

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ВІСНИК

AS&R

НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

**науково-практичний журнал
заснований в 1993 р.**

4₍₅₇₎

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Амосова К.М. (Київ), Андрейчин М.А. (Тернопіль), Бігуняк В.В. (Тернопіль), Білозецька С.І. (Тернопіль),
Бакалюк О.Й. (Тернопіль), Боднар Я.Я. (Тернопіль), Бойчук А.В. (Тернопіль), Бондаренко Ю.І. (Тернопіль),
Вадзюк С.Н. (Тернопіль), Венгер І.К. (Тернопіль), Волков К.С. (Тернопіль), Гнатюк М.С. (Тернопіль),
Голяченко О.М. (Тернопіль), Гудима А.А. (Тернопіль), Дзюбановський І.Я. (Тернопіль), Дикан І.М. (Київ),
Дрижак В.І. (Тернопіль), Звершхановський Ф.А. (Тернопіль), Кіт О.М. (Тернопіль), Климнюк С.І. (Тернопіль),
Кондратюк В.А. (Тернопіль), Кузів П.П. (Тернопіль), Лисенко Г.І. (Київ), Лобода В.Ф. (Тернопіль),
Мороз Г.С. (Тернопіль), Мисула І.Р. (Тернопіль), Посохова К.А. (Тернопіль),
Маллінгер Р. (Відень), Стародуб Є.М. (Тернопіль), Файфура В.В. (Тернопіль), Хміль С.В. (Тернопіль),
Чабан О.С. (Київ), Шідловський В.О. (Тернопіль), Шманько В.В. (Тернопіль), Яшан О.І. (Тернопіль)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Вайнштейн С. (Лейпциг), Вовк І.Б. (Київ), Губський Ю.І. (Київ), Дусчанов Б.А. (Ургенч),
Зіменковський Б.С. (Львів), Книшов Г.В. (Київ), Ковешніков В.Г. (Луганськ), Курський М.Д. (Київ),
Ковальчук Л.Я. (Тернопіль), Мінцер А.П. (Київ), Нейко Є.М. (Івано-Франківськ),
Сміян І.С. (Тернопіль), Федонюк Я.І. (Тернопіль), Цимбалюк В.І. (Київ),
Чекман І.С. (Київ), Швед М.І. (Тернопіль), Ярема І.В. (Москва)

До відома авторів!

Рішенням Президії ВАК України журнал "Вісник наукових досліджень"
перереєстровано і внесено до переліку видань, у яких можуть публікуватися
основні результати дисертаційних робіт з медицини

**Шеф-редактор - Жулкевич І.В.
Комп'ютерна верстка - Яскілка З.В.**

ТДМУ "УКРМЕДКНИГА"
Тернопіль - 2009

ЗМІСТ-CONTENTS

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Ковальчук Л.Я., Венгер І.К., Костів С.Я., Зарудна О.І. ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕЦИДИВІВ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ТРОМБОЗ ГЛИБОКИХ ВЕН5

Федорців О.Є., Лучишин Н.Ю. ВИЗНАЧЕННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ СТАРШОГО ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ7

Швед М.І., Липовецька С.Й. НОВИНИ З ЄВРОПЕЙСЬКОГО КОНГРЕСУ КАРДІОЛОГІВ (БАРСЕЛОНА, 2009 р.)9

Самогальська О.Є., Лазарчук Т.Б., Олійник Н.М. КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ12

Мисула І.Р., Левицька Л.В., Левицький І.Б., Коваль В.Б., Брикса Н.Я., Гнатко М.В., Калайджан-Савчук С.С., Гах Т.Т., Жеворонко Н.Б., Кучеренко В.М. КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ МАГНІТОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПІСЛЯІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ15

Денефіль О.В. ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ТЕСТІВ У СТУДЕНТІВ З АВТОНОМНИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ ПРИ ЗМІНАХ МЕДИКО-МЕТЕОРОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ17

Меленко С.Р., Москалюк В.Д. ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД20

Левицька Л.В. ОСОБЛИВОСТІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ23

Голяченко А.О., Мисула І.Р., Коваль В.Б., Мартинюк В.М., Вахновський В.В. МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ НА РІВНІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ26

Бабінець Л.С., Квасніцька О.С., Мігенько Л.М., Пінкевич О.С. ТРОФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ І ЧИННИКИ ЇХ ВИНИКНЕННЯ27

Швед М.І., Лихацька Г.В., Лихацька Т.В., Смачило І.В., Лихацька В.О., Дячина Т.А., Федчук М.А., Лихацька В.О. ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНА ЗДАТНІСТЬ ТРИОВІТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ ТА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ РЕАКТИВНИМ ГЕПАТИТОМ29

Зима І.Я., Луговий О.Б., П'ятничка О.З. УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНОГО ВЕНОЗНОГО КРОВОБІГУ У ХВОРИХ НА ВАРИКОЗНУ ХВОРОБУ НИЖНІХ КІНЦІВОК31

Швед М.І., Паламар Т.О., Смачило І.В., Наумова Л.В., Лихацька Т.В., Мазур Л.П., Лихацька Г.В., Боб А.О., Смачило І.І. КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОГО МІКРОБІОЦЕНОЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ33

Мисула І.Р., Бакалюк Т.Г., Мартинюк В.І., Вахновський В.В., Лаврінченко О.М., Салайда І.М., Чопко Ю.М., Шиманська О.Ф., Шиманський В.О. НОВІ ПІДХОДИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ СИНОВІТОМ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМУ ЕТАПІ РЕАБІЛІТАЦІЇ35

Гощинський В.Б., Назарчук С.А. ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПРОЦЕСУ В ЗОНІ КИШКОВОГО ШВА ПІД ВПЛИВОМ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО КСЕНОДЕРМОІМПЛАНТАТА37

Бобяк І.Г., Шідловський В.О., Бобяк А.І. ВПЛИВ ІОНІЗОВАНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ НАСЕЛЕННЯ, ЩО ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЄ НА РАДІАЦІЙНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ РІВНЕНСЬКОЇ ОБЛАСТІ38

Вакуленко Л.О., Вакуленко Д.В., Прилуцька Г.В., Начас О.М., Левенець В.Г. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЗНАЧЕННЯ МАСАЖУ41

Корильчук Н.І. ВИВЧЕННЯ ТИПОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ОЗНАКАМИ НАДМІРНОЇ МАСИ ТА ОЖИРІННЯ42

Шкробот С.І., Гара І.І., Боронілова В.В., Бударна О.Ю., Зубак В.А. ЕТАПИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ШИЙНОГО ТА ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛІВ ХРЕБТА44

Корнага С.І. СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ46

Швед М.І., Маслій С.М., Гребеник М.В., Вівчар Н.М. РОЛЬ ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ В АРИТМОГЕНЕЗІ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ49

Гнатюк М.С., Данів М.В., Гнатюк Л.В., Данилевич Ю.О. МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРНОЇ ВІКОВОЇ ПЕРЕБУДОВИ СТІНКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ52

Пасєчко Н.В., Наумова Л.В., Геряк С.М., Мартинюк Л.П., Смачило І.В., Мазур Л.П., Голик І.В., Швед Л.В., Сидоренко О.Л., Сов'як І.В. ПАТОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ВАГІТНІСТЬ54

Давидов Д.М., Кадочников В.С., Волошенкова Н.Д., Надгірі Віжей СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ЯК ПОКАЗНИК ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ57

Шостак С.Є. ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕБСИНУ РЕТАРДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ЖОВЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ59

Чурпій І.К. РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ, ОПЕРОВАНИХ НА ОРГАНАХ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ61

Шідловський В.О., Герасимчук П.О., Романів І.Б. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ62

ОНКОЛОГІЯ

- Мазур Л.П., Мазур О.П., Мартинюк Л.П., Смачило І.В., Наумова Л.В., Пташкіна Л.В., Крикун С.С., Федчук М.А. КОРЕКЦІЯ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ГЕПАТОЗ64
- Швед М.І., Лихацька Т.В., Кузьмінчук Н.М., Лихацька В.О. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ОСТЕОДЕФІЦИТУ65
- Корильчук Н.І., Корильчук Т.Б., Боровик І.О., Боцюк Н.Є., Рябоконе С.С., Творко В.М., Мігенько Б.О. АСПЕКТИ КОРЕКЦІЇ КОМПЕНСАТОРНОЇ ГІПЕРІНСУЛІНЕМІЇ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У МОЛОДИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ66
- Воронцов О.О., Боцюк Н.Є., Рябоконе С.С., Наконечна І.Є. ЕФЕКТИВНІСТЬ НАВЧАННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК СУЧАСНИМ ПРИНЦИПАМ ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ67
- Боднар Р.Я., Боднар Л.П., Боб А.О., Сиваківський М.А. ВІДМІННОСТІ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ В КРОВІ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ67
- Мартинюк Л.П., Ружицька О.О. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІЇ ПАРАЦИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ХВОРОБАМИ НИРОК У ДОДІАЛІЗНОМУ ТА ДІАЛІЗНОМУ ПЕРІОДАХ68
- Стародуб Є.М., Шостак С.Є., Бачинський О.В. ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ВІКОМ І ЧАСТОТОЮ ВИНИКНЕННЯ ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ69
- Швед М.І., Насалик Б.Г., Гурський В.Т., Прокопович О.А. КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ДИСФУНКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ69
- Швед М.І., Прокопович О.А. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ В ГОСТРІЙ СТАДІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДА70
- Мазур О.П. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ КАНДЕСАРТАНОМ ТА КОРВІТИНОМ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ70
- Боб А.О., Боднар Л.П., Боднар Р.Я. КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФОРМОТЕРОЛУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ71
- Левицька Л.В., Садлій О.Л., Наконечна Л.С., Шаст Л.В., Дейкало Г.П. ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНОЕЛЕКТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК БІОЛОГІЧНОАКТИВНИХ ТОЧОК У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ72
- Савран В.Р. ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН73
- Смоланка І.І., Скляр С.Ю., Костриба О.І., Іванкова О.М. ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ77
- Смоланка І.І., Скляр С.Ю., Югрінов О.Г., Ковальчук Є.Н. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. АСПЕКТИ АНГІО- ТА МОРФОГЕНЕЗУ79
- Попович О.Ю., Комендант В.В., Ісіков О.П. ЕНДОЛІМФАТИЧНА ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ82
- Присташ Ю.Я., Савран В.В., Савран В.Р. ВПЛИВ ПАРАМЕТРІВ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОТОКОЛУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ АД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ85
- Свінціцький В.С., Воробйова Л.І., Неспрядько С.В. АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКА87
- Володько Н.А., Ломницька М.І., Левицька Н.М., Соломко Б.І., Головчак В.П. ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ ЦИТОКІНІВ ПУХЛИННОГО МІКРОТОЧЕННЯ ТАМОКСИФЕНУ, ІНТЕРФЕРОНУ-а2b, НІМЕСУЛІДУ В ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВНОГО ПОЛІХЕМОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ90
- Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М., Петрончак О.А., Зубарева Н.А., Соломко О.Б. ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ93
- Шевченко А.І., Каджоян А.В., Жданов В.В. ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНАЦІЇ З ВИСОКОДОЗНОГО ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ97
- Лялькін С.А., Майданевич Н.Н., Аскольський А.В., Кліманов М.Ю. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ОДНОЧАСНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ І ХІМІОТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ДРУГОЇ ЛІНІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ100
- Кудрявець Ю.Й., Безденежних Н.О., Лихова О.О., Воронцова А.Л., Завелевич М.П., Фільченков О.О. МЕХАНІЗМИ МОДИФІКАЦІЇ ЧУТЛИВОСТІ КЛІТИН РАКУ ЛЕГЕНІ ЛЮДИНИ ДО ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ КЛІТИН З АЛЬФА-ІНТЕРФЕРОНОМ102
- Ярема Р.Р., Фецич Т.Г., Зубарев М.Г., Огорчак М.А. ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ВНУТРІШНЬО-ЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО ТА ДИСЕМІНОВАНОГО РАКУ ШЛУНКА104

Бондар Г.В., Башеев В.Х., Золотухін С.Е., Семикоз Н.Г., Бережной В.В., Осауленко Є.І., Понсе Прадо А.О., Пономаренко В.А., Мутик М.Г. СПЕЦІАЛЬНЕ ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ	107	Палівець А.Ю., Коровін С.І., Кукушкіна М.М. ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН	119
Зубарев М.Г., Фецич Т.Г., Ярема Р.Р., Ревура А.П., Березюк М.І., Милян Ю.П., Гарбар Н.Я. ПЕРШИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ ТЕРМОАБЛЯЦІЇ У КОМБІНАЦІЇ З РЕГІОНАРНОЮ ХІМІОТЕРАПІЄЮ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК ІЗ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ	110	Крячок І.А., Губарева Г.О., Тащів Р.К., Титоренко І.Б., Алексик О.М., Лялькін С.А., Селюченко А.І. ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ПРИ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ	122
Крячок І.А., Титоренко І.Б., Сичова Т.В., Алексик О.М., Новосад О.І., Каднікова Т.В., Мартинчик А.В., Пастушенко Я.В., Філоненко К.С., Куцевий Є.В. ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНА І КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ЛІМФОМИ	114	Костюк О.Г. РАЦІОНАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ ПОВЕРХНЕВОМУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА	124
Кукушкіна М.М., Коровін С.І., Палівець А.Ю. НИЗЬКОДОЗОВИЙ ЦИКЛОФОСФАН В АД'ЮВАНТНІЙ ТЕРАПІЇ ІВ-ІІС СТАДІЇ МЕЛАНОМИ ШКІРИ	116	Кайряк О.В., Лифар П.В. ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ КАЛЬЦІУ ЯК ТЕРАПІЯ СУПРОВОДЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ХІМІОТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ	126
		Галайчук І.Й., Крайничин Н.Я. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ОНКОХВОРИХ	129
		Жулкевич І. В., Домбрович М.І., Шкробот Л.В., Кміта Г.Г., Скакун Л.М., Куцин М.Ф. ВМІСТ МІНЕРАЛІВ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЛІМФОЛЕЙКОЗІ ТА ЛІМФОМАХ	132

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу "Вісник наукових досліджень" посилання на журнал обов'язкове.

Підписано до друку 28.12.2009. Формат 60 x 84/8.
Друк офсетний. Гарнітура Pragmatica. Наклад 600. Зам. 313.
Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
Тернопільського державного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського.
Віддруковано у друкарні Тернопільського державного
медичного університету імені І.Я. Горбачевського
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.005.1 – 08 – 563[038].41

Ковальчук Л.Я., Венгер І.К., Костів С.Я., Зарудна О.І.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕЦИДИВІВ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ТРОМБОЗ ГЛИБОКИХ ВЕН

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕЦИДИВІВ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ТРОМБОЗ ГЛИБОКИХ ВЕН – Розглянуто результати лікування та реабілітаційних заходів у 91 пацієнта, що переніс тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Встановлено, що застосування комплексної схеми лікування тромбозу глибоких вен та реабілітаційних заходів дозволяє зменшити тяжкість проявів хронічної венозної недостатності посттромботичного генезу, досягнути адекватної профілактики ретромбозу та поліпшити соціальну адаптацію пацієнтів.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН – В статье рассматриваются результаты лечения и реабилитационных мероприятий у 91 пациента, который перенёс тромбоз глибоких вен нижних конечностей. Установлено, что применение комплексной схемы лечения тромбоза глибоких вен и реабилитационных мероприятий позволяет снизить тяжесть проявлений хронической венозной недостаточности посттромботического генеза, достичь адекватной профилактики ретромбоза и улучшить социальную адаптацию пациентов.

PREVENTION OF RELAPSES AND REHABILITATION OF PATIENTS WHO SUFFERED FROM DEEP VEIN THROMBOSIS – The results of treatment and rehabilitation measures in 91 patients, who suffered from thrombosis of deep veins of lower extremities, are considered. It was set that application of complex chart of treatment of deep vein thrombosis and measures of rehabilitation allows to reduce the severity of signs of chronic venous insufficiency of postthrombotic genesis, to attain the adequate prophylaxis of rethrombosis and improve social adaptation of the patients.

Ключові слова: тромбоз глибоких вен, посттромбофлебітичний синдром, хронічна венозна недостатність.

Ключевые слова: тромбоз глибоких вен, посттромбофлебитический синдром, хроническая венозная недостаточность.

Key words: deep vein thrombosis, postthrombophlebitic syndrome, chronic venous insufficiency.

ВСТУП Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок давно набув статусу не тільки медичного, але і соціального. За статистичними даними, в країнах Європи та Північної Америки тромбози глибоких вен уражають 1000-1600 людей на 100000 населення. Такий рівень захворюваності зумовлений зміною способу життя людства (надмірна маса тіла, гіподинамія, характер харчування та ін.), виникненням спадкових та набутих порушень системи гемостазу, поширенням онкологічної патології, збільшенням рівня травматизму, неконтрольованим прийманням гормональних препаратів та ін. [1, 2, 5].

У пацієнтів після тромбозу глибоких вен розвивається патологічний стан, що називається післятромбофлебітичним синдромом. Даний стан характеризується персистуючими змінами стінок магістральних вен із ураженням клапанного апарату, розвитком склерозу і ригідності венозної стінки [6].

Неадекватне лікування тромбозу глибоких вен приводить до розвитку хронічної венозної недостатності з подальшим виникненням трофічних виразок венозної етіології, що серед осіб працездатного віку зустрічається у 1-2 %, а у осіб старшого віку – 4-5 % [3, 4].

Враховуючи соціальне значення проблеми, значний відсоток втрати працездатності, соціальну дезадаптацію даних пацієнтів є необхідність розробити та впровадити в клінічну практику комплекс заходів для пацієнтів, що перенесли ТГВ, спрямованих на попередження та прогресування хронічної венозної недостатності.

Мета дослідження: розробити комплекс реабілітаційних заходів, які спрямовані на попередження розвитку хронічної венозної недостатності у пацієнтів, що перенесли тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням знаходився 91 пацієнт із діагнозом: тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної хірургії Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні за період 2007-2009 років. Середній вік пацієнтів склав 47 років. Серед обстежених було 62 (68,1 %) жінки та 29 (31,9 %) чоловіки. У 79 (86,8 %) пацієнтів тромбоз глибоких вен діагностовано вперше, у 12 (13,2 %) хворих в анамнезі були епізоди тромбозу. Середня тривалість тромбозу глибоких вен до початку лікування склала $(4,1 \pm 0,2)$ дні.

Усі обстежені мали ураження двох і більше сегментів вен системи нижньої порожнистої вени. Тромбоз вен гомілково-підколінного сегмента було діагностовано у 8 (8,7 %) пацієнтів, гомілково-підколінно-стегнового сегмента – у 13 (14,3 %) хворих, гомілково-підколінно-стегно-клубового сегмента – у 12 (13,2 %), підколінно-стегнового сегмента – у 31 (34,1 %) обстежуваного, підколінно-стегно-клубового сегмента – у 15 (16,5 %), стегно-клубового сегмента – у 12 (13,2 %) хворих.

26 (25,5 %) пацієнтам місцево (у вени тилу стопи) вводили урокіназу, 23 (25,3 %) хворим урокіназу вводили системно (у ліктьову вену), 28 (30,8 %) пацієнтам проводили системне введення фібринолізу та 14 (15,4 %) хворим місцево вводили актилізе.

У 37 (40,7 %) пацієнтів після проведення тромболітичної терапії відмітили відновлення кровотоку в тромбованому сегменті венозної системи.

Крім тромболітичної терапії усі пацієнти отримували комплекс традиційних лікувальних заходів із включенням антикоагулянтної терапії.

Після закінчення тромболітичної терапії протягом 6-8 днів вводили низькомолекулярні гепарини (клексан, цибор (115 Од/кг від маси тіла пацієнта)) з переходом на непрямі антикоагулянти (варфарин), дозу яких корегували залежно від рівня МНВ.

Для попередження прогресування посттромбофлебітичних змін ми запропонували схему реабілітаційної програми хворих, що перенесли тромбоз глибоких вен, яка передбачала наступні завдання:

- профілактику рецидиву захворювання;
- компенсацію венозного відтоку від нижніх кінцівок і попередження прогресування післятромбофлебітичної хвороби;
- соціальну адаптацію пацієнтів.

На основі поставлених завдань було рекомендовано наступні етапи реабілітаційної програми пацієнтів, що перенесли тромбоз глибоких вен:

1. Тривале застосування непрямих антикоагулянтів (НА). Основою профілактики ТГВ є тривале застосування непрямих антикоагулянтів. Застосування НА достовірно знижує частоту ретромбозів в найближчому та віддаленому періодах. При відсутності протипоказань НА призначали в період застосування прямих антикоагулянтів за 3-4 дні до запланованої відміни непрямих антикоагулянтів. Із непрямих антикоагулянтів використовували варфарин в дозі, що дозволяла досягнути міжнародного індексу INR більше 1,5.

Тривалість застосування НА залежала від факторів, що спровокували тромбоутворення. При їх транзитному характері (операція, травма, іммобілізація та ін.) НА застосовували протягом 3 міс. При ідеопатичному характері тром-

бозу – 6 міс. При рецидивуючому характері флеботромбозу НА застосовували протягом 12 міс.

2. При виникненні станів, що провокують тромбоемболію у пацієнтів, які перенесли тромбоз глибоких вен, використовували введення прямих антикоагулянтів, переважно низькомолекулярні гепарини у профілактичних дозах до повної нормалізації показників згортальної системи (цибор (Vemiparinum patricium) 2500 МО підшкірно).

3. Раціональне динамічне навантаження. Спеціальна гімнастика в горизонтальному положенні пацієнта сприятливо впливає на реабілітацію хворих. Необхідно обмежити перебування пацієнта у статичному вертикальному та горизонтальному положеннях, що веде до різкого зростання рівня флебогіпертензії. обов'язковою умовою є виконання всіх вправ в умовах еластичної компресії нижніх кінцівок.

Розширення фізичної активності повинно відбуватись поступово. Необхідно починати із повільної ходьби протягом 3-5 хв із наступним відпочинком та горизонтальним положенням нижніх кінцівок. Кожні 2 тижні слід збільшувати проміжок безперервної ходьби на декілька хвилин. Критерієм адекватності навантаження є відчуття розпирання або болі в нижній кінцівці. У перші місяці реабілітаційного періоду достатньо 1-1,5 год ходьби в день за 3-4 прийоми. Такого режиму фізичної активності необхідно дотримуватись протягом 2 років. В подальшому можливі прогулянки на лижах та велосипеді.

Особливо сприятливий вплив на реабілітаційний період пацієнтів, що перенесли тромбоз глибоких вен, має плавання.

4. Еластична компресія. Еластична компресія показана всім пацієнтам, що перенесли тромбоз глибоких вен. Компресійне лікування помітно покращує флебогемодинаміку за рахунок зниження патологічної ємності нижніх кінцівок, покращення функціональних можливостей збереженого клапанного апарату, зростання за рахунок підвищеного тканинного тиску зворотного всмоктування рідини у венозному коліні капіляра.

Компресійне лікування повинно бути постійним і адекватним. Його призначають на тривалий термін, а іноді і пожиттєво. Для цього ми використовували еластичний медичний трикотаж II-III компресійних класів, що забезпечував тиск на рівні гомілок 25-45 мм рт.ст.

Важливим моментом є те, що еластичну компресію необхідно застосовувати на обидві нижні кінцівки.

5. Фармакотерапія. Поряд із тривалим застосуванням непрямих антикоагулянтів слід проводити медикаментозне лікування, що спрямоване на зниження проявів хронічної венозної недостатності та попередження розвитку трофічних змін м'яких тканин венозної етіології. Медикаментозне лікування повинно проводитись курсами. Ми застосовували препарат "Вазокет" по 1 таб. 1 раз на день протягом 2 міс. 2 рази на рік.

Застосування фармакотерапії забезпечує підвищення венозного тону, покращення лімфодренажної функції, нормалізацію гемореологічних властивостей крові, мікроциркуляції, зменшення запальної реакції.

6. Фізіотерапевтичне лікування. Найбільш доцільним із фізіотерапевтичних процедур вважали використання переміжної пневмокомпресії і вплив змінного магнітного поля. Дані процедури вважали за необхідне проводити поміж курсами медикаментозного лікування.

7. Санаторно-курортне лікування. Санаторно-курортне лікування рекомендували для укріплення ефекту медикаментозної терапії. Для даних хворих оптимальними є курорти із радоновими, сірководневими і термальними водами.

8. Рекомендації загального характеру:

– раціональне харчування – важливий компонент реабілітаційного періоду, що дозволяє контролювати масу тіла, так як ожиріння сприяє прогресуванню проявів хронічної венозної недостатності;

– особиста гігієна. В умовах хронічної венозної недостатності відбуваються зміни кровопостачання шкіри та переважання лімфатичної системи. За даних умов знижується толерантність шкірних покривів до пошкоджуючих факторів із розвитком запальної реакції. Під час щоденного гігієнічного душу ми рекомендували пацієнтам контрастний душ на кожну нижню кінцівку протягом 10-15 хв. Всім пацієнтам радили категорично відмовитись від гарячої водної бані та сауни.

Застосування тривалий час еластичного медичного трикотажу призводить до сухості шкіри і утворення мікротріщин, що є вхідними воротами для інфекції. Для профілактики гіперкератозу рекомендували пацієнтам застосувати зволожуючі креми і лосьйони на ділянки накладання еластичного трикотажу.

Під час тривалих автомобільних подорожей рекомендували пацієнтам передбачувати зупинки для виконання простих гімнастичних вправ, спрямованих на корекцію венозного застою в судинах нижніх кінцівок та тазу, що зумовлено тривалим вимушеним положенням тіла.

Також уваги заслуговують пацієнти, що перенесли тромбоз глибоких вен, та планують трансконтинентальні перельоти. До тривалого вимушеного положення тіла під час перельоту додаються перепади тиску, дегідратація, стрес. Пацієнтам обов'язково повинні бути рекомендовані вправи для гомілкових м'язів, що імітують ходьбу, періодичні прогулянки по салону, застосування еластичного трикотажу, вживання достатньої кількості рідини, а в окремих випадках слід вирішувати питання про застосування профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Провівши аналіз клінічного стану пацієнтів, через 2 роки після перенесеного тромбозу глибоких вен встановлено, що у хворих відмічається нижчий ступінь проявів хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок.

Трофічні виразки нижньої третини гомілки розвинулись у 5 (5,5 %) пацієнтів, а трофічні зміни шкіри нижньої третини гомілки на кінцівці, де було діагностовано тромбоз глибоких вен, – у 16 (17,6 %) пацієнтів.

Варикозну форму посттромбофлебітичного синдрому було діагностовано у 17 (18,7 %) пацієнтів.

Необхідно зазначити, що у багатьох хворих відмічалась комбінація ускладнень, так ПТФС, варикозна форма поєднувались із трофічними виразками нижньої третини гомілки або трофічними змінами тієї ж ділянки.

В обстежуваних пацієнтів ретромбоз розвинувся у 8 (8,7 %) випадках, що вимагало повторної госпіталізації пацієнтів та детального вивчення причин тромбозу.

Перспективи подальших досліджень. Високий рівень захворюваності на тромбоз глибоких вен зумовлює значне поширення проявів хронічної венозної недостатності посттромботичного генезу серед популяції. Вивчення передумовуючих станів в організмі, розроблення системи прогнозування розвитку тромботичного процесу є перспективним для зниження рівня захворюваності, зменшення частоти тромбоемболічних ускладнень та проявів посттромбофлебітичного синдрому.

ВИСНОВОК Застосування адекватного комплексу лікувальних заходів у пацієнтів із тромбозом глибоких вен та комплексного підходу до реабілітації дозволяє знизити клінічні прояви хронічної венозної недостатності, що зумовлені посттромбофлебітичним синдромом, поліпшити якість життя пацієнтів, зменшити частоту втрати працездатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Consensus statement. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. (Guidelines According to Scientific Evidence). // Intern. Angiol. – 1997. – Vol. 16. – P. 3-28.
2. Haas S. Management of venous thromboembolism / S. Haas // Hamostaseologie. – 1998. – Vol. 18. – P. 18-26.
3. Nordstrom M. A prospective study of incidence of deep vein thrombosis

within a defined urban population / M. Nordstrom, B. Lindblad, D. Bergqvist, T. Kjellstrom // J. Intern. – Med. – 1992. – Vol. 232. – P. 155-160.

4. Salzman E.W., Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V., Salzman E.W., editors. Haemostasis and

thrombosis, basic principles and clinical practice. – New York: Lippincot, 1982. – P. 986.

5. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. – М., 2000. – 148 с.

6. Флебология / Под ред. В.С. Савельева. – М., Медицина, 2001.

УДК 616-092.19-053.4

Федорців О.Є., Лучишин Н.Ю.

ВИЗНАЧЕННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ СТАРШОГО ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ВИЗНАЧЕННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ СТАРШОГО ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ – У статті представлені результати вивчення стану здоров'я та неспецифічних адаптаційних реакцій організму дітей дошкільного віку. Дослідження виявили зниження неспецифічної резистентності майже у третини дітей, що відвідують дошкільні навчальні заклади.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА – В статье представлены результаты изучения состояния здоровья и неспецифических адаптационных реакций организма детей дошкольного возраста. Исследование определило снижение неспецифической резистентности почти у трети детей, которые посещают дошкольные учебные заведения.

DETERMINATION OF NON-SPECIFIC RESISTENCY OF THE PRESCHOOL AGE CHILDREN – Investigation of a health state and general non-specific adaptation body reactions of preschool age children is presented in the article. This research has shown reduced levels of non-specific resistance almost in the one third part of children which visit preschool educational institutions.

Ключові слова: неспецифічні адаптаційні реакції, дошкільники.

Ключевые слова: неспецифические адаптационные реакции, дошкельники.

Key words: general non-specific adaptation reactions, preschool age children.

ВСТУП Реформування освіти, що проводиться в країні з початку нового століття, викликає підвищення вимог до рівня психофізичного розвитку дітей дошкільного віку. Це пов'язано із ускладненням змісту освітніх програм для дошкільних навчальних закладів, зростанням кількості занять на день, поширенням цифрових та комп'ютерних технологій у побуті та в процесі навчання дітей дошкільного віку. Реформування освіти передбачає і більш ранній початок систематичного шкільного навчання дітей з 6-річного віку, однак питання визначення функціональної зрілості організму окремої дитини цього віку та її готовності до початку навчання у школі є проблематичним для лікарів та педагогів [2, 4, 6].

На сьогодні констатують різке погіршення стану здоров'я підростаючого покоління [1, 7, 9, 11]. Здоровими вважаються лише 27 % дітей дошкільного віку (В.В. Морозова, 2008). Цей вік, як один із критичних етапів онтогенезу людини, характеризується напруженням адаптаційних механізмів, пов'язаним з інтенсивними нейрогуморальними змінами, специфічним психологічним змістом цього періоду. Все це зумовлює підвищений ризик розвитку адаптаційних порушень при несприятливих впливах навколишнього середовища [5].

У сучасній медицині стало традицією пов'язувати стан здоров'я, хвороби і перехідні між ними стани з рівнем адаптації. Ґрунтуючись на ідеях Г. Сельє про реалізацію неспецифічного адаптаційного стрес-синдрому, Г.Х. Гаркаві та співав. довели існування ряду неспецифічних адаптаційних реакцій, що виникають в організмі. Автори з'ясували, що загальною закономірністю фізіологічної адаптації є послідовна зміна її фаз: реакція тренування, спокійна активація, підвищена активація, переактивація. Періодичність

розвитку адаптивних реакцій дає змогу організму гнучко пристосовуватися навіть до найменших змін зовнішнього середовища [3].

Доведено, що адаптивні реакції становлять складний комплекс імунних, нервово-гуморальних змін, які адекватно відбиваються змінами у формулі крові. На думку ряду дослідників, тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції можна використовувати для скринінгової оцінки діяльності системи гемостазу, психоемоційного стану, переваги симпатичної чи парасимпатичної іннервації, активності залоз внутрішньої секреції, визначення стану неспецифічної реактивності організму та стану клітинного і гуморального імунітету, функції зовнішнього дихання, ліпідного обміну та деяких параметрів гемодинаміки [8, 10].

Мета дослідження: дослідити особливості стану неспецифічної реактивності організму у дітей старшого дошкільного віку на основі методу Л.Х. Гаркаві, виявити кореляційні зв'язки між показниками адаптації та захворюваністю.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено аналіз адаптаційних реакцій за даними гемограм 122 дітей віком від 4 до 5 років, які відвідували дошкільні навчальні заклади м. Тернополя. Серед них 62 (50,8 %) хлопчики і 60 (49,2 %) дівчаток. Стан здоров'я визначали за результатами клінічного обстеження.

Тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції встановлювали за індексом адаптації (ІА), що визначається співвідношенням лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів у мазку-відбитку периферичної крові. Кожній із адаптаційних реакцій відповідає свій діапазон значень індексу. Стрес-реакція діагностувалась при значенні ІА 0,07-0,29, реакція тренування – 0,3-0,47, реакція спокійної активації – 0,48-0,68, реакція підвищеної активації – 0,69-1,12, переактивації – більше 1,12 [3].

Результати досліджень обробляли методом варіаційної статистики. Оцінку різниці відносних величин здійснювали з використанням непараметричного критерію кутового перетворення Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу, неспецифічна резистентність у дітей проявлялась різними за характером реакціями (рис. 1).

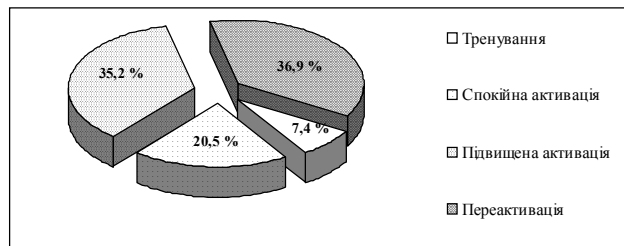


Рисунок 1. Розподіл дітей за типом адаптаційної реакції.

Фізіологічними, такими, що забезпечують генетичну програму росту дитячого організму, вважаються реакції тренування та активації (спокійної та підвищеної). Ці типи адаптаційних реакцій були виявлені у 77 (63,1 %) дітей, які склали I групу. У решті 45 (36,9 %) дітей II-ї групи встановлені порушення резистентності у вигляді реакції переактивації, що на рівні зі стресом є неспецифічною основою хвороб.

При аналізуванні частоти адаптаційних реакцій залежно від статі простежувались деякі особливості: серед дітей I групи особливої різниці не було (хлопчиків – 46 (59,7 %), дівчаток – 31 (40,3 %)), однак серед дітей II групи переважали дівчатка (табл. 1).

За результатами клінічного огляду лише 8 (6,5 %) дітей можна було вважати клінічно здоровими, у решті були виявлені різноманітні патології. Частота ураження ними обстежених дітей представлено на рисунку 2.

Таблиця 1. Гендерний склад дітей із різними типами адаптаційних реакцій

Стать	Адаптаційна реакція							
	тренування (n=9)		спокійна активація (n=25)		підвищена активація (n=43)		переактивація (n=45)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
хлопчики	6	66,7	14	56	26	60,5	16	35,6
дівчатка	3	33,3	11	44	17	39,5	29	64,4

Майже у половини дітей пальпувалися помірно збільшені, неболючі, неспаяні з навколишніми тканинами, без патологічних змін їх поверхні підщелепні, передньошийні лімфатичні вузли. Цей факт розцінювали ми як фізіологічну лімфаденопатію. Однак серед обстежених дітей II групи склали 37,5 %.

Ураження опорно-рухового апарату у дітей були представлені плоскостопістю у 25 (47,2 %), пострахітичною деформацією грудної клітки – у 22 (41,5 %), сколіозом – у 13 (24,5 %) дітей. Гіперлордоз поперекового відділу хребта виявлений у 3 (5,7 %) випадках, деформація нижніх кінцівок

– у 2 (3,8 %), порушення постави – у 5 (9,4 %), кругла спина – у 1 (1,9 %) дитини. Серед обстежених у 14 (11,5 %) дітей були виявлені прояви синдрому гіпермобільності суглобів, а у 5 (4,1 %) – комплекс симптомів, характерних для синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Найбільш часто серед ЛОР-патологій знаходили ознаки загострення хронічного тонзиліту (86,5 %). Виявлені поодинокі випадки розростання аденоїдних вегетацій (5,8 %), прояви катарального риніту (3,8 %) та гнійного синуситу (3,8 %). У 76 (62,3 %) дітей спостерігалась гіпертрофія мигдаликів різного ступеня (рис. 3).

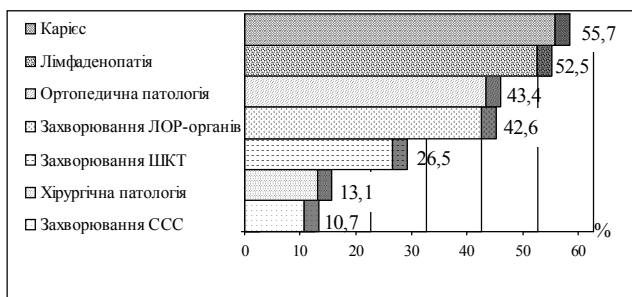


Рисунок 2. Структура захворювань у дітей.

Захворювання ШКТ у переважній більшості дітей носили характер дискінезії жовчовивідних шляхів (у 91,4 % випадків), гострого гастриту (у 5,7 % випадків). Троє із обстежених дітей (8,6 %) перебували під диспансерним спостереженням у гастроентеролога з приводу виразкової хвороби шлунка.

Серед хірургічної патології у дітей виявили пупкову грижу у 8 (50,0 %) випадках, фімоз – у 6 (37,5 %) хлопчиків, грижу білої лінії живота – у 2 (1,7 %), пахову грижу – в 1 (6,2 %) дитини.

Щодо змін зі сторони серцево-судинної системи, то в однієї (7,7 %) дитини виявлено вроджену ваду серця (відкритий овальний отвір), у трьох (23,1 %) – підвищення

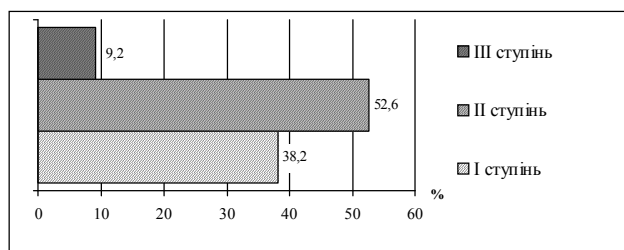


Рисунок 3. Поширеність гіпертрофії мигдаликів серед дітей.

систоличного артеріального тиску вище 120 мм рт.ст., у 9 (69,2 %) – синусову аритмію.

Аналізуючи показники гемограми, у всіх здорових дітей виявили сприятливі типи адаптаційних реакцій: тренування – у 1 (12,5 %) дитини, спокійної активації – у 3 (37,5 %), підвищеної активації – у 4 (50 %).

Оцінюючи відносну частоту адаптаційних реакцій у кожній групі патологій, ми виявили, що найбільша кількість несприятливих реакцій спостерігалась у дітей з хірургічними захворюваннями, лімфаденопатією та дискінезією жовчовивідних шляхів. Це вказує на надлишкову активність підсистем їх організму, підвищення швидкості витрат енергії при поступовому відставанні її утворення (табл. 2).

Таблиця 2. Відносна частота типів адаптаційних реакцій у дітей із різними захворюваннями

Захворювання	n	Адаптаційна реакція			
		тренування (%)	спокійна активація (%)	підвищена активація (%)	переактивація (%)
карієс	68	10,3	29,4	47,1	13,2
лімфаденопатія	64	9,4	20,3	32,8	37,5
ортопедична патологія	53	11,3	24,5	34,0	30,2
гіпертрофія мигдаликів	76	7,9	23,7	40,8	27,6
дискінезія жовчовивідних шляхів	32	9,4	21,9	31,3	37,5
хірургічна патологія	16	6,3	25	25	43,7
кардіологічна патологія	13	7,7	15,4	61,5	15,4

ВИСНОВКИ 1. За результатами дослідження у вихованців ДНЗ віком від 4 до 5 років встановлені різні типи загальних неспецифічних адаптаційних реакцій: реакція тренування – у 7,4 %, спокійної активації – у 20,5 %, підвищеної активації – у 35,2 %, переактивації – у 36,9 % дітей. Стрес-реакція у обстежених дітей не виявлена.

2. Лише у близько половини дітей (55,7 %) активність захисних систем відповідає оптимальному рівню захисної відповіді організму.

3. Майже у третини дітей діагностовано напруження адаптаційних реакцій, що є передумовою виникнення патологічних процесів в організмі.

4. У 93,4 % дітей клінічні огляди виявили порушення різних органів і систем.

5. Найпоширенішими патологіями серед організованих дітей старшого дошкільного віку є поверхневий та глибокий карієс, ЛОР-захворювання, ортопедична патологія.

6. У всіх групах захворювань були встановлені адаптаційні реакції різних типів, однак найбільша кількість несприятливих реакцій спостерігалась у дітей з хірургічними захворюваннями, лімфаденопатією та дискінезією жовчовивідних шляхів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю.Г. Діагностика порушень адаптації у дітей шкільного віку, які постійно мешкають в умовах дії малих доз іонізуючих випромінювань / Ю.Г. Антипкін, Л.В. Квашніна, М.І. Величко // Український медичний часопис. – 2000. – № 1 (15). – С. 57-60.

2. Богуцька Т.О. Психофізіологічна готовність дошкільників до навчання в школі: Автореф. дис. ... канд. біол. наук: спец. 03.00.13 / Т.О. Богуцька. – К., 1998. – 19 с.

3. Гаркави Л.Х. Поняття здоров'я з позиції теорії неспецифічних адаптаційних реакцій організму / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакіна // Валеологія. – 1996. – № 2. – С. 15-20.

4. Захарова Н.М. Адаптація дітей до дитячого садка / Н.М. Захарова // Дошкільне виховання. – 2006. – № 4. – С. 8-11.

5. Квашніна Л.В. Своєчасна діагностика здоров'я дітей: оцінка адаптаційних можливостей / Л.В. Квашніна, Ю.А. Маковкіна // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10. – С. 28-30.

6. Кузнецова М.Н. Особенности физического развития и двигательной активности дошкольников / М.Н. Кузнецова, С.В. Хрущев, С.Д. Поляков // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 5. – С. 34-36.

7. Лукьянова Е.М. Медицинские и педагогические аспекты проблемы сохранения здоровья детей / Е.М. Лукьянова // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 6-9.

8. Радченко О.М. Тривожність та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції у хворих з внутрішньою патологією / О.М. Радченко // Український вісник психоневрології. – 2003. – Т.11. – Вип. 2 (35). – С. 60-62.

9. Реціков В.А. Особливості стану здоров'я дітей 4-6 років в умовах промислового регіону на сучасному етапі / В.А. Реціков // Український морфологічний альманах. – 2007. – № 3. – С. 123-124.

10. Стан адаптаційних реакцій у дітей з гастроуденальною патологією / [О.В. Тяжка, Н.В. Подгорна, Л.В. Бондаренко, Г.М. Порядков] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 20-24.

11. Степаненко Т.І. Моніторинг стану здоров'я дітей дошкільного віку, що часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, та удосконалення програми їх реабілітації: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. "Педіатрія" 14.01.10 / Т.І. Степаненко. – К., 2001. – 20 с.

УДК 61 (063) (4)

Швед М.І., Липовецька С.Й.

НОВИНИ З ЄВРОПЕЙСЬКОГО КОНГРЕСУ КАРДІОЛОГІВ (БАРСЕЛОНА, 2009 Р.)

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

НОВИНИ З ЄВРОПЕЙСЬКОГО КОНГРЕСУ КАРДІОЛОГІВ (БАРСЕЛОНА, 2009 р.) – Розглянуто результати останніх клінічних рандомізованих досліджень. Представлено основні положення нових практичних рекомендацій із оцінки серцево-судинного ризику в доопераційний період і ведення пацієнтів з оперативними втручаннями різних локалізацій, непов'язаних із серцем, та з діагностики і лікування легеневої гіпертензії.

НОВОСТИ С ЭВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ (БАРСЕЛОНА, 2009 г.) – Рассмотрены результаты последних клинических рандомизированных исследований. Поданы основные положения новых практических рекомендаций по оценке сердечно-сосудистого риска в дооперационном периоде и ведению пациентов с оперативными вмешательствами различных локализаций, не связанных с сердцем, и по диагностике, лечению легочной гипертензии.

NEWS FROM CONGRESS OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGISTS (BARCELONA, 2009) – Last results of clinical trials were considered. New practical guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery, diagnosis and treatment of pulmonary hypertension were discussed.

Ключові слова: легенева гіпертензія, серцево-судинний ризик.

Ключевые слова: легочная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

Key words: pulmonary hypertension, cardiac risk.

З 29 серпня по 2 вересня 2009 року у Барселоні проходив щорічний конгрес Європейського товариства кардіологів. У конгресі взяла участь 23 538 делегатів, які розмовляли на 136 мовах. На конгресі було представлено 4 нових практичних рекомендацій:

– рекомендації з профілактики, діагностики та лікування інфекційного ендокардиту;

– рекомендації із оцінки серцево-судинного ризику в доопераційний період і ведення пацієнтів з оперативними втручаннями різних локалізацій, непов'язаних з серцем;

– рекомендації з діагностики і лікування легеневої гіпертензії;

– рекомендації з діагностики і лікування синкопальних станів.

Уперше представлено простий алгоритм оцінки серцево-судинного ризику в доопераційний період і ведення пацієнтів з оперативними втручаннями різних локалізацій, непов'язаних із серцем, який складається з 7 кроків (рис.1) [4].

Нестабільна кардіальна ситуація передбачає такі клінічні стани, як: нестабільна стенокардія (НС), гостра серцева недостатність (СН), тяжкі аритмії, захворювання клапанів (симптомні), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, залишкова ішемія.

Для оцінки функціональної здатності пацієнта, використовують метаболічні еквіваленти (МЕТ). Від 1-4 МЕТ хворий отримує за умови, якщо він може самостійно піклуватися про себе (їсти, вдягатись, відвідувати туалет), прогулюватись на вулиці навколо будинку, йти по рівному 100 м із розрахунку 3-5 км на год). Від 4-10 МЕТ отримує, якщо: може йти вгору, пробігти коротку відстань, робити тяжку роботу біля будинку, наприклад, мити підлогу, носити меблі тощо, займатись спортом (плавання, теніс, футбол, баскетбол).

Кардіальні фактори ризику це – стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, СН, інсульт, транзиторна ішемічна атака, ниркова дисфункція (кліренс креатиніну менше 60 мл/хв), цукровий діабет, корегований інсулінотерапією.

Нижче представлено алгоритм із діагностики і лікування легеневої гіпертензії (рис. 2) [5].

