкина Н.С., Чубенко Г.И., Сильчук Н.В. Иммунный статус у детей с кишечной инфекцией различной этиологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 91-97.