Рекомендації із оцінки серцево-судинного ризику в доопераційний період і ведення пацієнтів з операційними втручаннями

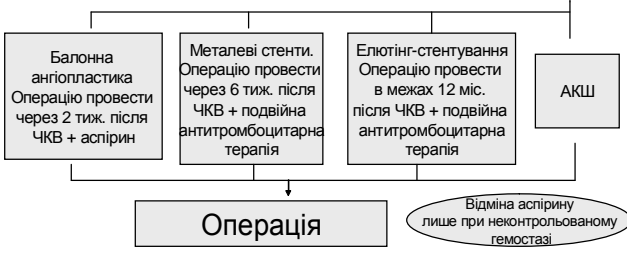
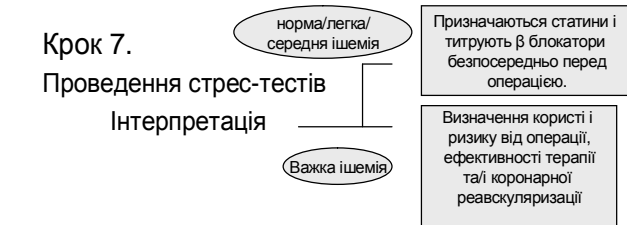
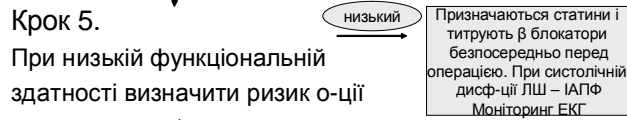
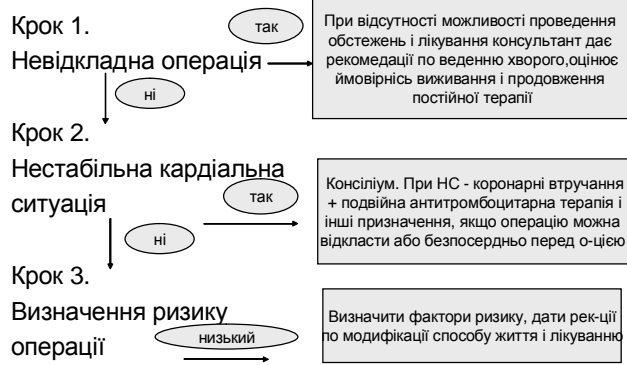
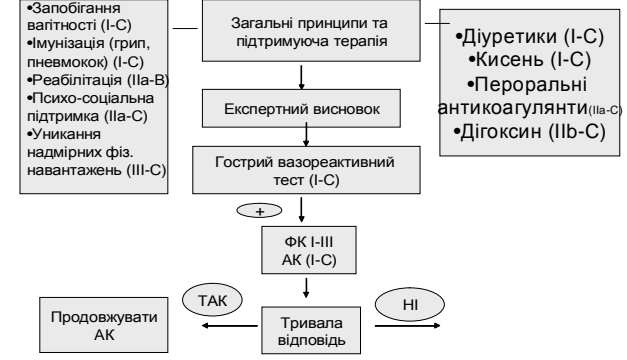


Рисунок 1. Алгоритм оцінки серцево-судинного ризику в доопераційний період і ведення пацієнтів з оперативними втручаннями різних локалізацій, непов'язаних із серцем.

Якщо немає адекватної клінічної відповіді на монотерапію, застосовують комбіновану терапію антагоністами рецепторів ендотеліну (амбрисентан, бозентан, ситаксентан), протанодідами з вазодилатуючим ефектом (берапрост, ілопрост, трепростин) та інгібіторами фосфодіестерази 5

Рекомендації з діагностики і лікування легеневої гіпертензії



Початкова терапія

	II ФК	III ФК	IV ФК
I A	Амбрисентан Бозентан Сілденафіл	Амбрисентан Бозентан, Ілопрост Сілденафіл, Сітаксентан	Епопростенол
I B	Тадалафіл	Тадалафіл Трепростиніл	
IIa-C	Сітаксентан	Ілопрост	Амбрисентан Бозентан Сілденафіл Сітаксентан Ілопрост Трепростин
IIb-B		Берапрост	

Неадекватна клінічна відповідь

Рисунок 2. Алгоритм діагностики і лікування легеневої гіпертензії.

(силденафіл, тадалафіл). За умови відсутності ефекту від консервативного лікування у хворих на легеневу гіпертензію, рекомендовано проводити балонну передсердну септостомію (відкриття овального вікна), а також ставити питання про пересадку серцево-легеневого комплексу. Пошук оптимальних медикаментозних засобів корекції легеневої гіпертензії триває. На II-III фазі клінічних випробувань знаходяться препарати такі як, NO-незалежні стимулятори і активатори GMP, інгаляційні вазоактивні пептиди, агоністи рецепторів простагліну, антагоністи серотоніну. Актуальною є терапія стовбуровими клітинами.

Велику увагу на Європейському конгресі кардіологів приділено факторам ризику артеріальної гіпертензії (АГ), зокрема активно обговорювалась роль ортостатичної гіпотонії. За результатами спостереження за 33 346 пацієнтами у віці (45,7±7,4) років, показано, що зниження систолічного АТ≥20 мм рт.ст. і ДАТ≥10 мм рт.ст. через 3 хв після переходу з горизонтального положення у вертикальне, підвищує ризик коронарних подій на 18 % (p<0,01) і ризик смерті на 19 % (p< 0,001). Таке зниження АТ було зареєстровано у 6 % обстежуваних.

Серед дієтичних факторів найбільше значення має риб'ячий жир, який сприяє зниженню АТ у гіпертоніків і не впливає на АТ у нормотензивних пацієнтів. При обговоренні режимів фізичних навантажень найбільш корисними визнані аеробні інтервальні навантаження порівняно з інтенсивними безінтервальними і стандартними режимами тренувань.

Щодо вибору медикаментозної терапії при АГ, то рекомендовано починати лікування з будь-якого препарату I

лінії. Рациональна комбінація препаратів є більш ефективною, ніж підвищення дози одного медикаментозного засобу. Комбінована терапія значно підвищує ефективність лікування, попереджує розвиток толерантності. Найбільш ефективні комбінації, виходячи із сучасної бази досліджень (ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ASCOT, ONTARGET) є: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та антагоніст кальцію (АК), антагоніст рецепторів ангіотензину II (АРА) і АК, ІАПФ або АРА і тiazидний діуретик. Ці комбінації мають найбільший гіпотензивний ефект, кардіоваскулярну протекцію і найкращу переносимість. Завдяки дослідженню HYVET очевидно стала необхідність гіпотензивної терапії у пацієнтів похилого віку.

Особливу увагу на конгресі було приділено епідеміології серцево-судинних захворювань. Для нашої країни це має дуже велике значення. Адже у Європі смертність від серцево-судинних захворювань складає 19 %, а в Україні – 63,6 %, від ІХС – 66,8 % [1]. Проте, якщо смертність від ІХС у нашій державі в 2-3 рази вища, ніж в європейських країнах, то смертність від ІМ, основного ускладнення ІХС, нижча в 7-8 разів. Так, в Україні у 2007 р. від ІМ померло 10 125 пацієнтів або 220 осіб на 1 млн населення, у той час як у США цей показник становив 652, в Німеччині – 791, Польщі – 717, Австрії – 684, Іспанії – 621, Хорватії – 961, Чехії – 1000, Данії – 803, Угорщині – 981, Швеції – 1200. Отже, виявлення ІМ в Україні вкрай недостатнє. Це підтверджує порівняння показників госпіталізації пацієнтів із гострим ІМ в Україні (109 на 100 000 населення) та США (295 на 100 000). Таким чином, в Україні частота виявлення ІМ має бути, як мінімум, втричі більша, але у 2008 р. його зареєстровано тільки у 50 368 мешканців України.

За даними ACCESS-реєстру, гострого коронарного синдрому у країнах із слабким рівнем розвитку (11731 хворих) виявлено: молодший вік таких хворих, більше курців, більше хворіють на цукровий діабет [6]. Перевага надаєть-

ся консервативній тактиці лікування, високою є госпітальна смертність. Разом з тим застосування β-блокаторів, тієнопіридинів, ІАПФ асоціювалось із кращим виживанням.

Проте багато людей із високим ризиком серцево-судинних захворювань залишаються неідентифікованими і не отримують лікування. Серед пацієнтів, які отримують терапію, частота ускладнень є високою.

На спеціальній сесії, присвяченій гострому коронарному синдрому, виступив проф. Zahger, Doron з Ізраїля, який наголосив на низькому рівні санітарної освіти населення щодо симптомів гострого коронарного синдрому, необхідності прегоспітальної реперфузії, обов'язковій передачі ЕКГ із амбулансів на єдину телефонну лінію для експертного заключення, а також на постійне навчання і удосконалення персоналу.

Було запропоновано використовувати шкалу HEART-score у хворих із болем у грудній клітці для визначення правильної тактики щодо них (табл.1) [2, 3]. Ця шкала є доступною і зручною. Залежно від суми балів медичний працівник може легко зорієнтуватись у конкретній клінічній ситуації. Отже, коли отримано від 0 до 3 балів, хворого виписують, від 4-6 – хворому рекомендовано провести стрес-ЕКГ-тести, від 7-10 – пацієнта госпіталізують.

Традиційно наукова програма Європейського конгресу кардіологів включала "Hot line" сесії, на яких представляють результати найбільших клінічних досліджень, які закінчилися в минулому році. Цього року в рамках "Hot line" представлено результати наступних досліджень.

CURRENT-OASIS 7: збільшення дози клопідогрелю у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, що готувались до ангіопластики (600 мг початкова доза, 150 мг – 7 днів, 75 мг – підтримуюча), привело до зниження первинної кінцевої точки на 42 % (ІМ, інсульт, смерть від серцево-судинних захворювань). У той час як збільшення дози аспірину (300-325 мг) не давало ніяких клінічних переваг, проте супроводжувалось збільшенням ризику кровотеч.

Таблиця 1. Шкала HEART-score у хворих із болями у грудній клітці

Анамнез	Важко обтяжений	2	
	Помірно обтяжений	1	
	Легко обтяжений	0	
ЕКГ	Значна ST-девіація	2	
	Неспецифічні зміни	1	
	Норма	0	
Вік	>65 років	2	
	45-65 років	1	
	<45 років	0	
Фактори ризику	> 3 ФР	2	
	1-2 ФР	1	
	0 ФР	0	
Тропонін	> 3 від норми	2	
	1-3 від норми	1	
	норма	0	
		Загальна к-сть	

PLATO – додавання тигарелора (оберненого антагоніста P2Y12 рецепторів) до схеми лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом, що готувались до ангіопластики, приводило до зниження первинної кінцевої точки на 16 % (ІМ, інсульт, смерть від серцево-судинних захворювань) без збільшення ризику кровотечі.

Додатковий аналіз дослідження BEAUTIFUL, у якому ефективність застосування івабрадину проаналізовано в підгрупі пацієнтів із стенокардією з больовим синдромом, івабрадин не впливав на смертність і госпіталізацію з приводу серцевої недостатності, але суттєво зменшив частоту госпіталізації з приводу ІМ і частоту коронарних реваскуляризацій. Причому це зниження у пацієнтів із ЧСС більше 70 ударів за хвилину було більш виражене, ніж у всій популяції дослідження BEAUTIFUL.

KYOTO HEART Study: додавання валсартану до стандартної терапії пацієнтів з АГ привело до зниження первинної кінцевої точки фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень на 45 % порівняно з плацебо.

RE-LY: вивчалась ефективність і переносимість інгібітора тромбіну – дабігатрану порівняно з варфарином у хворих із фібриляцією передсердь і високим ризиком інсульту, показано, що прийом високих доз дабігатрану приводить до достовірного зниження первинної кінцевої (мозковий інсульту і системної емболії) порівняно з варфарином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні / В.М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 8. – С. 5-10.

2. Backus B.E., Six A.J., Kelder J.C. et al. The HEART score for chest pain patients at the emergency room / B.E. Backus, A.J. Six, J.C. Kelder [et al.] // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30 (Abstract Supplement). – P. 312.

3. Beygui F. CHADS2 score accurately predicts early and late mortality in patients presenting for STEMI / F. Beygui, O. Barthelemy, A. Bellemain-Appaix [et al.] // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30 (Abstract Supplement). – P. 1911.

4. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative

cardiac management in non-cardiac surgery // European Heart Journal. – 2009. – doi:10.1093/eurheartj/eh. – P. 337.

5. Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // European Heart Journal. – 2009. – doi:10.1093/eurheartj/eh. – P. 297.

6. Montalescot G. In-hospital management and outcome of Acute Coronary Syndromes in developing countries: results of the ACCESS registry / G. Montalescot, M. Sobhy, S. Alam // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30 (Abstract Supplement). – P. 334.

УДК 616.36-004

**Самогальська О.Є., Лазарчук Т.Б., Олійник Н.М.
КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ
МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ – Стаття присвячена вивченню впливу метаболічного синдрому на прогресування хронічної патології печінки. Показано, що при наявності метаболічного синдрому у хворих з хронічною печінковою патологією посилюються процеси перекисного окислення ліпідів і поглиблюється ендотоксикоз. Таким чином, можна припустити патогенетичну роль метаболічного синдрому у прогресуванні хронічної патології печінки із погіршенням прогнозу.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА – Статья посвящена изучению влияния метаболического синдрома на прогрессирование хронической патологии печени. Продемонстрировано усиление процессов перекисного окисления липидов и усугубление эндогенной интоксикации в ситуациях хронического воспаления печени на фоне метаболического синдрома. Таким образом, можно предположить патогенетическую роль метаболического синдрома в прогрессировании хронического воспаления печени с ухудшением прогноза.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARTICULARITIES OF COURSE OF CHRONIC DISEASES OF LIVER AGAINST A BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME – This article is dedicated to the study of influence of metabolic syndrome on the progressing of chronic pathology of liver. It is shown that the processes of lipid peroxidation progress and endotoxycosis increases in the presence of metabolic syndrome in patients with chronic pathology of liver. Though, we can suppose that the pathogenic role of metabolic syndrome in the progressing of chronic pathology of liver declines the prognosis.

Ключові слова: метаболічний синдром, хронічні захворювання печінки, окисно-відновна система, ендогенна інтоксикація.

Ключевые слова: метаболический синдром, хронические заболевания печени, окислительно-восстановительная система, эндогенная интоксикация.

Key words: metabolic syndrome, chronic pathology of liver, oxidation-peroxidation system, endogenous intoxication.

ВСТУП Дослідженнями останніх років доведено, що печінка є органом-мішенню при метаболічному синдромі (МС) [4]. За даними В.С. Задюченко із співав., захворювання печінки і біліарного тракту виявляють в 64 % випадків у пацієнтів з МС. Тому МС може відігравати значну роль у прогресуванні хронічної печінкової патології, формуванні і прогресуванні хронічних захворювань печінки (ХЗП).

Сьогодні МС перебуває у центрі уваги сучасної медицини через значне поширення станів, які зумовлюють його. Згідно з даними ВООЗ (2003), майже 1,7 млрд. мешканців планети мають надмірну масу. Прогнози щодо ожиріння дуже невтішні: вважається, що до 2025 року від ожиріння потерпають майже 40 % чоловіків та 50 % жінок [2].

Тригерним фактором МС є переважене раціону простими вуглеводами та жирами. Печінка – перший орган на шляху переповненого глюкозою нутрієтивного потоку.

Вона депонує частину глюкози у вигляді глікогену, частину вивільнює в кров для підтримки необхідних її концентрацій. За надмірного надходження глюкози з їжею, коли кількість її перевищує глікогендепонувальну функцію печінки, частина глюкози в печінці перетворюється в жирні кислоти, тригліцериди (ТГ), загальний холестерин (ЗХ), що у складі холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) потрапляють у кров. Тривалий час печінка утримує на нормальному рівні вміст глюкози та ліпідів у крові, запобігаючи розвитку метаболічних порушень. Особливе значення у розвитку метаболічної декомпенсації печінки має зниження синтезу транспортних форм білків і зменшення вивільнення ліпідів із печінки [1, 3].

Значне поширення МС серед населення, висока частота стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту, темпи росту яких відповідають швидкості збільшення кількості хворих на ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемії, свідчать про актуальність і своєчасність питання впливу МС на перебіг печінкової патології, процеси фіброгенезу і прогресування цирозу.

Метою нашої роботи було вивчити клініко-біохімічні особливості перебігу ХЗП на фоні МС, стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і вираженість ендогенної інтоксикації (ЕІ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Згідно з критеріями 2005 року ХЗП діагностували у 36 досліджуваних із наявним МС, серед яких жінок було 45 %, а чоловіків – 29,5 %. Ці пацієнти склали основну групу (ОГ, n=36). До групи порівняння (ГП, n=65) включені хворі із ХЗП без ознак МС. Середній вік пацієнтів ОГ становив (58,8±1,3) років, а 2-ї – (48,8±4,7) років. На відміну від ГП, де переважали чоловіки (1,5/1), в ОГ співвідношення вирівнялось і становило 1/1. Таким чином, у жінок із МС ХЗП діагностуються у 1,5 раза частіше, ніж у чоловіків.

Вивчення біохімічних показників проводили за стандартними методиками, стан вільнорадикального окислення ліпідів проводили за рівнем малонового діальдегіду (МДА) (за методом L. Placer), стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази у сироватці крові (за методикою Е.Е. Дубиніної і співавторів (1983) та М.А. Королюк і співавторів). Показники ендогенної інтоксикації визначали за вмістом середніх молекул у сироватці крові за методом Н.І. Габрієляна і співавторів, еритроцитарний індекс ендогенної інтоксикації (ЕІЕІ) за методикою А.А. Тогайбаєва.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Етіологію ХЗП при наявності МС представлено в табл. 1.

Таблиця 1. Етіологія ХЗП у пацієнтів із МС

Етіологія	Абсолютна кількість хворих	Частка від всіх хворих з даною етіологією, %
Алкогольна	14	26,9
Вірусна	16	48,5
Неалкогольна жирова хвороба печінки	6	46,1

Серед хворих з МС частка ХЗП алкогольного походження виявилася найменшою не виключено через те, що в цій етіологічній групі переважають чоловіки, серед яких МС діагностується рідше.

У клінічному профілі хворих із ОГ превалювали астеновегетативний і диспепсичний синдроми (табл. 2). Виявлена вірогідна різниця вираженості астеновегетативного синдрому і печінкова енцефалопатія (ПЕ), які переважали у хворих з ОГ ($p < 0,05$).

У показниках гемограми спостерігалися однонаправлені зміни без вірогідної різниці в обох групах (табл. 3).

Аналіз рівня основних біохімічних показників у хворих із ХЗП ОГ і ГП виявив їх вірогідні відмінності від кон-

трольних з вірогідною міжгруповою різницею рівнів прямого білірубину, АЛТ і ЛФ, ($p < 0,05$) (табл. 4).

Отже, в ОГ спостерігали більшу вираженість цитолітичного і холестатичного синдромів.

Аналіз показників ліпідограми залежно від наявності МС наведено у таблиці 5.

Аналіз показників ліпідограми продемонстрував наявність вірогідних змін показників у хворих із ОГ і тільки тенденцію до зниження рівня ЛПВГ у хворих із ГП з наявністю вірогідних міжгрупових відмінностей рівня ТГ і ХС ЛПВГ ($p < 0,05$).

Таким чином, у нашому спостереженні МС виявлявся в 1,5 раза частіше серед жінок із ХЗП, ніж серед чоловіків.

Таблиця 2. Клінічна симптоматика у хворих із ОГ

Синдром	Вираження симптоматики, бали		
	Разом, n=101	ОГ, n=36	ГП, n=65
Астеновегетативний	2,92±0,02	3,00±0,00	2,86±0,02*
Диспепсичний	2,76±0,04	2,70±0,05	2,78±0,06
Абдомінально-больовий	1,48±0,04	1,51±0,06	1,46±0,05
Асцит	1,83±0,11	1,62±0,13	1,95±0,15
ПЕ	1,23±0,07	1,52±0,07	1,30±0,08*
Жовтяничний	0,69±0,08	0,66±0,10	0,72±0,09

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником групи М ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Основні показники гемограми у хворих із ХЗП

Група хворих	Показник				
	еритроцити, 10^{12} /л	гемоглобін, г/л	лейкоцити, 10^9 /л	паличко-ядерні лейкоцити, %	ШОЕ, мм/год
Контроль, n=20	3,58±0,07	136,52±7,59	6,22±0,94	3,85±0,49	5,18±0,07
ОГ, n=36	3,27±0,04*	104,80±1,84*	7,30±0,49	8,54±0,60*	23,43±2,24*
ГП, n=65	3,35±0,07*	102,90±2,51*	6,19±0,28	7,03±0,61*	18,60±1,42*
Разом, n =101	3,30±0,04*	103,60±1,50*	6,86±0,31	8,10±0,46*	21,66±1,43*

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Основні біохімічні показники у хворих із ХЗП

Група хворих	Показник				
	білірубін, ммоль/л	прямий білірубін, ммоль/л	АЛТ, мкмоль/л	АСТ, мкмоль/л	лужна фосфатаза, нмоль/л
Контроль, n=20	16,10±1,21	4,12±0,02	0,52±0,02	0,41±0,02	1170,12±102,01
ОГ, n=36	58,26±7,67*	37,62±3,36*	0,89±0,05*	0,74±0,07*	2870,10±195,44*
ГП, n=65	54,23±5,29*	28,17±2,48**/**	0,72±0,05**/**	0,78±0,05*	2319,59±201,45**/**
ЦП, n =101	55,72±5,57*	31,45±2,04*	0,81±0,05*	0,76±0,04*	2641,59±201,92*

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у ОГ ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Показники ліпідограми у хворих на ХЗП

Група хворих	Показник			
	загальний холестерин, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПНГ, ммоль/л	ХС ЛПВГ, ммоль/л
Контроль, n=20	4,45±0,11	1,35±0,15	2,22±0,15	1,32±0,12
ОГ, n=36	4,81±0,29	1,49±0,08*	2,85±0,18*	1,02±0,06*
ГП, n=65	4,11±0,24	1,22±0,09**	2,44±0,20	1,21±0,10**
Разом, n =101	4,22±0,34	1,26±0,13	2,65±0,72*	1,16±0,29*

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у ОГ ($p < 0,05$).

Клінічний профіль цієї категорії хворих характеризується більшою частотою і виразністю астеновегетативного синдрому, ПЕ, а також цитолітичного і холестатичного біохімічних синдромів.

Показники окисно-відновної системи у хворих з обох груп мали однонаправлені зміни і вірогідно відрізнялися від контрольних (табл. 6).

Проте в ОГ реєстрували вірогідно вищий рівень МДА

на фоні суттєвої депресії СОД ($p < 0,05$). Між рівнями каталази і ЦеП вірогідних міжгрупових відмінностей не було.

Співвідношення МДА до СОД складало в ОГ 0,19, а у ГП – 0,17, що підтверджувало більш виражений дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ при наявності МС.

Для з'ясування взаємозв'язків показників ліпідограми і окисно-відновної системи при МС проведено кореляційний аналіз (табл. 7).

Таблиця 6. Показники окисно-відновної системи у хворих із ХЗП

Показник	Контроль, n=20	Разом, n=101	ОГ, n=36	ГП, n=65
МДА, мкмоль/л	2,81±0,10	6,47±0,16*	6,92±0,11*	6,19±0,12*/**
СОД, ум.од.	60,44±3,43	38,14±1,30*	35,86±1,05*	39,59±1,31*/**
Каталаза, %	17,48±0,87	44,65±1,50*	46,73±1,61*	43,38±2,09*
ЦеП, г/л	645,60±2,60	436,50±11,25*	451,63±10,95*	426,71±11,18*

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у ОГ ($p < 0,05$).

Таблиця 7. Кореляційний зв'язок між параметрами ліпідограми і рівнями показників окисно-відновної системи залежно від наявності МС

Показник	Тригліцериди		ХС ЛПВГ	
	ОГ, n=36	ГП, n=65	ОГ, n=36	ГП, n=65
МДА	0,301	0,002*	-0,467	-0,007*
СОД	0,116*	0,054*	0,476	0,063*

Примітка. * – значення $r < 0,22$ не вірогідні.

При наявності МС спостерігається прямий лінійний зв'язок між рівнями ТГ і МДА, між рівнем ХС ЛПВГ і СОД, зворотний – між ХС ЛПВГ і МДА. У хворих із ГП кореляційний зв'язок ліпідів і показників ПОЛ-АОЗ відсутній. Отже, МС посилює процеси ліпопероксидації при ХЗП, тим самим поглиблюючи патологічні зміни в печінковій тканині.

Аналіз маркерів ендотоксикозу хворих із ХЗП виявив вірогідне підвищення всіх показників як в ОГ, так і в ГП ($p < 0,05$) (табл. 8). Проте, в ОГ всі маркери ЕІ були вірогідно вищими ($p < 0,05$), що свідчить про поглиблення ендотоксикозу при наявності МС.

Проведений кореляційний аналіз між показниками ліпідного обміну і ендотоксикозу наведено у таблиці 9.

Таблиця 8. Показники ендогенної інтоксикації у хворих із ХЗП залежно від наявності МС

Показник	Контроль, n=20	Разом, n=101	ОГ, n=36	ГП, n=65
ІЕІЕ, %	27,25±1,22	62,90±1,16*	66,55±1,09*	60,58±1,29*/**
СМП ₁ , ум. од.	334,12±2,46	578,67±14,68*	599,14±11,12*	564,63±13,04*/**
СМП ₂ , ум. од.	147,50±1,23	302,13±6,73*	313,57±5,98*	295,02±7,08*/**

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у групі М ($p < 0,05$).

Таблиця 9. Кореляційний зв'язок між параметрами ліпідограми і показниками ендотоксикозу у хворих із ОГ

Показник	Тригліцериди		ХС ЛПВГ	
	ОГ, n=36	ГП, n=65	ОГ, n=36	ГП, n=65
ІЕІЕ	0,228	0,027*	-0,227	-0,057*
СМП ₁	0,157*	0,004*	-0,433	0,008*
СМП ₂	0,207*	0,108*	-0,306	-0,120*

Примітка. * – значення $r < 0,22$ не вірогідні.

У хворих із ОГ зафіксовано прямий зв'язок між рівнями тригліцеридів та ІЕІЕ, зворотний – між ХС ЛПВГ і всіма маркерами ендотоксикозу, що вивчалися. У хворих із ГП кореляційний зв'язок між аналогічними показниками був відсутній.

ВИСНОВОК Наявність МС спричиняє посилення процесів ПОЛ, поглиблення ендотоксикозу при ХЗП, що призводить до поглиблення патологічних змін в паренхімі печінки. У хворих із ОГ спостерігається більша виразність патологічних змін в окисно-відновних процесах із форму-

ванням синдрому ендогенного токсикозу. Враховуючи повідомлення про роль ПОЛ і ендотоксикозу в посиленні фібротичних процесів у печінці та активації фіброгенезу, можна припустити патогенетичну роль МС у прогресуванні ХЗП із погіршенням прогнозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Звенигородская Л.А. Поражение печени при инсулинорезистентности / Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 1. – С. 14-19.

2. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.

3. Петрова Н.В. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома / Н.В. Петрова, В.А. Метельская // Гепатология. – 2003. – № 6. – С. 26-32.

4. Фадеенко Г.Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной болезни печени / Г.Д. Фадеенко, К.А. Просолонко, Е.В. Колесникова // Современная гастроэнтерология. – 2008. – № 2 (40). – С. 4-10.

УДК 616.12-004.6-08.847.8] – 036.8

Мисула І.Р., Левицька Л.В., Левицький І.Б., Коваль В.Б., Брикса Н.Я., Гнатко М.В., Калайджан-Савчук С.С., Гах Т.Т., Жеворонко Н.Б., Кучеренко В.М.

КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ МАГНІТОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПІСЛЯІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЕФЕКТИ МАГНІТОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПІСЛЯІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ – Вивчався вплив лікування з включенням низькочастотної магнітотерапії на клінічні прояви захворювання та ліпідний спектр крові 45 хворих із хронічними формами ІХС (ішемічної хвороби серця).

ЭФФЕКТЫ МАГНИТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ – Изучалось влияние лечения с включением низкочастотной магнитотерапии на клинические проявления заболевания и липидный спектр крови 45 больных хроническими формами ИБС (ишемической болезни сердца).

CLINICAL EFFECTS OF MAGNETOTHERAPY IN PATIENTS WITH POST-INFARCTION CARDIOSCLEROSIS – Influence of treatment with including magnetotherapy was studied on the clinical displays of disease and lipid spectrum of blood of 45 patients with chronic forms of ischemic heart disease.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, магнітотерапія, гіперліпідемія, статини.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, магнитотерапия, гиперлипидемия, статины.

Key words: ischemic heart disease, magnetotherapy, hyperlipidemia, statins.

ВСТУП Гострі порушення коронарного кровообігу є серйозною проблемою у світі, оскільки складають одну з найважливіших причин смертності та інвалідизації. Протягом року після перенесеного інфаркту міокарда в Україні помирає кожний п'ятий хворий, а серед працездатного населення – кожен четвертий [4]. Тому важливим на сьогодні є, поряд із широким впровадженням сучасних стандартів лікування, пошук шляхів підвищення ефективності реабілітаційних заходів та вторинної профілактики у хворих, які перенесли інфаркт міокарда.

Зрозуміло, що максимально дієвими в попередженні коронарних подій будуть методики, які впливають на прогресування атеросклеротичного процесу. В першу чергу це є модифікація стилю життя та статинотерапія. Серед немедикаментозних методів лікування достовірну гіполіпідемічну дію мають гідрогальванічні ванни з нікотиною кислотою, електросонотерапія, електричне поле УВЧ при бітемпоральному впливі [6, 7, 9, 10]. Зустрічаються дані про вплив на ліпідний спектр крові синглетного кисню та озонотерапії у хворих на ІХС, бронхо-легеневу та ендокринну патологію [1, 2, 9]. Однак вони є досить суперечливими, – вказується як на зниження ХС та ХС ЛПНЩ під впливом курсу лікування, так і деяке підвищення їх показників. Разом з тим, однозначно позитивно трактується дія змінного магнітного поля на процеси атеросклерозу, причому цей фізичний фактор потенціює дію інших (озону, електросонотерапії), коригуючи ендотеліальну дисфункцію, впливаючи на процеси патологічного ремоделювання серця, а також виражений гіпотензивний та нормокоагулюючий ефект [1, 2, 3]. Проте в доступній літературі ми не знайшли даних про дію змінно-

го магнітного поля на ліпідний спектр крові. Мало вивченими є і порівняльні ліпідознижувальні ефекти статинів, дієтотерапії та немедикаментозного лікування [11].

Тому, метою даного дослідження було вивчення впливу магнітотерапії на клінічні показники та ліпідний спектр крові хворих на післяінфарктний кардіосклероз, а також порівняльні ліпідознижувальні ефекти статинів, дієтотерапії та магнітотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 45 хворих на післяінфарктний кардіосклероз віком від 35 до 74 років, у тому числі 21 жінка та 24 чоловіки, які отримували стандартне лікування (режим, дієтотерапія, ЛФК, статини – аторвастатин в добовій дозі 10-20 мг, бета-адреноблокатори, аспірин, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, нітрати, діуретики) і були репрезентативними за віком, статтю, клінічними і електрокардіографічними проявами патологічного процесу. Пацієнти дослідної групи (25 чол.) додатково до основної медикаментозної терапії протягом 10 днів отримували магнітотерапію: змінне магнітне поле частотою 50 Гц, інтенсивністю 15 мТл протягом 10 хвилин 1 раз на добу, по чергово, через день на ділянку гомілок.

На початку лікування, поряд із загальноклінічним обстеженням, в т.ч. визначенням клінічних гемодинамічних показників, ліпідного спектра крові, параметрів гемокоагуляції, ЕКГ-, ЕхоКС-, навантажувальних тестів, проводилась загальна оцінка функціонального стану пацієнта і віднесення його до одного із чотирьох функціональних класів [6]. Оцінка відновного процесу проводилась за тими ж клінічними, біохімічними та ЕКГ-, ЕхоКС-критеріями.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз проведеного дослідження встановив, що після закінчення курсу лікування у хворих усіх груп зменшилась частота клінічних проявів стенокардії, покращились показники гемодинаміки, підвищилась скоротлива здатність міокарда та толерантність до фізичного навантаження. Однак, за результатами оцінки лабораторно-інструментальних показників було встановлено, що під впливом комплексу з магнітотерапією спостерігалось достовірне підвищення толерантності до фізичного навантаження (у 7 пацієнтів спостерігалось зниження функціонального класу), збільшення фракції викиду лівого шлуночка. Відмічено також більш швидку тенденцію до нормалізації рівнів артеріального тиску у хворих, які отримували магнітотерапію.

Особливо цікавила нас реакція на лікувальні комплекси показників ліпідограми, оскільки інші патогенетичні впливи магнітного поля при атеросклерозі вже достатньо вивчені. Результати дослідження підтвердили, що аторвастатин має виражену ліпідознижувальну дію. Він сприяв

достовірному зниженню вмісту загального холестерину (ХС) у сироватці крові при менш значному впливі на підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) крові та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (див. табл. 1). Антиатерогенний ефект препарату, вірогідно, був пов'язаний, перш за все, зі значним зниженням підвищеного вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – після лікування статинами у хворих зберігалася лише слабка тенденція до їх підвищення. В результаті лікування суттєво знижувався коефіцієнт атерогенності сироватки крові. Значно підвищений у вихідному стані, цей показник під впливом аторвастатину достовірно знижувався,

однак, не досягаючи при цьому нормальних величин. Вірогідно, недостатній ліпідознижувальний вплив статинів пояснювався короткотривалим періодом спостереження за пацієнтами.

Комбінація ліпідознижувальної терапії статинами та магнітотерапії не дозволила за короткий термін досягнути цільових значень показників як загального ХС, так і його атерогенних фракцій, хоча і не виявилася гіршою за моно-статинотерапію. Індекс атерогенності також не досягав цільових рівнів. Однак тенденція до нормалізації усіх показників ліпідограми була дещо вищою, ніж при монотерапії статинами.

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників у хворих на ІХС під впливом лікування

Показник	Час вимірювання	Контроль (n = 20)	Хворі, які отримували:	
			I комплекс+ статини (n = 20)	II комплекс + статини + магнітотерапія (n = 25)
Загальний холестерин, ммоль/л	1	4,7±0,7	6,9±1,1*	6,7±0,9*
	2		5,2±0,9°	5,0±0,8°
Тригліцериди, ммоль/л	1	1,2±0,3	2,2±0,3*	2,3±0,4*
	2		1,9±0,1*	1,7±0,1°
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	1	1,53±0,42	0,93±0,07*	0,91±0,07*
	2		1,14±0,08*	1,22±0,08
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	1	2,3±0,2	4,8±0,6*	4,7±0,5*
	2		2,9±0,4°	2,7±0,4°
Індекс атерогенності, ум.од.	1	2,3±0,2	4,3±0,5*	4,1±0,4*
	2		3,7±0,3*	3,6±0,4°

Примітка. 1,2 – показники до та після лікування відповідно. Різниця показників достовірна (P<0,05) порівняно з такими: * – у здорових осіб; ° – після лікування.

ВИСНОВКИ Таким чином, включення магнітотерапії до лікувальних комплексів у хворих на післяінфарктний кардіосклероз зменшує клінічні прояви захворювання, підвищує толерантність до фізичного навантаження та не погіршує ліпідознижувальних ефектів статинів при короткотривалому спостереженні.

Перспективним є продовження спостереження за пацієнтами на амбулаторному етапі з метою відслідковування ефектів після дії магнітного поля в поєднанні із постійною статинотерапією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артьоменко О.В. Застосування озонотерапії у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.33 / Український НДІ медичної реабілітації та курортології. – О., 2004.
 2. Артеменко А.В. Сравнительная эффективность озонотерапии и низкочастотной магнитотерапии в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2004. – № 2. – С. 8-11.
 3. Бондар В.М. Застосування низькочастотної магніто- та електросон-

терапії для коригування процесів кардіоремоделювання у відновлювальному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивним серцем: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.33 – 2002.

4. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – Київ, 2009. – 146 с.
 5. Михно Л.Ю. Відновлюване лікування хворих на інфаркт міокарда фізичними чинниками: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Одеса, 1996. – 45 с.
 6. Михно Л.Е., Бабов К.Д., Колесник Е.А., Фисенко Л.И. // Санаторный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца / Под ред. В.А. Боброва и И.К. Следзевской. – К.: Здоров'я, 1995. – С. 90-101.
 7. Новиков С.А. Дифференцированное применение электросна на санаторном этапе реабилитации больных инфарктом миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Одесса, 1986. – 24 с.
 8. Молчко О.Ю. Ефективність гіпо-гіпермагнітного поля в комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з гіперкоагуляційним синдромом: Дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. – К., 2005.
 9. Самосюк И.З., Чухраев Н.В., Писанко О.И. Синглетно-кислородная терапия: Научнометодическое пособие. – Киев – Москва, 2004. – 85 с.
 10. Сорокина Е.И. Физические методы лечения в кардиологии. — М., 1989.
 11. Shuster H. // Cardiovascular Rev. Rep. – 2000. – Vol. 21. – P. 381-384.

Денефіль О.В.

ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ТЕСТІВ У СТУДЕНТІВ З АВТОНОМНИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ ПРИ ЗМІНАХ МЕДИКО-МЕТЕОРОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ТЕСТІВ У СТУДЕНТІВ З АВТОНОМНИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ ПРИ ЗМІНАХ МЕДИКО-МЕТЕОРОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ – При проведенні обстеження студентів 17-21 року виявлено, що ні в юнаків, ні в дівчат (як відносно здорових, так і з автономними дисфункціями) показники електрокардіографії та кардіоваскулярних тестів значно не залежать від типу медико-метеорологічної ситуації (ММС). Дані обстежень вказують на статеві відмінності в розвитку біоелектричних явищ при різних типах ММС у двох групах студентів; більше виділення катехоламінів у студенток з автономними дисфункціями порівняно зі здоровими у спокої та залучення симпатичного відділу автономної нервової системи у механізми регуляції діяльності серця в дівчат, ніж хлопців.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ТЕСТОВ У СТУДЕНТОВ С АВТОНОМНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ ПРИ ИЗМЕНЕНИЯХ МЕДИКО-МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ – При проведении обследования студентов 17-21 лет выявлено, что ни у юношей, ни у девушек (как относительно здоровых, так и с автономными дисфункциями) показатели электрокардиографии и кардиоваскулярных тестов значительно не зависят от типа медико-метеорологической ситуации (ММС). Данные обследований указывают на половые различия в биоэлектрических явлениях при разных типах ММС в двух группах студентов; большее выделение катехоламинов у студенток с автономными дисфункциями по сравнению со здоровыми в покое и большее вовлечение симпатического отдела автономной нервной системы в механизмы регуляции деятельности сердца у девушек, чем юношей.

DATAS OF ELECTROCARDIOGRAMS AND CARDIOVASCULAR TESTS OF STUDENTS WITH AUTONOMIC DYSFUNCTIONS AT DIFFERENT WEATHER TYPES – It has been discovered during the examination 17-21-year old students, that neither for boys nor for girls (both healthy and with autonomic dysfunctions) the indexes of electrocardiography and cardiovascular tests do not depend considerably on the weather. The data of examination specify on sexual differences at development of the bioelectric phenomena at the different types of weather in both groups of students; greater ejection of catecholamins for students-females with autonomic dysfunctions as compared to healthy ones at rest and including of autonomic nervous system into the mechanisms of regulation of cardiovascular system in girls than in boys.

Ключові слова: ЕКГ, кардіоваскулярні тести, автономні дисфункції, медико-метеорологічна ситуація.

Ключевые слова: ЭКГ, кардиоваскулярные тесты, автономные дисфункции, медико-метеорологическая ситуация.

Key words: ECG, cardiovascular tests, autonomic dysfunction, weather type.

ВСТУП Порушення функціонування автономної нервової системи (АНС) є соціально-економічною проблемою, що знижує якість життя, стає частою причиною непрацездатності [1]. Серед молодих людей переважають генералізовані форми роз-

ладів АНС центральної природи. Студенти працюють у стресових умовах, що призводить до нестабільної адаптації на навчальне навантаження, особливо серед студентів 2 курсу [2, 3]; молодь стає вразлива до змін навколишнього середовища, зокрема медико-метеорологічної ситуації (ММС). У доступній літературі не знайдено аналізу показників електрокардіограм (ЕКГ) та кардіоваскулярних тестів у відносно здорових студентів і осіб з високою активністю надсегментарного рівня регуляції АНС при дії атмосферних впливів.

Мета дослідження – вивчити зміни ЕКГ та кардіоваскулярних тестів у відносно здорових і з автономними дисфункціями студентів 17-21 року при різних типах ММС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 85 юнаків за I типом ММС, 82 – за II, 48 – за III і 92 дівчини за I типом ММС, 93 – за II, 48 – за III. Студентів розділено на дві групи (за показником % VLF спектрального аналізу серцевого ритму): відносно здорових (без психоемоційного напруження, % VLF не перевищував 35 %) та з автономними дисфункціями (з високою активністю надсегментарного рівня регуляції, % VLF більший 35 %) [4, 5]. Вивчали показники ЕКГ (II стандартне відведення) та кардіоваскулярних тестів [6] за допомогою комп'ютерного аналізу серцевого ритму приладом для оцінювання АНС "ВНС-Микро" (компанія ООО "Нейрософт", 1996-2008, Іваново, Росія). З автономних тестів використовували наступні [7, 8] проби: з глибоким диханням (К дих.), 30/15 (К 30/15), Вальсальви (К Вальсальви), ортостатичну (орто), з ізометричним навантаженням (ізо).

Усі результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу [9]. Обрахунки проводили на персональному комп'ютері.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати аналізу ЕКГ при I, II і III типах погоди для хлопців і дівчат подано в таблицях 1-4.

Виявлено, що в студентів не має значної різниці між досліджуваними показниками при зміні типу ММС. У групі хлопців з автономними дисфункціями за III типом ММС порівняно з II на 18,90 % ($p < 0,05$) менша амплітуда зубця Р, що може свідчити про менше охоплення збудженням передсердь та порівняно з I типом на 15,79 % ($p < 0,05$) більша амплітуда зубця R, що може вказувати на більше охоплення збудженням шлуночків; серед здорових дівчат

Таблиця 1. Показники ЕКГ у відносно здорових юнаків при різних типах ММС

Показник	Тип медико-метеорологічної ситуації		
	I (n=48)	II (n=50)	III (n=26)
ЧСС, уд./хв	70,08±1,50	69,84±1,64	71,23±1,67
Тривалість R-R, мс	871,65±18,49	882,02±19,85	854,54±19,60
Тривалість зубця Р, мс	106,87±2,11	108,96±2,02	104,38±2,15
Амплітуда зубця Р, мВ	0,110±0,006	0,098±0,006	0,106±0,008
Тривалість зубця Q, мс	13,92±1,55	12,46±1,61	14,23±1,97
Амплітуда зубця Q, мВ	0,047±0,007	0,047±0,008	0,046±0,008
Тривалість зубця R, мс	50,75±1,52	50,96±1,59	51,85±2,31
Амплітуда зубця R, мВ	1,12±0,05	1,18±0,06	1,14±0,08
Амплітуда зубця S, мВ	0,18±0,02	0,19±0,02	0,14±0,03
Амплітуда зубця T, мВ	0,37±0,02	0,36±0,02	0,38±0,02
Тривалість P-R(P-Q), мс	147,71±3,09	142,84±2,57	146,77±3,82
Тривалість QRS, мс	94,79±1,48	94,90±1,61	94,27±2,12
Тривалість Q-T, мс	378,90±3,75	376,92±3,26	377,31±3,34
Тривалість Q-Tс, мс	407,42±3,98	403,88±3,37	409,65±4,56
Положення сегменту S-T, мВ	0,080±0,007	0,076±0,005	0,086±0,008
Систолічний показник, %	44,16±0,78	43,55±0,80	44,64±0,92

Таблиця 2. Показники ЕКГ у хлопців з автономними дисфункціями при різних типах ММС

Показник	Тип медико-метеорологічної ситуації		
	I (n=37)	II (n=32)	III (n=22)
ЧСС, уд./хв	70,16±2,02	73,19±1,77	71,95±2,40
Тривалість R-R, мс	880,81±26,07	840,78±21,31	852,91±26,93
Тривалість зубця Р, мс	106,86±1,49	105,19±1,51	114,77±5,85
Амплітуда зубця Р, мВ	0,107±0,007	0,127±0,008	0,103±0,008
		$p_{з-хв} < 0,01$	$p_{II-III} < 0,05$
Тривалість зубця Q, мс	12,78±1,79	12,72±1,98	13,09±2,50
Амплітуда зубця Q, мВ	0,047±0,009	0,045±0,008	0,050±0,012
Тривалість зубця R, мс	53,40±2,35	53,84±2,29	55,59±2,42
Амплітуда зубця R, мВ	1,09±0,07	1,14±0,06	1,32±0,09
			$p_{I-III} < 0,05$
Амплітуда зубця S, мВ	0,18±0,03	0,17±0,02	0,14±0,03
Амплітуда зубця Т, мВ	0,38±0,02	0,39±0,01	0,35±0,01
Тривалість P-R(P-Q), мс	148,43±2,60	145,03±2,83	151,68±6,67
Тривалість QRS, мс	98,05±2,38	93,56±2,27	95,45±3,21
Тривалість Q-T, мс	384,95±6,38	371,62±3,66	378,36±5,20
Тривалість Q-Tс, мс	412,97±5,96	410,78±4,25	411,45±4,24
Положення сегменту S-T, мВ	0,095±0,007	0,092±0,007	0,085±0,008
Систолічний показник, %	44,64±1,05	44,95±1,04	45,01±1,06

Примітки: тут і в наступних таблицях 1. З-хв – достовірно значимі результати між групою студентів відносно здорових і з автономними дисфункціями; 2. I-III – достовірно значимі результати за I і III типів ММС; 3. II-III – достовірно значимі результати за II і III типів ММС.

Таблиця 3. Показники ЕКГ у відносно здорових дівчат при різних типах ММС

Показник	Тип медико-метеорологічної ситуації		
	I (n=50)	II (n=57)	III (n=34)
ЧСС, уд./хв	72,00±1,25	73,81±1,46	73,23±1,53
Тривалість R-R, мс	844,40±14,70	831,25±16,33	831,15±18,15
		$p_{х-д} < 0,05$	
Тривалість зубця Р, мс	104,56±1,08	105,95±1,77	103,97±1,37
Амплітуда зубця Р, мВ	0,104±0,005	0,096±0,005	0,111±0,005
Тривалість зубця Q, мс	10,38±1,44	10,02±1,36	10,44±1,70
Амплітуда зубця Q, мВ	0,031±0,005	0,032±0,005	0,031±0,007
Тривалість зубця R, мс	58,46±1,80	57,16±1,92	57,62±2,39
	$p_{х-д} < 0,002$	$p_{х-д} < 0,02$	
Амплітуда зубця R, мВ	1,03±0,03	1,02±0,03	0,98±0,04
		$p_{х-д} < 0,05$	
Амплітуда зубця S, мВ	0,07±0,01	0,08±0,01	0,06±0,01
	$p_{х-д} < 0,001$	$p_{х-д} < 0,001$	$p_{х-д} < 0,01$
Амплітуда зубця Т, мВ	0,29±0,02	0,29±0,01	0,28±0,02
	$p_{х-д} < 0,001$	$p_{х-д} < 0,002$	$p_{х-д} < 0,001$
Тривалість P-R(P-Q), мс	145,40±3,05	143,63±2,66	144,50±3,08
Тривалість QRS, мс	84,98±1,37	85,53±1,19	82,68±1,45
	$p_{х-д} < 0,001$	$p_{х-д} < 0,001$	$p_{х-д} < 0,001$
Тривалість Q-T, мс	384,76±3,09	384,19±4,15	392,73±5,33
			$p_{х-д} < 0,02$
Тривалість Q-Tс, мс	419,78±2,87	423,68±4,62	432,15±5,32
	$p_{х-д} < 0,02$	$p_{х-д} < 0,002$	$p_{I-III} < 0,05, p_{х-д} < 0,002$
Положення сегменту S-T, мВ	0,041±0,004	0,043±0,004	0,032±0,004
	$p_{х-д} < 0,001$	$p_{х-д} < 0,001$	$p_{х-д} < 0,001$
Систолічний показник, %	46,05±0,64	46,97±0,83	47,74±0,89
		$p_{х-д} < 0,01$	$p_{х-д} < 0,02$

Примітка. Тут і в наступних таблицях х-д – достовірно значимі результати між хлопцями та дівчатами.

за III типом ММС порівняно з I на 2,95 % ($p < 0,05$) більша тривалість Q-Tс, серед дівчат з автономними дисфункціями за III типом порівняно з II спостерігається на 17,86 % ($p < 0,05$) менша амплітуда зубця R та на 5,67 % ($p < 0,05$) більша тривалість комплексу QRS.

Серед хлопців з автономними дисфункціями порівняно із здоровими за II типом ММС відмічено на 29,59 % ($p < 0,01$) більшу амплітуду зубця Р, що може свідчити про більше охоплення збудженням передсердь.

За I типом ММС у групі дівчат з автономними дисфункціями порівняно із здоровими спостерігаються вищі частота серцевих скорочень (ЧСС) (на 11,61 %, $p < 0,001$), QRS (на 4,20

%, $p < 0,05$), Q-Tс (на 3,26 %, $p < 0,002$), менші тривалості інтервалу R-R (на 8,59 %, $p < 0,002$) і Q-T (на 2,31 %, $p < 0,05$), що може свідчити про зростання симпатичних впливів, важкість проходження імпульсів шлуночками, зменшення скоротливості міокарда; за II типом – вища ЧСС (на 6,92 %, $p < 0,05$), менша тривалість інтервалу R-R (на 6,50 %, $p < 0,05$); за III типом – більша тривалість комплексу QRS (на 11,19 %, $p < 0,001$), що вказує на порушення процесів деполяризації шлуночків.

При порівнянні результатів у статевому аспекті виявлено, що в усіх хлопців не залежно від ММС більші амплітуди зубців Т, відхилення сегменту S-T відносно ізолінії, менша тривалість Q-Tс.

Таблиця 4. Показники ЕКГ у студентів жіночої статі з автономними дисфункціями при різних типах ММС

Показник	Тип медико-метеорологічної ситуації		
	I (n=42)	II (n=36)	III (n=14)
ЧСС, уд./хв	80,36±1,91 $p_{з-хв}<0,001, p_{х-д}<0,001$	78,92±1,95 $p_{з-хв}<0,05, p_{х-д}<0,05$	77,07±3,78
Тривалість R-R, мс	771,83±18,31 $p_{з-хв}<0,002, p_{х-д}<0,001$	777,22±19,15 $p_{з-хв}<0,05, p_{х-д}<0,05$	799,50±37,72
Тривалість зубця Р, мс	103,67±1,23	103,14±1,92	112,29±7,09
Амплітуда зубця Р, мВ	0,107±0,006	0,101±0,007 $p_{х-д}<0,02$	0,108±0,008
Тривалість зубця Q, мс	13,40±1,59	12,19±1,77	14,43±3,04
Амплітуда зубця Q, мВ	0,046±0,007	0,045±0,008	0,045±0,011
Тривалість зубця R, мс	56,33±2,16	55,33±1,94	54,50±2,94
Амплітуда зубця R, мВ	1,07±0,04	1,12±0,05	0,92±0,08 $p_{II-III}<0,05, p_{х-д}<0,002$
Амплітуда зубця S, мВ	0,08±0,01 $p_{х-д}<0,001$	0,08±0,01 $p_{х-д}<0,01$	0,10±0,02
Амплітуда зубця Т, мВ	0,26±0,01 $p_{х-д}<0,001$	0,28±0,01 $p_{х-д}<0,001$	0,28±0,03 $p_{х-д}<0,05$
Тривалість P-R(P-Q), мс	146,79±3,03	146,28±3,32	156,93±7,27
Тривалість QRS, мс	88,55±1,07 $p_{з-хв}<0,05, p_{х-д}<0,001$	87,00±1,22 $p_{х-д}<0,02$	91,93±1,82 $p_{II-III}<0,05, p_{з-хв}<0,001$
Тривалість Q-T, мс	375,88±3,29 $p_{з-хв}<0,05$	376,08±3,48	380,29±7,39
Тривалість Q-Tс, мс	433,45±3,34 $p_{з-хв}<0,002, p_{х-д}<0,01$	428,50±2,94 $p_{х-д}<0,001$	428,07±6,56 $p_{х-д}<0,05$
Положення сегменту S-T, мВ	0,032±0,003 $p_{х-д}<0,001$	0,043±0,005 $p_{х-д}<0,001$	0,043±0,007 $p_{х-д}<0,001$
Систолічний показник, %	49,52±0,90 $p_{з-хв}<0,002, p_{х-д}<0,001$	49,09±0,86 $p_{х-д}<0,01$	48,54±1,74

У здорових юнаків порівняно із дівчатами більші амплітуда зубця S і тривалість комплексу QRS. Також серед здорових юнок порівняно з юнаками за I типом ММС більша тривалість зубця R; за II типом – більша тривалість зубця R, менші тривалість інтервалу R-R, амплітуда зубця R; за III типом – більша тривалість Q-T.

Серед дівчат з автономними дисфункціями при I типі ММС вища ЧСС, менші тривалість R-R, амплітуда зубця S, тривалість комплексу QRS; при II типі – вища ЧСС, менші тривалість R-R, амплітуда зубця P, тривалості зубця S і комплексу QRS; при III типі – менша амплітуда зубця R.

Отже, дані ЕКГ вказують на статеві відмінності при розвитку біоелектричних явищ при різних типах ММС у групі відносно здорових і студентів з автономними дисфункціями.

Усі середні показники проби К дих. мають межові значення; проби К 30/15, орто і ізо – відповідають нормі. Результати проби Вальсальви відповідають нормі у здорових юнаків за всіх типів ММС, студентів з автономними дисфункціями – за II і III типів, здорових юнок – I і III; у всіх решта – межові значення.

За результатами кардіоваскулярних тестів (табл. 5, 6) в юнаків не встановлено залежності показників від типу

Таблиця 5. Результати кардіоваскулярних тестів у відносно здорових студентів при різних типах ММС

Показник	Тип медико-метеорологічної ситуації					
	I		II		III	
	хлопці (n=48)	дівчата (n=50)	хлопці (n=50)	дівчата (n=57)	хлопці (n=26)	дівчата (n=34)
К дих.	1,33±0,02	1,35±0,02	1,37±0,02	1,36±0,02	1,35±0,03	1,39±0,03
К30/15	1,41±0,03	1,56±0,08	1,46±0,04	1,49±0,04	1,42±0,05	1,45±0,04
К Вальсальви	1,85±0,12	1,93±0,17	1,82±0,07	1,62±0,06 $p_{х-д}<0,05$	1,98±0,17	1,72±0,08
Зниження АТс (орто), мм рт. ст.	-1,92±1,04	0,50±1,30	-1,14±1,19	1,79±1,00	-0,38±1,80	0,00±1,49
Приріст АТд (ізо), мм рт. ст.	20,73±1,13	19,70±0,69	20,60±1,02	18,28±0,94	22,31±1,12	19,41±1,03

Таблиця 6. Результати кардіоваскулярних тестів у студентів із автономними дисфункціями при різних типах ММС

Показник	Тип медико-метеорологічної ситуації					
	I		II		III	
	хлопці (n=37)	дівчата (n=42)	хлопці (n=32)	дівчата (n=36)	хлопці (n=20)	дівчата (n=14)
К дих.	1,31±0,02	1,29±0,02	1,30±0,02 $p_{з-хв}<0,05$	1,31±0,02	1,32±0,03	1,30±0,03
К30/15	1,45±0,06	1,54±0,09	1,41±0,06	1,47±0,06	1,43±0,07	1,50±0,13
К Вальсальви	1,64±0,06	1,54±0,06 $p_{з-хв}<0,05$	1,86±0,14	1,62±0,07	2,20±0,31	1,57±0,07 $p_{х-д}<0,05$
Зниження АТс (орто), мм рт. ст.	-0,40±1,92	-0,71±1,26	-2,03±1,74	-0,14±1,39	-1,14±2,87	2,86±3,04
Приріст АТд (ізо), мм рт. ст.	20,68±1,26	17,12±0,96 $p_{з-хв}<0,05, p_{х-д}<0,05$	20,00±1,40	20,97±1,16 $p_{II-III}<0,02$	22,50±1,03	18,57±0,82 $p_{х-д}<0,01$

ММС. Серед юнок з автономними дисфункціями вищий приріст діастолічного артеріального тиску (АТд) за II типом ММС порівняно з I у пробі ізо (22,49 %, $p < 0,02$).

У юнаків з автономними дисфункціями порівняно із здоровими за II типом ММС менший К дих. (5,11 %, $p < 0,05$), у дівчат з автономними дисфункціями за I типом ММС – менший приріст АТд (13,10 %, $p < 0,05$) у тесті ізо та менші дані проби Вальсальви (20,21 %, $p < 0,05$).

У здорових студенток порівняно з юнаками за всіх типів ММС виявлено підвищення, а не зниження систолічного артеріального тиску (АТс) при пробі орто, що може вказувати на меншу реактивність симпатичного відділу АНС; за II типу ММС менші показники проби Вальсальви ($p < 0,05$).

В юнок із автономними дисфункціями порівняно з такою ж групою юнаків менші показники приросту АТд у тесті ізо за I ($p < 0,05$) і III ($p < 0,01$) типів ММС, що може свідчити про патологію з боку еферентної адренергічної ланки АНС; менші показники проби Вальсальви ($p < 0,05$) за III типом ММС. Також за III типом виявлено підвищення АТс при орто пробі. Таким чином, у дівчат відмічено більшу реактивність симпатичного відділу АНС у регуляції діяльності серцево-судинної системи при виконанні кардіоваскулярних тестів.

ВИСНОВКИ 1. За результатами аналізу виявлено, що ні в юнаків, ні в дівчат досліджувані показники значно не залежать від типу ММС.

2. Дані ЕКГ вказують на статеві відмінності при розвитку біоелектричних явищ при різних типах ММС у групі відносно здорових і студентів з автономними дисфункціями; більше виділення катехоламінів у студенток із автономними дисфункціями порівняно із здоровими.

3. За результатами кардіоваскулярних проб виявлено більше залучення симпатичного відділу АНС у механізми регуляції діяльності серцево-судинної системи у студенток.

У перспективі буде проведено аналіз кореляційних змін досліджуваних показників у студентів залежно від типу ММС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls – a double neuro-osseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: possible dependency on sympathetic nervous system and hormones with implications for medical therapy / R.G. Burwell, R.K. Aujla, M.P. Grevitt [et al.]. – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 24.
2. Будук-оол Л.К. Динамика процессов адаптации к обучению студентов, проживающих в дискомфортном климато-географическом регионе / Л.К. Будук-оол, Р.И. Айзман, В.А. Красильникова // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 4. – С. 103-109.
3. Кузнецова Л.М. Показатели психического здоровья современных старшеклассников и студентов вуза / Л.М. Кузнецова, В.Д. Кузнецов, К.Т. Тимошенко // Гигиена и санитария. – 2008. – № 3. – С. 59-63.
4. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.
5. Коркушко О.В. Значение анализа вариабельности ритма сердца в кардиологии / О.В. Коркушко, А.В. Писарчук, В.Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 1-2. – С. 127-139.
6. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Изд. второе, перераб. и доп.: Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.
7. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
8. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
9. Вороненко Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під заг. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: "Україмедкнига", 2000. – 677 с.

УДК 616.98–097:578.828.6 – 06:611–018.74

Меленко С.Р., Москалюк В.Д.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Буковинський державний медичний університет

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД – На підставі обстеження 127 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД встановлено, що при цій патології суттєво зростає концентрація тромбомодуліну, Е-селектину й фактора Виллебранда, що вказує на ВІЛ-індуковане ураження судинної стінки. У міру прогресування імунodefіциту концентрація усіх зазначених показників достовірно зростає.

3-місячна симптоматична терапія не впливає на стан ендотелію. Використання антиагреганту дипіридамола, а також 3-місячне антиретровірусне лікування першого ряду забезпечують лише часткове зниження рівнів тромбомодуліну, Е-селектину й фактора Виллебранда.

Однак включення до антиретровірусної терапії (АРТ) дипіридамола максимально оптимізує стан ендотелію: рівень тромбомодуліну і фактора Виллебранда при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції нормалізується, а при III-IV стадіях – достовірно знижується, хоча й не досягає значень здорових осіб. Така ж вагома різниця встановлена і стосовно вмісту Е-селектину.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У БОЛЬНИХ С ВИЧ-ІНФЕКЦІЄЮ/СПИДОМ – На основани обстеження 127 больниh с ВИЧ-інфекцією/СПИДОМ встановлено, що при цій патології суттєво зростає концентрація тромбомодуліну, Е-селектину й фактора Виллебранда, вказуючи на ВИЧ-індуковане поразення судинної стінки. По мере прогресування імунodefіциту концентрація всіх отмечених показателі достовірно зростає.

3-місячна симптоматическая терапия не влияет на состояние эндотелия. Использование антиагреганта дипиридамола, а также 3-месяч-

ное антиретровірусное лечение первого ряда обеспечивают лишь частичное снижение уровней тромбомодулина, Е-селектина и фактора Виллебранда.

Однако подключение к антиретровірусной терапии дипиридамола максимально оптимізує состояние эндотелия: уровень тромбомодулина и фактора Виллебранда при II клинической стадии ВИЧ-инфекции нормализуется, а при III-IV стадиях – достоверно снижается, хотя и не достигает значений здоровых лиц. Такая же весомая разница установлена и относительно содержания Е-селектина.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION/AIDS – On the basis of investigation of 127 patients with HIV-infection/AIDS it was set that at this pathology substantially grows concentration of thrombomodulin, E-selectin and von Willebrand factor, which specifies on HIV-induced defeat of vascular wall. With the progress of immunodeficit the concentration of all of the noted indexes grows for certain.

3-monthly symptomatic therapy does not influence on the state of endothelium. Use of dipiridamole, and also 3-monthly antiretroviral treatment of the first row provide only partial decline of thrombomodulin, E-selectin and von Willebrand factor levels.

However, including of dipiridamole to antiretroviral therapy maximally optimizes the endothelial state: the level of thrombomodulin and von Willebrand factor at the II clinical stage of HIV-infection is normalized and at III-IV stages – lowers reliably, though it does not achieve the values of healthy individuals. The same essential difference is set in relation to maintenance of E-selectin.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, ендотеліальна дисфункція, лікування.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция/СПИД, эндотелиальная дисфункция, лечение.

Key words: HIV-infection/AIDS, endothelial dysfunction, treatment.

ВСТУП Останнім часом особливу увагу науковців привертає роль ендотелію у патогенезі ВІЛ-інфекції. На місцевому рівні ендотелій утворює стінку печінкових гемокапілярів – синусоїдів, які забезпечують обмін між кров'ю і тканинами, у ширшому розумінні ендотеліальна вистилка судин організму розглядається як самостійний активний орган, що забезпечує гомеостаз судинної стінки і є важливим бар'єром на шляху поширення та розвитку інфекції [1].

Молекули, які експресуються ендотелієм та є маркерами його активації і пошкодження, існують в розчинних формах у кровоносному руслі. Їх можна ідентифікувати якісно та кількісно лабораторними методами. Зокрема, високочутливими тестами є визначення в периферичній крові вмісту тромбомодуліну, Е-селектину та фактора Віллебранда.

Тромбомодулін є поверхневим глікопротеїном ендотеліоцитів, який бере участь у процесах коагуляції крові та фібринолізу. При пошкодженні ендотелію тромбомодулін виділяється в кров у розчинній формі, причому його концентрація у крові корелює зі ступенем пошкодження ендотелію [2].

Підвищений рівень Е-селектину у хворих вказує на дисфункцію ендотелію судинного русла. Відомо, що експресія Е-селектину здійснюється за умов активації ендотелію у відповідь на дію прозапальних цитокінів [3]. Концентрація Е-селектину корелює з рівнем таких біологічно активних речовин, як інтерлейкін-8, α -фактор некрозу пухлин, що секретуються різними типами клітин, у т.ч. ендотеліальними, і опосередковують мобілізацію лімфоцитів до запального вогнища, а також процес фіброзування [2].

Фактор Віллебранда є адгезивним глікопротеїном, який накопичується в секреторних гранулах ендотеліальних клітин і субендотеліальному матриксі. Він регулює початкову адгезію тромбоцитів до субендотелію і плазмовий рівень VIII фактора згортання крові. Рівень фактора Віллебранда у крові підвищується при стимуляції ендотелію цитокінами та при його пошкодженні [2].

Метою дослідження стало вивчення вмісту зазначених маркерів ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ВІЛ-інфекцію, їх змін залежно від клінічної стадії недуги та під впливом різних методів лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 127 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2007-2009 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед зазначених пацієнтів було 66 чоловіків і 61 жінка віком від 19 до 44 років.

Серед обстежених було 35 (27,6 %) хворих I клінічної стадії, 60 (47,2 %) – II, 22 (17,3 %) – III, 10 (7,9 %) – IV клінічної стадії.

Усі пацієнти були розділені на дві групи: I – 93 особи (47 чоловіків і 46 жінок) віком від 19 до 44 років, які не отримували АРТ; II – 34 хворих (19 чоловіків і 15 жінок) віком від 21 до 44 років, яким призначали АРТ першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавір). Зазначені пацієнти перебували на АРТ не менше 3 міс. 36 хворих I групи і 16 – II отримували антиагрегант дипіридабол (курантил) по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз у 2 доби протягом 3 міс.

Хворі з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу були об'єднані в 1-шу, а з III і IV – відповідно в 2-гу досліджувані підгрупи. 21 представник II групи (61,8 %) перебував у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 9 (26,4 %) – у III і 4 (11,8 %) – у IV. Хворі з II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу склали 1-шу, а з III і IV – 2-гу підгрупи II групи.

У зразках сироватки крові усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією методом ІФА кількісно визначали фактор Віллебран-

да, тромбомодулін та Е-селектин. Для ідентифікації тромбомодуліну та Е-селектину використовували тест-системи виробництва фірми Diacclone (Франція), а фактора Віллебранда – тест-системи виробництва фірми Shield Diagnostics (Великобританія). Вміст фактора Віллебранда розраховували у відсотках від стандартної проби за калібровочною кривою [4].

Статистичний аналіз цифрових даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "Microsoft Excel", з використанням критерію Стьюдента та лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона. Значення $p < 0,05$ вважали статистично достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановили, що істотних змін зазнавали усі показники ендотеліальної дисфункції (табл. 1, 2). Так, у представників кожної підгрупи концентрація тромбомодуліну суттєво перевищувала показники здорових осіб, становлячи при I і II клінічній стадії ВІЛ-інфекції (12,17 \pm 0,38) мкг/л, а при III і IV – (17,38 \pm 0,40) мкг/л, при нормі (4,83 \pm 0,35) мкг/л ($p < 0,02-0,005$). Важливо, що разом з поглибленням імунодефіциту достовірно зростала й концентрація зазначеного маркера ($p < 0,02$).

Подібна закономірність стосувалася й інших досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції. Зокрема, у представників першої підгрупи вміст Е-селектину зростав до (135,96 \pm 4,17) мкг/л, майже удвічі перевищуючи норму – (68,98 \pm 2,33) мкг/л ($p < 0,01$), а хворих другої підгрупи – ще значніше – аж до рівня (178,22 \pm 2,92) мкг/л ($p_{2-1} < 0,02$).

Концентрація фактора Віллебранда також суттєво змінювалася у пацієнтів першої – (202,65 \pm 4,33) % і другої досліджуваної підгрупи – (221,11 \pm 2,57) %, значно перевищуючи рівень здорових осіб – (164,50 \pm 6,30) % ($p < 0,02$). При цьому в міру прогресування імунодефіциту концентрація зазначеного показника достовірно зростала ($p_{2-1} < 0,05$).

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю Т-хелперів і показниками ендотеліальної дисфункції, а саме: вмістом тромбомодуліну – $r = -0,74 \dots -0,91$, рівнем селектину – $r = -0,74 \dots -0,88$; а між кількістю Т-хелперів і концентрацією фактора Віллебранда – середню обернену ($r = -0,43 \dots -0,68$).

Через 3 міс. симптоматичної терапії жоден із досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції суттєво не змінився ($p > 0,05$), що вказує на відсутність впливу зазначеного лікування на стан ендотелію.

Разом з цим, включення до такої терапії антиагреганту дипіридаболу забезпечувало часткове зниження рівнів тромбомодуліну, Е-селектину та фактора Віллебранда у 1-й і 2-й підгрупах до (8,66 \pm 0,49) і (14,25 \pm 0,85) мкг/л; (120,39 \pm 4,11) і (152,50 \pm 7,33) мкг/л та (181,29 \pm 5,81) і (204,33 \pm 13,68) % відповідно. Відсутність достовірної різниці з групою контролю не дає змоги говорити про повну нормалізацію зазначених показників, однак свідчить про чітку тенденцію до зниження рівнів маркерів функції ендотелію. До такого висновку можна дійти, зіставивши наведені значення з відповідними показниками до лікування. Важливо, що таке порівняння вказує на достовірне ($p < 0,05$) зниження усіх аналізованих показників, за винятком фактора Віллебранда у 2-й підгрупі пацієнтів (у III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції). При цьому зберігалася суттєва різниця між 2-ю і 1-ю підгрупами у межах однієї групи ($p_{2-1} < 0,05-0,02$). Вказаної різниці не було тільки між рівнем фактора Віллебранда у 1-й (I і II клінічні стадії) і 2-й підгрупах (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) через 3 міс. симптоматичної терапії з додаванням дипіридаболу ($p_{2-1} > 0,05$).

3-місячне лікування антиретровірусними препаратами також забезпечувало лише тенденцію до зниження досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції, оскільки вони й досі суттєво відрізнялися від значень здорових осіб ($p < 0,05-0,02$) (табл. 2).

Натомість у хворих, які перебували у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, на фоні АРТ разом з дипіридабомом вже через 3 міс. рівень тромбомодуліну знизився до (6,50 \pm 1,50) мкг/л,

Таблиця 1. Показники ендотеліальної дисфункції у хворих I групи до і після лікування (АРТ не отримували) (M±m)

Показник	Здорові особи (контроль), n=40	До лікування, n=127		Через 3 міс. симптоматичної терапії, n=57		Через 3 міс. симптоматичної терапії + дипіридамолом, n=36	
		1-ша підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=95	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=32	1-ша підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=47	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=10	1-ша підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=27	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=9
Тромбомодулін, мкг/л	4,83±0,35	12,17±0,38	17,38±0,40	11,72±0,51	17,88±0,63	8,66±0,49*	14,25±0,85*
P _{1-контр.}		<0,02		<0,02		<0,02	
P _{2-контр.}			<0,005		<0,01		<0,01
P ₂₋₁ (у межах групи)			<0,02		<0,02		<0,02
Е-селектин, мкг/л	68,98±2,33	135,96±4,17	178,22±2,92	141,24±3,98	173,46±7,64	120,39±4,11*	152,50±7,33*
P _{1-контр.}		<0,01		<0,01		<0,01	
P _{2-контр.}			<0,005		<0,005		<0,01
P _{II-1}			<0,02		<0,05		<0,05
Фактор Віллебранда, %	164,50±6,30	202,65±4,33	221,11±2,57	197,50±5,66	223,26±4,53	181,29±5,81*	204,33±13,68
P _{1-контр.}		<0,02		<0,05		<0,05	
P _{2-контр.}			<0,02		<0,02		<0,05
P _{II-1}			<0,05		<0,05		>0,05

Примітка (тут і в табл. 2). * – достовірна різниця порівняно з відповідним показником до лікування (p<0,05).

Таблиця 2. Показники ендотеліальної дисфункції у хворих II групи до і після лікування (отримували АРТ) (M±m)

Показник	Здорові особи (контроль), n=40	До лікування, n=127		Через 3 міс. АРТ, n=18		Через 3 міс. АРТ + дипіридамолом, n=16	
		1-ша підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=95	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=32	1-ша підгрупа (II клінічна стадія ВІЛ-інфекції), n=11	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=7	1-ша підгрупа (II клінічна стадія ВІЛ-інфекції), n=10	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=6
Тромбомодулін, мкг/л	4,83±0,35	12,17±0,38	17,38±0,40	9,93±1,33	14,66±1,54	6,50±1,50*	11,25±0,93*
P _{1-контр.}		<0,02		<0,02		>0,05	
P _{2-контр.}			<0,005		<0,05		<0,05
P ₂₋₁ (у межах групи)			<0,02		<0,05		<0,05
Е-селектин, мкг/л	68,98±2,33	135,96±4,17	178,22±2,92	122,05±5,66	150,50±10,63	94,40±7,15*	118,50±9,60*
P _{1-контр.}		<0,01		<0,02		<0,05	
P _{2-контр.}			<0,005		<0,02		<0,02
P ₂₋₁			<0,02		<0,05		<0,05
Фактор Віллебранда, %	164,50±6,30	202,65±4,33	221,11±2,57	184,20±7,39	206,33±12,84	173,62±14,15*	199,55±16,22
P _{1-контр.}		<0,02		<0,05		>0,05	
P _{2-контр.}			<0,02		<0,05		<0,05
P ₂₋₁			<0,05		>0,05		>0,05

а фактора Віллебранда – до (173,62±14,15) %, що практично не відрізнялося від норми – відповідно (4,83±0,35) мкг/л і (164,50±6,30) %, (p>0,05). Щоправда рівень Е-селектину у цій підгрупі пацієнтів та усі аналізовані показники у III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (2-га підгрупа) характеризувалися такою ж чіткою тенденцією до зниження, попри відсутність їх нормалізації – зберігалася статистично значима різниця порівняно з групою здорових осіб (p<0,05-0,02). Вважаємо за доцільне зауважити, що, очевидно, в разі більшої кількості осіб у цій підгрупі результат виявився б іншим.

Важливо, що, як і раніше, було встановлено достовірне зниження рівнів тромбомодуліну та Е-селектину порівняно з відповідним показником до лікування (p<0,05). І тільки фактор Віллебранда був менш чутливим показником стосовно достовірної різниці між значеннями 1-ї (II клінічна

стадія) і 2-ї (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) підгрупи пацієнтів, які отримували тільки АРТ, або АРТ разом з дипіридамолом (p₂₋₁>0,05), а також більш інертним порівняно зі значенням до лікування (p<0,05).

Слід відзначити, що АРТ забезпечувала статистично достовірне зниження рівня тромбомодуліну у 2-й підгрупі хворих порівняно з відповідним показником в осіб, які лікувалися тільки симптоматичними засобами і дипіридамолом (p<0,05). Таку ж вагому різницю встановили і стосовно вмісту Е-селектину у 1-й підгрупі хворих, які не отримували дипіридамолу, та в осіб обох підгруп, які лікувалися з використанням цього антиагреганту.

Підвищений рівень тромбомодуліну, Е-селектину та фактора Віллебранда в обстежених пацієнтів, очевидно, є наслідком порушення структури гемокапілярів і/або підви-

щення експресії та виділення цих факторів з клітин ендотелію як мікроциркуляторного русла тканин організму. Отже, отримані дані підтверджують гіпотезу про розвиток ендотеліальної дисфункції при ВІЛ-інфекції/СНІДі.

Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок ВІЛ-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр та взаємодію імунокомпетентних клітин із судинною стінкою. Так, у світовій літературі є дані про безпосереднє інфікування ендотелію ВІЛом [5, 6], хоча пряма цитопатична дія вірусу на ендотеліоцити ще потребує підтвердження.

Більш доведеною є схема ВІЛ-індукованого ураження ендотеліальних клітин через каскад запальних реакцій, що також є важливою ланкою в патогенезі ВІЛ-інфекції [7, 8]. Білки ВІЛу започатковують виділення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-8 (ІЛ-8), і спричиняють апоптоз ендотелію [9]. Наші дослідження підтверджують ці дані, так як гіперекспресія тромбомодуліну, Е-селектину та фактора Віллебранда є одним з компонентів запальної відповіді судинної стінки. Зокрема, тромбомодулін, крім своєї безпосередньої функції регулювання процесів згортання крові та фібринолізу, має протизапальну та цитопротекторну дію, сприяючи підтриманню цілісності ендотелію. При зменшенні експресії тромбомодуліну, що може траплятись внаслідок пригнічення його утворення під дією цитокінів або через нейтрофіл-залежне протеолітичне відділення розчинного тромбомодуліну від ендотеліальної мембрани, створюються умови, сприятливі для розвитку запального процесу [10]. З іншого боку, порушення структури ендотеліального моношару стимулює екскрецію фактора Віллебранда, який у свою чергу сприяє не тільки адгезії тромбоцитів до оголеного субендотелію, але й адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, теж сприяючи розвитку запалення [11, 12].

Серед можливих причин ендотеліальної дисфункції називають також циркулюючі імунні комплекси, такі як криоглобуліни. Безпосередньо пошкодження завдають фрагменти ВІЛ, ревматоїдний фактор та ІgG, які формуються in situ з компонентів циркулюючих у крові криоглобулінів [6, 13].

Думка про важливу патогенетичну роль персистоючої активації ендотелію у прогресуванні ВІЛ-інфекції підтверджена також у дослідженнях впливу підвищеної експресії таких біологічно активних речовин, як ІЛ-8 і трансформуючий фактор росту в (TGF β), які мають стимулювальний вплив на процеси неоангіогенезу [2].

ВИСНОВКИ 1. В усіх хворих на ВІЛ-інфекцію суттєво зростає концентрація тромбомодуліну, Е-селектину й фактора Віллебранда, що вказує на ВІЛ-індуковане ураження судинної стінки. 2. Встановлена обернена кореляція між

кількістю Т-хелперів і показниками ендотеліальної дисфункції: в міру прогресування імунодефіциту концентрація усіх зазначених показників достовірно зростає. 3. 3-місячна симптоматична терапія не впливає на стан ендотелію. Використання антиагреганту дипіридамолу, а також 3-місячне антиретровірусне лікування першого ряду забезпечують лише часткове зниження рівнів тромбомодуліну, Е-селектину й фактора Віллебранда. 4. Включення до АРТ дипіридамолу максимально оптимізує стан ендотелію: рівень тромбомодуліну і фактора Віллебранда при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції нормалізується, а при III-IV стадіях – достовірно знижується, хоча й не досягає значень здорових осіб. Така ж вагома різниця встановлена і стосовно вмісту Е-селектину.

ЛІТАРЕТУРА

1. Fukuda Y., Nakano I., Katano Y. et al. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in asymptomatic carriers of HIV // J. Int. Med. Res. – 2003. – V. 36, N 6. – P. 313-318.
2. Kaplanski G., Famarier C., Payan M.J. et al. Increased levels of soluble adhesion molecules in the serum of patients with HIV infection // Dig. Dis. Sci. – 1997. – V. 42, N 11. – P. 2277-2284.
3. Montalto G., Giannitrapani L., Soresi M. et al. Circulating E-selectin levels in chronic hepatitis C patients with normal or elevated transaminase before and after alpha-interferon treatment // Inflammation. – 2001. – V. 25, N 2. – P. 101-108.
4. Hirano T., Ookubo K., Kashiwazaki K. et al. Vascular endothelial markers, von Willebrand factor and thrombomodulin index, are specifically elevated in type 2 diabetic patients with nephropathy: comparison of primary renal disease // Clin. Chim. Acta. – 2000. – V. 299, N 1-2. – P. 65-75.
5. Cacoub P., Ghillani P., Revelen R. et al. Anti-endothelial cell auto-antibodies in HIV mixed cryoglobulinemia // J. Hepatol. – 1999. – V. 31, N 4. – P. 598-603.
6. Dammacco F., Sansonno D. Mixed cryoglobulinemia as a model of systemic vasculitis // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 1997. – V. 15, N 1. – P. 97-119.
7. Ермолов С.Ю., Радченко В.Г., Шабров А.В. и др. Дисфункция эндотеліа. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 69-82.
8. Solages A., Thornton D., Ray P. et al. Influence of HIV infection and hepatitis C on endothelial function // Conf Retrovir Opportunistic Infect. – 2004, Feb 8-11; 11: (abstract no. 730).
9. Balasubramanian A., Munshi N., Koziel J.M. et al. Structural proteins of HIV induce interleukin 8 production and apoptosis in human endothelial cells // J. Gen. Virol. – 2005. – V. 86. – P. 3291-3301.
10. Weiler H., Isermann B.H. Thrombomodulin // Thromb. Haemost. – 2003. – V. 1, N 7. – P. 1515-1524.
11. Lip Y.H., Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? // Cardiovascular Research. – 1997. – V. 34, N 2. – P. 255-265.
12. Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция. – М.: Медицина, 2000. – 172 с.
13. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to HIV infection // Springer Semin. Immunopathol. – 1997. – V. 19, N 1. – P. 111-129.

УДК 616.127-005.8+616.71/72-018.3–007.248]-08-039.76

Левицька Л.В.

ОСОБЛИВОСТІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНІМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНІМ ОСТЕОАРТРОЗОМ – Вивчався вплив стандартної медикаментозної терапії та фізичної реабілітації на клінічні прояви захворювання і гемодинамічні показники 25 хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім остеоартрозом.

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОПУТСТВУЮЩИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ – Изучалось влия-

ние стандартной медикаментозной терапии и физической реабилитации на клинические проявления заболевания и гемодинамические показатели 25 больных с перенесенным острым инфарктом миокарда с сопутствующим остеоартрозом.

FEATURES OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH CONCOMITANT OSTEOARTHRITIS – Influence of standard therapy and physical rehabilitation on the clinical signs of disease and

intracardiac hemodynamics indexes OF 25 patients with acute myocardial infarction with concomitant osteoarthritis was studied.

Ключові слова: інфаркт міокарда, реабілітація, остеоартроз.
Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, остеоартроз.
Key words: myocardial infarction, rehabilitation, osteoarthritis.

ВСТУП В Україні й у світі впроваджена і успішно розвивається система реабілітації хворих, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) [1, 4, 5]. Однак у окремих категорій пацієнтів, які перенесли ІМ (як правило, його ускладнені форми або поєднання із супутньою патологією), процес відновлення здоров'я відбувається значно повільніше та складніше, ніж у хворих з неускладненим ІМ і частіше закінчується інвалідизацією [1, 4]. Слід відмітити, що суглобова патологія обмежує рухову активність пацієнтів, сприяє гіподинамії, збільшенню маси тіла, поглибленню ішемічних змін, зриву компенсаторно-адаптаційних реакцій і, знову ж таки, значно утруднює лікування та відновлення здоров'я пацієнта. Остеоартроз (ОА) мало впливає на характер перебігу ІМ, однак значно ускладнює реабілітаційний процес, особливо при ураженні суглобів нижніх кінцівок [5, 8]. Особливості ж відновлення кардіальних резервів та працездатності хворих після перенесеного ІМ з наявністю ОА в процесі медичної реабілітації вивчені недостатньо.

Мета роботи – вивчення клініко-гемодинамічних особливостей відновлення кардіальних резервів та толерант-

ності до фізичного навантаження у хворих на інфаркт міокарда з супутнім остеоартрозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Обстежено 25 хворих з гострим ІМ та наявністю ОА суглобів нижніх кінцівок II-III стадії, які проходили лікування у кардіологічному відділенні ТОККЛ. Терміни спостереження – 25-30 діб від початку клінічних симптомів ІМ. У дослідження включалися переважно чоловіки (20 чоловіків і 5 жінок), вік хворих склав в середньому (56,8±1,7) роки. У 19 пацієнтів розвинувся ІМ із зубцем Q, у 6 – ІМ без зубця Q. ІМ передньої локалізації виявили у 17 хворих, задньої – у 6, передньо-задньої – у 2 хворих. Медикаментозне лікування включало β-адреноблокатори в усіх хворих (бісопролол – 5-10 мг/добу, метопролол – 50-100 мг/добу), інгібітори АПФ у 23 (92 %) хворих (периндоприл в дозі 4-8 мг/добу, лізиноприл – 10-20 мг/добу), аспірин та/або клопидогрель призначали всім пацієнтам, нітрати – 23 (84 %) хворих, антагоністи кальцію – 6 (24 %), сечогінні – 14 (56 %), статини (аторвастатин, симвастатин в добовій дозі 20-40 міліграм) – 23 (92 %) пацієнтів. Групу контролю склали 20 хворих на інфаркт міокарда без клінічно значимого супутнього ОА.

До початку відновного лікування проводилась клінічна оцінка стану пацієнта і віднесення його до одного із чотирьох функціональних класів. Фізична реабілітація хворих на ІМ на стаціонарному етапі реабілітації проводилась за загальноприйнятною схемою (табл. 1).

Таблиця 1. Програма фізичної реабілітації хворих на інфаркт міокарда на стаціонарному етапі реабілітації

СТУПІНЬ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ	ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС	ДЕНЬ РЕАБІЛІТАЦІЇ	ПРОГРАМА РЕАБІЛІТАЦІЇ
I PP	I - II ФК III ФК IV ФК	2-4 5-6 6-7	Повороти на бік, рухи кінцівками, користування підкладним судном, вмивання лежачи на боці, періодично – підняття головного кінця ліжка. Через день – присаджування з допомогою медичної сестри 2-3 рази на день по 5-10 хв, гоління, чищення зубів, вмивання, дефекація сидячи на приліжковому стільці. Користування навушниками, читання. Комплекс ЛФК №1: лежачи на спині, – статичні дихальні вправи, вправи для дрібних і середніх груп м'язів, навчання активному повороту на правий бік.
II PP	I ФК II ФК III ФК IV ФК	3-4 5-6 6-7 7-8	Сидіння на краю ліжка, звисавши ноги (по 20хв 2-3 рази на день), споживання їжі сидячи, пересаджування на стілець, пізніше – ходьба по палаті, споживання їжі за столом, миття ніг при допомозі іншої особи. Дозволяється відвідування рідних, настольні ігри, вишивання, малювання за столом. Ранкова гігієнічна гімнастика. Комплекс ЛФК №2: виконується в положенні сидячи.
III PP	I ФК II ФК III ФК IV ФК	6-10 8-13 9-15	Перебування в сидячому положенні без обмежень, вихід в коридор, користування загальним туалетом, ходьба по коридору від 50 до 200 м (темп – 60 кр./хв), спочатку в 2-3 прийоми, потім – без обмежень, освоєння одного прольоту, а пізніше і одного поверху східцями, повне самообслуговування, прийом душу. Дозволяється відвідування, користування загальним телефоном, групові розваги. Комплекс ЛФК №3: виконується в положенні сидячи.
IV PP	I ФК II ФК III ФК IV ФК	16-20 17-20 19-21	Вихід на прогулянку, ходьба в темпі 70-80 кроків за хв, на відстань 500-600 м, а пізніше – на 1-1,5 км в темпі 80-90 кроків за хв, і на решті, прогулянки надворі на відстань 2-3 км в 2-3 прийоми у темпі 80-100 кроків за 1 хв, або в оптимальному для хворого темпі. Комплекс ЛФК №4: виконується в положенні сидячи і стоячи, групові заняття. Дозвілля урізноманітнюється заняттями в кабінеті працетерапії (в'язання, різьблення і ін.).

Оцінка реабілітаційного процесу проводилась методом поточного та етапного контролю за загальноприйнятими клінічними та ЕКГ-, ЕКС-критеріями [1, 3]. Локомоторний

статус оцінювався за допомогою клінічних індексів (більшого та суглобового), а також рентгенологічно.

Для оцінки основних параметрів внутрішньосерцевої

гемодинаміки проводили ехокардіоскопічне дослідження (ЕхоКС) на ультразвуковому сканері "АЛОКА – 2000". Визначили наступні параметри ехокардіографії – кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-сistolічний розмір (КСР), кінцево-сistolічний об'єм (КСО), ударний (УО) об'єм, кінцево-діастолічний об'єм (КДО), фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Тип ремоделювання ЛШ класифікували згідно з рекомендаціями А. Ganau з виділенням дилатативного типу за D. Svage [6, 8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У результаті фізичної активації пацієнти контрольної групи в кінці стаціонарного періоду реабілітації освоїли режим рухової активності, який перевищує годинну одномоментну дистанційну ходьбу на 1000 м, середня дистанція годинної ходьби в цій групі склала (1249,2±24,6) м, підйом на сходи становив (17,4±1,25) сходинок і 85 % хворих цієї

групи освоїли комплекс ЛФК №3. Пацієнти дослідної групи освоїли достовірно меншу дистанцію годинної одномоментної ходьби – (786,9±9,1) м, менший підйом на сходинок – (10,23±1,10) сходинок, і менша кількість хворих освоїла комплекс ЛФК №3 (60 %).

Слід відмітити, що в процесі реабілітації показники больового та суглобового індексів у хворих з остеоартрозом прогресивно погіршувалися, що, вочевидь, можна пов'язати із збільшенням статичного навантаження на суглоби (табл. 2).

Аналіз гемодинамічних показників ехокардіографії показав, що у хворих дослідної групи після закінчення стаціонарного етапу реабілітації відмічено збільшення порожнини ЛШ (КДР, КДО, КСР, КСО, УО) порівняно з даними показниками на початку лікування (табл. 3), що, вочевидь, свідчить про ремоделювання лівого шлуночка.

Таблиця 2. Динаміка клінічних показників у хворих на ІМ із супутнім ОА

Клінічні індекси, в балах	Хворі на ІМ із супутнім ОА (n=25)		
	I (3-й день)	II (7-й день)	III (15-й день)
больовий	1,52±0,07	1,57±0,08	1,74±0,08*
суглобовий	0,64±0,05	0,61±0,05	0,92±0,07*

Примітка. * – різниця між показниками I і III групи достовірна.

Таблиця 3. Показники ЕхоКС в групах

Показник	Величина показника (M±m)			
	контрольна група n=20		дослідна група n=25	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
КДР ЛШ, см	5,26±0,12	5,70±0,16*	5,32±0,12	5,87±0,10*
КДО ЛШ, мл	160,57±8,45	172,30±7,29	171,47±7,92	183,17±11,34
КСР ЛШ, см	3,86±0,10	4,31±0,12	4,23±0,19	4,51±0,23
КСО ЛШ, мл	69,26±5,09	76,15±6,27	72,11±4,76	80,75±6,21
УО ЛШ, мл	80,49 ±6,93	86,32±5,15	84,19±7,32	90,25±10,54
ФВ ЛШ, %	54,26±3,09	51,74±2,65	52,78±4,62	50,78±3,07

Примітка. * – відмінності показників до та після лікування достовірні (P<0,05).

У дослідній групі після закінчення стаціонарного етапу лікування збільшилася кількість пацієнтів з дилатативним типом ремоделювання ЛШ порівняно з контрольною групою. Отримані результати післяінфарктної структурної перебудови ЛШ, вірогідно, пов'язані із додатковим напруженням при дозованій ходьбі. Однак дані літератури пов'язують патологічне ремоделювання переважно із ускладненнями ІМ або супутньою артеріальною гіпертензією [5-8].

ВИСНОВКИ 1. В усіх хворих на інфаркт міокарда із супутнім остеоартрозом до кінця стаціонарного періоду реабілітації за стандартною програмою відмічається стабілізація гемодинаміки та підвищується толерантність до фізичного навантаження.

2. У хворих на інфаркт міокарда з супутнім остеоартрозом після стаціонарного періоду реабілітації спостерігалась достовірно нижча толерантність до фізичного навантаження порівняно з хворими на ІМ без ОА.

3. У хворих на ІМ з супутнім ОА до кінця стаціонарного етапу реабілітації відмічено достовірно суттєве збільшення порожнини ЛШ порівняно з хворими на ІМ без остеоартрозу.

4. Після перенесеного ІМ у хворих із супутнім ОА ступінь відновлення фізичної активності значною мірою залежить не лише від стану скоротливої функції міокарда, але й від функціонального стану суглобів нижніх кінцівок, що в результаті спричиняє погіршення і кардіальних резервів.

Перспективним є продовження спостереження за пацієнтами на санаторному та амбулаторно-поліклінічному етапах реабілітації з метою вивчення особливостей реабілітаційного процесу у пацієнтів на ІМ та супутній ОА, а також розробка спеціальних реабілітаційних комплексів для такого контингенту хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медична реабілітація хворих після гострого порушення коронарного кровообігу: Метод. рекомендації. – К., 2004. – 16 с.
2. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. – М., 1989. – 432 с.
3. Реабилитация артрологических больных // Под ред. И.И. Жаденова и др. – Л., 1982. – 59 с.
4. Ades P.A. Transforming exercise-based cardiac rehabilitation programs into secondary prevention centers: a national imperative / P.A. Ades, G.J. Balady, K.J. Berra // J. Cardiac Rehabilitation. – 2001. – Vol. 21. – P. 263-272.
5. Hedbak B. Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction. 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme / B. Hedbak, J. Perk, P. Wodlin // Engl. Heart J. – 1993. – Vol. 14, № 6. – P. 831-835.
6. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.V. Devereux, M.J. Roman [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.
7. Levy D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.L. Garrison, D.D. Savage [et al.] // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 332. – P. 1561-1566.
8. Savage D.D. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample Framingham Study / D.D. Savage, M.S. Garrison, W.B. Kannel [et al.] // Circulation. – 1987. – Vol. 75. – P. 1-26, 1-33.

Голяченко А.О., Мисула І.Р., Коваль В.Б., Мартинюк В.М., Вахновський В.В.
МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ НА РІВНІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, ЗАТ “Санаторій Медобори”

МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ НА РІВНІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – Проаналізовано досвід роботи 5 сімейних лікарських амбулаторій. На рівні первинної медико-санітарної допомоги можуть бути втілені всі головні принципи медичної реабілітації.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ НА УРОВНЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ – Проанализирован опыт работы 5 семейных врачебных амбулаторий. На уровне первичной медико-санитарной помощи можно внедрить все главные принципы медицинской реабилитации.

MEDICAL REHABILITATION ON THE LEVEL OF A FAMILY DOCTOR – The analysis of experience of work of 5 family medical ambulance has been carried out. On the level of primary help medical attendance can inculcated all principles of medical rehabilitation.

Ключові слова: медична реабілітація, лікар загальної практики.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, врач общей практики.

Key words: medical rehabilitation, family doctor.

ВСТУП В Україні прийнято низку нормативно-правових документів, які сприяють розвитку первинної медико-санітарної допомоги [1, 2]. Після вступу в дію цих документів розвиток лікарських амбулаторій загальної практики / сімейної медицини набув суттєвих темпів. Однак цілий ряд питань потребує наукового обґрунтування. Серед них і місце, яке повинна зайняти медична реабілітація в практичній діяльності сімейних амбулаторій [3, 4].

Мета – дослідити проблеми організації медичної реабілітації, які потрібно вирішити на рівні лікаря загальної практики.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізовано роботу 5 сімейних лікарських амбулаторій у трьох районах Тернопільської області стосовно проведення в них медичної реабілітації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як і в інших сферах медичного обслуговування населення, лікар загальної практики повинен відігравати вирішальну роль щодо організації і проведення відновлювального лікування своїх пацієнтів.

На підставі вивчення стану медичної реабілітації у визначених сімейних лікарських амбулаторіях та впровадження пропозицій, що розроблялись у процесі дослідження, нами була розроблена функціонально-організаційна модель проведення медичної реабілітації на рівні лікаря загальної практики.

На цьому рівні можуть бути втілені всі основні засади медичної реабілітації. Разом з тим, слід підкреслити, що такі засади, як ранній початок реабілітаційних заходів та їх наступність, вирішальною мірою залежать саме від лікаря загальної практики / сімейного лікаря.

Важливо, щоб сімейна лікарська амбулаторія володіла необхідними діагностичними засобами для розробки індивідуальної програми реабілітації. В експериментальних сімейних лікарських амбулаторіях, де нами проводились дослідження, були створені різноманітні організаційні форми для масового застосування реабілітаційних засобів. Це передусім фізіотерапевтичний кабінет, обладнаний п'ять-

ма-шістьма фізіотерапевтичними апаратами: для УВЧ-терапії, електрофорезу, електролікування, ультрафіолетового опромінення, світлолікування, магнітотерапії тощо.

Високу ефективність виявила організація в складі сімейних амбулаторій денних стаціонарів. Перебуваючи протягом 4-5 год в умовах, наближених до стаціонарних, хворі мали можливість отримати повний комплекс реабілітаційно-відновлювального лікування.

Що стосується стаціонара вдома, то наш досвід показав, що його слід застосовувати лише в індивідуальних випадках, зумовлених станом здоров'я пацієнта.

Наше дослідження показало, що комплексна програма реабілітації повинна віддавати безумовний пріоритет немедикаментозним і фізкультурно-оздоровчим заходам реабілітації порівняно з медикаментозними.

Фізичні та інші немедикаментозні засоби мають низку переваг перед медикаментами під час лікування тривалих хронічних захворювань: вони не призводять до звичання, не дають негативних побічних ефектів, є більш фізіологічними, сприяють підвищенню природних захисних сил організму, забезпечують у цих хворих стійкішу і тривалішу ремісію.

В експериментальних лікарських амбулаторіях нами був розширений комплекс немедикаментозних засобів для проведення медичної реабілітації. Зокрема, масово застосовували ароматерапію, бальнеотерапію (ванни з відварами й екстрактами лікувальних рослин, розчинами різних солей), голкорексотерапію. Згідно з нашими рекомендаціями, сімейні лікарі як обов'язкові включали в індивідуальну програму реабілітації рекомендації щодо здорового способу життя, дієтичного харчування, використовували арсенал психотерапевтичних заходів.

З огляду на вищенаведене, нами були розроблені рекомендації щодо включення в програму підготовки і перепідготовки сімейних лікарів відповідних розділів.

ВИСНОВОК В умовах лікарської амбулаторії загальної практики / сімейної медицини необхідно втілити всі основні засади медичної реабілітації. При цьому такі засади, як ранній початок реабілітаційних заходів та їх наступність, вирішального мірою залежать саме від лікаря загальної практики / сімейного лікаря. Медична реабілітація на первинному рівні може бути розширена за рахунок бальнеотерапії, голкорексотерапії, психотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про комплексні заходи щодо впровадження сімейної медицини в систему охорони здоров'я: постанова Кабінету Міністрів України від 20 червня 2000 р. № 989 // Офіційний вісник України. – 2000. – № 25. – С. 10-56.
2. Міжгалузєва комплексна програма “Здоров'я нації” на 2002-2011 рр. [Електронний ресурс]: постанова Кабінету Міністрів України від 10.01.2002 р. № 14 – Режим доступу : www.zada.gov.ua.
3. Салтман Р.Б. Реформы системы здравоохранения в Европе. Анализ современных стратегий / Р.Б. Салтман, Дж. Фигерайс ; [пер. с англ.]. – М. : от им. ЕРБ ВОЗ Гэотар Медицина, 2001. – 112 с.
4. Starfield V. Primary care as a part of US health service reform / V. Starfield, L. Simpson // JAMA. – 1993. – Vol. 269, № 24. – P. 3136-3139.

Бабінець Л.С., Квасницька О.С., Мігенько Л.М., Пінкевич О.С.

ТРОФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ І ЧИННИКИ ЇХ ВИНИКНЕННЯ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ТРОФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ І ЧИННИКИ ЇХ ВИНИКНЕННЯ – У статті представлено результати аналізу параметрів ліпідограми, антропометричних, денситометричних та інших показників 218 хворих на хронічний панкреатит, які дозволяють об'єктивно оцінити вплив дисліпідних змін на виникнення порушень трофологічного статусу даних пацієнтів. Проведено аналіз інших чинників виникнення трофологічних розладів при хронічному панкреатиті.

ТРОФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ФАКТОРЫ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ – В статье представлены результаты анализа параметров липидограммы, антропометрических, денситометрических и других показателей 218 больных хроническим панкреатитом, которые позволяют объективно оценить влияние дислипидных изменений на возникновение нарушений трофологического статуса данных пациентов. Проведен анализ других факторов возникновения трофологических расстройств при хроническом панкреатите.

TROPHOLOGICAL DISORDERS AT CHRONIC PANCREATITIS AND FACTORS OF THEIR ORIGIN – The results of analysis of lipidogram, anthropometric, densitometric parameters and other indexes of 218 patients with chronic pancreatitis are represented in the article. They allow to estimate objectively the influence of dislipid changes on the origin of trophological status disorders of the given patients. The analysis of other factors of trophological status disorders origin is conducted at chronic pancreatitis.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ліпідограма, антропометричні показники, трофологічний статус.

Ключевые слова: хронический панкреатит, липидограмма, антропометрические показатели, трофологический статус.

Key words: chronic pancreatitis, lipidogram, anthropometric indexes, trophological status.

ВСТУП Трофологічні порушення (ТП) при хронічному панкреатиті (ХП) є наслідком недостатності макрокомпонентів (білки, жири, вуглеводи) і мікрокомпонентів (вітаміни і деякі хімічні елементи). Вони виникають як результат впливу багатьох чинників: екзогенних (недостатне споживання нутрієнтів з їжею, шадне харчування внаслідок болювого синдрому, нераціональне – при зловживанні алкоголем, через соціально-економічні чинники та низьку медичну культуру), ендогенних (порушення утилізації нутрієнтів в організмі хворого) [5, 7]. При ХП можна окреслити наступні чинники формування ендогенних ТП із числа відомих: порушення всмоктування при наявності зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, супутні запальні захворювання кишечника та його дисбіоз; порушення утилізації їжі при панкреатогенному цукровому діабеті (ЦД); супутня дисбеталіпопротеїдемія і метаболічний синдром та ін. [4]. Проявами ТП при ХП є схуднення, гіпотрофія м'язів, зниження загального білка та альбуміну, формування імунної недостатності, анемії, остеопенії (ОД), вітамінно-мінеральної недостатності [3, 8]. У попередніх дослідженнях ми запропонували ряд параметрів, за станом яких оцінювали трофологічний статус (ТС) як інтегральний прояв полінутрієнтної недостатності у хворих на ХП: антропометричні показники, параметри білкового статусу (загальний білок), ліпідограми, маркери анемії (еритроцити крові, гемоглобін, вміст заліза в сироватці крові), показники кісткової тканини (КТ) – Т % і Т [1, 2].

Мета дослідження – вивчити вплив дисліпідних змін та інших чинників на формування порушень ТС хворих на ХП.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізували 218 хворих на ХП, які перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Тернопільської міської клінічної лікарні №2. Серед хворих було 140 жінок і 78 чоловіків. Вік пацієнтів – від 17 років до 72. Верифікація діагнозу – на підставі даних анамнезу, клінічних проявів (наявність

болювого, диспептичного, зовнішньосекреторної недостатності, алергічного, астено-вегетативного, ентеропанкреатичного синдромів та синдрому ендокринних порушень), лабораторних даних, езофагогастродуоденоскопії, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини [6]. Для оцінки ТС хворих на ХП використовували антропометричні показники: індекс маси тіла (ІМТ), вимірювання шкірно-жирової складки над трицепсом (ШЖСТ), окружність м'язів плеча (ОМП) [3]. Параметри ліпідограми й анемії (кількість еритроцитів крові, гемоглобіну, вміст заліза в сироватці крові) визначали за загальноприйнятими лабораторними методиками. Оцінку КТ на предмет ОД проводили в поперековому відділі хребта за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра фірми "Lunar corp." за параметром МЩКТ (мінеральну щільність КТ) в г/см³ з точністю до 0,02 г/см³ і відносними показниками Т – МЩКТ стосовно здорових молодих людей в одиницях стандартних відхилень і аналогічним показником Т в % згідно із рекомендаціями ВООЗ (WHO, Geneva, 1994) [2]. Контрольна група складалася з 20 здорових осіб. Отримані результати було оброблено статистично за допомогою персонального комп'ютера з використанням стандартного пакета прикладних статистичних програм та оцінено за критеріями Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Хворих на ХП було поділено на групи порівняння за станом харчування. Вцілому в контингенті хворих на ХП ІМТ становив (22,39±0,33) кг/м². Хворих із збереженою масою тіла (ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м²) було 124 (56,88 %). Пацієнтів із дефіцитом маси тіла, в яких ІМТ становив до 18,5 кг/м², було 52 (23,85 %). Пацієнтів із надлишком маси тіла (ІМТ у межах 25,0-29,9 кг/м²) було 20 (9,17 %), з ожирінням 1-го ступеня (ІМТ у межах 30,0-34,9 кг/м²) – 18 (8,26 %) і 2-го ступеня (ІМТ в межах 35,0-39,9 кг/м²) – 4 (1,84 %). Питома вага жінок у цій групі була вищою, ніж чоловіків – 29 з 42 (69,05 %). Серед хворих із надлишком маси тіла або ожирінням 90,48 % (38 з 42) мали рівень холестерину, вищий за 5,7 ммоль/л, тобто гіперхолестеринемію, і підвищений ризик щодо атеросклерозу.

Серед хворих з надлишком маси тіла було 16 пацієнтів із супутнім ЦД (38,10 % від пацієнтів з надлишком маси тіла), всі вони мали гіперхолестеринемію і супутні серцево-судинні захворювання. Таким чином, у цих хворих з великою частотою вірогідності можна думати про наявність метаболічного синдрому. В той же час серед хворих на ХП із ЦД 21,88 % (7 з 32) мали дефіцит маси тіла (ІМТ<18,5).

У табл. 1 наведено дані ліпідограми і ТС у групах порівняння. Було встановлено наявність статистично достовірних явищ гіперхолестеринемії, тригліцеридемії, загальної ліпідемії та гіпербеталіпопротеїдемії в групі хворих на ХП із надлишком маси тіла. У групах всіх хворих і хворих із дефіцитом маси тіла дані параметри не перевищували верхню межу норми, однак наближались до неї. Тобто можна констатувати, що при ХП показники ліпідограми свідчили про схильність пацієнтів, навіть при зменшеному харчуванні, до атеросклерозу, а при збільшеній масі тіла – про наявність атеросклерозу.

Показник ШЖСТ у групі хворих із надлишком маси тіла був значно вищим, ніж у групі здорових і всіх хворих на ХП, й свідчив про збільшення запасів жиру. В той же час ОМП при збільшеній масі тіла була дещо нижчою в групі хворих на ХП, що свідчило про незначне збіднення соматичного пулу білка (скелетних м'язів). Таким чином, надлишок маси тіла відбувався в цій групі хворих на ХП за рахунок жирового збільшення при деякій втраті білка. В

Таблиця 1. Параметри ліпідограми і ТС у групах порівняння хворих на ХП за індексом маси тіла

Показник	Група контролю (n=20)	Всі хворі з ХП (n=218)	Хворі на ХП з дефіцитом маси тіла (n=52)	Хворі на ХП з надлишком маси тіла (n=42)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,72±0,11	5,17±0,09*	5,21±0,08*	6,39±0,20***
Тригліцериди, ммоль/л	0,95±0,09	1,53±0,08*	1,49±0,10*	2,13±0,08***
β-ліпопротеїди, од.	36,85±2,05	50,40±1,96*	47,25±1,88*	59,83±2,34***
Загальні ліпіди, г/л	4,45±0,29	5,76±0,16*	4,99±0,11*	6,76±0,34***
ІМТ, кг/м ²	24,88±0,71	22,39±0,33*	17,57±1,22**	27,96±0,55**
ШЖСТ, мм	16,77±0,13	15,95±0,10*	12,31±0,09**	23,41±0,12**
ОМП, см	32,78±1,62	29,42±1,33*	20,25±1,25**	28,49±2,01*
Загальний білок, г/л	84,33±2,58	64,22±1,11*	59,89±1,13**	61,39±2,31
Залізо, мкмоль/л	26,45±3,21	18,31±1,75*	13,32±1,34**	14,45±1,41**
Еритроцити, 10 ⁹ /л	4,22±0,41	3,19±0,13*	2,85±0,14**	3,05±0,24*
Гемоглобін, г/л	131,25±2,81	95,63±3,72**	88,54±2,42**	89,23±2,16**
МШКТ, г/см ²	1,226±0,051	0,911±0,108*	0,603±0,110**	0,628±0,023**
T, ум.од.	0,112±0,111	-1,539±0,127*	-2,693±0,028**	-2,561±0,134**
T, %	101,23±3,26	80,19±1,58*	74,38±2,05**	73,54±1,09**

Примітки: 1. * – достовірна відмінність стосовно показників групи контролю (p<0,05); 2. ** – достовірна відмінність стосовно показників всіх хворих на ХП (p<0,05); 3. *** – достовірна відмінність стосовно показників хворих із дефіцитом маси (p<0,05).

групі хворих із дефіцитом маси тіла втрата її відбувалась за рахунок як жирів, так і запасів соматичного білка, оскільки і ШЖСТ, і ОМП були достовірно нижчими, ніж в групі всіх хворих на ХП. Ці дані свідчили про різноспрямоване порушення засвоєння жирів (як збільшення, так і зменшення) при ХП, а також про наявність достовірної білкової недостатності при ХП за соматичним пулом білка.

У групі хворих із дефіцитом маси тіла було встановлено наявність статистично достовірних явищ гіпопротеїнемії, залізодефіциту, анемії II ст., ОД на рівні вираженого остеопорозу. Все це констатувало порушення ТС за рахунок не тільки ліпідного обміну, але й соматичного і вісцерального

пулів білка, мінерального і кісткового обмінів. Однак і при підвищенні маси тіла при ХП встановили наявність анемії II ст. із рівнем заліза на нижній межі норми (латентний залізодефіцит), ОД на рівні остеопенії III ст. Таким чином, збільшене харчування за рахунок жирової тканини практично не захищало пацієнтів із ХП від ТП білкового (соматичного і вісцерального пулів), мінерального та кісткового обмінів.

Було проаналізовано наявність деяких чинників виникнення ТП (артеріальна гіпертензія (АГ), тютюнокуріння, ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень), ЦД) у групах порівняння за станом харчування (табл. 2).

Таблиця 2. Аналіз чинників виникнення ТП у групах порівняння хворих на ХП за індексом маси тіла

Чинник виникнення ТП при ХП, кількість хворих	Група контролю (n=20)	Всі хворі з ХП (n=218)	Хворі на ХП з дефіцитом маси тіла (n=52)	Хворі на ХП з надлишком маси тіла (n=42)
АГ	0	69 (31,66)	15 (28,85)	39 (92,86)
Тютюнокуріння	4 (20)	93 (42,66)	41 (78,85)	13 (30,95)
ХОЗЛ	0	20 (9,17)	15 (28,85)	4 (9,52)
ЦД	0	32 (14,68)	7 (13,46)	16 (38,10)

Примітка. В дужках подано дані у відсотках (%).

Встановлено, що серед досліджених хворих на ХП рейтинг впливу вищенаведених чинників формування ТП був наступним: 43 % – тютюнокуріння, 32 % – АГ, 15 % – ЦД, 9 % – ХОЗЛ. У групі хворих із дефіцитом маси тіла і найглибшими ТП рейтинг впливу даних чинників був таким: 79 % – тютюнокуріння, 29 % – АГ і ХОЗЛ, 14 % – ЦД. У групі з підвищеною масою тіла і більш помірними, але значними ТП цей рейтинг був наступним: 93 % – АГ, 38 % – ЦД, 31 % – тютюнокуріння, 10 % – ХОЗЛ. Це засвідчило різноспрямовану дію проаналізованих чинників на різні ланки ТС, високий рейтинг їхнього впливу на виникнення ТП і безумовну необхідність врахування цих факторів при оцінці стану хворих на ХП, а також формуванні програм корекції ТС.

ВИСНОВКИ 1. У групі хворих із дефіцитом маси тіла було встановлено наявність статистично достовірних явищ гіпопротеїнемії, залізодефіциту, анемії II ст., ОД на рівні вираженого остеопорозу.

2. При підвищенні маси тіла при ХП констатували наявність анемії II ст. із рівнем заліза на нижній межі норми (латентний залізодефіцит), ОД на рівні остеопенії III ст. Отже, збільшене харчування за рахунок жирової тканини практично не захищало пацієнтів із ХП від ТП білкового (сома-

тичного і вісцерального пулів), мінерального та кісткового обмінів.

3. У групі хворих із дефіцитом маси тіла і найглибшими ТП рейтинг проаналізованих чинників їх виникнення був наступним: 79 % – тютюнокуріння, 29 % – АГ і ХОЗЛ, 14 % – ЦД.

4. У групі з підвищеною масою тіла і більш помірними, але значними ТП рейтинг впливу цих чинників був наступним: 93 % – АГ, 38 % – ЦД, 31 % – тютюнокуріння, 10 % – ХОЗЛ.

У перспективі подальших досліджень вважаємо за доцільне поглибити вивчення порушень ліпідного обміну при ХП і встановлення взаємозв'язків між ними та іншими трофологічними змінами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабінець Л.С. Досвід застосування теравіту для корекції трофологічного статусу при хронічному панкреатиті // Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2005. – Вип. 14, книга 1. – С. 297-301.
 2. Бабінець Л.С. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози як чинник порушення мінерального статусу при хронічному панкреатиті // Матеріали XLIX підсумкової наук.-практ. конф. ТДМУ імені І.Я. Горбачевського "Здобутки клінічної і експериментальної медицини". – Тернопіль, 2006. – С. 7-9.

3. Буклис Э.Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клини. перспективы гастроэнтер., гепатол. – 2004. – № 2. – С. 10-15.
 4. Губергриц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3(13). – С. 24-32.
 5. Дука Р.В. Стан травлення у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту // Медичні перспективи. – 2004. – № 1. – С. 57-60.

6. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. – 7-ме вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2008. – 479 с.
 7. Gullo L., Sipahi H.M., Pezzilli R. Pancreatitis in elderly // J. Clin. Gastroenterol. 1995. – Vol. 19, N 1. – P. 64-68.
 8. Sidhu S., Tandon R.K. Chronic pancreatitis: Diagnosis and treatment // Postgrad. Med. J. – 1996. – Vol. 72, N 848. – P. 327-333.
 9. Beglinger C. Chronic pancreatitis: diagnosis // Ther. Umsch. – 1996. – Vol. 53, N 5. – P. 354-358.

УДК 616.33/.342-002+616.33/.342-002.44+616.36-002]-085.356

Швед М.І., Лихацька Г.В., Лихацька Т.В., Смачило І.В., Лихацька В.О., Дячина Т.А., Федчук М.А., Лихацька В.О.

ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНА ЗДАТНІСТЬ ТРИОВІТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ ТА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ РЕАКТИВНИМ ГЕПАТИТОМ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНА ЗДАТНІСТЬ ТРИОВІТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ ТА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ РЕАКТИВНИМ ГЕПАТИТОМ – Обстежено 38 хворих на хронічний гастродуоденіт та виразкову хворобу в поєднанні з неспецифічним реактивним гепатитом. Проводили клініко-біохімічне та імунологічне обстеження до та після комплексного лікування з включенням триовіту. Виявлено, що триовіт у комплексному лікуванні хронічного гастродуоденіту та виразкової хвороби в поєднанні з неспецифічним гепатитом є патогенетично доцільним, оскільки має достатню імуномодулювальну дію.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ТРИОВИТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ РЕАКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ – Проведено обстеження 38 хворих хронічним гастродуоденітом і язвенною болізню дванадцятипалої кишки в фазі обострення в поєднанні з неспецифічним реактивним гепатитом. Проводили клініко-біохімічні та імунологічні дослідження до і після комплексного лікування з включенням триовіту. Виявлено, що триовіт у комплексному лікуванні хронічного гастродуоденіту і язвенної болізни в поєднанні з неспецифічним реактивним гепатитом являється патогенетично цілесобразним, поскольку обладает достаточным иммуномодулирующим действием.

IMMUNOMODULATING EFFECT OF TRIOVITUM IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS AND ULCEROUS DISEASE ACCOMPANIED BY NON-SPECIFIC REACTIVE HEPATITIS – 38 patients with chronic gastroduodenitis, and ulcerous disease in combination with non-specific reactive hepatitis have been investigated. The dynamics of immune reaction in patients with chronic gastroduodenitis and ulcerous disease with attendant non-specific reactive hepatitis has been studied. The results of the research showed that complex therapy including triovitum makes better therapeutic effect due to its immune modulating qualities.

Ключові слова: виразкова хвороба, хронічний гастродуоденіт, неспецифічний реактивний гепатит, триовіт, імунна система.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хронический гастродуоденит, неспецифический реактивный гепатит, триовит, иммунная система.

Key words: ulcerous disease, chronic gastroduodenitis, non-specific reactive hepatitis colitis, triovitum, immune system.

ВСТУП У загальній структурі захворювань органів травлення провідне місце займає патологія шлунка і дванадцятипалої кишки. Близько 70,0 % від загальної кількості хвороб органів травлення припадає на виразкову хворобу (ВХ), гастрити та дуоденіти [1]. Пептична виразка дванадцятипалої кишки посідає друге місце (18,5 %) після хронічного гастриту (24,4 %), хворіють нею переважно люди молодого працездатного віку [2, 3]. В останні десятиліття все більше дослідників звертають увагу на часте поєднання різних захворювань шлунково-кишкового тракту [4]. Спільними механізмами пошкодження і деструкції клітинних мембран слизової оболонки гастродуоденальної зони з розвитком ультрогенезу та структурно-функціональних змін гепатоцитів є порушення імунної реактивності з розвитком вторинного

імунодефіцитного стану [5]. Не дивлячись на постійне оновлення переліку лікарських засобів, сучасна фармакотерапія все ще немає препаратів, здатних ефективно виліковувати всіх хворих на ВХ і попереджати розвиток її рецидивів [6, 7, 8, 9]. Тому пошук безпечних і ефективних засобів лікування даної мікст-патології є актуальним і перспективним.

Мета роботи: вивчити вплив триовіту на імунну реактивність у хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД) та ВХ в поєднанні з НРГ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 38 хворих (22 чоловіки і 16 жінок) на ХГД та ВХДК у фазі загострення з НРГ. Їх середній вік становив (38,9±4,2) роки, а середня тривалість захворювання – (4,8±3,1) роки. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Хворі досліджуваної групи на тлі стандартної гелікобактерної терапії додатково отримували триовіт по 1 капсулі 2 рази на день впродовж 14 днів. Усім хворим при госпіталізації проводилось повне клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження, яке включало ЕГДФС, визначення рівня кислотоутворення шлунка за допомогою інтрагастральної рН-метрії, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки та шлунково-кишкового тракту, УЗД органів черевної порожнини, а також визначення рівня ферментів АлАТ, АсАТ в сироватці крові, білірубіну, холестерину, імунного статусу. Використовували сучасні методики діагностики гелікобактеріозу: ЕГДФС з біопсією, уреазний тест, цитологічне дослідження мазків-відбитків, гістологічне дослідження біоптатів, у частини хворих (40,5 %) – полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Дослідження проводились двічі: до і після відповідного курсу лікування. Також до лікування визначали в крові IgG-антитіла до Нр методом імуноферментного аналізу. Ураження печінки діагностували на підставі клінічного перебігу, наявності гепатомегалії за даними об'єктивного огляду та УЗД, появи і вираженості цитолітичного і холестатичного синдромів. Крім загальноприйнятого клінічного і лабораторного дослідження вивчали показники імунного статусу. Імунологічне обстеження включало визначення CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₂₂⁺ в цитотоксичному тесті з моноклональними антитілами фірми "Сорбент ЛТД" (Росія). Визначення рівня імуноглобулінів сироватки крові проводили за G. Manchini, (1965) методом радіальної імунодифузії, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за методом селективної преципітації в 3,75 % етиленгліколі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Дослідження показників імунної реактивності у хворих на ХГД та ВХ в поєднанні з НРГ, що отримували комплексну терапію з включенням триовіту, дозволило виявити позитивну їх динаміку (таблиця 1).

Таблиця 1. Динаміка показників імунної реактивності у хворих на ХГД та ВХ в поєднанні з НРГ під впливом триовіту ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n=30	Хворі на ХГД, ВХДПК, n=38		P ₁	P ₂
		до лікування	після лікування		
СД ₃ , %	65,20±5,50	48,1±0,62	55,9±0,63	<0,05	<0,05
СД ₄ , %	36,80±5,10	30,73±0,56	32,71±0,58	>0,05	<0,05
СД ₈ , %	19,70±4,10	17,89±0,18	19,23±0,26	>0,05	<0,05
СД ₄ /СД ₈	1,85±0,15	1,73±0,04	1,70±0,05	>0,05	>0,05
СД ₂₂ , %	9,10±1,60	9,92±0,18	9,36±0,11	>0,05	<0,05
IgA, г/л	1,57±0,06	1,41±0,05	1,53±0,02	<0,05	<0,05
IgM, г/л	1,40±0,16	2,47±0,10	1,89±0,05	<0,05	<0,05
IgG, г/л	9,88±0,12	11,48±0,27	10,96±0,19	<0,05	>0,05
ЦІК, од. опт. щільн.	68,00±5,00	180,78±12,47	100,39±3,74	<0,05	<0,05

Примітка. P₁-P₂ – відповідно достовірність різниці між контролем та показником до лікування і між показником до та після лікування.

Так, у вихідному стані у цих хворих вміст СД₃ був знижений, а концентрація ЦІК – підвищеною. Одночасно відмічалось зниження Іg класу А, та підвищення Іg класу М та G, тобто у пацієнтів даної групи розвинувся дисимунноглобулінемічний синдром, який характеризувався зниженням ІgА при підвищенні (порівняно з контрольною групою) ІgМ, G. Дефіцит СД₃ вказує на ослаблення реактивності імунної системи, внаслідок розвитку у хворих вторинного імунодефіцитного стану. Вивчення загальної кількості СД₂₂ показало, що на відміну від СД₃, цей субклас у фазі загострення ХГД, ВХДПК має тенденцію до збільшення, складаючи в середньому 9,92±0,18, що вірогідно перевищує аналогічний показник норми. Отже, у хворих на ХГД, ВХДПК у періоді загострення хвороби поряд із депресією Т-ланки імунітету має місце активація В-ланки, що, мабуть, можна розцінювати як компенсаторну реакцію організму. Вважають, що збільшення кількості імуноглобулінів може свідчити про наявність запального процесу, активність протитканинних антитіл і формування імунних комплексів, а підвищення кількості ІgG пов'язують з підвищеною секрецією соляної кислоти при виразковій хворобі. Що стосується зниження вмісту ІgА в сироватці крові, то у хворих на ХГД, ВХДПК у фазі загострення відбувається виснаження сироваткової ланки за рахунок інтенсивного місцевого продукування секреторного Іg А в слизовій дванадцятипалій кишці, тобто зміни мають перерозподільний характер [10]. Під впливом комплексної терапії з триовітом відбувалось статистично достовірне підвищення рівня СД₃ та їх субпопуляцій, зниження кількості лімфоцитів з рецепторами СД₂₂ та концентрації ЦІК, підвищення Іg А та зниження Іg М. Позитивний імунологічний ефект триовіту можна пояснити його впливом на основні патогенетичні ланки патологічного процесу, оскільки, за даними літератури, селен входить до багатьох ферментних систем і сприяє нормалізації ПОЛ та білкового обміну. Ліквідація синдрому пероксидації сприяє відновленню функціонального стану клітинних мембран гепатоцитів та імунокомпетентних клітин, що в кінцевому результаті, забезпечує досягнутий клінічний імуномодуляторний ефект триовіту.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на хронічний гастродуоденіт та виразкову хворобу дванадцятипалій кишки із супровідним ураженням печінки спостерігаються виражені порушення імунологічної резистентності, що проявляється синдромом вторинної імунної недостатності або імунної дисфункції.

2. Триовіт в комплексному лікуванні хронічного гастродуоденіту та виразкової хвороби дванадцятипалій кишки є патогенетично доцільним, оскільки має достатню імунокорегувальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Філіпов Ю.О., Скірда І.Ю., Петричук Л.М. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні // Міжвідомчий збірник "Гастроентерологія", Дніпропетровськ. – 2006. – Вип. 37. – С. 3-10.
2. Бабак О.Я. Особенности клинических проявлений дуоденальной язвы, ассоциированной с резистентными штаммами *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 2. – С. 30-34.
3. Оларин А.А. Психосоматические расстройства как маркеры определения прогноза и тяжести течения язвы двенадцатиперстной кишки у студентов // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 1. – С. 18-19.
4. Степанов Ю.М., Доценко М.Я., Мірошніченко В.П. Рациональна гепатологія: Навчальний посібник для лікарів. – Дніпропетровськ-Запоріжжя: Свідлер, 2005. – 184 с.
5. Звягінцева Т.Д., Ермолаєв Д.М. Вивчення стану імунітету у пацієнтів виразковою хворобою дванадцятипалій кишки на амбулаторному етапі // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 3 (9). – С. 47-49.
6. Нейко Є.М., Островська О.М., Островський М.М. та ін. Головні принципи використання імуномодулюючої терапії // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 1. – С. 139-143.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М., Григоренко А.А. Анализ основных причин неполного вылечивания дуоденальной язвы // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 4. – С. 49-55.
8. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки. Ліки України. – 2004. – № 3. – С. 14.
9. Liatorpoulou J.N., Moussa A.M., Cavallaro I.G. et al. Failure of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: A Comparison of Different Risk Factors (Laboratory vs. Environmental Items) // *Helicobacter*. – 2007. – Vol. 8, № 4. – 469 p.
10. Казимирко Н.К., Казимирко В.К., Гайдаш І.С. та ін. Корекція імунних порушень у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалій кишки комбінацією фамотидину і антиоксидантного комплексу "три-ві-плюс" // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 59-64.

УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНОГО ВЕНОЗНОГО КРОВОБІГУ У ХВОРИХ НА ВАРИКОЗНУ ХВОРОБУ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНОГО ВЕНОЗНОГО КРОВОБІГУ У ХВОРИХ НА ВАРИКОЗНУ ХВОРОБУ НИЖНІХ КІНЦІВОК – За допомогою ультразвукового кольорового дуплексного сканування вен у двох проєкціях обстежено 171 пацієнта із варикозною хворобою нижніх кінцівок. Встановлено особливості гемодинаміки у цієї категорії хворих, які безпосередньо впливають на перебіг варикозної хвороби. Виявлені особливості гемодинаміки можуть лягти в основу вибору методів оперативного втручання.

УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ – С помощью ультразвукового цветного дуплексного сканирования вен в двух проекциях обследовано 171 пациента с варикозной болезнью нижних конечностей. Установлены особенности гемодинамики у этой категории больных, которые непосредственно влияют на течение варикозной болезни. Обнаруженные особенности гемодинамики могут лечь в основу выбора методов оперативного вмешательства.

ULTRASOUND DESCRIPTION OF PATHOLOGICAL VENOUS CIRCULATION IN PATIENTS WITH VARICOSE DISEASE OF LOWER EXTREMITIES – By means of ultrasonic coloured full-duplex scanning of veins in two projections were investigated 171 patients with varicose disease of lower extremities. The features of hemodynamics are established in this category of patients which directly influence on the course of varicose disease. The revealed features of hemodynamics can be the basis for choice of methods of operative interference.

Ключові слова: варикозна хвороба, ультразвукове обстеження.

Ключевые слова: варикозная болезнь, ультразвуковое обследование.

Key words: varicose disease, ultrasonic inspection.

ВСТУП Ультразвукове кольорове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок (УЗКДС) – “золотий стандарт” діагностики венозної патології, що дозволяє виявити наявність, протяжність та ступінь вираженості, тривалість ретроградного патологічного кровотоку (рефлюксу), тобто з одного боку – оцінити стан клапанного апарату, а з іншого – діагностувати здатність вен підтримувати свою форму. На сучасному етапі останні є провідними чинниками фізіологічного кровотоку у венах нижніх кінцівок [1, 2, 3, 5]. Тому комплексна оцінка стану венозної системи із точки зору її функціонування є перспективною і маловивченою проблемою [3, 6].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проліковано 171 пацієнта із варикозною хворобою (ВХ) підшкірних вен, що супроводжувалася хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок. Віком до 60 років було 104 (60,8 %) хворих, 41 (23,9 %) пацієнт – віком 60-70 років, та 26 (15,3 %) хворих старше 70 років. Чоловіків було 49 (28,6 %), жінок – 122 (71,4 %). З приводу рецидиву варикозної хвороби прооперовано 11 пацієнтів (6,4 %). Крім загальноклінічних, усім пацієнтам перед операцією виконано ультразвукове кольорове дуплексне сканування вен (УЗКДС) та оцінено зміни форми венозної стінки у двох проєкціях. 66 (38,6 %) виконано традиційні тотальні флебектомії, 61 (35,7 %) – міні-флебектомії у поєднанні із роз’єднанням горизонтальних скидів за методикою SEPS, а 44 (25,7 %) – комбіновані

втручання із збереженням головних підшкірних магістралей нижніх кінцівок на основі ендоскопічних, малоінвазивних та склеро-хірургічних методик. У 34 (19,9 %) госпіталізованих патологічного ретроградного кровотоку по магістральних та перфорантних венах ніг не було. Рефлюкс по глибокій венозній системі був причиною ВХ у 8 (4,7 %) випадках. У решті 129 хворих (75,4 %) на тлі спроможного клапанного апарату глибокої венозної системи нижніх кінцівок ми виявили ураження поверхневої та системи перфорантів. Встановлено, що зниження здатності венозної стінки підтримувати фізіологічну форму залежить від тривалості та протяжності патологічного рефлюксу, проте повного співпадання вказаних патологічних змін не спостерігається. При субтотальному рефлюксі втрата форми підшкірними магістральними венами лише у половині випадків відповідає довжині поширення патологічного зворотного кровотоку. Поряд із цим найбільш виражені зміни форми магістральних вен діагностуються у місці виникнення декомпенсованого рефлюксу і регресують у дистальному напрямку.

Мета: покращити результати ультразвукової діагностики венозного відтоку в умовах варикозної хвороби.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано результати хірургічного лікування 171 хворого на хронічну венозну недостатність нижніх кінцівок на ґрунті варикозної хвороби. У всіх госпіталізованих перед оперативним втручанням виконано ультразвукове кольорове дуплексне сканування із обов’язковим визначенням локалізації, протяжності та тривалості ретроградного кровотоку, наявності неспроможних перфорантних вен та їх локалізація, визначення інших причин патологічних скидів.

Хворих віком до 60 років проліковано 104 (60,8 %), 41 (23,9 %) пацієнт віком 60-70 років та 26 (15,3 %) хворих старше 70 років. Чоловіків було 49 (28,6 %), жінок – 122 (71,4 %). З приводу рецидиву варикозної хвороби прооперовано 11 пацієнтів (6,4 %).

Варикозну трансформацію вен басейну ВПВ діагностовано у 154 (90,1 %), у 4 (2,3 %) виявлене ізольоване ураження басейну НПВ, а у 13 (7,6 %) госпіталізованих відмічено поєднання варикозу обох відділів підшкірної венозної системи ніг.

Результати частоти виявлення патологічного зворотного веновенозного кровотоку (ВВР) представлено у таблиці 1.

Як видно із представлених у табл. 1 даних, 34 (19,9 %) госпіталізованих хворих не мали патологічного ретроградного кровотоку по магістральних та перфорантних венах ніг. Рефлюкс по глибокій венозній системі був причиною ВХ та патологічних скидів по ПрВ та ПВ загалом у 8 (4,7 %) випадках. У решті 129 хворих (75,4 %) на тлі спроможного клапанного апарату глибокої венозної системи нижніх кінцівок ми виявили ураження поверхне-

Таблиця 1. Характеристика венозного кровотоку за наявністю та локалізацією рефлюксу крові

Клінічна група, к-ть хворих (%)	Характер кровотоку			Всього
	без рефлюксу	рефлюкс по ПВ та ПрВ	рефлюкс по ГВ, ПВ та ПрВ	
Контрольна	16 (24,2)	47 (71,2)	3 (4,5)	66
Основна	18 (17,1)	82 (78,1)	5 (4,8)	105
Всього	34 (19,9)	129 (75,4)	8 (4,7)	171

Примітки: 1. ПВ – підшкірні вени; 2. ПрВ – перфорантні вени; 3. ГВ – глибокі вени нижньої кінцівки.

вих вен та системи перфорантних вен. Це свідчить про те, що у 2/3 оперованих хворих причиною ВХ були патологічні вертикальні, горизонтальні скиди або їх поєднання. При цьому, слід зазначити, що важкість або тривалість рефлюксу відіграє одну із провідних ролей у формуванні набуті клапанної недостатності поверхневих вен, як наслідок створення ділянок гіпертензії під клапаном при переважанні горизонтальних скидів та над клапаном при вертикальних скидів.

Так, серед хворих, що були обстежені, виявлено наступну частоту тяжкості рефлюксу, яка висвітлена у табл. 2. Аналізуючи результати, котрі наведені у табл. 2, видно, що 137 (80,1 %) хворих, за даними УЗКДС, під час госпіталізації мали патологічний ретроградний кровобіг, що тривав по-

над 0,5 с. Із них тривалість рефлюксу понад 1,5 с виявлено у 55 (32,2 %), а понад 3,0 с – ДкР – у 47 (27,4 %).

Компенсований ретроградний потік ми відмітили лише у 35 пацієнтів, що склали 20,5 %. Слід зазначити, що оцінку тривалості рефлюксу проводили у магістральних та перфорантних венах, так як їх діаметр дозволяє оцінити за допомогою УЗКДС функцію клапанного апарату. Відсутній патологічний скид по цих судинах, що виявлений у 34 (19,9 %) випадків був характерним для ретикулярних та внутрішньшкірних форм ВХ.

Поряд із часом, впродовж якого триває зворотний кровобіг, значну роль у венозному відтокові відіграє і довжина рефлюксового потоку, його протяжність, що представлено у табл. 3.

Таблиця 2. Характеристика частоти ступеня тяжкості ретроградного кровобігу

Клінічна група, к-ть хворих (%)	Ступінь тяжкості рефлюксу				Всього
	НР	КР	СкР	ДкР	
Контрольна	16 (24,2)	11 (16,7)	20 (30,3)	19 (28,8)	66
Основна	18 (17,1)	24 (22,9)	35 (33,3)	28 (26,7)	105
Разом	34 (19,9)	35 (20,5)	55 (32,2)	47 (27,4)	171
Всього	34 (19,9)		137 (80,1)		171

Примітки: 1. НР – патологічний веновенозний рефлюкс відсутній; 2. КР – компенсований рефлюкс тривалістю 0,5-1,5 с; 3. СкР – патологічний рефлюкс тривалістю 1,0-3,0 с; 4. ДкР – декомпенсований ВВР тривалістю понад 3,0 с.

Таблиця 3. Характеристика хворих за протяжністю зворотного кровобігу

	Довжина ретроградного кровобігу					Всього
	ЛР	СР	ПР	СтР	ТР	
Кількість хворих	27	47	39	16	8	137
Відсоток виявленого рефлюксу	19,7	34,3	28,5	11,7	5,8	80,1

Примітки: 1. ЛР – локальний рефлюкс на 1/3 гомілки або стегна; 2. СР – сегментарне поширення рефлюксу на 2/3 гомілки або стегна; 3. Р – поширений рефлюкс вздовж усієї гомілки або стегна; 4. СтР – субтотальний рефлюкс, що поширюється менше ніж на 2/3 від усієї ноги; 5. ТР – тотальний рефлюкс, що захоплює вени більш ніж 2/3 нижньої кінцівки.

Як бачимо із наведених у табл. 3 даних, загалом частота рефлюксу серед обстежених хворих склала 80,1 %. При цьому у 19,7 % протяжність зворотного потоку крові не перевищувала 1/3 стегна або гомілки, у 34,3 % він займав 2/3 стегна або ж гомілки, у 28,5 % поширювався на всю анатомічну ділянку, а у 11,7 % та у 5,8 % зворотний потік крові спостерігався майже впродовж усієї нижньої кінцівки.

Поряд із цим, слід зазначити, що у процесі клінічного обстеження та під час УЗКДС ми виявили певний дисонанс між виразністю варикозного субстрату ХВН та довжиною зворотного патологічного кровобігу. У значній частині хворих межі рефлюксу не відповідали клінічним проявам та протяжності варикозно-трансформованих вен, що на УЗКДС характеризувалося рівномірним розширенням просвіту вен без їх мішкоподібного випинання. На нашу думку, це може бути пов'язано із наявністю патологічного скиду із колатералей під клапаном – як правило, у клапанний синус, що може і провокувати, а також підтримувати тривалість та довжину зворотного кров'яного потоку. Така ситуація і змусила нас спробувати оцінити інший фактор нормального венозного кровобігу – здатність венозної стінки підтримувати фізіологічну форму її просвіту.

Аналізуючи залежність протяжності ретроградного кровобігу від його тривалості, ми отримали результати, які висвітлені у табл. 4.

Виходячи із описаного у табл. 4, компенсована неспроможність клапанів вен найчастіше поєднувалася із сегментарним рефлюксом – у 51,4 %, у той час як частота її виявлення склала 25,5 % від усіх пацієнтів із ВВР. Субкомпенсацію та декомпенсацію клапанної функції ми виявляли відповідно у 40,1 % та у 34,3 % обстежених. Поряд із цим ураження вен усієї гомілки або стегна – ПР найчастіше супроводжувався ДкР – 38,3 %, що поряд із втягненням у патологічний процес всієї або майже всієї ноги склало відповідно 17,0 % та 12,8 %. Загалом ДкР виявлений при більш поширеному ураженні вен, яке виходить за межі однієї лише гомілки чи стегна – 32 (60,1 %) випадків, де діагностовано ДкР. Субкомпенсована стадія клапанної дисфункції частіше зустрічалася при локальній та сегментарній регургітації – у 36 хворих, що склало 65,5 % із вказаною патологією.

Аналізуючи протяжність рефлюксу залежно від поширеності втрати форми просвіту, тобто мішкоподібного розширення (варикозної трансформації) вен отримано результати, що описані у табл. 5.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів залежно від тривалості та протяжності зворотного кровобігу

Тривалість рефлюксу	Протяжність рефлюксу, к-ть хворих (%)					Всього
	ЛР	СР	ПР	СтР	ТР	
КР	5 (14,3)	18 (51,4)	10 (21,6)	2 (5,7)	–	35 (25,5)
СкР	17 (30,5)	19 (34,5)	11 (20,0)	6 (10,9)	2 (3,6)	55 (40,1)
ДкР	5 (10,6)	10 (21,3)	18 (38,3)	8 (17,0)	6 (12,8)	47 (34,3)
Всього	27 (19,7)	47 (34,3)	39 (28,5)	16 (11,7)	8 (5,8)	137 (80,1)

Таблиця 5. Залежність поширення варикозної трансформації від протяжності рефлюксу

Поширеність трансформації вен	Протяжність рефлюксу, к-ть хворих (%)					Всього
	ЛР	СР	ПР	СтР	ТР	
ЛТ	27 (60,0)	18 (40,0)	–	–	–	45 (32,8)
СТ	–	15 (36,6)	20 (48,8)	6 (14,6)	–	41 (29,9)
ПТ	–	14 (51,9)	11 (40,7)	2 (7,4)	–	27 (19,7)
СБТ	–	–	8 (50,0)	6 (37,5)	2 (12,5)	16 (11,7)
ТТ	–	–	–	2 (25,0)	6 (75,0)	8 (5,8)
Всього	27 (19,7)	47 (34,3)	39 (28,5)	16 (16,7)	8 (5,8)	137

Примітки: 1. ЛТ – локальна трансформація просвіту вен на 1/3 голілки або стегна; 2. СР – сегментарна трансформація просвіту вен на 2/3 голілки або стегна; 3. ПР – поширена трансформація просвіту вздовж усієї голілки або стегна; 4. СтР – субтотальна трансформація, що поширюється менше ніж на 2/3 усієї ноги; 5. ТР – тотальна трансформація, що захоплює вени більш ніж 2/3 нижньої кінцівки.

Як видно із наведених у табл. 5 даних, не завжди протяжність рефлюксу співпадає із поширеністю варикозної трансформації.

Так, за умов навіть тотального рефлюксу у 2 випадках, що складає 25,0 % із вказаними змінами, ми виявили субтотальну ВТр. Крім цього, при поширеному рефлюксі, що простягався вздовж або усієї голілки, або стегна лише у 11 (28,2 %), тобто майже у кожного третього, виявлено збіг патологічних процесів трансформації вени та рефлюксу. Ще у 8, тобто у 20,5 % із вказаним рефлюксом ми діагностували субтотальну ВТр, а у 20 (51,3 %) незважаючи на суттєву протяжність веновенозного рефлюксу, ВТр була обмежена лише сегментом вени і не займала більше ніж 1/3 анатомічної ділянки ноги. Слід також зазначити, що має місце і зворотна тенденція, так при сегментарному рефлюксі у 14 госпіталізованих, тобто у 29,8 % спостерігалось поширення трансформації вен на цілу анатомічну ділянку ноги. Хоча у цієї категорії переважало загалом локальне та сегментарне ураження – 18 (38,3 %) і 15 (31,9 %) відповідно, що загалом складає 70,2 %. За умов субтотального ВВР частота обмеженої та тотальної і субтотальної варикозної трансформації, за нашими даними, однакова.

ВИСНОВКИ 1. Зниження здатності венозної стінки підтримувати фізіологічну форму їх просвіту (трансформація) залежить від тривалості та протяжності патологічного рефлюксу, проте повного збігу вказаних патологічних змін ми не виявили.

2. За нашими даними, при субтотальному рефлюксі втрата форми підшкірних магістральних вен лише у половини випадків відповідає довжині поширення патологічного зворотного кровотоку. 3. Найбільш виражена деформація просвіту магістральних вен діагностується у місці виникнення декомпенсованого рефлюксу і регресує у дистальному напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гуч А.А., Чернуха Л.М. Варикозная болезнь. Классификация, ультразвуковая диагностика // Клінічна хірургія. – 2004. – № 3. – С. 46-51.
2. Зубарев А.Р., Богачева В.Ю., Митьков В.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей. – М.: Видар-М, 1999. – 100 с.
3. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. Флебология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
4. Карпинский С.М., Карпинский Д.С., Пинтийский М.К. Ультразвуковая доплерографическая предоперационная диагностика варикозной болезни нижних конечностей и мониторинг результатов хирургического лечения с применением эндовенозной лазерной коагуляции // Клінічна флебология. – 2008. – № 1. – С. 98-99.
5. Український Консенсус з лікування пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок. – Київ. – 2005. – С. 20.
6. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткин М.И. Основы клинической флебологии. – М.: Медицина, 2005. – 312 с.
7. Царев О.И. Варианты хирургического лечения варикозной болезни на основании ультразвуковой оценки венозной системы нижних конечностей: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2002. – 190 с.
8. Bergan J.J. Varicose veins: hooks, clamps, and suction. Application of new techniques to enhance varicose vein surgery // Semin. Vasc. Surg. – 2002. – Vol. 15, № 1. – P. 21-26.

УДК 616.379-008.64-06:616.34-008.87-085

Швед М.І., Паламар Т.О., Смачило І.В., Наумова Л.В., Лихацька Т.В., Мазур Л.П., Лихацька Г.В., Боб А.О., Смачило І.І.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОГО МІКРОБІОЦЕНОЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОГО МІКРОБІОЦЕНОЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ – Наведено результати дослідження складу мікрофлори товстої кишки у хворих на цукровий діабет 2 типу та проаналізовано вплив на неї лікування із включенням пробіотику “Симбітеру”, концентрованого ацидофільного. Відзначено позитивний вплив симбітеру на наявні порушення кишкового мікробіоценозу у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу.

КОРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА – Приведено результати дослідження складу мікрофлори товстої кишки у хворих на цукровий діабет 2 типу та проаналізовано вплив на неї лікування із включенням пробіотику “Симбітера”, концентрованого ацидофільного. Отмечено позитивное влияние симбитера на имеющиеся нару-

шения кишечного микробиоценоза у пациентов сахарным диабетом 2 типа.

CORRECTION OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS DISTURBANCES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 – There have been adduced the results of research of intestinal microflora composition in patients with diabetes mellitus type 2 and analysed the influence of probiotic “Symbiter” concentrated acidophilic on it. It has been shown the positive effect of symbiter on available disturbances of intestinal microbiocenosis in patients with diabetes mellitus type 2.

Ключові слова: кишкова мікрофлора, цукровий діабет, симбітер.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, сахарный диабет, симбитер.

Key words: intestinal microflora, diabetes mellitus, symbiter.

ВСТУП Цукровий діабет є одним з найбільш поширених захворювань у всьому світі, що приводить до ранньої інвалідизації [1, 2]. Не дивлячись на успіхи в діагностиці і лікуванні цукрового діабету, залишається багато невирішених завдань. Так, у 60-70 % хворих на цукровий діабет спостерігаються різні клінічні прояви, пов'язані з ураженням шлунково-кишкового тракту [3, 4]. При наявності у низки хворих на цукровий діабет 2 типу автономної нейропатії у вигляді діабетичної ентеропатії, що клінічно проявляється порушеннями моторики і ферментно-секреторної функції шлунково-кишкового тракту, за необхідності дотримування дієти з виключенням легкозасвоюваних вуглеводів, важливих для росту біфідо- і лактофлори, при застосуванні медикаментів, що сповільнюють всмоктування глюкози в кишечнику (акарбоза, бігуаніди), в даній категорії хворих часто спостерігаються кишкові дисбіози [4-7].

Метою нашої роботи було підвищити ефективність лікування хворих на цукровий діабет 2 типу на основі корекції кишкового дисбіозу шляхом включення до комплексної терапії пробіотика "Симбітеру", концентрованого ацидофільного.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням знаходилися 38 пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. Серед них було 20 (52,63 %) чоловіків і 18 (47,37 %) жінок. Вік хворих коливався в межах від 35 до 65 років. Цукровий діабет середнього ступеня тяжкості спостерігався в 30 хворих, тяжкого – у 8 осіб. Хворі були розподілені на 2 групи: I група (18 чоловік) отримувала загальноприйнятє лікування, II група (20 осіб) додатково отримувала мультипробіотик "Симбітер", концентрований ацидофільний, до складу якого входить біомаса живих клітин багатостамного симбіозу біфідобактерій, лактобацил, лактококів і пропіоновокислих бактерій, по 2 дози один раз на добу через 1,5-2 год після вечері. У наступні дні в разі досягнення терапевтичного ефекту дозу зменшували вдвічі на одне приймання. Курс лікування в усіх обстежених становив 14 днів. Для визначення стану кишкової мікрофлори проводили бактеріологічне дослідження випорожнень за методикою В.А. Знаменського. Кількість мікроорганізмів виражали в колонієутворюючих одиницях (КУО) на 1 г фекалій, для зручності обрахунків використовували десятковий логарифм отриманого значення (lg КУО/г). Отримані показники порівнювали з даними 20 практично здорових осіб. Ефективність лікування оцінювали за кількома критеріями: нормалізацією частоти випорожнень, вгамуванням здуття живота, абдомінального дискомфорту, нормалізацією показників копрограми, бактеріограми.

Для оцінки достовірності отриманих результатів дослідження, ми застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу, який провели за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Pentium III 600 MHz та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft® Excel 2000 в середовищі Windows 98 Second Edition (США, 1998). Достовірність одержаних результатів визначали, використовуючи критерій Стьюдента. Зміни вважали статистично достовірними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед початком лікування всі хворі скаржилися на загальну слабкість, зниження працездатності, 33 (86,84 %) осіб відмічали біль за ходом товстої кишки, 24 (63,16 %) – здуття живота, 23 (60,52 %) – схильність до закрепів, 14 (36,84 %) осіб – схильність до діареї. Оцінюючи індивідуальні показники бактеріограм до лікування, у 37 (97,36 %) хворих виявлено порушення мікробіоценозу товстої кишки. При аналізі результатів дослідження якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори відмічено збільшення загальної кількості кишкової палички у 19 (50,00 %) хворих, поява гемолітичних ешерихій – у 3 (37,5 %) , зростання популяційного рівня кишкової палички зі слабкою ферментативною активністю – у 14 (36,84 %) пацієнтів; збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій (клебсієл, цитробактерів, протеїв, ентеробактерів) – у 19

(50,00 %) осіб, підвищення рівня стафілококів – у 2 (5,26 %) і дріжджових грибів роду *Candida* – у 2 (5,26 %) хворих. Одночасно у 32 (84,21 %) пацієнтів відзначено зменшення кількості біфідобактерій, у 26 (68,42 %) – лактобактерій.

При цьому, дисбактеріоз I ступеня встановлено у 9 (23,68 %) осіб, II ступеня – у 15 (39,47 %) осіб, у 13 (34,21 %) – констатували дисбактеріоз III ступеня. У цілому зміни мікрофлори характеризувалися достовірним збільшенням загальної кількості кишкової палички ((8,88±0,14) при нормі (7,32±0,12) lg КУО/г, $P < 0,05$), кишкової палички зі слабковираженою ферментною активністю ((6,99±0,15) при нормі (4,00±0,41) lg КУО/г, $P < 0,05$), появою гемолізуючої кишкової палички, зменшенням популяційного рівня біфідобактерій ((7,01±0,11) при нормі (8,25±0,10) lg КУО/г, $P < 0,05$), зниженням вмісту лактобактерій ((7,01±0,11) при нормі (8,24±0,11) lg КУО/г, $P < 0,05$), підвищенням рівня умовно-патогенних мікроорганізмів: клебсієл ((5,44±0,15) при нормі (3,85±0,09) lg КУО/г, $P < 0,05$), цитробактерів ((4,99±0,13) при нормі (3,19±0,10) lg КУО/г, $P < 0,05$), ентеробактерів ((5,13±0,16) при нормі (3,65±0,14) lg КУО/г, $P < 0,05$), протеїв ((4,79±0,11) при нормі (2,85±0,05) lg КУО/г, $P < 0,05$), збільшенням вмісту стафілококів і дріжджових грибів ($P > 0,05$).

У результаті проведених досліджень встановлено, що нормалізація частоти випорожнень на тлі лікування симбітером, концентрованим ацидофільним на 3-4 день спостерігалася в 24 (63,16 %) і мала позитивну динаміку, досягнувши 94,74 % на 14 добу. Покращання показників копрограми відзначали вже до 7-го дня терапії у 31 (81,58 %) обстежених. Лікування із включенням симбітеру поряд із швидким зменшенням клінічної симптоматики (абдомінального болю, здуття живота), викликало достовірне зниження загальної кількості кишкової палички з (8,88±0,14) lg КУО/г до (7,41±0,14), $P < 0,05$, зменшення популяційного рівня кишкової палички зі слабковираженою ферментативною активністю з (6,99±0,15) до (4,11±0,32), $P < 0,05$, припинення виділення гемолізуючої кишкової палички, зниження вмісту клебсієл з (5,44±0,15) до (2,99±0,23), $P < 0,05$, протеїв – з (4,79±0,11) до (2,22±0,33), $P < 0,05$, ентеробактерів – з (5,13±0,16) до (2,85±0,55), $P < 0,05$, цитробактерів – з (4,99±0,13) до (3,01±0,26), $P < 0,05$, зростання біфідобактерій – від (7,01±0,11) до (9,12±0,15), $P < 0,05$, лактобактерій – від (7,01±0,11) до (8,98±0,18), $P < 0,05$. Поліпшення загального самопочуття, покращання апетиту відзначали в усіх хворих з перших днів лікування. Загалом, лікування із включенням симбітеру було ефективним у 35 (92,11 %) пацієнтів на цукровий діабет 2 типу, що на 26,33 % перевищувало аналогічний показник у групі з загальноприйнятною терапією.

ВИСНОВКИ 1. Симбітер концентрований ацидофільний є високоефективним засобом для корекції порушень кишкового мікробіоценозу у хворих на цукровий діабет 2 типу.

2. Отримані результати дозволяють рекомендувати симбітер концентрований ацидофільний для широкого застосування в комплексній терапії цукрового діабету 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance / J. Tuomilehto, J. Lindström, J.G. Eriksson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 344, № 18. – P. 1343-1350.
2. Скрыпник И.Н. Функциональная роль микробиоты кишечника и дифференцированные подходы к коррекции нарушений микробиоценоза // *Медицина газета "Здоров'я України"*. – 2009. – №6/1. – С. 51-53.
3. Лейтес Ю.Г., Г.Р. Галстян, Е.В. Марченко Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // *Гастроэнтерология*. – 2007. – № 2. – С. 12-14.
4. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults / P. Bytzer, N.J. Talley, M. Leemon // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 1989-1996.
5. Павлович Л.Б., Масляк В.А., Білоус І.І. Ефективність застосування препарату "Лактив-ратіофарм" у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Буковинський медичний вісник*. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 70-72.
6. Боднар П.Н., Щербак А.В. Многокомпонентная фармакотерапия осложненного сахарного диабета II типа // *Ліки України*. – 2002. – № 3. – С. 38-41.
7. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44, № 9. – P. 1080-1093.

Мисула І.Р., Бакалюк Т.Г., Мартинюк В.І., Вахновський В.В., Лаврінченко О.М., Салайда І.М., Чопко Ю.М., Шиманська О.Ф., Шиманський В.О.
НОВІ ПІДХОДИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ СИНОВІТОМ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМУ ЕТАПІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

НОВІ ПІДХОДИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ СИНОВІТОМ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМУ ЕТАПІ РЕАБІЛІТАЦІЇ – Вивчена ефективність лікувального комплексу з включенням болусотерапії при остеоартрозі колінних суглобів з явищами хронічного синовіту на основі клінічного та ультразвукового обстеження. Показано, що даний лікувальний комплекс зменшує вираженість симптомів синовіту, суглобового синдрому, покращує функцію уражених суглобів.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ СИНОВИТОМ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ – Изучена эффективность лечебного комплекса с включением болусотерапии при остеоартрозе коленных суставов с явлениями хронического синовита на основании клинического и инструментального обследования. Показано, что данный лечебный комплекс уменьшает выраженность симптомов синовита, суставного синдрома, улучшает функцию поврежденных суставов.

NEW APPROACHES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC SINOVITIS ON SANATORIUM-RESORT STATE OF REHABILITATION – Efficiency of bolyusotherapy was studied at osteoarthritis of knee joints with the phenomena of chronic sinovitis after the clinical and ultrasonic investigation. It was shown that including of bolyusotherapy into rehabilitation process diminishes the expression of sinovitis symptoms, joint syndrome, improves the function of damaged joints.

Ключові слова: болусотерапія, остеоартроз, синовіт.

Ключевые слова: болусотерапия, остеоартроз, синовит.

Key words: bolyusotherapy, osteoarthritis, sinovitis.

ВСТУП Остеоартроз (ОА) – хронічне прогресуюче захворювання суглобів, яке характеризується деградацією суглобового хряща (СХ) з подальшою зміною в субхондральній кістковій тканині, розвитком крайових остеофітів, що приводить до втрати СХ та супутньому ураженні інших компонентів суглоба [2, 3].

Продукти деструкції хряща, які накопичуються в порожнині суглоба, викликають запалення синовіальної оболонки, гіпертрофію сосочкового апарату, підсилення складчастості та ущільнення синовії. Синовіт часто осумкований в заворотах та складках синовії. Наявність синовіту сприяє прогресуванню процесів дегенерації та деструкції хрящової тканини, посилює перебіг захворювання [4].

Ультразвукове дослідження (УЗД) є доцільним неінвазивним інформативним методом в дослідженні хворих з остеоартрозом, а також контролю лікування. Ранніми і найбільш інформативними сонографічними даними в діагностиці остеоартрозу є: синовіт з потовщенням синовії, наявність паракапсулярних кіст, звуження суглобової щілини, ущільнення сухожилля прямого м'яза стегна, власної зв'язки та медіопателлярної складки, структурні зміни менісків та галінового хряща [1, 5, 7]. Виявлені зміни дозволяють об'єктивізувати патологічні процеси в анатомічних структурах при остеоартрозі і виробити показання до консервативного або оперативного лікування.

Традиційно на курортах хворим із захворюваннями суглобів застосовують грязелікування при температурі 38-42 °С. Відомо, що теплові процедури при наявності запалення загострюють цей процес, а у хворих з ОА можуть посилити явища синовіту [2, 4, 8].

Лікування пацієнтів з хронічним синовітом потребує комплексного підходу з врахуванням багатьох факторів, в тому числі ролі запального процесу [2, 3, 6, 9].

Мета дослідження: метою дослідження було визначення ефективності лікувального комплексу із застосуванням сірководневих ванн, магніто-лазерної терапії та болусотерапії у хворих з ОА із супутнім синовітом, встановити мож-

ливості та перспективи використання розробленого комплексу лікування на санаторно-курортному етапі реабілітації даного контингенту хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням знаходилось 25 пацієнтів у віці 40-72 років з остеоартрозом колінних суглобів із супутнім хронічним синовітом різного ступеня вираженості. Хворі відмічали артралгії не тільки при рухах, але і в спокої. При пальпації суглобів відмічалась болючість. При рухах в суглобах виникали крепітація та хрускіт, вираженість яких була пов'язана із стадією процесу. У 60 % відмічалась тугорухість та обмеження рухів (контрактури) в уражених суглобах.

Важкість процесу у хворих оцінювалось за клінічними (набряк, гіпертермія, біль та ін.), ультразвуковими даними вираженості синовіту, змінами функціонального стану суглобів та лабораторними показниками запалення (ШОЕ, вмісту в крові С-реактивного білка).

Клінічне обстеження хворих включало суб'єктивні та функціональні методи з використанням 4-бальної системи таблично-індексних карт [5], які передбачають кількісну оцінку вираженості суглобового синдрому та функціонального стану опорно-рухового апарату.

Всі пацієнти були розподілені на дві репрезентативні групи. Основними критеріями репрезентативності були вік пацієнтів і стадія процесу.

Пацієнти 1-ї групи (10 осіб) отримували сірководневі ванни та магніто-лазерну терапію. Аплікації торфоболота не застосовувались у зв'язку з наявністю синовіту. Іншим 15 пацієнтам (2-га група) в лікувальний комплекс додатково було включено болусотерапію – аплікації голубої глини температурою 20 °С.

Оцінка ефективності проводилась з урахуванням змін загальноклінічних та лабораторних показників ступеня вираженості суглобового синдрому (суглобовий та больовий індекси, тривалість ранкової скутості, кількість запальних та болючих суглобів, величини ШОЕ, С-реактивного протеїну) та за результатами ультразвукового дослідження.

Ультразвукове дослідження виконувалось на апараті HS-2000 з мультисистемним датчиком 2,8-3,5-5 МГц. Всі суглоби досліджувались в стандартних позиціях для діагностики синовіту та визначення ступеня його вираженості.

Сонографічними симптомами, котрі виявлялися у хворих з остеоартрозом були: синовіт з потовщенням синовії, наявність випоту у верхньому завороті, кількість рідинних утворів в паракапсулярній зоні, ступінь зниження висоти суглобової щілини, товщина та наявність нерівномірності галінового хряща.

Клінічне та ультразвукове обстеження хворих проводилось до та після лікувального комплексу. Результати досліджень порівнювались з контрольними величинами (10 чоловік аналогічного віку без ознак ураження суглобів).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічне покращення, яке спостерігалось у хворих, мало об'єктивне підтвердження. Після курсу лікувального комплексу з включенням аплікацій глини відмічалось затухання явищ синовіту: зменшення припухлості та гіпертермії уражених суглобів, збільшення об'єму рухів в них, зникнення нічних та стартових болей, значне зменшення болей при навантаженні.

Динаміку загальноклінічних та лабораторних критеріїв суглобового синдрому в групах хворих з ОА в процесі лікування наведено в табл.1.

Таблиця 1. Динаміка загальноклінічних та лабораторних критеріїв суглобового синдрому в групах хворих з ОА із хронічним синовітом в процесі лікування

Показник	Контроль	Хворі з ОА I групи		Хворі з ОА II групи	
		до лікув.	після лікув.	до лікув.	після лікув.
ШОЕ, мм	8,2±2,2	22,2±1,5	16,3±2	24,1±3,4	11,1±0,8
СРП "плюси"	–	++	+	++	–
Суглобовий індекс, бали	–	5,2±0,6	2,8±0,5	5,1±0,5	0,98±0,11
Запальний індекс, бали	–	1,4±0,2	0,8±0,3	1,52±0,12	0,32±0,14
Ран. скут., хв	–	18,7 ±2,2	2,1±1,1	17,9±2,2	–

Як видно з даних таблиці 1, використання болусотерапії сприяло більш вираженій позитивній динаміці зменшення запального процесу та ступеня вираження суглобового синдрому, про що свідчить достовірне зменшення величин суглобового та запального індексів, тривалості ранкової скутості, ШОЕ та СРП.

При проведенні УЗД колінних суглобів встановлені УЗ-

ознаки їх ураження. Дані УЗ-моніторингу представлено в таблиці 2.

Як видно з даних таблиці, у пацієнтів другої групи після проведеного лікування спостерігалось більш виражене зменшення товщини синовіальної оболонки, поширеності випоту та обмеження поширеності рідинних утворів в паракапсулярній зоні.

Таблиця 2. Дані УЗ-моніторингу обстежуваних хворих з ОА із хронічним синовітом до та після лікування

Показник	Контроль	Хворі з ОА I групи		Хворі з ОА II групи	
		до лікув.	після лікув.	до лікув.	після лікув.
Товщина синовіальної оболонки, мм	–	2,6±0,5	2,1±0,5	2,5±0,6	1,6±0,5
Поширеність випоту, %	–	44,3	22,8	41,2	12,4
Наявність рідинних утворів в паракапсулярній зоні, %	–	22,8±0,28	14,30±0,2	25,93±0,22	12,15±0,2

ВИСНОВКИ Наші дослідження показали, що застосування лікувального комплексу із включенням болусотерапії у хворих з ОА здійснює знеболювальну дію при артралгіях, протизапальну – при синовітах, антиспастичну – при контрактурах. Сприятлива дія болусотерапії на основні патогенетичні ланки ОА приводить до покращення його перебігу, дає можливість більш якісно проводити реабілітацію, що дозволяє зберегти функціональні можливості опорно-рухового апарату та поліпшити якість життя хворого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ермак Е.М. Ультразвукові критерії оцінки структури суставного хряща і субхондральної кістки // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 102-114.
 2. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: практическое руководство. – Киев: Моріон, 2005. – 601 с.

3. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – Киев: ООО "Катран груп", 2002. – 214 с.
 4. Нейко Є.М., Головач І.Ю. Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу // Український ревматологічний журнал. – 2000. – № 1. – С. 8-12.
 5. Патент України № 63074 А. Спосіб якісної діагностики прогресування остеоартрозу колінних суглобів (2004) / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич, О.О. Гармш // Бюл. ПВ №1.
 6. Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.К. Бунчука. – М. – 1997. – С. 385-520.
 7. Ostergaard M., Court-Payen M., Gideon P. et al. Ultrasonography in arthritis of the knee. A comparison with MR imaging // Acta Radiol. – 1995. – Vol. 36, № 1. – P. 19-26.
 8. Gallagher R.M. Chronic pain: sources of late life pain and risk factor for disability // Geriatrics. – 2005. – Vol. 55. – P. 40-47.
 9. Amet F. Reviderte Kriterien für die Klassifikation der chronischer Polyarthritits // Ibid. – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 49-54.

Гоцинський В.Б., Назарчук С.А.

ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПРОЦЕСУ В ЗОНІ КИШКОВОГО ШВА ПІД ВПЛИВОМ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО КСЕНОДЕРМОІМПЛАНТАТА

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПРОЦЕСУ В ЗОНІ КИШКОВОГО ШВА ПІД ВПЛИВОМ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО КСЕНОДЕРМОІМПЛАНТАТА – На 100 щурах вивчали вплив ліофілізованих ксенодермоімплантатів на процес регенерації в зоні кишкового шва. Встановлено, що вищезгадані імплантати створюють сприятливі умови для загоєння кишкового шва.

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПРОЦЕССА В ЗОНЕ КИШЕЧНОГО ШВА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО КСЕНОДЕРМОИМПЛАНТАТА – На 100 крысах проведено изучение влияния лиофилизированных ксенодермоимплантатов на процесс регенерации в зоне кишечного шва. Выявлено, что вышеупомянутые имплантаты создают благоприятные условия для заживления кишечного шва.

FEATURES OF REGENERATORY PROCESS IN THE AREA OF INTESTINAL SUTURE UNDER ACTION OF LYOPHILIZED XENODERMOIMPLANTATE – On 100 rats studied the influence of lyophilized xenodermoplastates on the process of regeneration in the area of intestinal suture. It was set that the above-mentioned implantates create favourable conditions for healing of intestinal suture.

Ключові слова: кишковий шов, ксенодермоімплантат.

Ключевые слова: кишечный шов, ксенодермоимплантат.

Key words: intestinal suture, xenodermoplastate.

ВСТУП Високий відсоток післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії, що виникають внаслідок неспроможності кишкових швів та анастомозів, вимагає удосконалення старих та розробки нових методик формування кишкових швів або методів попередження їх неспроможності. За останнє десятиріччя запропоновано багато методів герметизації та укріплення кишкових швів. В основі цих розробок лежить аплікація до зони сформованих швів ауто- або гетеротканин, або синтетичних полімерних матеріалів та медичних клейових композицій [1, 2, 3].

Особливий інтерес викликає застосування матеріалів із цілеспрямованою біологічною дією, здатних подавити активність патогенних мікроорганізмів зоні анастомозу, а також активно стимулювати процес регенерації за рахунок речовин, необхідних для відновлення структури кишки в зоні операційної травми.

Метою дослідження було вивчити морфологічні зміни в зоні сформованих кишкових швів під впливом свинних ксенодермоімплантатів у різні періоди спостереження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження проведено на 60 статевозрілих білих щурах лінії "Wistar", в умовах віварію Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського згідно з методичними підходами в експериментальній хірургії та Гельсінського гуманного поводження з експериментальними тваринами.

Усі тварини підлягали карантину (10-15 діб) у віварії, перед проведенням дослідження вони спостерігались як предмет можливої патології. Для дослідження брали щурів обох статей, середнього віку, середньою масою 250 г. Їх годували один раз на добу вранці, енергетична цінність їжі складала 5,6-6,3 калорій на кг маси на добу. Доступ до води був необмеженим, напередодні операції тварин переводили на голодну дієту.

Премедикацію проводили шляхом внутрішньом'язового введення 0,1 % розчину атропіну сульфату із розрахунку 0,05 мл на 1 кг маси, 1 % розчину димедролу 0,25 мл та розчину кетанову 0,5 мл на 1 кг маси тіла. Наркоз здійснювали внутрішньоочеревним введенням каліпсолу із розрахунку 2 мг на 1 кг маси тіла та потенціювали інсуфляцією ефіру.

Евтаназію експериментальних тварин здійснювали згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, у стані глибокого наркозу, шляхом введення надлиш-

кової дози наркотичного препарату – тіопентал натрію з наступною декапітацією згідно з "Правилами проведення работ с использованием экспериментальных животных", затверджених Наказом № 755 від 12.08.1977 року МОЗ СРСР "О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных".

Для виявлення особливостей регенераторних процесів у зоні сформованого кишкового шва тварин було розділено на 2 групи: контрольна група тварин (30), у яких був сформований однорядний вузловий кишковий шов та основна група тварин (30), у яких був сформований кишковий шов, укріплений клаптом ліофілізованого ксенодермоімплантата.

Після гоління та обробки передньої черевної стінки 5 % розчином йоду під внутрішньоочеревинним знеболенням із дотриманням правил асептики проводили серединну лапаротомію. В лапаротомну рану виводили частину порожньої кишки та здійснювали лінійний розріз через усі її шари, що займав 2/3 кола кишки. Кишкову рану зашивали однорядним вузловим інвертованим швом, вузликами на зовні (атравматична голка з монофіламентним шовним матеріалом 6,0).

Спосіб укріплення лінії кишкового шва. Стерильний ліофілізований ксенодермоімплантат виймали із контейнера та занурювали у стерильний розчин 0,9 % хлориду натрію на 5 хвилин. Після перебування у рідині імплантат ставав м'яким, еластичним, легко модельованим. Із обробленого вищевказаним способом імплантата викривали смужку, яка б закривала лінію кишкового шва та ділянку кишки (0,5 см від лінії по ширині та довжині). Ліофілізований ксенодермоімплантат та поверхню сформованого шва висушували марлевими тампонами. Імплантат рівномірно прижимали до зони сформованих швів та фіксували до поверхні кишки за кути та його середину серозно-серозними вузловими швами атравматичним шовним матеріалом 6,0.

Для проведення морфологічних досліджень вирізали частину кишки в зоні анастомозу, яку фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення в етилових спиртах зростаючої концентрації, заливали в парафін. Мікромомні зрізи фарбували гематоксилін-еозин, за ван-Гізеном, Маллорі, Вейгертом. При досліджуванні мікропрепаратів використовували мікроскопи "МБІ-6", "МБІ-15", "Люман Р- 8".

Тварин виводили із експерименту на 1, 3, 7, 14, 21 та 30 добу після операції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ранній післяопераційний період (1-7 доба) характеризується рядом явищ, що характерні тваринам як контрольної, так і основної групи. Сюди належить посилена продукція слизу біля анастомозу, як захисна реакція на оперативне втручання, зона реактивного некрозу стінки кишки в місці операції, набряк шарів стінки, посилення клітинної інфільтрації аж до формування грануляційної тканини до кінця сьомої доби.

У тварин контрольної та основної груп протягом всього цього періоду у препаратах біля анастомозів виявлено яскраво виражений гнійний мезентеріт. У всіх групах зустрічаються випадки виразкового ентериту, а також розповсюдженого гнійного флегміту в ділянці кишкового шва.

В той же час з перших днів післяопераційного періоду виявляється суттєва різниця у перебігу ранового процесу в тварин контрольної та основної груп.

Починаючи з третього дня після операції кількість полі-нуклеарів у товщі тонкої кишки зменшується у випадках застосування ліофілизованого ксенодермоімплантата, а елементи гнійного запалення значно зменшуються до кінця 7 дня. По мірі віддалення від зони швів лейкоцитарна інфільтрація менш виражена порівняно із контролем і переходить у товстий шар грануляційної тканини, яка пронизана великою кількістю мілких кровоносних судин. В зоні грануляції (основна група тварин) з'являються ніжні рожеві волокна, що збираються у жмутики (дозрівання грануляційної тканини).

У пізньому післяопераційному періоді (14-30 днів) різниця в перебігу загоєння кишкового шва у контрольній та основній групах збільшується. Так, у тварин контрольної групи все ще спостерігається тонкий шар фібриноїдного некрозу на місці стику стінок кишки. У тварин основної групи фібриноїдний некроз до цього часу зникає. У тварин контрольної групи мікроскопічна картина свідчить про довготривалий процес дозрівання грануляційної тканини, в якій зустрічаються гігантські клітини "чужорідних тіл". Ентероцити біля анастомозу – із багаточисленними типовими метозами. Набряку та клітинної інфільтрації в шарах стінки не відмічено. Явища васкуліту затихають або зовсім зникають. У тварин основної групи на мікропрепаратах за ван-Гізеном у всіх спостереженнях відмічається наявність сформованої сполучної тканини. Всі шари стінки кишки звичайної будови, без запальної реакції та набряку.

Через 30 діб після початку експерименту гістологічна картина препаратів контрольної групи тварин свідчить про

подальше загоєння рани. Продовжується регенерація слизової оболонки.

У більшості тварин основної групи спостерігається деструкція ліофілизованого ксенодермоімплантата, у інших тварин – значне його витончення. Всі вони покриті тонкою сполучнотканинною капсулою. Злуковий процес особливо виражений у тварин контрольної групи, біля кишкових швів формуються інфільтрати, які представляють собою конгломерат із "припаяних" кишків та великого сальника.

Злуковий процес у ділянці імплантації трансплантата незначно виражений.

ВИСНОВКИ При використанні ліофізованих ксенодермоімплантатів для укріплення та герметизації кишкового шва створюються сприятливі умови для загоєння кишкової рани. Крім того, вони значною мірою попереджують розвиток злукового процесу в ділянці кишкового шва, що є засобом профілактики післяопераційної злукової кишкової непрохідності.

Позитивні дані експериментального дослідження стають підґрунтям для продовження вивчення ефективності застосування ліофізованих ксенодермоімплантатів з метою їх застосування у хірургії шлунково-кишкового тракту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буянов А.М. Однорядний безперервний шов абдомінальної хірургії / В.М. Єгієв, В.Г. Єгоров // Хірургія. – 2008. – № 4. – С. 13-18.
2. Каменський І.В. Ранні післяопераційні гнійно-септичні ускладнення у хворих з абдомінальною хірургічною патологією (прогнозування і профілактика) / І.В. Каменський // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 30-33.
3. Левчик Е.Ю. Способи захисту швів на шлунка і кишечнику / Р.К. Абоянц, Л.П. Істратов // Хірургія. – 1999. – № 9. – С. 13-15.

УДК 616.33/342-002.44-02: 116-001.28(477.81)

Бобяк І.Г., Шідловський В.О., Бобяк А.І.

ВПЛИВ ІОНІЗОВАНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ НАСЕЛЕННЯ, ЩО ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЄ НА РАДІАЦІЙНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ РІВНЕНСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Рівненська обласна клінічна лікарня

ВПЛИВ ІОНІЗОВАНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ НАСЕЛЕННЯ, ЩО ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЄ НА РАДІАЦІЙНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ РІВНЕНСЬКОЇ ОБЛАСТІ – Вивчено вплив іонізованого випромінювання на захворюваність виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки. Встановлено, що на рівень захворюваності на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки у населення, яке постійно проживає на радіаційно забруднених територіях Рівненщини, має достовірно залежний вплив вміст у ґрунтах та харчових продуктах (молоці) цезію 137.

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРОВАННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ НАСЕЛЕНИЯ, КОТОРОЕ ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЕТ НА РАДИАЦИОННО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРИТОРИЯХ РОВЕНСКОЙ ОБЛАСТИ – Изучено влияние ионизированного излучения на заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки населения, которое постоянно проживает на радиационно загрязненных территориях Ровненщины имеет достоверную зависимость от содержания в почве и пищевых продуктах (молоке) цезия 137.

INFLUENCE OF IONIZED IRRADIATION ON MORBIDITY WITH ULCEROUS DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM OF POPULATION, INHABITING THE CONCOMITANT WITH RADIATION TERRITORIES OF RIVNE REGION – It was established that on level of ulcerous morbidity of stomach and duodenum of the population which constantly lives on radioactive polluted zones of Rivne

region has authentic dependence the maintenance of caesium 137 in soil and foodstuff (milk).

Ключові слова: виразкова хвороба, захворюваність, вплив іонізованого випромінювання.

Ключевые слова: язвенная болезнь, заболеваемость, влияние ионизированного излучения.

Key words: ulcerous disease, morbidity, influence of the ionized irradiation.

ВСТУП У літературі є роботи, присвячені лікуванню патології гастродуоденальної зони в ліквідаторів аварії на ЧАЕС [1, 2, 4, 5]. За даними В.Г. Передерія та співав. (1991), ця патологія посідає одне з основних місць у структурі захворювань ліквідаторів і проявляється у 90 % випадків. Т.П. Якимова і співав. (1996) встановили, що виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХШ і ДПК) у ліквідаторів аварії на ЧАЕС має певні особливості клініки і клінічного перебігу.

Немає наукових досліджень, присвячених вивченню постійного впливу малих доз іонізованого випромінювання на захворюваність, особливості клінічного перебігу та лікування захворювань гастродуоденальної зони загалом і

виразкової хвороби зокрема, у населення, яке постійно проживає на територіях радіоактивного забруднення.

Відомо, що у результаті опромінення живої тканини, в ній виникає іонізація молекул, яка супроводжується порушенням молекулярних зв'язків і зміною хімічної структури зв'язків. Вода розпадається на вільні радикали, які призводять до каталітичних реакцій і окислювання, у результаті чого відбувається руйнація клітин. Наступає гальмування функції кровотворних органів, звуження судин, розлади шлунково-кишкового тракту й імунної системи організму [3].

Постійна дія іонізованого випромінювання приводить до "вмикання" нових патологічних механізмів розвитку виразкової хвороби, зокрема розладів нервової системи, кровообігу, порушення гормонального балансу, пригнічення імунітету.

Метою дослідження було вивчити вплив іонізованого випромінювання, зокрема радіоактивного Cs-137, на захворюваність виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки у населення, що постійно проживає на радіаційно забруднених територіях Рівненської області.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведений аналіз випадків вперше виявленої ВХШ і ДПК за період з 2005 по 2008 роки у населення шести радіоактивно забруднених районів Рівненщини, яке постійно проживає на цих територіях. Кількість населення, що проживає в забруднених районах на кінець 2008 року, склала 361,7 тисяч чоловік.

Обстеження пацієнтів із підозрою на виразкову хворобу проводили згідно з існуючими стандартами. Абсолютна кількість захворювань на ВХШ і ДПК, зареєстрованих вперше серед дорослих за 1995-2008 рр. по районах, складає у межах від 472 до 658 ($M \pm m = 565,0 \pm 30,2$). Всього за вказаний період зареєстровано з вперше виявленою виразковою хворобою і обстежено 3397 пацієнтів. Серед них 3195 чоловіків і 202 жінки віком від 18 до 62 років. Виразкову хворобу дванадцятипалої кишки діагностовано у 2574 і виразкову хворобу шлунка – у 823 пацієнтів.

Вивчали середню дозу радіації Cs-137 в ґрунтах, на яких проживали хворі з вперше виявленою виразковою

хворобою, що коливалась в межах від 13-240 кБк м², рівень інкорпорованого радіаційного забруднення у кожного пацієнта та питому вагу невідповідності молока за приватного сектора на вміст радіонукліду Cs-137. За результатами цих досліджень вміст Cs-137 в організмі та дозове радіаційне навантаження є значними і такими, що можуть бути причиною захворювань різних органів і систем.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналізували результати радіологічного обстеження радіаційно забруднених районів за період 1995-2008 рр. на вміст цезію 137 в ґрунті і молоці та захворюваність на виразкову хворобу у населення.

Для визначення ступеня впливу фактора на рівень результуючого показника використовували такий метод аналізу, як парна кореляція, встановивши відносний ступінь залежності результуючого показника від факторного. Для цього використовували рівняння, що характеризує прямолінійну залежність між двома показниками – рівняння прямої:

$Y_x = a + b \cdot x$, яке описує такий зв'язок між двома ознаками, при якому із зміною факторного показника на певну величину спостерігається рівномірне зростання чи зменшення значень результуючої ознаки. В першому випадку взято за факторний показник середню дозу радіації Cs-137 в ґрунті, а за результуючий – зареєстровану вперше виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. Тоді a – коефіцієнт, що показує усереднений вплив на результуючу ознаку факторів, що не враховані; b – параметр, який показує середню зміну результуючого показника при зміні факторного на одиницю. Значення коефіцієнтів a і b знаходили із системи рівнянь, отриманих за методом найменших квадратів. В даному випадку воно буде мати такий вигляд:

$$n \cdot a + b \cdot \sum x = \sum y,$$

$$a \cdot \sum x + b \cdot \sum x^2 = \sum x \cdot y,$$

де n – кількість років (в даному випадку $n=9$).
Значення $\sum x$, $\sum y$, $\sum xy$, $\sum x^2$ розраховували в таблиці 1.

Таблиця 1. Розрахунок похідних величин для визначення параметрів рівня зв'язку і коефіцієнта кореляції

n	X	Y	XY	X ²	Y ²
1	1,8	567	1020,6	3,24	321489
2	2,11	711	1500,21	4,4521	505521
3	2,31	705	1628,55	5,3361	497025
4	2,18	608	1325,44	4,7524	369664
5	2,4	565	1356	5,76	319225
6	1,75	746	1305,5	3,0625	556516
7	1,88	636	1195,68	3,5344	404496
8	1,8	644	1159,2	3,24	414736
9	1,58	702	1109,16	2,4964	492804
Разом	17,81	5884	11600,34	35,8739	3881476

Підставивши отримані значення в систему рівнянь, отримали:

$$9a + 17,81b = 5884$$

$$17,81a + 35,87b = 11600,34$$

Помноживши верхнє рівняння на 1,98, і віднявши одне рівняння від другого, отримали: $a = 790,1$; $b = - 68,85$. Таким чином, рівняння зв'язку, що описує вперше зареєстровану виразкову хворобу шлунка і ДПК від середньої дози радіації Cs-137 в ґрунті, має такий вигляд $Y_x = 790,1 - 68,85x$.

У нашому випадку із збільшенням питомої ваги середньої дози радіації Cs-137 в ґрунті, зареєстрована вперше виразка шлунка і ДПК, буде зростати за рахунок інших факторів.

Для виміру тісноти зв'язку між факторними і результуючими показниками визначили коефіцієнт кореляції. У випадку прямолінійної форми зв'язку між показниками

коефіцієнт кореляції визначали за формулою: $r = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{d_x \cdot d_y}$.

Підставивши значення в дану формулу, отримали $r = - 0,29$. Це означає, що між виразкою шлунка і ДПК, зареєстрованих вперше, та питомої ваги середньої дози радіації Cs-137 в ґрунті існує слабкий зв'язок, оскільки, чим ближче коефіцієнт кореляції до 1, тим тісніше зв'язок між факторною та результуючою ознаками. Піднісши коефіцієнт кореляції до квадрату, отримали коефіцієнт детермінації, який в нашому випадку дорівнював 0,08, і це показує, що зареєстрована вперше виразка шлунка і ДПК, залежить від питомої

ваги середньої дози радіації Cs-137 в ґрунті лише на 8 %, а інші можливі фактори мають значний вплив.

В другому випадку теж використано рівняння $Y_x = a + b \cdot x$, де взято за факторний показник невідповідність харчових продуктів (молока) на вміст цезію 137, а за результуючий – вперше зареєстровану виразкову хворобу шлунка і два-

надцятипалої кишки. Відповідно значення коефіцієнтів а і b знаходили із системи рівнянь, отриманих за методом найменших квадратів, і вони мали такий вигляд: $n \cdot a + b \cdot \sum x = \sum y$, $a \cdot \sum x + b \cdot \sum x^2 = \sum x \cdot y$, де n – кількість років (в даному випадку n=10). Значення $\sum x$, $\sum y$, $\sum x^2$ розраховували в таблиці 2.

Таблиця 2. Розрахунок похідних величин для визначення параметрів рівня зв'язку і коефіцієнта кореляції

n	X	Y	XY	X ²	Y ²
1	563	711	400293	316969	505521
2	832	705	586560	692224	497025
3	2751	608	1672608	7568001	369664
4	1849	565	1044685	3418801	319225
5	1696	594	1007424	2876416	352836
6	1914	746	1427844	3663396	556516
7	1590	636	1011240	2528100	404496
8	1304	644	839776	1700416	414736
9	1341	702	941382	1798281	492804
10	1275	688	877200	1625625	473344
Разом	15115	6599	9809012	26188235	4386167

Підставивши отримані значення в систему рівнянь, отримали:

$$10a + 15115b = 6599$$

$$15115a + 26188235b = 9809012$$

Помноживши верхнє рівняння на 1511,5 і віднявши одне рівняння від другого, відповідно: a = 735,5; b = -0,05. Таким чином, рівняння зв'язку, що описує залежність вперше зареєстрованої виразки від невідповідності харчових продуктів (молоко) на вміст цезію 137, виглядало наступним чином: $Y_x = 735,5 - 0,05x$.

В нашому випадку із збільшенням невідповідності харчових продуктів на вміст цезію 137, вперше зареєстрованої виразки зменшиться на 0,05. Визначивши коефіцієнт кореляції у випадку прямолінійної форми зв'язку між показ-

никами за формулою $r = \frac{\overline{xy} - \bar{x} * \bar{y}}{d_x * d_y}$, та підставивши значення в дану формулу, отримали r = - 0,51. А це значить, що між невідповідністю харчових продуктів (молока) на вміст цезію 137 та вперше зареєстрованою виразкою існує обернений зв'язок, оскільки коефіцієнт кореляції має від'ємне значення, а тіснота зв'язку між факторною та результуючою ознаками є незначною. Коли коефіцієнт кореляції піднесли до квадрату, то отримали коефіцієнт детермінації, який в даному випадку становив 0,25, а це значить, що вперше зареєстровані випадки ВХШ і ДПК на 25 % залежать від невідповідності харчових продуктів (молока) на вміст цезію 137. Із збільшенням вмісту цезію 137 у мо-

лоці, кількість випадків захворювань на ВХШ і ДПК зростає.

ВИСНОВКИ 1. Проведений аналіз дає підстави стверджувати, що на рівень захворюваності на ВХШ і ДПК має суттєвий і залежний вплив середня доза радіоактивного забруднення ґрунтів і харчових продуктів, зокрема молока, цезієм 137.

2. Захворюваність на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки у населення, що постійно проживає на радіаційно забруднених територіях Рівненщини, на 8 % залежить від вмісту радіоактивного цезію 137 у ґрунті та на 25 % від вмісту його в харчових продуктах (молоці).

ЛІТЕРАТУРА

1. Якимова Т.П., Кулинич Г.В., Панов О.В. Особливості перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки у ліквідаторів аварії на ЧАЕС. – УРЖ. – 1996. – С. 52-54.
2. Кулинич Г.В., Якимова Т.П., Симонова Л.І., Роздільський С.І. Діагностика, лікування та реабілітація виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в ліквідаторів катастрофи на ЧАЕС. – УРЖ. – 2002. – С. 89-90.
3. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. – М.: Медгиз. – 1991. – 464 с.
4. Передерий В.Г., Бычкова Н.Г., Фомина А.А. Особенности клинического течения заболеваний органов пищеварения у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС // Врачебное дело. – 1991. – Сб. 10. – С. 65-68.
5. Передерий В.Г., Бычкова Н.Г., Фомина А.А. Некоторые особенности клинического течения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне повышенного радиационного воздействия // Вестник АМН СССР. – 1991. – Сб. 11. – С. 50-51.

**Вакуленко Л.О., Вакуленко Д.В., Прилуцька Г.В., Начас О.М., Левенець В.Г.
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЗНАЧЕННЯ МАСАЖУ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЗНАЧЕННЯ МАСАЖУ – Призначаючи масаж, лікар повинен указати ділянку і метод масажу. В ділянку масажу рекомендується включати хребет і прихребтові зони, з яких іннервується уражений орган, його рефлексогенні зони і саму уражену ділянку. Метод масажу може бути заспокійливий чи збуджуючий.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА НАЗНАЧЕНИЕ МАССАЖА – Призначаючи масаж, врач должен указать область и метод массажа. В область массажа рекомендуется включать позвоночник и околопозвоночные зоны, из которых иннервируется пораженный орган, его рефлексогенные зоны и саму пораженную область. Метод массажа может быть успокаивающим или возбуждающим.

MODERN VIEWS UPON PRESCRIPTION OF MASSAGE – Prescribing the massage, the doctor must mention the massage area and massage method. The massage area should include spine and paravertebral which innervate the sick organ, its reflexogenic areas and damaged area itself. Massage method can be relaxive or restorative.

Ключові слова: масаж, ділянка масажу, метод масажу.
Ключевые слова: массаж, область массажа, метод массажа.
Key words: massage, massage area, massage method.

ВСТУП Ефективність масажу значною мірою залежить від правильного призначення масажу лікарем. На сьогодні існують різні, часом недостатньо кваліфіковані, підходи до його призначення. Мова йде про вибір ділянки та методу (дозування) масажу. Якщо зважити, що ліки від отрути відрізняються дозуванням, то стане зрозумілим актуальність останнього. В державних і зарубіжних літературних джерелах з масажу ми не знайшли систематизованого підходу до цієї проблеми.

Мета дослідження: ми поставили собі за мету розробити найбільш досконалий, сучасний підхід до визначення ділянки та дозування масажу і обґрунтувати наш вибір.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами проведений аналіз літературних джерел, результатів власних наукових досліджень та практичного досвіду масажу в 150 хворих із неврологічними проявами остеохондрозу шийного відділу хребта, 50 пацієнтів із бронхіальною астмою, 40 – із захворюваннями та травматичними пошкодженнями опорно-рухового апарату. Виконано суб'єктивні та об'єктивні обстеження хворих. В останньому звертали особливу увагу на результати пальпаторних обстежень покривних тканин, кісток, м'язів. Лабораторно-інструментальні дослідження включали електроміографію, реоенцефало- та реоавазографію, визначення функціонального стану симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи. Дослідження проводили до і після процедури масажу, яку виконували автори.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати проведених нами досліджень дали можливість розробити правила визначення ділянки та методу масажу. При призначенні масажу, як і при всіх інших методах терапевтичного впливу, після обстеження хворого необхідно визначити два головних завдання: що призначати для лікування і дозування призначеного лікування. Для

процедури масажу поняття “що призначати” передбачає ділянку масажу, а “дозування” процедури – інтенсивність (метод) впливу.

Ділянка масажу. В сучасній медицині лікарі найчастіше вибирають для масажу ділянку, яка турбує хворого. Це метод класичного підходу до масажу. Зрозуміло, що першопричина захворювання не завжди локалізується в ділянці, яка турбує хворого. З точки зору патогенетичного підходу до лікування, більш раціональним є сегментарно-рефлекторний масаж. Він базується на тому, що, впливаючи прийомами масажу на рефлекторно зумовлені зміни в шкірі, м'язах, сухожилках та інших органах і тканинах, можна нормалізувати функціональний стан ураженого органа [1, 2].

Відповідно до багаторічного досвіду і розробленої нами методики глибокого рефлекторно-м'язового масажу [3] вважаємо, що при проведенні процедури масажу впливу повинні підлягати такі ділянки:

- хребет і прихребтові зони, сегментарно зв'язані з ураженою ділянкою;

- рефлексогенні зони: ділянки тіла, тканини, органи, які іннервуються з тих же сегментів спинного мозку, що і уражена ділянка;

- ділянка тіла чи орган, який турбує хворого; при захворюваннях суглобів – це уражений суглоб і ділянки, розміщені як дистальніше, так і проксимальніше від нього.

Дозування масажу. Дозування масажу передбачає дотримання необхідної інтенсивності впливу в процедурі, її тривалості та курсу лікування. Найбільш відповідальний етап – вибір інтенсивності впливу. Основними критеріями, від яких залежить інтенсивність впливу, є: *сила, швидкість, тривалість, глибина, величина ділянки впливу.*

Вибір інтенсивності впливу залежить від вихідного стану усього організму та характеру порушення функції конкретних органів і систем [4]. При підвищенні функції (біль, спазм, судоми, надмірна секреція) необхідно призначати гальмівний (заспокійливий, послаблюючий) метод масажу, а при зниженні функції (парези, атонія, знижена секреторна функція) – збуджуючий (тонізуючий, стимулюючий). При відсутності функції (паралічі) спочатку призначають заспокійливий, а в міру відновлення функції – поступовий перехід на тонізуючий метод. Для досягнення поставленого завдання рекомендуємо керуватися такою інформацією (табл.1).

Таким чином, схема застосування масажу для досягнення заспокійливого впливу, на наш погляд, повинна включати такі прийоми: погладжування, спокійне розтирання, спокійне розминання, погладжування (ним починається і закінчується процедура масажу).

Для досягнення тонізуючого впливу ми використовуємо погладжування, спокійне, потім інтенсивне розтирання, спокійне, потім інтенсивне розминання, вібрацію, погладжування.

Таблиця 1. Схема впливу основних прийомів класичного масажу

Основний прийом масажу	Вплив
Погладжування	Заспокійливий
Розтирання: – спокійне – інтенсивне	Заспокійливий Збуджуючий
Розминання: – спокійне – інтенсивне	Заспокійливий Збуджуючий
Вібрація (переривчаста)	Збуджуючий

Тривалість процедури масажу залежить від ділянки масажу. Час, необхідний для кожної з них, визначається загальноприйнятими масажними одиницями. За нашою методикою тривалість процедури становить 20-30 хв.

Курс лікування масажем залежить від характеру та тяжкості захворювання і може бути малим, середнім, максимальним (відповідно, 10-12, 14-16, 16-20 процедур). Малий курс призначається з метою зменшення гостроти перебігу захворювання, прискорення видужання, середній – для лікування більшості захворювань, максимальний – при хронічних процесах і тяжкому перебігу захворювання (може повторюватись через 2-3 місяці).

ВИСНОВОК. Лікар у направленні хворого на лікування за допомогою масажу обов'язково повинен дати вказівку медичній сестрі з масажу щодо ділянки масажу та його дозування (методу).

ЛІТЕРАТУРА

1. Глезер О. Сегментарный массаж. – М.: Медицина, 1965. – 125 с.
2. Vogler P. Periostbehandlung. – Leipzig, VEB G. Thieme, 1963. – 190 s.
3. Вакуленко Л.О., Прилуцька Г.В., Вакуленко Д.В. та ін. Лікувальний масаж. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 406 с.
4. Мачерет Е.Л., Каркушко А.О. Основы электро- и акупунктуры. – К.: Здоров'я, 1993. – 363 с.

УДК 616.89-008.441

Корилюк Н.І.

ВИВЧЕННЯ ТИПОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ОЗНАКАМИ НАДМІРНОЇ МАСИ ТА ОЖИРІННЯ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ВИВЧЕННЯ ТИПОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ОЗНАКАМИ НАДМІРНОЇ МАСИ ТА ОЖИРІННЯ – Вивчено типологічні порушення харчової поведінки у пацієнтів з ознаками надмірної маси та ожиріння. Визначено, що застосування диференційованого лікування з метою зменшення маси (дієтотерапія, фізичні вправи, медичні препарати), необхідно призначати після вивчення порушень харчової поведінки.

ИЗУЧЕНИЕ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРИЗНАКАМИ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ – Изучено типологические нарушения пищевого поведения в пациентов с признаками избыточного веса и ожирения. Определено, что применение дифференцированного лечения, с целью снижения веса (диетотерапия, физические упражнения, медицинские препараты), необходимо назначать после изучения нарушений пищевого поведения.

STUDY OF TYPOLOGICAL FOOD BEHAVIOR DISORDERS IN PATIENTS WITH SIGNS OF OVERWEIGHT AND OBESITY – Typological food behavior disorders in patients with signs of overweight and obesity have been studied. It has been established that the use of differential treatment in order to reduce weight (diet therapy, physical exercises, medications) should be prescribed after studying the eating disorders.

Ключові слова: надмірна маса, ожиріння, харчова поведінка.

Ключевые слова: избыточный вес, ожирение, пищевое поведение.

Key words: overweight, obesity, eating behavior.

ВСТУП Серед дорослого населення у США зайва маса тіла виявлена у кожного п'ятого жителя [14], Північної Америки і Великої Британії – у кожного третього, Німеччини – у кожного другого [8]. Серед працездатного населення України ожиріння виявляють майже у 30 % випадків, а надмірну масу тіла має кожен четвертий мешканець. Тривалість життя в середньому на 3-5 років зменшується при помірному надлишку маси та до 15 років при вираженому ожирінні [4]. Більшість учених, що працюють над проблематикою аліментарного (95 %) ожиріння, незважаючи на різні причини цього стану, сходяться в одному: лишні кілограми зумовлені звичками їх "господаря" [3, 11]. Це звичка їсти багато жирної або солодкої їжі, звичка мало рухатися або "заїдати" стрес, звичка вести спосіб повної людини [12]. Звичка – це сформований тип поведінки, іншими словами, переїдання переважно є результатом порушення харчової поведінки [2, 5].

Під харчовою поведінкою розуміють ціннісне ставлення до їжі і її споживання, стереотип харчування в повсякденних умовах і в ситуації стресу, поведінці, орієнтованій на образ власного тіла, і діяльність по формуванню цього

образу [7]. Тобто харчова поведінка включає в себе настанови, форми поведінки, звички і емоції, що стосуються їжі, які індивідуальні для кожної людини.

Мета дослідження: вивчити типологічні порушення харчової поведінки у пацієнтів з ознаками надмірної маси тіла та ожиріння.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 84 пацієнти віком від 20 до 74 років. Середній вік (56,9±3,2) роки. Серед обстежених – 44 жінки та 40 чоловіків. Всі вони перебували на лікуванні в ДСП міської лікарні №2 (з приводу: ЦД 2 типу, гіпертонічної хвороби, подагри, ДОО, хронічного гастриту, хронічного холециститу, хронічного панкреатиту) та мали надмірну масу – 21 (25 %), ожиріння I ст. – 31 (36,9 %), ожиріння II ст. – 21 (25 %), ожиріння III ст. – 11 (13,1 %) осіб. Всі пацієнти підлягали досконалому обстеженню, яке включало опитування з використанням опитувальників [6], стандартний огляд з антропометричними замірами (росту, ваги, об'єму талії (ОТ) та об'єму стегон (ОС)).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У результаті досліджень було встановлено, що гармонійна (адекватна) поведінка не виявлена в жодного з обстежених, натомість у 100 % встановлена девіантна (відхилена) поведінка харчування. На вироблення стереотипів харчової поведінки, суттєвий вплив мають етнокультурні фактори. Потреба в їжі є однією з первинних, біологічних потреб, і ця потреба направлена на підтримання гомеостазу. Людина їсть, щоб отримати необхідну енергію, будувати нові клітини і створювати всі складні хімічні сполуки, необхідні для життя. Проте щоденний раціон, як правило, не обмежується необхідними калоріями і поживними речовинами. На це вказують дані нашого дослідження: з опитаних 72 (85,7 %) жодного разу не обраховували калорійність їжі, спожитої за день, 82 (97,6 %) не замислюються над вживанням загальної кількості поживних речовин, 63 (75 %) не обраховують кількість їжі спожитої за один раз, 52 (61,9 %) не звертають увагу на час споживання їжі, 38 (45,2 %) не замислюються над поєднанням продуктів, які споживають в один прийом, проте усі 100 % віддають перевагу визначеним продуктам харчування, а не їх поживності.

Біологічні потреби з врахуванням індивідуального досвіду і конкретних умов відносяться до фізіологічних потреб. Саме до їх числа відносять звички, що сформовані в процесі онтогенезу, стереотипні дії дуже високого ступеня

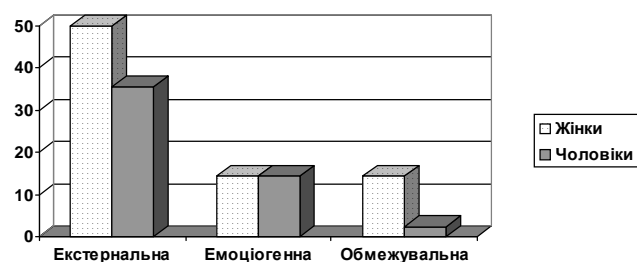
міцності та автоматизму [10]. Так, ми встановили, що харчові традиції визначаються традиціями сім'ї у 75 % опитаних, життєвим досвідом – 15,5 %, порадами лікарів – 4,8 %, модою – 80,9 % (споживання продуктів, які нас оточують та рекламуються: кури-гриль, форнетті, різнотипні м'ясні вироби, йогурти, гамбургери, піци тощо), економічними причинами – 25 % (фактор низьких доходів).

Вивчено також соціальне значення їжі. Встановлено, що їжа носить характер невід'ємного процесу спілкування (святкування різних подій – 100 % від усіх опитаних, встановлення та формування ділових та дружніх стосунків – 61,9 % від усіх опитаних та 92,9 % осіб, які працюють). Харчова поведінка направлена на задоволення не лише біологічних, але й психосоціальних потреб. Саме тому проблема вивчення споживання їжі набуває самостійного значення, її слід відділити від проблем вивчення процесу травлення. Ми з'ясували, що харчова потреба в людини є засобом: розрядки психоемоційної напруги – 50 %; чуттєвої насолоди – 38,1 %, спілкування, коли їжа пов'язана з перебуванням в колективі – 64,3 %, самоутвердження – 25 %, задоволення естетичних потреб – 75 %, компенсація недоволеності (потреба в спілкуванні з друзями, батьками, дітьми, між подружжями) – 50 %.

Науковці стверджують [5, 6], що існує велика кількість субклінічних проявів у порушенні харчової поведінки – це патологічно часті “перекусування”, самообмеження в харчуванні, компенсаторне переїдання. Патологічний голод виражається в потребі з'їсти що-небудь, яка виникає між основними прийомами їжі. Ми встановили, що 21 (25 %) обстежений пацієнт має відчуття патологічного голоду, це 18 (21,4 %) жінок та лише 3 (3,6 %) чоловіків. Постійні “перекусування” – це, якщо людина більше 5 раз за добу споживає їжу додатково, або такі нерегулярні прийоми їжі становлять більше 25 % від добової потреби калорій. Ці “перекусування” пацієнти, яких обстежували, не пов'язували з якимось особливим настроєм, проте їх кількість сягала від 5 до 12 разів на добу. Причому, це пацієнти з II та III ступенем ожиріння.

Термін “вуглеводна спрага” ввели, коли основну причину ожиріння пов'язували саме з надлишковим споживанням вуглеводів. Зараз ученими [13] частіше вживається термін “харчова спрага”, тобто для її задоволення пацієнтам необхідна їжа, яка в оптимальному випадку одночасно солодка та жирна (шоколад, морозиво, креми тощо). При їх відсутності у пацієнтів розвиваються депресивні стани, ці явища проходять при споживанні бажаної їжі. Так встановлено, що 45 (53,6 %) обстежених схильні до “харчової спраги”. Це 35 (41,7 %) жінок та 10 (11,9 %) чоловіків. Причому ці стани більш характерними виявилися для осіб молодшого віку (до 50 років). Досліджували явища предменструальної гіперфагії, які можна розглядати як синдром предменструальної напруги. Встановлено, що 22 (73,3 %) обстежених жінок репродуктивного віку (загальна кількість 30 осіб) мають потребу в споживанні солодкої і жирної їжі протягом 4-7 днів перед місячними.

Серед інших порушень виділяють екстернальну, емоційно-генну і обмежувальну харчову поведінку (рис. 1) [9]. Вив-



Рисунки 1. Прояви порушень харчової поведінки у жінок та чоловіків (%).

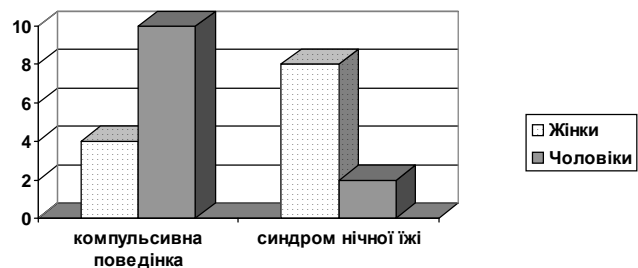
чення екстернальної харчової поведінки пов'язано з підвищеною чутливістю до зовнішніх стимулів споживання їжі: особи з такою поведінкою їдять не у відповідь на внутрішні стимули (рівень глюкози та вільних жирних кислот, порожній шлунок і т.д.), а на зовнішні: вітрини продуктових магазинів, добре накриті столи, вигляд людини, що їсть, реклама харчових продуктів тощо.

Саме ця особливість лежить в основі переїдання “за компанію” – 45,2 % обстежених, перекусів на вулиці – 26,2 %, надлишкового споживання їжі в гостях – 42,9 % та покупки лишніх продуктів у магазині – 47,6 %. У всіх обстежених пацієнтів ми діагностували тою чи іншою мірою вираження, порушення екстернальної харчової поведінки. Реакцію на зовнішні стимули до споживання їжі визначав не лише апетит, але й повільно сформоване неповноцінне відчуття насичення. Виникнення ситості спізнюється в часі і відчувається виключно як механічне переповнення шлунка. Ми виявили, що 45,2 % опитаних припиняють споживання їжі лише за наявності переповнення шлунка. Отже, саме через відсутність відчуття насичення деякі пацієнти готові їсти завжди, якщо їжа доступна та попадає їм на очі.

Вивчення емоційно-генної харчової поведінки (стимулом до споживання їжі є не голод, а емоційний дискомфорт: людина їсть не тому, що голодна, а тому, що неспокійна, роздратована, тривожна, в неї поганий настрій, подавлена, ображена, розчарована, їй нудно, самотньо і т.д.) [1] вказує на 24 (28,6 %) опитаних. Іншими словами, при емоційно-генній харчовій поведінці особа заїдає свої нещастя, свій стрес, так як людина, що звикла до алкоголю, “запиває” його. Для цього використовують різні види їжі, в основному, це пірижки, цукерки, торти, морозиво, шоколад, тобто продукти багаті на жири та вуглеводи. Продукти харчування для людей з емоційно-генною поведінкою харчування є ліками, які дійсно приносять не лише насичення, але й заспокоєння, задоволення, релаксацію, змінюють напругу, піднімають настрій. Встановлено, що 5 (5,9 %) обстежених осіб з проявами емоційно-генної харчової поведінки “заїдають” проблеми, створені лише на роботі, 10 (11,9 %) – лише домашні та 9 (10,7 %) – і домашні, і на роботі.

Емоційно-генна харчова поведінка представлена двома підвидами: це компульсивна харчова поведінка та синдром нічної їжі (рис.2). Компульсивна харчова поведінка виявлена у 14 (16,7 %) обстежених. Це людина споживає за один прийом їжі набагато більше, ніж завжди, та їсть дуже швидко, “ковтає” їжу. Процес харчування припиняється при відчутті переповнення шлунка. Частота епізодів різкого переїдання у наших пацієнтів домінувала 1-2 рази на тиждень (переважно субота та неділя), коли окрім навантаження їжею, знижується фізична активність. Причому більш характерними ці прояви були в чоловіків з II та III ступенем ожиріння.

Синдром нічної їжі ми зареєстрували в 10 (11,9 %) обстежених. Він проявляється тріадою симптомів: вранішня анорексія (небажання їсти, відсутність апетиту) вечірня і нічна булемія (підвищений апетит з переїданням), порушення сну. Пацієнти не можуть заснути, не з'ївши надлишкову кількість їжі. Переїдання використовується, як снодійне. Синдром нічної їжі більш виражений виявився у жінок.



Рисунки 2. Прояви емоційного порушення харчової поведінки (к-сть) у жінок та чоловіків.

Третій тип порушення харчової поведінки – обмежувальна харчова поведінка, зареєстрована у 14 (16,7 %) пацієнтів. Це надмірне харчове самообмеження і несистемне дотримання надмірно строгої дієти. Дієти неможливо дотримуватися тривало, і достатньо швидко їй на зміну приходять періоди вираженого переїдання. В результаті такої поведінки людина знаходиться в постійному стресі – в період голодування вона страждає від сильного голоду, а підчас переїдання страждає від того, що знову набирає вагу, і всі зусилля дієти марні. Емоційна нестабільність, що виникає на фоні застосування строгих дієт, науковцями трактується, як “дієтична депресія”. Вона проявлялася у наших пацієнтів підвищеною дратівливістю та втомлюваністю, агресивністю та ворожістю, зниженням настрою, подавленістю тощо. Емоційний дискомфорт приводив до відмови від подальшого дотримання дієти і до рецидиву набирання лишньої маси. Третій тип порушення харчової поведінки більш властивий для жінок.

Відмічене поєднання проявів порушень харчової поведінки у наших пацієнтів. Досконале вивчення анкетувань, дало змогу зрозуміти, що часто прояви обмежувальної харчової поведінки переходять в порушення емоціогенного характеру.

ВИСНОВКИ Стратегія боротьби з епідемією ожиріння повинна бути спрямована на першочергове та досконале вивчення типологічних порушень харчової поведінки у пацієнтів з ознаками надмірної маси та ожиріння. Вивчення порушень харчової поведінки у пацієнтів дасть змогу надалі підбирати індивідуальні немедикаментозні (модифікуючи-коригуюча дієтотерапія та ЛФК) та медикаментозні засоби (призначення антидепресантів, призначення сибутрамінів та блокаторів ліпаз, метформінів), спрямовані на корекцію таких порушень, з подальшим вирішен-

ням питань про досконале тривале зменшення маси та проресування ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дробижев М.Ю., Макух Е.А. Депрессии у больных, наблюдающихся врачами разных специальностей в общей медицине // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 26-29.
2. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушения пищевого поведения при ожирении // Неврол. и психиатр. – 2001. – № 12. – С. 49-52.
3. Вознесенская Т.Г., Сафонова В.А., Платонова Н.М. Нарушения пищевого поведения и коморбидные симптомы при ожирении и методы их коррекции // Неврол. и психиатр. – 2000. – № 12. – С. 49-52.
4. Козярін І.П. Ожиріння як хвороба цивілізації // Здоров'я України. – 2005. – № 5. – С. 127-129.
5. Лобыкина Е.Н., Хвостова О.И. Психологические аспекты пищевого поведения при ожирении // Неврол. вестник. – 2006. – Т. 38, Вып. 3-4. – С. 96-98.
6. Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. – Изд.: Эксмо. – 2007. – 1040с.
7. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: Практик.рук. – М.: МЕДпрогресс. – 2001. – 592 с.
8. Москаленко В.Ф. Чинники ризику як концептуальна основа глобальних стратегій профілактичних програм // Науковий вісник нац.мед.університету ім.О.О. Богомольця. – 2009. – № 1. – С. 9-24.
9. Савчикова Ю.Л. Особенности межличностных отношений у женщин с избыточным весом // Наркология. – 2003. – № 11. – С. 33-36.
10. Шостаков В.И., Лытаев С.А., Березанцева М.С. Психофизиология. – ЭЛБИ.: СПб., 2007. – 352 с.
11. Stunkard A.J. Obesity // In American Psychiatric Association Annual Review. – Eds. Hales R. E., Francis A.I. Vol. 4. – Washington. – DC. – American Psychiatric Press. Inc. – 2002. – P. 419-442.
12. Willett W.C. Is dietary fat a major determinant of body fat? // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – № 67. – P. 556-562.
13. Wing R.R. Use of very-low-calorie diets in the treatment of obese persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Am. Diet Assoc. – 2005. – № 95(5). – P. 569-573.
14. Wolf A.M., Colditz G.A. Social and economic effects of body weight in the United States // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – V. 63, N 3. – P. 466-469.

УДК 616.71-018.3-002-009.81]-08-035

**Шкробот С.І., Гара І.І., Боронілова В.В., Бударна О.Ю., Зубак В.А.
ЕТАПИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ШИЙНОГО ТА ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛІВ ХРЕБТА**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопільська обласна комунальна клінічна психоневрологічна лікарня

ЕТАПИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ШИЙНОГО ТА ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛІВ ХРЕБТА – Наведено результати використання комплексної стандартної лікувальної програми на етапах лікування хворих з неврологічними проявами остеохондрозу (ОХ) на засадах доказової медицини згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги 67 хворим із больовими синдромами при ОХ у неврологічній клініці Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Комплекс стандартного медикаментозного лікування в комбінації з рефлексотерапією, гірудотерапією та сухим скелетним витяганням з використанням системи «Triton» у хворих з неврологічними проявами ОХ дає можливість скоротити обсяг медикаментозного лікування, досягти повного регресу неврологічних симптомів, зменшити тривалість перебування хворих в стаціонарі на 4-6 днів; зменшити тривалість та частоту загострень та попередити розвиток неврологічного дефіциту, що призводить до втрати працездатності у пацієнтів молодого віку.

ЕТАПИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ С БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ШЕЙНОГО І ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНИКА – Приведены результаты использования комплексной стандартной лечебной программы на этапах лечения больных с неврологическими проявлениями остеохондроза (ОХ) на основе принципов доказательной медицины в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи 67 пациентам с больевыми синдромами при ОХ в неврологической клинике Тернопольской областной коммунальной клинической психоневрологической больницы. Комплекс стандартной медикаментозной тера-

пии в комбинации с рефлексотерапией, гирудотерапией и сухим скелетным вытяжением с использованием системы «Triton» у больных с неврологическими проявлениями ОХ дает возможность сократить объем медикаментозной терапии, достичь полного регресса неврологических симптомов, сократить длительность пребывания больных в стационаре на 4-6 дней; уменьшить длительность и частоту обострений и предупредить развитие неврологического дефицита, который приводит к потере трудоспособности у пациентов молодого возраста.

REHABILITATION STEPS OF PATIENTS WITH PAIN PHENOMENA AT CERVICAL AND LUMBAR OSTEOCHONDROSIS - The results of complex standard treatment at all stages in 67 patients with pain phenomena at osteochondrosis that was provided in neurological departments of Ternopil regional clinical psychoneurological hospital according to the clinical protocols of evidence-based medicine are described. Complex of standard medical treatment in combination with reflex therapy, hyrudothrapy and dry skeleton drawing out (system "Triton") in patients with neurological signs at osteochondrosis gives possibility to decrease the range of medical treatment, reach full regression of neurological signs and decrease time of hospitalization (4-6 days less), decrease frequency and time of exacerbation, prevent development of neurological deficit that leads to loss of workability in young patients.

Ключові слова: реабілітація, остеохондроз, больові синдроми.

Ключевые слова: реабилитация, остеохондроз, больевые синдромы.

Key words: rehabilitation, osteochondrosis, pain phenomena.

ВСТУП Серед уражень хребта, що супроводжуються неврологічними проявами, найбільш часто зустрічаються дегенеративно-дистрофічні процеси: остеохондроз і спондилоартроз. Остеохондроз хребта (ОХ) відноситься до найбільш розповсюдженої патології – інволюційні зміни в опорно-руховому апараті з віком поступово розвиваються у кожної людини [1]. При цьому відбувається ураження міжхребцевих дисків та інших тканин хребта. Різний ступінь вираженості неврологічних проявів ОХ виявляється в 50 % обстежених у популяційних дослідженнях, і близько 80 % осіб протягом життя переносять напади поперекового чи шийного болю [2]. Швидкість розвитку ОХ різна і залежить від способу життя. Зміни виникають під впливом багатьох факторів, зокрема: неправильна осанка, гіподинамія, піднімання вантажів, перенавантаження, гормональні порушення, соматичні захворювання [3]. За даними ВООЗ, в останні роки ОХ визнаний основною причиною болю в хребті та паравертебральних тканинах, а також корінцевих синдромів, що в більшості випадків пов'язано з великими навантаженнями на людину. 75-90 % захворюваності припадає на працездатний вік. Тимчасова непрацездатність складає 68 % від патології нервової системи. Висока інвалідизація осіб працездатного віку внаслідок ОХ хребта ставить проблему лікування його ускладнень в ранг найбільш актуальних [4, 5].

В останні роки велику увагу приділяють стандартизації схем та етапів лікування хворих на дану патологію на засадах доказової медицини згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим [6]. Зокрема, лікувальна програма допомоги пацієнтам з больовими синдромами при остеохондрозі включає наступні складові:

1. Ліжковий режим в перші дні гострої стадії.
2. Медикаментозне лікування: нестероїдні протизапальні засоби, селективні інгібітори циклооксигенази [7], анальгетики, міорелаксанти, препарати, які покращують мікроциркуляцію, регіонарну та центральну гемодинаміку, зменшують венозний застій та гідратацію тканин [8], антипароксизмальні, транквілізатори, препарати з хондропротекторною дією.
3. Локальний вплив на вертеброгенний компонент болю: медикаментозні блокади (епідуральні сакральні, корінцеві селективні, тригерних зон відбитого болю, м'язів) кортикостероїдами пролонгованої дії та місцевими анестетиками; внутрішньосуглобове введення ліків.
4. В резистентних випадках при грижах дисків застосовують ферментативний лізису з допомогою внутрішньодискового введення хімопапаїну.
5. Фізіотерапевтичне лікування (електрофорез з анальгетиками, іонофорез із сумішшю Парф'янова, іонофорез з гідрокортизоном, діадинамічні струми, індуктотермія, синусоїдальні модульовані струми, бальнеофункціональна та болототерапія) [9].
6. Рефлексотерапія, гірудотерапія, магнітотерапія.
7. Мануальна терапія, ЛФК.
8. Оперативне втручання.

Якщо в гострій стадії захворювання акцент у лікувальній програмі ставиться на ліжковий режим та рухові обмеження, медикаментозну терапію та електропроцедури, то у стадії відновлення при зменшенні больового синдрому домінують серед терапевтичних заходів методи фізіотерапії, рефлексотерапії, гірудотерапії, скелетне витягання, бальнеотерапія та ЛФК.

Метою нашого дослідження було встановити результати використання вищевказаної комплексної лікувальної програми у неврологічній клініці, вивчити швидкість зменшення або зникнення больового синдрому, корінцевих проявів, збільшення обсягу рухів в ураженому відділі хребта у хворих з шийним та поперековим ОХ. Оцінку стану пацієнтів проводили за клінічним методом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проліковано 67 хворих з неврологічними проявами ОХ, з них жінок 33 і чоловіків 34,

віком від 25 до 73 років, середній вік $43 \pm 1,2$, які знаходились на стаціонарному лікуванні в 4 неврологічному відділенні ТОККПНЛ у перші шість місяців 2009 року. Переважна більшість хворих (87 %) була працездатного віку. Діагноз підтверджувався даними ядерно-магнітно-резонансної томографії та комп'ютерної томографії, рентгеноспондилографії. Тривалість захворювання складала від кількох днів (6 хворих), до року (43) і до двох десятиків років (18 випадків). Серед етіологічних чинників на перший план виступав фактор фізичного перенавантаження (вимушене тривале сидяче положення, піднімання вантажів) – 39 пацієнтів; друге місце – фактор переохолодження (18 пацієнтів); соматичні захворювання з явищами інтоксикації (4), травми хребта (6). У 6 пацієнтів больовий синдром у шийному або поперековому відділі виник вперше; у 61 пацієнта відмічалось більше 2-х загострень. Больовий синдром був виражений у 29 хворих, помірний – у 25, легкий – у решти. Перебіг захворювання було визначено як стаціонарний у 27 % спостережень та рецидивуючий – у 73 %. Було діагностовано рефлекторні та компресійні корінцеві синдроми. З рефлекторними синдромами (цервікалгії, торакалгії, люмбалгії, різні форми люмбошіялгій, сакралгії, кокцигодинії та їх поєднання) було 36 хворих (56 %), з компресійними корінцевими синдромами – 31 (44 %). Грижі дисків, різної локалізації і розмірів, визначені у 44 осіб (65,8 %). Усі хворі пройшли лікування у районних лікарнях та міських неврологічних відділеннях без значного поліпшення.

Клінічно усі пацієнти були розділені на 2 рівноцінні групи. I-шу групу (46 пацієнтів) склали хворі, які отримували стандартний комплекс медикаментозного лікування з сеансами рефлексотерапії та гірудотерапії. Пацієнтам II-ї групи (21 хворий) попередній комплекс лікувальної програми поєднували з сеансами скелетного витягання. Медикаментозне лікування в усіх пацієнтів складало наступні групи препаратів: НПЗП, дегідратаційні засоби, судинно-активні препарати, міорелаксанти, хондропротектори, анальгетики. Сеанси акупунктури для хворих I-ї групи включали наступну схему акупунктурних точок: при цервікалгії – аурікулярні точки (АРТ37; АРТ55) та корпоральні точки (Т14; G11(2); IG3(2)) протягом 20-30 хв. При локалізації больового синдрому на передній поверхні ший ефективно використання точок: J23, E9, IG16, IG17 – місцеві та віддалені точки G14, P7, R1, R2. При цервікобрахіалгії: комірцевої зони (VB21, TR15, T14, T13, V11, IG10, IG12, IG13, IG14, IG15) та шийно-потиличної ділянки (VB20, V10, T15, T16, TR16, TR17); шийно-комірцевої зони та загальноміцніючі точки (MC6, C5, C7), а також добрий ефект дало використання точок VB20, VB21, V10, R25, R26. Усі пацієнти отримували 10 сеансів за гальмівною методикою за вказаними вище схемами. Гірудотерапія включала 3 сеанси в больові точки з використанням одночасно 2-4 п'явок (кількість залежала від інтенсивності та поширеності больового синдрому). Для II-ї групи пацієнтів призначали сеанси скелетного витягання на системі "Triton". Система витягання "Triton" – це проста у використанні система витягання зі спеціальними пристосуваннями (грудний і тазовий пояси, шийне кріплення, стіл та блоки), цифровим сенсорним екраном інтерфейса користувача, яка забезпечує статичне, періодичне і циклічне витягання при визначенні користувачем часу лікування, паузи та відпочинку. Показана до використання при захворюваннях та пошкодженнях з функціональними блокадами попереково-рухових сегментів, цервікокраніалгії, радикулопатії, деформаціях хребта нейрогенного характеру, сколіозі, хронічній люмбалгії, спондиліозі, протрузії міжхребцевих дисків та ін. Процедури фракційної терапії проводились через день протягом 1-60 хвилин, курс лікування включає 5-8 процедур. Тривалість курсу стаціонарного лікування у всіх групах складала до 18 днів (в середньому 2 тижні).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів виявив наступну динаміку: больовий синдром регресував у першій групі за 10-13 днів; у 2-й – за 6-9 днів, що на 4-5 днів швидше, ніж у попередніх спостереженнях. Застосування рефлексотерапії та гірудотерапії у пацієнтів 3-ї групи дало змогу зменшити, або зняти больовий синдром після 1-2 сеансів гірудотерапії та 4 сеансів рефлексотерапії з мінімальним використанням медикаментозних засобів. Методом дозованого сухого скелетного витяжіння у пацієнтів 2-ї групи після 3-4 сеансу досягли значного зменшення больового синдрому у 12 хворих (57 %), помірного зменшення болю – у 7 (33 %) та у 2 хворих позитивного результату не спостерігалось.

Слід зазначити, що у 2-ї групи пацієнтів тривалість стаціонарного лікування становила 8-11 днів порівняно з першою групою – 12-17 днів, що скоротило тривалість перебування хворих у стаціонарі на 4-6 днів. Часто і тривало хворюючих пацієнтів з рецидивуючим варіантом перебігу захворювання з 2-ї групи сеанси комбінованої терапії (медикаментозне лікування, рефлексотерапія, гірудотерапія та сухе скелетне витяжіння) привели до швидшого зняття ознак загострення та розвитку стійкої ремісії. Подальше спостереження за цими хворими виявило значно рідше епізоди повторних загострень або їхню відсутність.

ВИСНОВКИ Комплекс стандартного медикаментозного лікування в комбінації з рефлексотерапією та гірудотерапією і сухого скелетного витяжіння з використанням системи "Triton" у хворих з неврологічними проявами остеохондрозу дає можливість скоротити обсяг медикаментозного

лікування, досягти повного регресу неврологічних симптомів, зменшити тривалість перебування хворих в стаціонарі на 4-6 днів; зменшити тривалість та частоту загострень і попередити розвиток неврологічного дефіциту, що призводить до втрати працездатності у пацієнтів молодого віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ходарев С.В., Гавришев С.В., Молчановський В.В., Агасаров Л.Г. Принципы и методы лечения больных с вертеброневрологической патологией: Учебное пособие. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. – 607 с.
2. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 463 с.
3. Грицай Н.М., Пінчук В.А., Пінчук В.М., Вареник К.А. Сучасні методи діагностики у пацієнтів із вертеброгенними болями в спині // Український неврологічний журнал. – 2008. – № 4(9). – С. 14-17.
4. Nachemson A., Jonsson E. Back Pain – A Scientific Enigma in the New Millenium // J.Phys. Med. Rehab. Kuror. – 2001. – 11. – P. 2-8.
5. Тарасова Е.И., Козловская Л.Е., Баханович О.К. Физиотерапия неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // Медицинские новости. – 2007. – № 1.
6. Лазарев И.А. Патогенетический метод лечения клинических проявлений остеохондроза позвоночника. – К. – 2002.
7. Алексеева Л.И., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Кашеварова Н.Г. Современная терапия боли в нижней части спины у больных, страдающих остеоартрозом и остеопорозом // Здоров'я України. – 2008. – № 5.
8. Грунтовский Г.Х., Попов А.И. Основные принципы лечения больового синдрому у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями поперекового відділу хребта: Методичні рекомендації. – К., 2007. – 15 с.
9. Шкробот С.І., Сохор Н.Р. Диференційований підхід у лікуванні хворих із неврологічними проявами поперекового остеохондрозу // Міжнародний неврологічний журнал. – № 3(25). – 2009. – С. 20-26.

УДК 616.24-002.5-085-039.35

Корнага С.І.

СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ – Порівняльне вивчення двох способів застосування левофлоксацину у хворих на туберкульоз, передусім із хіміорезистентністю, показало перевагу ступінчастого (внутрішньовенного і перорального) над пероральним. Динамічні зміни зі сторони серцево-судинної системи в процесі тривалої хіміотерапії при цих способах лікування були майже аналогічні.

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ – Сравнительное изучение двух способов применения левофлоксацина у больных туберкулезом, прежде всего при химиорезистентности, показало преимущество ступенчатого (внутривенного и перорального) над пероральным. Динамические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе длительной химиотерапии при этих способах лечения были почти аналогичны.

STEP THERAPY AT LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS – Comparative study of two methods of application of levofloxacin at tuberculosis patients, foremost with chemoresistance, showed the advantage of step therapy (intravenous and peroral) above the peroral. Dynamic changes from the side of cardiovascular system in the process of the protracted chemotherapy at these methods of treatment were almost similar.

Ключові слова: ступінчаста терапія, левофлоксацин, серцево-судинна система, ефективність лікування.

Ключевые слова: ступенчатая терапия, левофлоксацин, сердечно-сосудистая система, эффективность лечения.

Key words: step therapy, levofloxacin, cardiovascular system, efficiency of treatment.

ВСТУП Своєчасне і правильне лікування хворих на туберкульоз легень дозволяє досягти високого відсотка одужання і одночасно запобігти можливим негативним результатам, а також зменшити масштаби поширення захворювання

[1]. Результати хіміотерапії залежать і від способу введення препарату. При внутрішньовенному введенні в крові утворюються більш високі концентрації препарату незалежно від стану організму хворого, що сприяє його проникненню в тканини, і є більш ефективним при тяжких формах туберкульозу [2]. До того ж, при пірексії, передусім у перші місяці хвороби, піршується всмоктування препаратів зі шлунка.

В останні роки при лікуванні багатьох інфекцій і, зокрема туберкульозу, широко застосовують ступінчасту терапію з послідовним застосуванням ліків парантеральним і пероральним шляхом [2, 3, 4]. Сучасне двоетапне лікування і потреба в тривалому застосуванні фторхінолонів у хворих на мультирезистентний туберкульоз, ступінчаста терапія з послідовним застосуванням препаратів внутрішньовенно і перорально є оптимальним методом лікування. Адже, на інтенсивному етапі лікування, в період активного розмноження МБТ, у крові досягаються високі концентрації препарату (левофлоксацину) впродовж більш тривалого часу, завдяки чому контакт препарату з МБТ майже вдвічі довший, ніж при пероральному застосуванні. Проведення ступінчастої терапії із застосуванням левофлоксацину дозволяє досягати достовірно більш високих результатів лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, ніж при пероральному прийомі [2].

Часте застосування ступінчастої терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз, створює нагальну потребу вивчити вплив такої терапії і на функціональний стан серцево-судинної системи, що було метою нашого дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Всього обстежено 42 хворих на туберкульоз легень, половина (21 пацієнт) з яких склали основну групу, решта 21 – контрольну. Групи обстежуваних були репрезентативними. Вік пацієнтів I групи коливався в межах 19-61 року, II- групи – 21-66 років. Хворих чоловічої статі в основній групі було 17 (80,95 %), жіночої – 4 (38,05 %); в контрольній групі відповідно 18 (85,71 %) і 3 (14,29 %). За типом туберкульозного процесу хворих основної групи розділили таким чином: ВДТБ був у 8 (38,10 %), РТБ – у 6 (28,57 %) і ХТБ – у 7 (33,33 %); в контрольній групі відповідно по 7 (33,33 %) пацієнтів кожного типу. За клінічними формами туберкульозу, як в I так і II групі було по 7 осіб з інфільтративною, дисемінованою і фіброзно-кавернозною формами. Порожнини розпаду були однаково часто в I і II групах – по 19, мікобактерії туберкульозу хворих I групи виділяли у 16 осіб, II групи – у 17. В основній групі хворих монорезистентність спостерігалася у 2 (12,50 %) хворих, полірезистентність – у 5 (31,25 %) і мультирезистентність – у 7 (43,75 %) хворих; у осіб контрольної групи відповідно монорезистентність була у 2 (11,76 %), полірезистентність – у 4 (23,53 %) і мультирезистентність – у 3 (17,65 %) пацієнтів.

Лікування хворих I-II груп проводилось 4-ма протитуберкульозними препаратами, до яких зберігалась чут-

ливість МБТ (переважно піразинамідом, етамбутолом, канаміцином і етіонамідом) і левофлоксацином ступінчасто: на інтенсивному етапі протягом 2-х місяців лікування – внутрішньовенно краплинно (протягом 30-45 хв) два рази на день в добовій дозі 1,0 г. На підтримувальному етапі левофлоксацин застосовували перорально до їди по 1,0 г на день. Пацієнтам II групи ступінчасту терапію не проводили, тобто левофлоксацин внутрішньовенно не вводили.

Вивчалась симптоматика серцево-судинної патології у хворих I групи щодо застосування внутрішньовенного введення левофлоксацину, через 2 год після внутрішньовенного введення, після закінчення інтенсивного етапу лікування та перед випискою. Відповідно проводилась хіміотерапія у хворих II групи (без застосування ступінчастої терапії). Результати дослідження статистично опрацьовувались з використанням показника достовірності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Скарги і об'єктивні симптоми з боку серцево-судинної системи до застосування левофлоксацину у хворих основної групи констатовано у 76,19 % осіб, а у контрольній групі – у 80,95 %. Після закінчення лікування левофлоксацином відповідно у 38,09 % і 47,62 %, а перед випискою – у 52,38 % і 61,90 % (таблиця 1).

Таблиця 1. Симптоми серцево-судинної патології у хворих на туберкульоз легень при ступінчастій та звичайній терапії

Скарги і об'єктивні симптоми	Групи	До лікування	Через 2 год після препарату	Після закінчення інтенсивного 2-х місячного лікування	Наприкінці лікування (перед випискою)
Біль у ділянці серця	I	2 (9,52 %)	8 (38,10 %)*	-	-
	II	3 (14,29 %)		1 (4,76 %)	1 (4,76 %)
Серцебиття	I	12 (57,14 %)	9 (42,83 %)	4 (19,05 %)*	2 (9,52 %)*
	II	14 (66,67 %)		7 (33,33 %)*	5 (23,81 %)*
Головний біль	I	2 (9,52 %)	9 (42,86 %)*	-	-
	II	2 (9,52 %)		-	-
Задишка	I	15 (71,43 %)	8 (38,09 %)*	4 (19,05 %)*	2 (9,52 %)*
	II	16 (76,19 %)		10 (47,62%)**	6 (28,57 %)*
Ціаноз	I	4 (19,05 %)	3 (14,29 %)	1 (4,76 %)	1 (4,76 %)
	II	1 (4,76 %)		-	-
Набряки	I	2 (9,52 %)	2 (9,52 %)	-	-
	II	2 (9,52 %)		-	-
Глухі тони серця	I	5 (23,81 %)	4 (19,05 %)	2 (9,52 %)	3 (14,29 %)
	II	7 (33,33 %)		4 (19,05 %)	3 (14,29 %)
Систолічний шум на верхівці серця	I	3 (14,29 %)	2 (9,52 %)	1 (4,76 %)	3 (14,29 %)
	II	2 (9,52 %)		2 (9,52 %)	2 (9,52 %)
Біль у правому підребер'ї	I	8 (38,09 %)	5 (23,81 %)	4 (19,05 %)	2 (9,52 %)*
	II	5 (23,81 %)		2 (9,52 %)	1 (4,76 %)
Збільшення печінки	I	11 (52,38 %)	6 (28,57 %)	4 (19,05 %)*	3 (14,29 %)*
	II	9 (42,86 %)		3 (14,29 %)*	2 (9,52 %)*
Акцент II ^{-го} тону на легеневій артерії	I	1 (4,76 %)	3 (14,29 %)	3 (14,29 %)	4 (19,05 %)
	II	1 (4,76 %)		2 (9,52 %)	3 (14,29 %)
Кількість хворих	I	16 (76,19 %)	17 (80,95 %)	8 (38,09 %)*	11 (52,38 %)
	II	17 (80,95 %)		10 (47,62 %)*	13 (61,90 %)

Примітки: 1. * – різниця достовірна порівняно з показниками до лікування; 2. ** – різниця достовірна між показниками I і II груп.

Отже, у хворих, яким проводили ступінчасту терапію, патологічні симптоми з боку серцево-судинної системи зникали швидше і частіше, ніж у пацієнтів, яким не проводили ступінчасту терапію. У хворих I групи швидше зникали явища тубінтоксикації, краще перебігали репаративні процеси, що сприяло покращенню функціонального стану серцево-судинної системи. Однак варто зазначити, що безпосередньо (через 2 год) після внутрішньовенного введення левофлоксацину спостерігалось деяке почастішання скарг з боку серцево-судинної системи, зокрема хворі частіше відмічали біль у ділянці серця, головний біль. Це вимагає індивідуального підходу при призначенні лікування, зокрема внутрішньовенного введення фторхінолонів.

Стосовно показників гемодинаміки (таблиця 2), в обох групах хворих суттєвої різниці в процесі тривалої

хіміотерапії не виявлено. Лише через 2 год після внутрішньовенного введення левофлоксацину спостерігалось незначне зниження систолічного, діастолічного і середньодинамічного тиску, а також ударного об'єму крові, що свідчить про незначний безпосередній негативний вплив левофлоксацину на функціональний стан міокарда.

Електрокардіографічні динамічні показники в процесі антимікобактеріальної терапії в обох групах були доволі подібними (таблиця 3). Однак через 2 год після внутрішньовенного введення левофлоксацину відмічено незначне сповільнення передсердно-шлуночкової провідності і достовірне подовження інтервалу Q-T, зменшення сумарних R_I+R_{II}+R_{III} і T_I+T_{II}+T_{III}, що є проявом безпосереднього негативного впливу на міокард.

Таблиця 2. Показники гемодинаміки у хворих на туберкульоз легень при ступінчастій та звичайній терапії (M±m)

Показники гемодинаміки		Групи	До лікування	Через 2 год після препарату	Після закінчення інтенсивного 2-х місячного лікування	Наприкінці лікування (перед випискою)
Пульс (за 1 хв)		I	94±3,57	88±3,77	90±4,22	84±3,29*
		II	93±2,82		86±2,76	80±3,56*
Арт. тиск в мм рт. ст.	систоличний	I	109±3,75	106±4,31	108±3,48	111±3,24
		II	119±4,18		116±2,89	118±2,93
	діастолічний	I	68±1,78	67±2,28	67±1,84	69±1,96
		II	73±2,79		72±1,91	72±2,15
СДТ, в мм рт. ст.		I	81±2,39	80±2,94	81±2,33	83±2,35
		II	88±2,96		87±1,94	87±2,20
УО, в мл		I	57,2±1,59	56,4±1,62	57,4±1,59	57,1±1,65
		II	47,1±2,62		47,5±2,31	47,4±2,34
ХОК, в мл		I	5367,5±268,83	4967,8±249,61	5152,9±271,96	4836,7±276,28
		II	4194,7±369,81		4067,9±259,21	3604,9±348,36
ПО, в кПа·с/л		I	130 ±10,17	140 ±12,97	135 ±10,29	149 ±12,18
		II	195±10,27		185±12,90	224±12,45

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з показниками до лікування (P<0,05).

Таблиця 3. Електрокардіографічні показники у хворих на туберкульоз легень при ступінчастій та звичайній терапії (M±m)

Показники ЕКГ		Групи	До лікування	Через 2 год після препарату	Після закінчення інтенсивного 2-х місячного лікування	Наприкінці лікування (перед випискою)	
Ширина інтервалів в с	P	I	0,081±0,0019	0,083±0,0024	0,085±0,0016	0,084±0,0022	
		II	0,083±0,0035		0,088±0,0031	0,092±0,0032	
	P-Q	I	0,137±0,0045	0,141±0,0035	0,140±0,0037	0,138±0,0027	
		II	0,131±0,0091		0,146±0,0046	0,158±0,0044	
	QRS	I	0,088±0,0024	0,087±0,0026	0,090±0,0031	0,090±0,0027	
		II	0,082±0,0031		0,087±0,0028	0,090±0,0027*	
	Q-T	I	0,326±0,0064	0,361±0,0060*	0,329±0,0071	0,334±0,0069	
		II	0,345±0,0063		0,349±0,0072	0,384±0,0089*	
	Q-Tc	I	0,404±0,0045	0,400±0,0055	0,398±0,0052	0,394±0,0059	
		II	0,430±0,0062		0,400±0,0072	0,410±0,0048*	
	R-R	I	0,655±0,0269	0,701±0,0297	0,690±0,0318	0,735±0,0265*	
		II	0,620±0,0334		0,711±0,0233*	0,840±0,0349*	
Амплітуда зубців в мм	P _I	I	0,619±0,0476	0,670±0,0527	0,548±0,0476	0,643±0,0611	
		II	0,571±0,0522		0,667±0,0527	0,682±0,0199*	
	P _{III}	I	1,095±0,131	1,119±0,154	1,095±0,136	1,071±0,189	
		II	1,33±0,196		1,26±0,197	1,23±0,164	
	P _{avF}	I	1,41±0,181	1,33±0,177	1,33±0,166	1,33±0,193	
		II	1,36±0,219		1,74±0,328	1,25±0,161	
	R _I	I	4,12±0,372	4,38±0,422	4,43±0,392	4,36±0,494	
		II	2,26±0,327		2,88±0,405	2,84±0,337	
	R _{II}	I	11,24±0,959	10,95±0,930	11,38±0,929	11,19±0,889	
		II	10,12±1,015		10,95±1,061	8,28±0,803	
	R _{III}	I	8,05±0,904	7,71±0,805	8,19±0,891	8,25±0,861	
		II	8,24±1,12		10,05±1,84	6,73±0,831	
	R _{avF}	I	9,36±0,867	9,26±0,937	9,45±0,873	9,10±0,958	
		II	8,74±0,976		9,67±1,07	7,73±0,839	
	T _I	I	1,31±0,197	1,24±0,178	1,26±0,208	1,17±0,152	
		II	0,726±0,107		0,905±0,132	0,818±0,141	
	T _{II}	I	2,49±0,328	2,07±0,345	2,29±0,374	2,24±0,288	
		II	2,07±0,317		2,38±0,269	2,18±0,344	
	T _{III}	I	0,929±0,291	0,670±0,224	0,929±0,281	0,881±0,229	
		II	1,31±0,245		1,57±0,239	1,39±0,278	
	T _{avF}	I	1,60±0,292	1,190±0,272	1,55±0,332	1,38±0,277	
		II	1,48±0,248		1,91±0,241	1,75±0,301	
	R _I +R _{II} +R _{III}		I	7,80±1,01	7,68±0,946	8,00±0,988	7,95±0,831
			II	6,75±1,15		6,78±1,37	5,90±1,01
T _I +T _{II} +T _{III}		I	1,56±0,307	1,33±0,285	1,49±0,318	1,43±0,203	
		II	1,37±0,264		1,77±0,253	1,46±0,296	
Кут α		I	69±5,97	67±5,51	65±5,68	67±5,55	
		II	76±4,51		74±5,69	76±5,44	

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з ЕКГ-показниками до лікування (P < 0,05).

Значно вища ефективність лікування константована у хворих, яким проводили ступінчасту терапію із застосуванням левофлоксацину. Зокрема, в I групі хворих загоєння порожнини розпаду наступило у 63,16 %, в II – у 47,37 %; припинення бактеріовиділення відповідно у 100 % і 76,47 % хворих ($P < 0,05$).

Отже, порівняння ефективності лікування при двох способах застосування левофлоксацину з іншими препаратами у хворих на туберкульоз легень, передусім з хіміорезистентністю, показало перевагу ступінчастого (внутрішньовенного і перорального) над пероральним.

ВИСНОВКИ 1. Проведення ступінчастої терапії із застосуванням левофлоксацину дозволяє досягти більш високих результатів при лікуванні хворих на туберкульоз, ніж лише при пероральному прийомі препарату.

2. У процесі антимікобактеріальної терапії зміни з боку серцево-судинної системи в обох групах хворих були майже аналогічними.

3. Почастішання через 2 год скарг і змін з боку серцево-судинної системи (головний біль, біль у ділянці серця, а також незначне зниження артеріального тиску і ударного об'єму крові) є підставою не застосовувати внутрішньовенних інфузій фторхінолонів у хворих, в яких є до них протипоказання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю.І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні [Виробниче видання] [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2007. – 664 с.
2. Черенько С.О. Ступінчаста терапія із застосуванням ципрофлоксацину при мультирезистентному туберкульозі легень [Текст] / С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 3-4. – С. 41-44.
3. Синопальников А.И. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых [Текст] / А.И. Синопальников, В.К. Дуганов // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 15. – С. 650-655.
4. Яковлев В.П. Изучение левофлоксацина в России [Текст] / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – № 4. – С. 108-114.

УДК 616.127 – 005.8-02:616.125.2] + 616.233 – 002

Швед М.І., Маслій С.М., Гребеник М.В., Вівчар Н.М. РОЛЬ ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ В АРИТМОГЕНЕЗІ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Обласна клінічна лікарня, м.Рівне

РОЛЬ ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ В АРИТМОГЕНЕЗІ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ – Проаналізовано вплив післяінфарктного ремоделювання лівого передсердя на механізми аритмогенезу, зокрема виникнення фібриляції передсердь в умовах хронічної бронхіальної обструкції. Ремодювання лівого передсердя є закономірним процесом, що ініціюється первинним ушкодженням лівого шлуночка і не обмежується лише структурно-геометричними порушеннями, але й паралельно супроводжується функціональним і електрофізіологічним ремоделюванням міокарда. Аритмогенний потенціал дилатованого лівого передсердя підтверджено результатами холтеровського моніторингу ЕКГ, аналізом дисперсії реполяризації, варіабельності серцевого ритму, неінвазивним електрофізіологічним дослідженням та черезстраховідною кардіостимуляцією.

РОЛЬ ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ В АРИТМОГЕНЕЗІ БОЛЬНИХ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА С СУПУТНЮЮЩИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАБОЛЕВАННЯМ ЛЕГКИХ – Проаналізовано вплив постінфарктного ремоделювання лівого передсердя на механізми аритмогенезу, в частині виникнення фібриляції передсердь в умовах хронічної бронхіальної обструкції. Ремодювання лівого передсердя являється закономірним процесом, ініціюється первинним пошкодженням лівого шлуночка, яке не обмежується структурно-геометричними порушеннями, але й паралельно супроводжується функціональним і електрофізіологічним ремоделюванням міокарда. Аритмогенний потенціал дилатованого лівого передсердя підтверджено результатами холтеровського моніторингу ЕКГ, аналізом дисперсії реполяризації, варіабельності серцевого ритму, неінвазивним електрофізіологічним дослідженням та чрезстраховідною кардіостимуляцією.

ROLE OF LEFT ATRIUM IN ARRHYTHMOGENESIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – The present study aims to analyze the role of postinfarction left atrial remodeling in arrhythmogenesis (in particular, in the onset of atrial fibrillation) in patients with chronic bronchial obstruction. Left atrial remodeling is a naturally expected process resulting from the primary left ventricular impairment. It is characterized not only by alterations of structure and geometry, but also by myocardial functional and electrophysiological remodeling. The arrhythmogenicity of the dilated left atrium has been confirmed by means of Holter ECG monitoring, dispersion of repolarization and heart rate variability analysis, non-invasive electrophysiological studies and transesophageal atrial pacing.

Ключові слова: інфаркт міокарда, хронічне обструктивне захворювання легень, фібриляція передсердь.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническое обструктивное заболевание легких.

Key words: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation.

ВСТУП Аритмії були і залишаються актуальною проблемою кардіології. Найбільш поширеним порушенням ритму в клінічній практиці є фібриляція передсердь (ФП) [1]. Згідно з сучасними статистичними даними поширеність ФП в популяції становить 0,4-1,0 % і суттєво зростає з віком – від 0,1 % у віці менше 50 років, до 9 % – у 70-80 років, а у осіб старше 80 років – у 15 % [1, 2]. В Україні нараховується понад 1,5 млн хворих на миготливу аритмію і згідно з результатами вітчизняного епідеміологічного дослідження, за останні 25 років поширеність ФП в українській популяції збільшилась у 6 разів [2]. Необхідними умовами для виникнення ФП вважають наявність функціонального (електрофізіологічного) або анатомічного субстрату, тригерних (пускових) факторів та механізмів підтримання аритмії (ремоделюючих). До анатомічних факторів, що сприяють виникненню і утриманню ФП, відносять збільшення об'єму передсердь (особливо лівого), збільшення вухка лівого передсердя і порушення його функції, наявність внутрішньопередсердних тромбів. Готовності лівого передсердя (ЛП) до пароксизму фібриляції сприяють метаболічні порушення [3, 4].

Якщо аритмії при інфаркті міокарда (ІМ) є закономірним процесом, пов'язаним із порушенням електрофізіологічних властивостей міокарда унаслідок постінфарктного ремоделювання серця і нерідко визначають фатальний прогноз [5], то дані щодо частоти і різновидів аритмій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є досить суперечливими [6]. На сьогодні недостатньо вивчено вплив хронічної бронхіальної обструкції на розвиток та характер аритмій в процесі формування постінфарктного серця при поєднаній патології, особливо механізмів розвитку і персистенції ФП.

Мета дослідження: вивчити проаритмогенну активність міокарда в процесі післяінфарктного ремоделювання лівого передсердя в умовах хронічної бронхіальної обструкції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідженням охоплено 450 чоловіків з Q-ІМ віком 43-67 років, з них у 159 діагностовано супутнє ХОЗЛ.

Верифікація діагнозу ІМ базувалась на критеріях Європейського товариства кардіологів та Американської колегії кардіологів (2000), ХОЗЛ – наказів МОЗ України № 311 (1999) та № 499 (2003), та № 128 (2007). У дослідження включали пацієнтів за умов збереження синусового ритму і без вад серця.

Проаналізовано перебіг ІМ та післяінфарктного ремоделювання лівого передсердя впродовж 5 років у двох групах хворих, залежно від наявного (1 група) або відсутнього (2 група) анамнезу пароксизмальної фібриляції передсердь у гострий період захворювання. Загальноклінічне обстеження, згідно з розробленою стандартизованою анкетною, включало антропометричні дані, основні фактори ризику, деталізовану клінічну характеристику гострого періоду ІМ та ХОЗЛ, ускладнення, лабораторні та інструментальні дані (ЕКГ, М, В, D-ехокардіоскопію (ЕхоКС), дослідження варабельності ритму серця (ВРС), дисперсії корегованого інтервалу Q-T(QTcd), моніторингу пікової швидкості видиху (PEF) і сатурації крові киснем (SpO₂) в гострий період ІМ і у процесі формування післяінфарктного серця, а також холтерівське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ), неінвазивне електрофізіологічне дослідження та трансезофагальну кардіостимуляцію (ЧСЕКС) у віддаленому післяінфарктному періоді (через 3 місяці).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програми SPSS v.13.0. Кількісні дані представлені у вигляді M±m (середнє±стандартна похибка середнього). Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних даних брали меншим 0,05. Для порівняння середніх значень між групами використовували неспарений t-тест з оцінкою за критерієм Стьюдента в разі нормального розподілу, ідентифікованого F-критерієм Фішера та модифікованим тестом Levene або за непараметричним ранговим критерієм Мана-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Співставлення літературних даних та аналіз власних досліджень [7] виявив переважання суправентрикулярних порушень ритму у хворих на ІМ в умовах хронічної брон-

хіальної обструкції. Так, при супутньому ХОЗЛ у гострий період ІМ суттєво частіше виникали пароксизми суправентрикулярної тахікардії (p=0,041) і ФП (p=0,001). Встановлено також зростання частоти і тяжкості аритмій у хворих на ХОЗЛ при виникненні повторного ІМ, зокрема пароксизми ФП рееструвались у половині таких пацієнтів.

До сьогоднішніх механізмів розвитку ФП у хворих на ХОЗЛ, хронічне легеневе серце є предметом дискусії. Проведене нами дослідження підтвердило значну частину хворих із супутнім ХОЗЛ (70 %) у групі ІМ, який ускладнився в гострий період розвитком ФП порівняно із рештою хворих на ІМ (39 %, p=0,032). Як видно з таблиці 1, середній вік пацієнтів першої групи виявився достовірно більшим. Хворі обох груп не відрізнялись за індексом маси тіла, часткою супутньої АГ (70 і 66 %) і цукрового діабету (20 і 17 %), середнім рівнем артеріального тиску, локалізацією інфаркту та розрахунковою масою некрозу. У 40 % в першій групі та 36 % у другій ІМ передувала нестабільна стенокардія від 2 до 10 дб. Проте гострий період ІМ, крім пароксизму ФП у першій групі, характеризувався тяжчим перебігом, частіше ускладнювався кардіогенним шоком та набряком легень (p<0,0001), у кожного п'ятого – розвитком післяінфарктної стенокардії, а у віддаленому періоді – виникненням повторного ІМ у 2,4 раза частіше (p=0,006) порівняно із хворими другої групи. За віддаленими результатами виживання хворих із анамнезом ФП виявилось у 2,7 раза гіршим (p=0,014), середній термін виживання становив (331±232) днів, в групі порівняння – (1099±161) днів, p=0,025.

Функціональний стан кардіореспіраторної системи у хворих із пароксизмальною формою ФП характеризувався гіршим класом NYHA (p=0,001), зниженням пікової швидкості видиху (p=0,002), легеневою гіпертензією (p=0,03), різницею у сатурації крові (p=0,01) в гострий період ІМ.

Одним із пускових факторів ФП є ремоделювання серця, зокрема лівого передсердя. Детальний аналіз післяінфарктного ремоделювання лівого передсердя ми описали раніше [8]. У даному дослідженні проаналізовано можливий вплив післяінфарктних змін на механізми аритмогенезу в умовах хронічної бронхіальної обструкції.

Співставлення розмірів ЛП у хворих на ІМ, залежно від наявного анамнезу ФП виявив достовірну їх різницю як в гострий період ІМ, так і на етапах формування післяінфарктного серця (табл. 2).

Таблиця 1. Клініко-функціональна характеристика обстежених хворих (M±m)

Показник	1 група ІМ+ФП (n=23)	2 група ІМ (n=427)	p
Вік, роки	63,10±1,58	53,75±0,58	0,001
Індекс Кетлє, кг/м ²	26,10±4,46	27,62±0,31	>0,05
Функціональний клас NYHA	3,3±0,48	2,5±0,57	0,001
Середньодинамічний АТ, мм рт.ст.	96,63±5,90	102,93±1,01	>0,05
Тип діастолічної дисфункції	3,00±0,11	2,24±0,09	0,04
Середній тиск в легеневій артерії, мм рт.ст.	36,60±5,07	26,73±0,81	0,03
Фракція викиду лівого шлуночка, %	42,50±0,47	44,93±0,54	>0,05
Пікова швидкість видиху (PEF), л/хв	396±45	533±10	0,002
SpO ₂ , %	94,25±0,48	96,31±0,32	0,01

Таблиця 2. Динаміка показників в процесі післяінфарктного ремоделювання серця в досліджуваних групах хворих (M±m)

Показник	12 дн. після ІМ	6 міс. після ІМ	24 міс. після ІМ	36 міс. після ІМ
	1 група ІМ+ФП (n=23)			
Ліве передсердя, см	4,21±0,04	4,40±0,07 #	4,52±0,09 #	4,70±0,09 #
Лівий шлуночок, см	5,77±0,09	5,30±0,16	5,20±0,11 #	5,45±0,17
Правий шлуночок, см	2,62±0,09	2,90±0,10	3,10±0,06 #	3,00±0,08 #
2 група ІМ (n=427)				
Ліве передсердя, см	3,92±0,03 *	4,12±0,06 *	4,20±0,09 * #	4,13±0,06 *
Лівий шлуночок, см	5,65±0,05	6,05±0,12 * #	5,81±0,08 *	6,02±0,09 #
Правий шлуночок, см	2,44±0,03 *	2,45±0,05 *	2,49±0,05 *	2,56±0,07 *

Примітки: 1. * – достовірність різниці між 1 та 2 групою, P < 0,05; 2. # – достовірність динаміки показника в межах групи порівняно з вихідними значеннями, P < 0,05.

Ремоделювання серця уцілому в обох групах характеризувалося рисами гіпертрофічного типу, що очевидно було зумовлене переважанням осіб із супутньою хронічною системою артеріальною гіпертензією. Проте завдяки аналізу динаміки розмірів камер серця виявлено переважання дилатації лівого передсердя у хворих першої групи, ремоделювання лівого шлуночка було більш вираженим у хворих другої групи. Таким чином, на аритмогенез могли впливати, як зміна геометрії лівого передсердя, так і більш виражені порушення діастолічної функції лівого шлуночка, переважно за релаксацийним і рестриктивним типами ($p=0,04$). Підтвердженням ролі дилатованого лівого передсердя в аритмогенезі стали результати холтеровського моніторингування ЕКГ, які засвідчили про достовірне переважання надшлуночкової ектопічної активності, зокрема одиничних, парних і групових надшлуночкових екстрасистол, короткотривалих епізодів ФП, які в третині досліджень супроводжувались транзиторною ішемічною депресією сегмента ST.

Суттєвими факторами провокації аритмогенного потенціалу міокарда є гетерогенність процесів реполяризації. Дослідження дисперсії інтервалу Q-T виявило достовірне збільшення QTcd (92 ± 9) мс у хворих із пароксизмальною ФП, у контролі – (68 ± 2) мс, $p=0,038$. При проведенні неінвазивного електрофізіологічного дослідження у хворих із дилатованим лівим передсердям значення часу відновлення функції синусового вузла мали тенденцію до підвищення – (1298 ± 39) мс (у контролі – (1098 ± 21) мс, $p=0,06$), час синоатріального проведення виявився у 1,4 раза більшим ($p<0,05$), а частота стимуляції до появи функціональної атріовентрикулярної блокади (точка Венкебаха) була найменшою – (141 ± 5) імп./хв (при нормальних розмірах ЛП – (161 ± 4) імп./хв, $p<0,02$).

При проведенні ЧСЕКС через 3 місяці після ІМ підтверджено наявність ішемічних змін міокарда (депресія сегмента ST), при цьому поріг ішемії виявився 1,1 раза нижчим у хворих із анамнезом пароксизмальної ФП, що вказує на значення коронарного резерву в аритмогенезі.

Неоднозначною є оцінка активації парасимпатичних впливів на міокард, розвиток ФП в умовах хронічної бронхіальної обструкції. Дослідження варіабельності серцевого ритму виявило достовірне зниження показника Aмо ($p=0,02$), підвищення рNN50 ($p=0,003$) у хворих першої групи, за відсутності суттєвої різниці показників загального спектра серцевого ритму в групах (SDNN, $p>0,05$), що вказувало на посилення парасимпатичних впливів із зміщенням вегетативного балансу в бік домінування парасимпатичного відділу ВНС, що можливо відіграє певну роль у виникненні так званих вагусних форм ФП і вимагає наступного уточнення.

ВИСНОВКИ Ремоделювання лівого передсердя слід розглядати як закономірний процес, що ініціюється з пер-

винним ушкодженням лівого шлуночка. При цьому, післяінфарктне ремоделювання не обмежується лише структурно-геометричними порушеннями, але й паралельно супроводжується функціональним і електрофізіологічним ремоделюванням міокарда: порушення кінетики некротизованих та інтактних сегментів, що спричиняють виражені розлади механічної активності міокарда, приводить до асинхронізму скорочення по відношенню до інтактних ділянок. Таким чином, функціональне і структурне ремоделювання серця є складовими одного замкнутого хибного кола та ініціації суправентрикулярних аритмій.

Основними шляхами для профілактики розвитку ФП у хворих на ІМ і супутнє ХОЗЛ є гемодинамічне розвантаження передсердь, в тому числі за рахунок зменшення діастолічної дисфункції лівого шлуночка, зменшення прекапілярної легеневої гіпертензії, спричиненої бронхіальною обструкцією. У цьому напрямку перспективу наступних досліджень ми вбачаємо в призначенні сучасних сартанів, зважаючи на встановлені їх фармакологічні ефекти та перші отримані нами позитивні результати їх застосування у вказаній вище категорії пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / Valentin Fuster, Lars E. Rydén, David S. Cannom [et al.] // *Europace*. – 2006. – Vol. 8(9). – P. 651-745.
2. Європейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники) / О.С. Сичов, Г.М. Солов'ян, О.В. Срібна та ін. // *Укр. кардіол. журн.* – 2006. – № 1. – С. 30-34.
3. Жаринов О.И. Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий в соответствии с новыми международными рекомендациями // *Здоров'я України* – 2006. – № 18. – С. 15.
4. Дзяк Г.В. Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и принципах лечения фибрилляции предсердий / Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков, В.Г. Дзяк // *Medicus Amicus*. – 2004. – № 2. – С. 2-4.
5. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – К., 2007. – 128 с.
6. Pauwels R. A. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / R.A. Pauwels, K.F. Rabe // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 613-620.
7. Гребеник М.В. Проаритмогенна активність міокарда в процесі післяінфарктного ремоделювання серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М.В. Гребеник // *Вісник наукових досліджень*. – 2008. – № 3. – С. 38-40.
8. Гребеник М.В. Особливості післяінфарктного ремоделювання лівого передсердя у хворих із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень // *Галицький лікарський вісник*. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 20-22.

Гнатюк М.С., Данів М.В., Гнатюк Л.В., Данилевич Ю.О.
МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРНОЇ ВІКОВОЇ ПЕРЕБУДОВИ СТІНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРНОЇ ВІКОВОЇ ПЕРЕБУДОВИ СТІНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ – Морфометричними методами вивчено особливості структурної вікової перебудови неушкодженої дванадцятипалої кишки у дослідних тварин. Встановлено, що з віком у досліджуваному органі зменшується товщина слизової, м'язової оболонки та підслизової основи, зменшується висота та діаметр епітеліоцитів, у м'язовій оболонці збільшується кількість стромальних структур.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ СТЕНКИ ДВНАДЦЯТИПЕРСТНОЙ КИШКИ – Морфометрическими методами изучены особенности структурной возрастной перестройки неповрежденной двенадцатиперстной кишки у экспериментальных животных. Установлено, что с возрастом у исследуемого органа уменьшаются толщина слизистой, мышечной оболочки и подслизистой основы, снижается высота и диаметр эпителиоцитов, в мышечной оболочке увеличивается количество соединительнотканых структур.

MORPHOMETRICAL VALUE OF STRUCTURAL AGE RECONSTRUCTION OF DUODENUM WALL – By morphometrical methods were studied the peculiarities of structural age reconstruction of nondamaged duodenum in experimental animals. It was established that in old animals in duodenum decreases the thickness of mucosa, muscles, submucosal base, decreases the height and diameter of epitheliocytes, in muscle wall increases the number of stromal structures.

Ключові слова: дванадцятипала кишка, вікові зміни, морфометрія.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, возрастные изменения, морфометрия.

Key words: duodenum, age changes, morphometry.

ВСТУП В останні десятиліття морфометрія все ширше застосовується в медикобіологічних дослідженнях. Слід зауважити, що морфометричні методи дають можливість отримати кількісну характеристику фізіологічних та патологічних процесів, всебічно, глибоко та більш детально дослідити, адекватно та логічно пояснити їх [1, 2, 3]. В той же час використання кількісних морфологічних методів вимагає правильного вибору способу етаназії експериментальних тварин, дотримання конкретних та однакових прийомів забору та фіксації матеріалу, стандартизації морфологічних методик [1].

Дванадцятипалій кишці серед органів шлунково-кишкового тракту відводиться особливе місце у зв'язку з її надзвичайно важливою роллю в процесі травлення. Даний орган є складовою частиною панкреатогепатобіліарної системи і при ураженні печінки, жовчного міхура, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози він також втягується в патологічний процес. Дванадцятипала кишка на сьогодні є предметом дослідження анатомів, гістологів, патологоанатомів, імунологів, ендокринологів, гастроентерологів [4, 5, 6]. Необхідно зазначити, що вікові структурно-функціональні особливості стінки дванадцятипалої кишки досліджені недостатньо. Виходячи із вищезазначеного, метою даної роботи стало морфометричне вивчення особливостей вікової структурної перебудови стінки дванадцятипалої кишки в інтактних білих щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Комплексом морфологічних методів вивчена дванадцятипала кишка у 40 білих щурів-самців, які були розділені на 2 групи. 1-ша група нараховувала 19 молодих практично здорових дослідних тварин віком 8 міс., 2-га – 21 старого білого щура віком 24 міс. Етаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах кетамінового наркозу. Вирізали шматочки з середньої частини дванадцятипалої кишки, які фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну, і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали в парафін. Мікромомні зрізи досліджуваного орга-

на фарбували гематоксилін-еозин, за ван-Гізеном, Маллорі, Вейгертом [7]. Морфометричними методами визначали товщину слизової, м'язової, серозної оболонки неповшкодженої дванадцятипалої кишки, товщину підслизової основи, підслизово-слизовий, підслизово-м'язовий, м'язово-слизовий індекси, довжину, ширину ворсинок, глибину, ширину крипт, крипто-ворсинковий індекс, висоту покривних епітеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах, стромально-міоцитарні відношення в м'язовій оболонці, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів [1, 8]. Отримані кількісні величини обробляли за методом варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної величини, похибки середньої арифметичної величини, критерію Стьюдента, показника достовірності. Достовірність різниці між порівнювальними величинами встановлювали за критерієм Стьюдента [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані морфометричні параметри неушкодженої дванадцятипалої кишки старих та молодих дослідних тварин показано в таблиці 1. Аналізом представлених даних у вказаній таблиці встановлено, що товщина слизової оболонки неушкодженої дванадцятипалої кишки у старих щурів зменшилася з (527,10±10,20) до (477,0±9,3) мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно відрізнялися між собою (p<0,01). При цьому останній морфометричний параметр виявився меншим за попередній на 9,5 %. Товщина підслизової основи в даних експериментальних умовах зменшилася з (42,65±1,20) мкм до (40,94±1,20) мкм, тобто на 4,0 %. Варто вказати, що між наведеними цифровими величинами не знайдено статистично достовірної різниці (p>0,05). Зменшеною у старих дослідних тварин виявилася також товщина м'язової оболонки неураженої дванадцятипалої кишки. Так, у молодих щурів вказаний морфометричний параметр дорівнював (126,45±3,30) мкм, а у старих дослідних тварин – (117,60±2,40) мкм, тобто він виявився зменшеним майже на 7,0 %. При визначенні різниці між вищенаведеними цифровими величинами встановлено, що коефіцієнт Стьюдента дорівнював 2,17. Отримана цифрова величина свідчала, що товщина м'язової оболонки неушкодженої дванадцятипалої кишки статистично достовірно відрізнялася від аналогічного морфометричного показника (p<0,05) старих щурів.

Товщина серозної оболонки дванадцятипалої кишки старих білих щурів виявилася дещо збільшеною порівняно з аналогічним морфометричним параметром досліджуваного органа молодих тварин. При цьому названий показник зріс з (5,80±0,09) до (6,06±0,09) мкм, тобто майже на 4,5 %. Варто також зазначити, що між наведеними морфометричними параметрами виявлена статистично достовірна (p<0,05) різниця. Незважаючи на встановлені зміни просторових характеристик оболонки стінки неушкодженої дванадцятипалої кишки у старих щурів, підслизово-слизовий, підслизово-м'язовий та м'язово-слизовий індекси при цьому істотно не змінювалися. Встановлене свідчить, що у тварин старшої вікової групи зберігався органний структурний гомеостаз [10].

Довжина ворсинок неушкодженої дванадцятипалої кишки старих дослідних тварин зменшилася з (370,6±7,8) до (335,1±7,5) мкм, тобто на 9,6 %. Необхідно також вказати, що вищенаведені цифрові величини між собою статистично достовірно (p<0,01) відрізнялися. Морфометричними

Таблиця 1. Морфометричні показники неущодженої дванадцятипалої кишки старих дослідних тварин (M ± m)

Показник	Група спостереження	
	Молоді щури	Старі щури
Товщина слизової оболонки, мкм	527,10±10,20	477,0±9,3**
Товщина підслизової оболонки, мкм	42,65±1,20	40,94±1,20*
Товщина м'язової оболонки, мкм	126,45±3,30	117,60±2,40*
Товщина серозної оболонки, мкм	5,80±0,09	6,06±0,09*
Підслизово-слизовий індекс	0,081±0,002	0,085±0,003
Підслизово-м'язовий індекс	0,337±0,005	0,348±0,005
М'язово-слизовий індекс	0,240±0,006	0,246±0,008
Довжина ворсинок, мкм	370,6±7,8	335,1±7,5**
Ширина ворсинок, мкм	68,75±1,50	73,90±1,80
Глибина крипт, мкм	156,5±3,6	150,7±3,3
Ширина крипт, мкм	31,75±0,63	33,70±0,60*
Крипто-ворсинковий індекс	0,422±0,009	0,450±0,012
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	18,90±0,18	17,80±0,15
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	5,20±0,09	4,94±0,06*
Ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах	0,075±0,003	0,077±0,004
Відносний об'єм ушкоджених епітеліоцитів, %	1,96±0,03	2,10±0,06

Примітка. Зірочкою позначені морфометричні параметри дванадцятипалої кишки старих щурів, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у молодих тварин (* – p < 0,05; ** – p < 0,01).

вимірами встановлено, що ширина ворсинок дванадцятипалої кишки в даних експериментальних умовах також істотно змінювалася. Так, у молодих тварин вказаний морфометричний параметр досліджуваного органа дорівнював (68,75±1,50) мкм, а у старих тварин – (73,90±1,80) мкм. При цьому останній морфометричний показник виявився більшим за попередній на 7,5 %. Між наведеними морфометричними параметрами виявлено статистично достовірну різницю (p<0,05). Глибина крипт дванадцятипалої кишки у досліджуваних експериментальних умовах майже не змінювалася. Так, у молодих тварин даний морфометричний показник дорівнював (156,5±3,6) мкм, а у старих – (150,7±3,3) мкм. Між наведеними цифровими величинами не знайдено статистично достовірної (p>0,05) різниці. Ширина крипт неущодженої дванадцятипалої кишки у старих експериментальних щурів виявилася дещо збільшеною (33,70±0,60) мкм порівняно з аналогічним морфометричним параметром у молодих щурів (31,75±0,63) мкм. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно (p<0,05) відрізнялися. При цьому попередній морфометричний показник перевищував останній на 6,1 %. Вивчення за методами кількісної морфології стінки неущодженої дванадцятипалої кишки також встановлено, що крипто-ворсинковий індекс у досліджуваних групах тварин був однаковим, що вказувало на стабільність органного структурного гомеостазу [10].

Висота покривних епітеліоцитів неущодженої дванадцятипалої кишки у молодих тварин дорівнювала (18,90±0,18) мкм, а у старих тварин – (17,80 ±0,15) мкм. При визначенні різниці між наведеними цифровими величинами встановлено, що коефіцієнт Стьюдента дорівнював 4,7. Остання цифрова величина свідчила, що розмірні величини покривних епітеліоцитів старих та молодих тварин між собою суттєво (p<0,01) відрізнялися. При цьому останній морфометричний показник виявився меншим за попередній на 5,8 %. В даних експериментальних умовах у старих щурів зниженим виявився також діаметр покривних епітеліоцитів неущодженої дванадцятипалої кишки (4,94±0,06) мкм порівняно з молодими тваринами (5,20±0,09) мкм. Слід зазначити, що наведені цифрові величини між собою статистично достовірно (p<0,05) відрізнялися. При цьому діаметр ядер епітеліоцитів у старших тварин виявився меншим порівняно з молодими тваринами на 5,0 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення у

покривних епітеліоцитах неущодженої дванадцятипалої кишки обох досліджуваних груп тварин були однаковими. Так, у молодих щурів названий морфометричний показник досягав 0,075±0,003, а у старих – 0,077±0,004. Знайдене свідчило про стабільність структурного клітинного гомеостазу в покривних епітеліоцитах неущодженої дванадцятипалої кишки старих та молодих щурів.

Відносний об'єм ушкоджених покривних епітеліоцитів досліджуваного органа молодих тварин дорівнював (1,96±0,03) %, а у старих – (2,10±0,06) %. Дані цифрові величини між собою статистично достовірно не відрізнялися (p > 0,05). Останні процеси можна пояснити явищами апоптозу, які мають місце в неущоджених повноцінно функціонуючих органах [4, 8].

Світлооптичне вивчення мікропрепаратів дванадцятипалої кишки в обох групах дослідних тварин не виявило суттєвих змін між ними. Морфометрією у м'язовій оболонці досліджуваного органа старих щурів змінювалися стромально-міоцитарні відношення. Вказаний показник у молодих тварин дорівнював 0,145±0,003, а у старих – 0,175±0,005. Між наведеними цифровими величинами виявлено статистично достовірну (p<0,01) різницю. При цьому останній кількісний показник перевищував попередній на 17,2 %. Знайдене вказує, що у м'язовій оболонці неущодженої дванадцятипалої кишки старих тварин зростає кількість стромальних структур порівняно з гладкими міозитами.

Отримані та проаналізовані морфометричні параметри свідчать, що дванадцятипала кишка з віком зазнає суттєвої структурної перебудови. Істотне зменшення при цьому просторових характеристик досліджуваних структур вказує на те, що у стінці неущодженої дванадцятипалої кишки проходять атрофічні процеси, які варто враховувати при діагностиці, корекції і профілактиці уражень даного органа [6, 11]. Атрофічні процеси в структурних компонентах стінки неущодженої дванадцятипалої кишки з віком проходять пропорційно, рівномірно, не порушуючи її структурного гомеостазу на органному і клітинному рівнях даного органа, що підтверджувалося встановленою стабільністю відносних морфометричних показників (підслизово-слизовий, підслизово-м'язовий, м'язово-слизовий індекси, ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах). Істотне зростання стромально-міоцитарних відношень свідчить, що у м'язовій оболонці досліджуваного органа старих щурів порушувався

тканинний гомеостаз, що впливає на функцію даної структури [4].

Показані морфометричні параметри неушкодженої дванадцятипалої кишки та вищенаведені судження свідчать, що з віком виникає виражена структурна перебудова досліджуваного органа, який намагається зберегти повноцінне функціонування, що підтверджуються стабільністю органного та клітинного структурних гомеостазів. Виявлена структурна перебудова м'язової оболонки вказує, що вікові морфологічні зміни структур досліджуваного органа неоднакові.

ВИСНОВКИ 1. Вікова структурна перебудова неушкодженої дванадцятипалої кишки характеризується атрофічними процесами, що підтверджується зменшенням товщини слизової, м'язової оболонок і підслизової основи, зменшенням діаметрів епітеліоцитів та їх ядер.

2. Постійність співвідношень між просторовими характеристиками оболонок досліджуваного органа та ядерно-цитоплазматичних відношень в епітеліоцитах неушкодженої дванадцятипалої кишки свідчили про вікову стабільність органного та клітинного структурних гомеостазів.

3. З віком у м'язовій оболонці неушкодженої дванадцятипалої кишки встановлено збільшення кількості стромальних структур порівняно з м'язовими, що підтверджувалося істотним зростанням стромально-міоцитарних відношень, і свідчило про порушення тканинного структурного гомеостазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Бейли Н. Математика в биологии и медицине / Н. Бейли. – М.: Мир, 1990. – 326 с.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М. : Высш.шк., 1990. – 352 с.
4. Котляренко Л.Т. Структурно-функціональні зміни у дванадцятипалій кишці експериментальних тварин залежно від вегетативного гомеостазу організму за умов отруєння блідою поганкою / Л.Т. Котляренко, М.С. Гнатюк // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2008. – Вип. 34. – С. 27-32.
5. Стояновський В.Г. Ультраструктурні особливості будови слизової оболонки тонкого кишечника / В.Г. Стояновський, М.Д. Ганин, П.П. Коваленко // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – 2004. – Т. 6 (№ 1), Ч. 2. – С. 80-84.
6. Козлова И.В. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, особенности клиники и диагностики / И.В. Козлова, Е.П. Чумак // Рос. ж-л гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 75-80.
7. Сорочинников А.Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А.Г. Сорочинников, А.Е. Доросевич. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
8. Frio C. Scope of concepts of quantitative histopathology / C. Frio, K. Teijo, A. Kalle // Acta Sterool. – 2002. – № 6. – P. 3-23.
9. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.
10. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С. Саркисов. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
11. Гребенев А.Д. Сочетание язвенной болезни и симптоматических гастродуоденальных язв с другими заболеваниями / А.Я. Гребенев. – М.: Медицина, 1997. – 182 с.

УДК 616,441-06:618,2

Пасечко Н.В., Наумова Л.В., Геряк С.М., Мартинюк Л.П., Смачило І.В., Мазур Л.П., Голик І.В., Швед Л.В., Сидоренко О.Л., Сов'як І.В.
ПАТОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ВАГІТНІСТЬ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПАТОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ВАГІТНІСТЬ – У статті викладено сучасні погляди на діагностику та підходи до ведення та лікування вагітних з патологією щитоподібної залози. Загострено увагу на особливості функціонування щитоподібної залози під час вагітності та наведено схеми корекції тих патологічних станів, які можуть виникати в умовах підвищеного навантаження на ендокринну систему.

ПАТОЛОГІЯ ЩИТОВИДНОЇ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ – В статье предложены современные взгляды на диагностику и лечение беременных с патологией щитовидной железы. Обращено внимание на особенности функционирования железы во время беременности и предложено схемы коррекции патологических состояний, которые могут развиваться в условиях повышенной нагрузки на эндокринную систему в период гестации.

THYROID PATHOLOGY AND PREGNANCY – The article adduces modern views upon diagnostics and approaches to conducting and treatment of pregnant women with pathology of thyroid gland. The attention has been paid on the particularities of thyroid functioning during pregnancy and there have been shown the schemes of correction of those pathological states, which can occur under conditions of the enhanced loading on the endocrine system.

Ключові слова: щитоподібна залоза, йододефіцитний стан, тиреоїдна система.

Ключевые слова: щитовидная железа, йододефицитное состояние, тиреоидная система.

Key words: thyroid, state of iodine deficite, thyroid system.

Від злагодженості, синхронності і чіткості виконання функцій ендокринними клітинами, розміщеними в різних органах і продукуючими різні гормони, залежить здоров'я людського організму. Порушення функції щитоподібної залози частіше розвивається у жінок і це безпосередньо впли-

ває на стан здоров'я дітей, так як доведено, що навіть субклінічні форми патології щитоподібної залози у матері можуть несприятливо відобразитись на стані плода та новонародженої дитини. Порушення функції щитоподібної залози впливає на менструальний цикл жінки, її здатність до зачаття і виношування вагітності. Стан еутиреозу при вагітності підтримується всіма компонентами тиреоїдної системи і плацентарними гормонами – хоріонічним гонадотропіном (ХГ) і хоріонічним тиреотропіном (ХТ). Тиреоїдна система плода починає функціонувати з 10-12 тижнів вагітності і повністю формується до 14 тижнів [1, 2].

При йодному дефіциті виникає компенсаторне збільшення щитоподібної залози плода, тому що він не отримує необхідної кількості йоду від матері. Йодна недостатність, яка приводить до зниження рівня тиреоїдних гормонів в крові плода, веде до порушення формування мозку новонародженого і навіть до тяжких форм ендемічного кретинізму. Добова харчова потреба в йоді дорослої людини складає 150 мкг, у вагітних і тих, хто годує груддю – 200-250 мкг. Недостатнє споживання вагітної йоду призводить до розвитку гіпотиреозу у плода. В йододефіцитних регіонах (до яких належить і Тернопільщина) у жінок страждає репродуктивна функція, збільшується кількість викиднів і мертвонароджених дітей. У цих районах підвищена перинатальна і дитяча смертність [7, 8].

Світовий досвід свідчить про те, що ліквідація йодного дефіциту є найдоступнішою для реалізації й ефективною програмою для зміцнення суспільного здоров'я. Як відомо,

існує три варіанти йодної профілактики: масова, групова та індивідуальна. Найефективніше вважається масова йодна профілактика, яка передбачає йодування кухонної солі. Йодування солі здійснюється додаванням на кожний її кілограм 40 мг йодату калію. Групова профілактика полягає у прийомі йодовмісних лікарських препаратів пацієнтами груп особливого ризику йДЗ. Мова насамперед йде про вагітних, жінок, які годують груддю, і дітей [3, 4].

Принципи йодної профілактики у вагітних

Йодну профілактику слід проводити на етапі прегравідарної підготовки і продовжувати під час вагітності та в період лактації у вигляді препаратів йодиду калію (200 мкг/добу). Вагітним не слід призначати йодовмісні біологічно активні добавки з метою індивідуальної йодної профілактики. Носійство антитіл до тиреоїдної пероксидази не вважається протипоказанням до призначення йодиду калію, хоча і потребує динамічного контролю за функцією ЩЗ упродовж вагітності. Якщо пацієнтка отримувала монотерапію левотироксином ще до вагітності, то з метою індивідуальної йодної профілактики їй також необхідно призначити 200 мкг/добу йодиду калію. Протипоказанням для призначення індивідуальної йодної профілактики під час вагітності є патологічний тиреотоксикоз (хвороба Грейвса, тиреотоксична аденома) [2, 4].

У вагітних, які проживають у районах природного йодного дефіциту, до комплексу заходів під час гестації необхідно включати діагностику стану тиреоїдної системи із застосуванням УЗД ЩЗ і лабораторного контролю її функції за рівнями ТТГ, вільного T_4 на строках генетичного скринінгу стану плода, для виявлення зоба і гіпотироксинемії як чинників ризику акушерських і перинатальних ускладнень. Вагітним, які проживають у регіоні природного йодного дефіциту, слід здійснювати йодну профілактику впродовж гестації і всього періоду лактації, яка передбачає щоденний прийом 200 мкг йодиду калію [1].

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і вагітність

За даними різних авторів, частота ДТЗ у вагітних коливається від 0,05 до 4 %. Нерідко захворювання розвивається після перенесених інфекційних процесів, у 50 % спостерігається сімейна схильність до нього. В першому триместрі вагітності хоріонічний гонадотропін (ХГ) діє як гіпофізарний тиреотропний гомон (ТТГ) і у 1-2 % жінок викликає незначне підвищення рівня T_3 і T_4 , при одночасному зниженні концентрації ТТГ, що супроводжується клінічними проявами тиреотоксикозу. Такий стан носить тимчасовий характер, лікування не потребує і до II триместру – проходить. Клінічні ознаки легкого тиреотоксикозу нагадують прояви самої вагітності – тахікардія, задишка при побутових фізичних навантаженнях, скарги на втомлюваність, слабкість, порушення сну, відмічається також емоційна лабільність. При тиреотоксикозі на фоні вагітності всі ці симптоми стають більш вираженими і, крім цього, проявляються більш специфічні ознаки ДТЗ, до яких відносять збільшення щитоподібної залози, очні симптоми, тремор пальців рук, всього тіла, відчуття жару, виражена пітливість [2].

При огляді вагітних звертає на себе увагу особливість їх поведінки: метушливість, некоординованість рухів, швидка мова, неможливість сконцентрувати увагу на одному предметі. Характерні теплі вологі долоні. Артеріальний тиск при легкому ступені не змінюється, при середньому і важкому ступені тиреотоксикозу спостерігається підвищення систолічного і зниження діастолічного тиску, на верхівці вислуховується систолічний шум. Характерним є також постійна тахікардія, яка зберігається навіть під час сну. Вагітні, хворі на ДТЗ, втрачають масу тіла при збереженому апетиті, погано переносять високу температуру зовнішнього середовища.

У більшості випадків вагітність погіршує перебіг ДТЗ (особливо в I її половині) – поглиблює порушення з боку серцево-судинної системи, сприяє розвитку миготливої

аритмії і серцевої недостатності. Перечислені порушення гемодинаміки підвищують ризик розвитку прееклампсії. Отже, виникнення вагітності у жінок з некомпенсованим тиреотоксикозом створює загрозу для здоров'я матері та плода.

Основною метою лікування тиреостатиками при вагітності є підтримання рівня вільного T_4 на верхній межі норми або незначно вище норми з використанням мінімальних доз препаратів [1, 2, 7].

Принципи лікування ДТЗ під час вагітності

Щомісячне визначення рівня вільного T_4 . Препаратом вибору вважається пропілтіоурацил (ПТУ), але може використовуватися і тіамазол в еквівалентній дозі. При тиреотоксикозі середньої тяжкості, вперше виявленому під час вагітності, ПТУ призначається в дозі 200 мг в день на 4 прийоми. Після зниження рівня вільного T_4 до верхньої межі норми доза ПТУ знижується до підтримуючої (25-50 мкг/добу). Досягають нормалізації рівня ТТГ і надалі його не визначають [1, 7].

Призначення L-тироксину не показано. При надмірному зниженні рівня fT_4 тиреостатик при щомісячному контролі рівня fT_4 тимчасово відміняється і при необхідності призначається знову. Зі збільшенням термінів вагітності закономірно відбувається зменшення тяжкості тиреотоксикозу і зниження потреби в тиреостатику і в більшості жінок в третьому триместрі останній, керуючись рівнем fT_4 , необхідно повністю відмінити [1].

Після пологів (через 2-3 місяці), як правило, розвивається рецидив (погіршення) тиреотоксикозу, який потребує призначення (збільшення дози) тиреостатика. При прийомі малих доз ПТУ (приблизно 100 мкг/добу) грудне вигодовування безпечно для дитини.

При цьому підкреслимо, що звичне і розповсюджене призначення β -адреноблокаторів при тиреотоксикозі у вагітних може привести до посилення скоротливої функції матки, тому лише в окремих випадках дані препарати призначають в половинній дозі і короткими курсами (1 - 2 тижні). Крім того, є повідомлення про те, що обзидан проникає через плацентарний бар'єр і може викликати недорозвиток плаценти, пригнічення серцебиття та дихання у плода.

Критеріями еутиреоїдного стану (ремісії) є нормалізація пульсу, стабілізація маси тіла або її збільшення, усунення розладів нервової системи.

Гіпотиреоз та вагітність

У жінок з гіпотиреозом значно частіше, ніж у хворих з тиреотоксикозом зустрічаються порушення функції яєчників, у зв'язку з чим вагітність у них – явище доволі рідкісне, тобто жінки з декомпенсованим гіпотиреозом частіше всього не фертильні. Замісна терапія тиреоїдними препаратами відновлює овуляторний менструальний цикл приблизно у $1/3$ жінок. У цих жінок вагітність може наступити, проте її перебіг може ускладнюватися: невиношуванням і частими викиднями; відшаруванням плаценти; раннім і пізнім гестозами; залізодефіцитною анемією; післяпологовими крововтратами; слабкістю пологової діяльності; мертвонародженням; передчасними пологами; аномаліями розвитку плода [6].

Вагітність підвищує потребу в тиреоїдних гормонах і сприяє розвитку відносної йодної недостатності, а це призводить до декомпенсації гіпотиреозу. Потреба в замісній терапії у більшості пацієнток збільшується в середньому на 30-50 %.

Компенсований гіпотиреоз не є протипоказанням до планування вагітності. Під час вагітності відбувається збільшення потреби в T_4 , що потребує збільшення дози L-тироксину приблизно на 50 мкг відразу після наступлення вагітності у жінок з компенсованим гіпотиреозом. Контроль рівня ТТГ і fT_4 кожні 6-8 тижнів. Адекватній замісній терапії відповідає підтримання низьконормального (менше 2 мОд/л) рівня ТТГ і висококонормального рівня fT_4 . При гіпотиреозі, вперше виявленому під час вагітності,

жінці відразу призначають замісну терапію L-тироксином (2,3 мкг/кг маси), без її поступового збільшення, прийнятого для лікування гіпотиреозу без вагітності. Підходи до лікування маніфестного і субклінічного гіпотиреозу під час вагітності не відрізняються. Після пологів доза L-тироксину знижується до звичайної замісної (1,6-1,8 мкг/кг маси) [1, 2].

Клінічна форма декомпенсованого гіпотиреозу характеризується в'ялістю, зниженням працездатності, сповільненням мислення, мерзлякуватістю, сонливістю, апатією, зниженням пам'яті, набряклістю і сухістю шкіри, випадінням волосся.

При огляді звертає на себе увагу блідість шкіри і слизових оболонок. Шкіра суха, холодна, обличчя одутливе. Мова і рухи сповільнені, голос хриплий. Тони серця ослаблені, брадикардія, інколи артеріальна гіпотензія. Але частіше вагітність при гіпотиреозі ускладнюється гіпертензією, гестозом, еклампсією і внутрішньоутробною загибеллю плода. Найбільш характерним ускладненням пологів є слабкість пологової діяльності [6].

Відсутність адекватного лікування гіпотиреозу під час вагітності призводить до затримки розумового розвитку у новонародженого.

Контролем компенсації повинен служити нормальний рівень ТТГ і T_4 в крові. Пологи на фоні адекватної замісної терапії перебігають, як правило, сприятливо.

Ендемічний зоб та вагітність

Клінічна картина ендемічного зоба залежить від величини зоба та функціонального стану щитоподібної залози і характеризується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, головними болями, неприємними відчуттями в ділянці серця. Зоб великих розмірів проявляється синдромом стискання. При пальпації щитоподібна залоза може бути еластичною, щільною, м'якою і невеликою. При УЗД виявляють множинні вузли і кісти.

Дефіцит йоду веде до порушення синтезу T_3 і T_4 , посилює секрецію ТТГ. Щитоподібна залоза збільшується і це сприяє додатковому синтезу гормонів і, таким чином, підтримується еутиреоїдний стан.

Якщо збільшення щитоподібної залози мало місце до вагітності, то з наступленням останньої, в 1/3 жінок щитоподібна залоза збільшується ще на 20-50 %. Повторні вагітності приводять до прогресивного збільшення щитоподібної залози [5,6].

Для лікування ендемічного еутиреоїдного зоба рекомендують використовувати тільки левотироксин, оскільки він практично не проходить через плаценту. Додатково слід призначати йодид калію в дозі 200 мкг/добу або йодома-рин 1 т/добу. Якщо крім зоба є клінічні і лабораторні ознаки гіпотиреозу, необхідно призначити тиреоїдні гормони в адекватних дозах [2].

Комбінація калію йодиду з тиреоїдними гормонами здатна зменшити щитоподібну залозу в розмірі і нормалізувати її функцію.

Тиреоїдити

Тиреоїдити у вагітних діагностуються рідко, хоча дані літератури свідчать про те, що імунна система під час вагітності сприяє як загостренню аутоімунних захворювань щитоподібної залози, які мали місце ще до вагітності, так і їх виникненню.

У вагітних частіше зустрічається хронічний аутоімунний тиреоїдит (АІТ). При цьому захворюванні щитоподібна залоза збільшена в розмірі, невелика, помірно щільна. Через декілька місяців від початку хвороби проявляються клінічні ознаки гіпотиреозу, знижується рівень T_3 і T_4 ,

збільшується вміст ТТГ в крові.

Спостереження за вагітними з АІТ дозволили зробити висновок, що сам по собі АІТ не шкодить репродуктивній функції, але зміни функціонального стану (гіпо- або гіперфункція) щитоподібної залози внаслідок АІТ можуть несприятливо впливати на розвиток плода і перебіг вагітності. Корекція тиреоїдного статусу і підтримання його на нормальному рівні протягом вагітності сприяє нормалізації функції щитоподібної залози і тим самим попереджує ускладнення вагітності та розвиток патологічних станів у плода.

Післяпологовий тиреоїдит

Останнім часом в періодичній медичній літературі з'являлись повідомлення про зростання частоти післяпологового тиреоїдиту (ПТ). Відомо, що вагітність характеризується зменшенням активності імунних процесів, а в післяпологовий період – активність їх різко зростає і такий феномен "віддачі" може лежати в основі розвитку тиреоїдних порушень із схильністю до аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Частота цієї патології не перевищує 4-7 % [2, 5].

При цьому захворюванні в щитоподібній залозі виявляють лімфоїдну інфільтрацію, а в крові – антитіла до тканини щитоподібної залози. Таким чином, ПТ можна розцінювати як різновидність аутоімунного тиреоїдиту.

Початкові прояви ПТ виявляють через 2-3 місяці після пологів у вигляді гіпертиреоїдної фази, яка через 5-7 місяців переходить в транзиторний гіпотиреоз, який в деяких хворих може залишатися постійним. Лікування слід проводити лише при достатньо виражених клінічних проявах. Як правило, використовують тироксин в адекватних дозах [2].

Вагітність є потужним фактором, який стимулює ЩЗ, що при певних умовах може набути патологічного значення. Для нормального розвитку плода, в першу чергу на ранніх етапах ембріогенезу, необхідний нормальний рівень тиреоїдних гормонів. Принципи діагностики і лікування захворювань ЩЗ у вагітних суттєво відрізняються від стандартних лікувально-діагностичних підходів. Як гіпотиреоз, так і тиреотоксикоз можуть зумовлювати зниження фертильності у жінок і є фактором ризику порушення розвитку плода. Вагітність може розвиватися як на фоні гіпотиреозу, так і тиреотоксикозу. Показання до переривання вагітності у жінок з порушенням функції ЩЗ суттєво обмежені.

Таким чином, раннє виявлення захворювань щитоподібної залози у жінок дітородного віку, своєчасна і адекватна корекція тиреоїдного статусу під час вагітності, буде сприяти профілактиці ускладнень вагітності, попередить про розвиток патології у нащадків, дозволить такій жінці народити доношену і здорову дитину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пасечко Н.В. Патологія щитоподібної залози та вагітність // Здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 13.
2. Швед М.І., Франчук М.М., Пасечко Н.В., Геряк С.М. Ендокринна патологія та вагітність // Методичні рекомендації. – Київ. – 2002. – 30 с.
3. Бурмукулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 4. – № 2. – С. 27-32.
4. Макаров О.В., Бахарева И.В., Николаев Н.Н., Фандеева П.В. / Щитовидная железа и беременность // Российский мед. журнал. – 2007. – № 4. – С. 44-47.
5. Шехтман М.М., Варлова Т.М., Бурдули Г.М. Заболевания эндокринной системы и обмен веществ у беременных. – М.: Триада – X, 2005. – 127 с.
6. Мэррей Энкин, Марк Кейрс, Мэри Кэри Ренфрю и Джеймс Нейлсон. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. – СПб. – 1999. – С. 173-182.
7. Паньків В.І. Йод, довілля і щитоподібна залоза. – Київ, 2006. – 120 с.
8. Боярська О.Я. Йоддефицитные заболевания в Украине // Doctor. – 2003. – № 5. – С. 72-74.

Давидов Д.М., Кадочников В.С., Волошенкова Н.Д., Надгірі Віжей
СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ЯК ПОКАЗНИК ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Одеський державний медичний університет

СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ЯК ПОКАЗНИК ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ – У результаті проведених досліджень встановлено, що гострий холецистит супроводжується реактивними змінами тіол-дисульфідної системи хворих. Проведені дослідження також дозволяють з'ясувати, що з віком спостерігається значне зниження буферної ємності тіолзалежних систем неспецифічної резистентності організму у хворих до операції, що негативно відбивається на перебігу післяопераційного періоду. Швидкість відновлення тіол-дисульфідної системи у хворих, оперованих з приводу гострого холециститу, перебуває у прямій залежності від стану цієї системи до операції.

СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ – В результате проведенных исследований установлено, что острый холецистит сопровождается реактивными изменениями тиол-дисульфидной системы больных. Проведенные исследования также позволяют установить, что с возрастом наблюдается значительное снижение буферной ёмкости тиолзависимых систем неспецифической резистентности организма у больных до операции, что неблагоприятно влияет на течение послеоперационного периода. Скорость обновления тиол-дисульфидной системы у больных, оперированных по поводу острого холецистита, находится в прямой зависимости от состояния этой системы до операции.

STATE OF THIOL-DISULPHIDE SYSTEM AS AN INDICATOR OF FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS – As a result of the conducted researches it was established that acute cholecystitis is accompanied by reactive modifications of the patients' thiol-disulphide system. The conducted researches also allow to clarify, that with the aging the noticeable lowering of buffer capacity of the non-specific resistance of thiol-dependent system in patients before the operation is observed, that has the negative effect during the postoperative period. The rate of the thiol-disulphide system renewal at patients, who were operated on the reason of acute cholecystitis, is in direct relation to this system state before the operation.

Ключові слова: гострий холецистит, тіол-дисульфідна система.
Ключевые слова: острый холецистит, тиол-дисульфидная система.
Key words: acute cholecystitis, thiol-disulphide system.

ВСТУП Гострий холецистит займає значне місце у структурі хірургічної патології. При цьому, як відомо, жінки хворіють на нього частіше, ніж чоловіки, що зумовлено статевозалежними особливостями метаболічних процесів у печінці [1, 2, 3]. В свою чергу, розвиток гострого запального процесу жовчного міхура може викликати реактивні зміни у тканинах печінки, навіть при тривалому перебігу жовчнокам'яної хвороби, супроводжуватися хронічним неспецифічним гепатитом [4, 5]. При цьому не виключена можливість порушення функцій печінки, які полягають у синтезі білків плазми крові, в тому числі тіолмістких. А останні, як відомо, беруть участь у підтримці систем неспецифічної резистентності організму [6]. У свою чергу, це може відбиватися на тяжкості перебігу гострого холециститу, тривалості відновлення у післяопераційному періоді.

Показником, який би міг охарактеризувати стан систем неспецифічної резистентності організму і скісно функціональний стан тканин печінки, може бути визначення стану тіол-дисульфідної системи сироватки крові. Однак у доступній літературі нами не знайдені дані про стан тіолзалежних систем неспецифічної резистентності сироватки крові у хворих на гострий холецистит.

Мета дослідження: визначення стану тіол-дисульфідної системи у хворих на гострий холецистит жінок різного віку до та у різні строки після оперативного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження сироватки крові проводили у 40 жінок, хворих на гострий холецистит. Пацієнтки були розподілені на чотири вікові групи: 20-39 років, 40-49 років, 50-59 років та 60 років і більше – по 10 хворих у кожній. Дослідження сироватки крові проводили у день оперативного втручання, на 3-5 та 7-10 добу післяопераційного періоду. У сироватці крові визначали вміст Ag⁺-чутливих сульфгідрильних груп білкового і небілкового походження, вміст SS-дисульфідних груп білкового походження за методом зворотного амперометричного титрування азотнокислим сріблом. Визначали коефіцієнт співвідношення білкових сульфгідрильних до дисульфідних груп [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз отриманих результатів дозволяє виявити певні закономірності у стані тіол-дисульфідної системи сироватки крові жінок-донорів, реактивних її змін при гострому холециститі та на етапах його лікування залежно від віку. За фізіологічних умов, результати яких представлені у таблиці 1, привертає до себе увагу відсутність сульфгідрильних груп у сироватці крові в усіх досліджуваних вікових групах, що може свідчити про збереження міцності зв'язку низькомолекулярних тіолів з білковими молекулами. Стосовно білкової ланки, то з віком відбувається поступове зміщення рівноваги у реакціях тіол-дисульфідного обміну у бік окиснених продуктів і падіння буферної ємності тіолзалежних систем неспецифічної резистентності. Але слід звернути увагу на те, що в усіх вікових групах зберігається певна стабільність тіол-дисульфідної системи, коли зменшення рівня білкових SH-груп супроводжується збільшенням дисульфідних і відсутністю вільних небілкових SH-груп.

Виявлене зниження буферної ємності тіолзалежних систем неспецифічної резистентності з віком може мати неабияке значення у разі розвитку захворювання.

Дійсно, проведені дослідження показали існування залежності у хворих на гострий холецистит характеру реактивних змін тіол-дисульфідної системи у різні періоди лікування від віку, результати яких представлені у таблицях 2, 3, 4. Так, з віком відбувається помітне виснаження бу-

Таблиця 1. Вміст тіолових сполук у сироватці крові здорових жінок (M±m; мкмоль/л сироватки крові; n = 10)

Вікова група, роки	Білкові SH-групи	Білкові SS-групи	Співвідношення SH-/SS-груп	Небілкові SH-групи
20-39	528,5±10,26	156,3±5,13	3,38±0,14	0
40-49	504,7±11,3* ¹	158,18±6,28* ¹	3,19±0,15* ¹	0
50-59	475,65±11,3* ²	174,12±7,11	2,73±0,12	0
60 і більше	449,75±12,4	190,57±8,31	2,36±0,12	0

Примітка: 1. *¹ – p > 0,05 відносно здорових жінок вікової групи 20-39 років; 2. *² – p > 0,05 відносно здорових жінок вікової групи 40-49 років.

Таблиця 2. Вміст тіолових сполук у сироватці крові хворих на гострий холецистит до операції (M±m; мкмоль/л сироватки крові; n=10)

Вікова група, роки	Білкові SH-групи	Білкові SS-групи	Співвідношення SH-/SS-груп	Небілкові SH-групи
20-39	433,37±9,31	138,95±6,1	3,12±0,15*	0
40-49	367,93±12,1	135,24±7,14	2,72±0,14	3,41±0,1
50-59	331,05±16,4	160,14±6,96*	2,07±0,11	12,74±0,21
60 і більше	316,1±14,2	180,57±9,3*	1,75±0,13	23,86±0,95

Примітка. * – p>0,05 стосовно одновікового контролю.

Таблиця 3. Вміст тіолових сполук у сироватці крові хворих на 3-5 добу післяопераційного періоду (M±n; мкмоль/л сироватки крові; n=10)

Вікова група, роки	Білкові SH-групи	Білкові SS-групи	Співвідношення SH-/SS-групи	Небілкові SH-групи
20-39	475,65±9,1*	150,48±6,1*	3,16±0,14	5,44±0,09
40-49	412,34±12,1	141,88±5,13	2,91±0,12*	10,1±0,09
50-59	366,25±17,43	180,41±10,3	2,03±0,12	15,1±0,67
60 і більше	299,32±11,41	189,24±8,06*	1,58±0,08	26,39±1,08

Примітка.* – p>0,05 стосовно одновікового контролю.

Таблиця 4. Вміст тіолових сполук у сироватці крові хворих на 7-10 добу післяопераційного періоду (M±n; мкмоль/л сироватки крові; n=10)

Вікова група, роки	Білкові SH-групи	Білкові SS-групи	Співвідношення SH-/SS-групи	Небілкові SH-групи
20-39	584,76±9,38	157,19±6,02*	3,72±0,11	0
40-49	478,46±12,1	156,6±7,14*	3,01±0,13*	0
50-59	370,16±12,43	152,96±6,2	2,42±0,09	10,3±0,7
60 і більше	323,32±11,41	179,9±8,21*	1,80±0,08	21,19±1

Примітка. * – p>0,05 стосовно одновікового контролю.

ферної ємності тіолзалежних систем неспецифічної резистентності до операції у жінок, хворих на гострий холецистит. При цьому у жінок більш молодого віку (20-39 та 40-49 років) разом зі зменшенням функціонально активних SH-груп білкового походження у сироватці крові відбуваються процеси, спрямовані на відновлення їх рівня. У свою чергу, в післяопераційному періоді виявлено швидке відновлення стану білкової ланки тіол-дисульфідної системи сироватки крові у хворих цих груп і навіть її активація у пацієнток віком 20-39 років. На користь достатньо високої стабільності білкових молекул також свідчать незначна кількість небілкових SH-груп у сироватці крові цих пацієнток і швидке їх зникнення під час лікування. Особливо це стосується жінок віком 20-39 років.

На відміну від хворих більш молодого віку, у пацієнток інших вікових груп у передопераційний період відбувалося значне пригнічення тіолзалежних ланок систем неспецифічної резистентності сироватки крові, їх інертність. На користь цього свідчило значне зниження сульфгідрильних груп білкового походження, майже відсутні зрушення дисульфідних груп, що може бути свідченням низької швидкості реакцій тіол-дисульфідного обміну, спрямованих у бік відновлених продуктів, нарешті, значне падіння редокс-потенціалу. До того ж, не можуть не привертати увагу денатураційні зміни у білкових молекулах, індикатором яких є поява, порівняно у великій кількості, небілкових сульфгідрильних груп. Значні негативні до оперативного втручання у тіол-дисульфідній системі сироватки крові жінок у вікових групах 50-59 та 60 і більше років позначилися і на характері відновних процесів у післяопераційному періоді. Особливо привертає увагу наявність у сироватці крові небілкових SH-груп і на 3-5 добу, і на 7-10 добу після оперативного втручання у жінок цих груп. Особливо це стосується пацієнток віком 60 років і старших. Разом з тим, спосте-

рігалось більш повільне відновлення гомеостазу у тіол-дисульфідній системі сироватки крові жінок віком 50-59 років у післяопераційному періоді. Лише на 7-10 добу значення редокс-потенціалу перевищило нижню межу середньофізіологічних показників тіол-дисульфідної системи. У свою чергу, у жінок 60 років і старших на 3-5 добу продовжувалося виснаження буферної ємності тіолзалежних систем неспецифічної резистентності сироватки крові, і цей процес припинявся лише на 7-10 добу. Слід підкреслити, що у сукупності, показники, що характеризують тіол-дисульфідну систему, свідчили про те, що у жінок у віці 60 років і більше у післяопераційному періоді тіолзалежні системи неспецифічної резистентності залишалися у пригніченому стані.

ВИСНОВКИ 1. Стан тіол-дисульфідної системи сироватки крові відрізняється у здорових жінок різного віку.

2. Гострий холецистит супроводжується реактивними змінами у тіол-дисульфідній системі сироватки крові, ступінь вираження яких залежить від віку хворих.

3. Швидкість відновлення тіол-дисульфідної системи у пацієнток, прооперованих з приводу гострого холециститу, залежить від стану цієї системи до оперативного втручання і від віку хворих.

4. Стан тіол-дисульфідної системи може бути використаним як показник функціонального стану печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мішалов В.Г. Безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих з жовчокам'яною хворобою / В.Г. Мішалов, С.М. Гойда, І.І. Теслюк, О.В. Балабан // Шпитальна хірургія. – № 1. – 2007. – С. 22-26.
2. Espinel J. Dilatation of the papilla of Vater in the treatment of choledocholithiasis in selected patients / J. Espinel, F. Munoz, S. Vivas, A. Dominguez, P. Linares / Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 6-10.
3. Pazzi E. Biliary sludge: the sluggish gallbladder / E. Pazzi, S. Gamberini, P. Buldrini, S. Gullini // Digestive and Liver Disease. – 2003. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. 39-45.

4. Литвиненко О.М. Мікрохоледохолітіаз. Основні аспекти патогенезу, клініки, діагностики та лікування / О.М. Литвиненко, І.І. Лукуча // Шпитальна хірургія. – № 1. – 2007. – С. 105-109.

5. Профілактика розвитку післяопераційного гнійного холангіту при гострому деструктивному холециститі у людей похилого та старечого віку / Кулачек Ф.Г., Дикий М.В., Сидорчук Р.І. [та ін.] // Матеріали ХХІ з'їзду хірургів України. – 2005. – Т. 1. – С. 199-201.

6. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие / В.В. Соколовский // Вопросы медицинской химии. – 1988. – №1. – С. 2-11.

7. Виноградова Р.П. Физико-химические методы в биохимии / Р.П. Виноградова, Б.А. Цудзевич, С.Н. Хропунов. – Вища школа, 1982. – 287 с.

УДК 616.361/.367-008-08

Шостак С.Є.

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕБСИНУ РЕТАРДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ЖОВЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕБСИНУ РЕТАРДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ЖОВЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ – Базуючись на результатах обстежень 97 хворих із дисфункціональними розладами біліарного тракту, зроблено висновок про високу ефективність і безпеку мебсину ретарду (генерика мебеверину гідрохлориду) для корекції вищевказаних порушень. Також доведено доцільність використання даного препарату при підготовці хворих до дуоденального зондування.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕБСИНА РЕТАРДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДНОЙ СИСТЕМЫ – На основании результатов обследований 97 больных с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта сделано вывод о высокой эффективности и безопасности мебсина ретарда (генерика мебеверина гидрохлорида) для коррекции вышеуказанных нарушений. А также доказана целесообразность использования этого препарата при подготовке больных к дуоденальному зондированию.

EFFICIENCY OF MEBSIN RETARD AT TREATMENT OF PATHOLOGY OF BILIFICATION SYSTEM – According to the results of research inspection of 97 patients suffering from dysfunctional disorders of the biliary tract we have made a conclusion that mebsine retard is effective and safe for correction of above-mentioned diseases. We have also proved the expediency of using this medication for preparation of patients for duodenal sounding.

Ключові слова: дисфункціональні розлади біліарного тракту, мебсину ретард, дуоденальне зондування, лікування.

Ключевые слова: дисфункциональные расстройства билиарного тракта, мебсина ретард, дуоденальное зондирование, лечение.

Key words: disfuncional disorders of biliary tract, mebsin retard, duodenal sounding, treatment.

ВСТУП За прогнозами провідних вчених світу захворюваність органів травлення в найближчі 15-20 років зросте на 30-50 % за рахунок збільшення кількості хвороб, в основі яких лежать дискінетичні, стресові та/або метаболічні механізми. Це стосується і дисфункціональних розладів біліарного тракту (ДРБТ), які не складають суттєвої загрози для життя хворих, проте значно погіршують його якість. На сьогодні і діагностика, і лікування ДРБТ є досить складними, враховуючи часте поєднання останніх з іншою патологією органів травлення, яка може маскувати, або і просто відволікати від даної проблеми. Разом з тим, при ігноруванні ДРБТ завжди є ймовірність трансформації функціональних порушень в органічну патологію – холангіт, холецистит, жовчокам'яну хворобу (ЖКХ), можливість залучення в патологічний процес суміжних органів – печінки, підшлункової залози, шлунка, дванадцятипалої кишки або погіршення якості їх лікування [1]. Тому в останні роки провідні науковці світу приділяють велику увагу покращенню діагностики та вчасній і ефективній корекції дисфункціональних розладів біліарного тракту.

Функціональним розладам органів травлення присвячено ряд Римських консенсусів (1987, 1999, 2006 рр.). При цьому слід зазначити, що останні положення Римського кон-

сенсусу III (2006 р) спрямовані не тільки на уточнення, але і на обмеження ряду діагностичних і лікувальних заходів, які б дозволяли зменшити кількість витратних коштів на їх проведення, але без втрат у їх якості і ефективності, що є актуальним в умовах сучасної економічної кризи [2, 3, 4]. Із цих позицій перспективним, на нашу думку, є дослідження ефективності препарату мебсину ретарду – генерика мебеверину гідрохлориду, наявного практично у всіх схемах лікування будь-якої форми ДРБТ. Механізм дії мебеверину і його переваги на сьогодні є добре вивченими [5, 6]. Зокрема, доведено, що мебеверин у 20-40 разів ефективніший за папаверин за здатністю розслабляти сфінктер Одді; селективно діє на кишечник і біліарний тракт, усуваючи спазм сфінктерного апарату гепато-біліарного тракту, при цьому не викликаючи гіпотонії жовчного міхура (ЖМ) та кишечника; не має системних ефектів; мебеверин активно метаболізується при проходженні через печінку, і всі метаболіти швидко виводяться з сечею (протягом 24 год після прийому одноразової дози); діє безпосередньо на гладком'язову клітину, що дозволяє отримати передбачуваний клінічний результат; не впливає на холіноергічну систему (не має атропіноподібних ефектів); повільно вивільняється з капсул при пасажі по кишці, забезпечуючи пролонгованість дії (протягом 16 год); препарат не накопичується в організмі і навіть для немолодих пацієнтів не вимагається корекції доз, що особливо важливо для пацієнтів з дисфункцією сфінктера Одді після перенесеної холецистектомії. Крім того, за даними контрольованих досліджень, частота небажаних реакцій при лікуванні мебеверином є в 3 рази нижчою, ніж при використанні антихолінергічних препаратів.

Враховуючи цінову політику компанії "Сінмедик", виробника мебсину ретарду, яка забезпечила найдешевшу вартість препарату порівняно з аналогами, і актуальність цього моменту для нашого сьогодення, ми поставили собі за мету вивчити ефективність мебсину ретарду при лікуванні хворих із дисфункціональними розладами біліарного тракту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням знаходились 97 хворих з ДРБТ, які обстежувались і лікувались в гастроентерологічному відділенні ТМКЛ № 2: 41 – із гіпотонічно-гіперкінетичною дискінезією жовчовивідних шляхів, 30 – із холестерозом ЖМ (18 – сітчастою, 4 – поліподібною, 8 – змішаною сітчасто-поліподібною формою), 8 – із хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), 9 – із жовчокам'яною хворобою, 9 – із постхолецистектомічним синдромом. Діагноз встановлювали за допомогою стандартного загальноклінічного обстеження та спеціальних додаткових досліджень (динамічної сонографії гепатобіліарної системи (з жовчогінним сніданком) та багатотрак-

ційного дуоденального зондування із дослідженням хімічного складу жовчі. Вищевказані дослідження використовували в динаміці (через 14 днів і через 2 місяці від початку лікування) – для вивчення ефективності проведеного курсу лікування.

Отримані результати досліджень опрацьовували за допомогою пакету стандартних статистичних програм для ПК.

Усіх хворих було розподілено на дві групи, рандомізованих за віком, статтю та патологією жовчовивідної системи. Перша група (I – 48 осіб) отримувала стандартну терапію, згідно з протоколами, затвердженими МОЗ України: міотропні спазмолітики (дротаверин, папаверин, платифілін) протягом 1-2 місяців, при наявності ознак гіпотонії жовчного міхура – жовчогінні засоби (артишок, хофітол) протягом 2-3 тижнів, прокінетики (метоклопрамід, мотиліум) протягом 3-4 тижнів. При холестерозі ЖМ додавали есенціальні фосфоліпіди (енерлів, есенціале Н) та, у разі необхідності, урсодезоксихолову кислоту (урсофальк, урсосан); при ХНХ – антимікробну терапію (флемоксин, ципрофлоксацин). При ЖКХ (у разі відмови пацієнтів від оперативного втручання) – урсодезоксихолову кислоту, міотропні спазмолітики, прокінетики, при потребі – антимікробні засоби.

Друга група (II – 49 осіб) отримувала подібну терапію, за винятком неселективних міотропних спазмолітиків, які були замінені на мебсину ретард (по 200 мг двічі на добу протягом 1-2 місяців).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Перед тим, як перейти до аналізу показників результатів лікування за допомогою різних схем комплексної терапії, слід зазначити, що у всіх 49 хворих II групи ми використали мебсину ретард в якості підготовки до проведення дуоденального зондування.

Якщо врахувати, що ще недовідно при підготовці хворих до вищевказаного дослідження рекомендували використовувати атропін, який викликав ряд небажаних ефектів (тахікардію, сухість в роті, мідріаз, запаморочення, порушення акомодатції, підвищення внутрішньоочного тиску, серцебиття, аритмії, АВ-блокади), і це значно обмежувало його використання, крім того, атропін часто спричиняв тривожність та/або збудливість, що призводило до спазму сфінктерного апарату гепатобіліарної зони, і, як наслідок, до невиконання самого зондування, то використання мебсини ретарду, позбавленого всіх вищезазначених негативних якостей, здалося нам найбільш прийнятним у цій ситуації. Суттєвим моментом була і вартість даного препарату, яка є значно нижчою порівняно з іншими аналогами, які є на фармацевтичному ринку України.

За нашою розробкою мебсину ретард призначали по 200 мг двічі на добу протягом трьох днів та за 1 год до самого дослідження. В процесі такої підготовки у жодного хворого побічної дії препарату зафіксовано не було. Усім пацієнтам було проведено дуоденальне зондування, яке було абсолютно успішним: отримано всі порції жовчі і проведено їх біохімічний аналіз. Це, в свою чергу, дозволило диференціювати різні форми дисфункціональних розладів біліарного тракту та більш точно встановити патологію жовчного міхура [7].

У хворих I групи з цією метою використовували дуспалін, який забезпечив такі ж результати даного діагностичного дослідження, при цьому був більш дорожчим.

Аналіз динаміки змін під впливом проведеної терапії показав, що в обох групах обстежених покращилися основні клінічні та лабораторно-інструментальні синдроми. Так, в II групі зникнення больового синдрому спостерігалось вже на 3-4 день лікування у 41 (83,67 %) пацієнта, тоді як в I групі – лише у 32 (66,67 %), ($p < 0,05$). У решти хворих больовий синдром зберігався і мав тягучий, ниючий або розпираючий характер. В II групі хворих також встановлено достовірно частіше зникнення болючості в правому підбер'ї через 14 днів та 2 місяці від початку лікування по-

рівняно із обстеженими I групи (97,96 проти 77,08 % та 93,88 проти 54,17 %, відповідно, ($p < 0,05$)). Подібна картина відмічалась і стосовно дислепсичних явищ. Астеноневротичні розлади однаково часто виявлялись у I і у II групі обстежених, як в ранні, так і пізні терміни лікування (68,75 і 69,38 %; 62,5 і 61,22 %; 56,25 і 53,06 %, відповідно, ($p > 0,05$)).

Динаміка міхурових симптомів була більш позитивною у хворих, які у комплексних схемах лікування отримували мебсину ретард: (61,36 проти 40,9 %; 95,45 проти 52,27 % та 93,18 проти 54,55 %, відповідно, ($p < 0,05$)). Очевидно, це пояснюється збереженням скоротливої здатності жовчного міхура при використанні мебсини ретарду, і відносно його гіпотонією при застосуванні неселективних міолітиків (но-шпи, папаверину, платифіліну).

При порівнянні змін лабораторних показників у хворих обох груп – різниця достовірною не була.

Показовою була динаміка показників моторно-евакуаторної функції жовчовивідної системи. Так, через 2 місяці від початку лікування у хворих обох груп спостерігалось покращення скоротливої здатності жовчного міхура (очевидно, за рахунок призначення вдало обраних препаратів патогенетичної терапії (артишоку, есенціальних фосфоліпідів, урсодезоксихолової кислоти), які покращували реологічні властивості і хімічний склад жовчі). При цьому, у 53,33 % пацієнтів I групи і 46,67 % II-ї при сонографічному дослідженні не визначались ознаки холестерозу, товщина стінки ЖМ зменшилась до (2,51±0,21) і (2,45±0,33) мм, відповідно; у 27,27 і 30,76 % хворих обох груп, відповідно, зник біліарний сладж. Слід зазначити, що кращі показники моторно-евакуаторної функції ЖМ були все ж у хворих, які отримували мебсину ретард: середнє максимальне скорочення ЖМ у хворих II групи збільшилось до (61,53±2,4) % ($p < 0,05$ порівняно з даними до лікування), а у I групі – до (37,45±5,1) % ($p < 0,05$ порівняно з даними до лікування). На нашу думку, це можна пояснити селективною спазмолітичною дією мебсини ретарду, який знімає лише гіпертонус сфінктера Одді, а, отже, усуває перешкоди для відтоку жовчі, при цьому не викликаючи гіпотонію жовчного міхура. У I групі хворих неселективні міотропні спазмолітики розслабляли як сфінктер Одді, так і жовчний міхур.

Таким чином, в II групі хворих було досягнуто кращих результатів лікування, ніж у I групі, як за клінічними даними, так і за даними додаткових методів досліджень.

Хворі обох груп в більшості випадків добре переносили запропоновану терапію. Лише 4,17 % пацієнтів I групи і 4,08 % II-ї мали побічні явища у вигляді проносу, які в процесі лікування було відкориговано за рахунок зменшення доз есенціальних фосфоліпідів та урсодезоксихолової кислоти.

ВИСНОВКИ 1. Мібсину ретард є ефективним засобом, який можна застосовувати при підготовці хворих до дуоденального зондування.

2. Включення мебсини ретарду в комплексні схеми терапії дисфункціональних розладів біліарного тракту дозволяє прискорити регрес клінічної симптоматики захворювань та показників інструментальних методів досліджень.

3. За результатами проведених досліджень, побічних явищ при використанні мебсини ретарду не виявлено.

4. Перспектива подальших розробок полягає у вивченні ефективності мебсини ретарду при лікуванні функціональних розладів інших органів і систем (підшлункової залози, кишечника), що може суттєво здешевити комплексні схеми їх терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фадеєнко Г.Д. Дисфункція біліарного тракту: можливості патогенетичної терапії // Здоров'я України. – № 112. – 2005. – С. 3-4.
2. Вдовиченко В.І., Бичков М.А., Денисюк Я.С. Функціональні захворювання органів травлення у світлі Римських III критеріїв. – Львів, 2008. – 106 с.

3. Стандарты диагностики та лікування, Римський консенсус III, 2006. Синдром функціонального абдомінального болю / R.E. Clouse, E.A. Mayer, Q. Aziz, D.A. Drossman, D.I. Dumitrascu, H. Monnikes, B.D. Naliboff // Сучасна гастроентерологія. – № 4 (36). – 2007. – С. 87-94.

4. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders / J. Behar, E. Corazzari, M. Guelrud, W. Hogan, S. Sherman, J. Toouli // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1498-1509.

5. Климов А.Е. Дюспаталін в терапії функціональних захворювань

кишечника и желчевыводящих путей // Русск.мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 2-3.

6. Губергриц Н.Б., Юрьева А.В., Фоменко П.Г. Постхолецистэктомический синдром // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4-8.

7. Ефективність мебецину ретарду при підготовці хворих із гастроентерологічною патологією до дуоденального зондування / Є.М. Стародуб, С.Є. Шостак, О.І. Криський, О.В. Бачинський // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції, 4 червня 2009 р. – Тернопіль: ТДМУ, 2009. – С. 33.

УДК 615.825-616.381-007.274

Чурпій І.К.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ХВОРИХ, ОПЕРОВАННЫХ НА ОРГАНАХ ЧЕРЕВНОЙ ПОРОЖНИНЫ

Івано-Франківський державний медичний університет

РЕАБИЛИТАЦИЯ ХВОРИХ, ОПЕРОВАННЫХ НА ОРГАНАХ ЧЕРЕВНОЙ ПОРОЖНИНЫ – Розроблені реабілітаційні заходи проводять в три етапи (під час операції, в ранньому та пізньому післяопераційних періодах), що сприяє зменшенню інвалідизації та проведенню повторних операцій у хворих, оперованих на органах черевної порожнини.

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ – Разработанные реабилитационные мероприятия проводят в три этапа (во время операции, в раннем и позднем послеоперационных периодах), что способствует уменьшению инвалидизации и проведению повторных операций у больных, оперированных на органах брюшной полости.

REHABILITATION OF PATIENTS OPERATED ON THE ORGANS OF ABDOMINAL CAVITY – Developed rehabilitation measures conduct in three stages (during the operation, in early and late post-operative periods), that is instrumental in diminishing of invalidization and performance of the repeated operations for patients operated on the organs of abdominal cavity.

Ключові слова: реабілітація, злукова хвороба очеревини.

Ключевые слова: реабилитация, спайковая болезнь брюшины.

Key words: rehabilitation, adhesive disease of peritoneum.

ВСТУП Кількість операцій на органах черевної порожнини (ОЧП) залишається високою, незважаючи на сучасні консервативні методи лікування. Одним із ускладнень після проведених оперативних втручань є розвиток злукової хвороби очеревини (ЗХ), яка в подальшому приводить до страждань пацієнта. Частота злукової хвороби становить 60-95 % [1, 2].

Утворення злук спостерігається після виконання усіх хірургічних маніпуляцій на ОЧП, а розповсюдженість злукового процесу залежить від тяжкості перебігу, характеру захворювання, виду та обсягу хірургічного втручання (хірургічної травми), опірності організму [3, 4].

Профілактика та реабілітація хворих, оперованих на органах черевної порожнини, залишаються невирішеними до сьогодні [5].

Метою нашої роботи було створення алгоритму реабілітаційних заходів хворих, оперованих на органах черевної порожнини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ При злуковій хворобі виникають найрізноманітніші симптомокомплекси: хронічний больовий синдром, дисфункція органів черевної порожнини, поява ознак хронічної кишкової непрохідності, часто наростаючої (странгуляційної), що приводить до інвалідизації пацієнтів.

Алгоритм реабілітаційних заходів здійснюється в три етапи. Перший етап починається під час операції, коли застосовують методи для попередження утворення злук, що, в свою чергу, сприяє ефективним заходам реабілітації в післяопераційному періоді.

Методи для запобігання виникненню післяопераційних злук спрямовані на відмежування та ліквідацію патологічного вогнища, зниження травматизації під час ревізії черевної порожнини. Вони використовуються в комплексі з іншими профілактичними засобами. Здійснюють ретельний гемостаз та максимальне видалення згустків крові, фібринових нашарувань, санацію черевної порожнини. Для санації використовують підігріті розчини антисептики до 36-38 °С, відсмоктування проводять тільки електровідсмоктувачем, а не марлевыми серветками, які посилюють механічну травматизацію серозних оболонок. Ретельно відмежують петлі кишок від передньої черевної стінки пасмом великого сальника.

Використовують горизонтальні дренажі, які вводяться крізь бічну стінку черевної порожнини, не торкаючись кишечника, оскільки відомо, що навколо дренажів утворюються зрощення.

При ознаках парезу тонкої кишки здійснюють її інтубацію, цим створюються умови для формування оптимально вигідного у функціональному відношенні положення кишки, що знижує ризик розвитку ранньої злукової непрохідності. Обов'язковим моментом операції є заходи для попередження післяопераційного парезу кишечника і стимуляції перистальтики (введення 60-80 мл 0,25 % розчину новокаїну в брижу тонкої кишки, проведення перидуральної анестезії).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Продовженням профілактики злукоутворення є активне ведення післяопераційного періоду. ЛФК в ліжку, медикаментозну стимуляцію моторики кишечника починаємо через 12 год після операції дробними дозами прокінетиків (0,05 % розчином прозерину – 1,0 мл внутрішньом'язово через 8 год; розчином церукалу по 1 мл внутрішньом'язово через 8 год) в комплексі з проведенням гіпертонічних клізм та постановкою газовідвідної трубки; регулярне, 3-4 рази на добу, промивання шлунка, раннє вставання (термін залежить від захворювання та обсягу оперативного втручання).

Після виписування із стаціонару хворих, яким проводили операції на ОЧП, кінцеві результати лікування можна оцінювати через декілька місяців – декілька років. Для цього всі пацієнти із злуковою хворобою підлягають диспансерному нагляду.

Реабілітаційні заходи спрямовані на:

- обмеження фізичного навантаження терміном до 3-4 місяців із переводом на легку працю за місцем основної роботи;
- дотримання дієти, яка включає 5-, 6-разове, дробне харчування, виключення з раціону грубої, жирної, гострої

страви, продуктів, які сприяють бродінню, здуттю та зашлакованості кишечника (виноград, соки, молоко, здобу, солодощі) протягом 2-3 місяців, надалі раціон поступово розширюють і збільшують;

– протягом першого місяця проведення розсмоктувальної терапії (електрофорезу, діадинамічних струмів) із можливим повторним курсом через шість місяців;

– відвідування кабінету ЛФК, лікувальну гімнастику, спрямовану на укріплення черевного преса, підняття тону м'язової мускулатури порожнистих органів для покращення в них мікроциркуляції;

– регулярний огляд у лікуючого лікаря протягом першого року відповідно до диспансерної групи;

– проведення курортно-санаторного лікування, особливо у хворих із супутньою патологією, в санаторіях гастроентерологічного профілю (Моршин, Трускавець, Миргород та ін.).

ВИСНОВКИ 1. Реабілітаційні заходи повинні починатися під час операції, продовжуватися в ранньому після-

операційному періоді та після виписування із стаціонару.

2. Створення повноцінних реабілітаційних заходів сприяє зменшенню інвалідизації та кількості повторних операцій у пацієнтів, оперованих на органах черевної порожнини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дикий О.Г. Слайкова хвороба очеревини: проблема, етіологія, патогенез / О.Г.Дикий // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 4. – С. 83-90.

2. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного периода и исхода распространенного перитонита / Л.А. Лаберко, Н.А. Кузнецов // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 29-33.

3. Костюченко К.В. Возможности хирургического лечения распространенного перитонита / К.В. Костюченко // Вестник хирургии. – 2004. – № 3. – С. 40-43.

4. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В.И. Черний, А.Н. Нестеренко // Справочник специалиста. – 2008. – № 12(248). С. 10-15.

5. Бенедикт В.В. Гострый поширенный перитонит. Деякі аспекти прогнозування перебігу і лікування / В.В. Бенедикт // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 84-89.

УДК 617.586:616.379-008.64

Шідловський В.О., Герасимчук П.О., Романів І.Б.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ – У статті наведено ретроспективний аналіз 320 історій хвороб хворих на ЦД із СДС з метою вивчення стану надання хірургічної допомоги пацієнтам із СДС в регіоні. Встановлено закономірності та передумови прогресування СДС, вказані шляхи покращення медичної допомоги цим хворим.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ – В статье приведен ретроспективный анализ 320 историй болезней больных СД с СДС с целью изучения состояния оказания хирургической помощи пациентам с СДС в регионе. Установлены закономерности и предпосылки прогрессирования СДС, указаны пути улучшения медицинской помощи этим больным.

PROBLEMATIC QUESTIONS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME – There have been analysed 320 case histories of the patients with diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome. There were with the purpose to study the state of surgical help to patient with diabetic foot syndrome in the region established the patterns and assumptions of diabetic foot syndrome progression, indicated the ways of improving the surgical care for such patients.

Ключові слова: хворі на цукровий діабет (ЦД), синдром діабетичної стопи (СДС).

Ключевые слова: больные на сахарный диабет (СД), синдром диабетической стопы (СДС).

Key words: patients with diabetes mellitus, diabetic foot syndrome.

ВСТУП Відомо, що захворюваність на цукровий діабет (ЦД) в промислово розвинених країнах складає 1,5-4 % від загальної популяції, а у віковій групі старше 50 років – 7-9 %. Окрім того, кількість хворих збільшується щорічно на 5-7 % і на даний час сягає 100 млн осіб, а до 2020 року ця цифра наблизиться до 250 млн. На даний час, кількість хворих на ЦД в Україні сягає понад 900 тис. чоловік [3].

За даними ВООЗ, приблизно у 5 % хворих на ЦД є ураження стоп, що проявляється синдромом “діабетичної стопи” (СДС). Зазначена патологія у 3 % випадків є причиною високих ампутацій нижніх кінцівок, яких в Україні кожного року виконується понад 30 тис. Саме розвиток гнійно-некротичних уражень або гангрен нижніх кінцівок є безпосередньою причиною смерті у 20-50 % пацієнтів із СДС [1, 2].

Тривалість госпіталізації хворих з гнійно-некротичними ураженнями стоп на фоні ЦД складає в середньому 86-91 ліжко-день, що на 47 % перевищує тривалість госпіталізації, пов’язаної з іншими ускладненнями діабету [5, 6, 8].

Проблема ЦД визначається як медико-соціальна не лише в Україні, але й в усьому світі. Лише динамічне спостереження та надання кваліфікованої допомоги в профілактиці розвитку гнійно-некротичних процесів на стопах дозволяє зменшити кількість ампутацій нижніх кінцівок з 68 % до 21 % [8].

Зважаючи на актуальність вищевикладеного, метою нашого дослідження стало вивчення стану надання хірургічної допомоги пацієнтам із СДС у Тернопільській області.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми проаналізували історії хвороб 320 хворих на ЦД із СДС, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці загальної хірургії Тернопільського медичного університету імені І.Я. Горбачевського з 2005 по 2009 роки. Серед них було 86 хворих на інсулінозалежний діабет (I тип) та 234 хворих на інсулінонезалежний (II тип), з тривалістю захворювання від 6 місяців до 27 років. За статевою ознакою пацієнти поділялись наступним чином – 188 чоловіків та 132 жінки, віком від 18 до 84 років. При цьому, ЦД легкого ступеня відмічено у 48 хворих, середньої тяжкості – у 166, тяжкого – у 106 пацієнтів. До стаціонару в стадії компенсації ЦД прийнято 28 пацієнтів, субкомпенсації – 160 та декомпенсації – 132 пацієнти. Невропатично-інфіковану форму ураження стопи діагностовано у 172 хворих, ішемічно-гангренозну – у 80, змішану – у 8 хворих. За глибиною ураження (за Вагнером) розподіл хворих із СДС відбувся наступним чином: II ст. – 22, III ст. – 153, IV ст. – 105, V ст. – 40 хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вивчення отриманих результатів поставило цілий ряд медичних, етичних, соціальних та фінансових проблем, вирішення яких дозволить значною мірою покращити результати лікування хворих із СДС, зокрема зменшити в подальшому кількість високих ампутацій нижніх кінцівок в даній категорії хворих.

Ми виявили, що СДС виникав переважно у пацієнтів з низьким соціальним статусом (240 хворих) на тлі відсутності кваліфікованої медичної допомоги та санітарно-просвітницької роботи. Так, майже 57 % хворих не мали про ЦД ніякої інформації, а 31 % – лише часткову. На нашу думку, причинами розвитку некротичних процесів на стопах у проаналізованих випадках були наступні: недотримання гігієнічних основ догляду за нижніми кінцівками при ЦД, епізодичне відвідування ендокринолога, відсутність лікування ЦД як основного захворювання або самолікування із самостійним визначенням режиму інсулінотерапії. Тільки 15 % пацієнтів дотримувалися рекомендованого лікарем режиму інсулінотерапії.

Виявлено, що у більшості хворих (69 %), навіть при відвідуванні ендокринолога не проводився огляд нижніх кінцівок, а у хірурга хворі консультувалися лише у випадках розвитку трофічних виразок або гнійно-некротичних процесів. Згідно з дослідженням М.Б. Анциферова і співав. (1996), при такому підході до хворих із СДС більше 2/3 пацієнтів залишаються поза сферою первинної лікувальної та профілактичної допомоги [1].

Світова криза не залишила осторонь і медичну галузь, що найперше відобразилось на категорії незахищених верств населення, позбавивши їх можливості адекватного лікування основного захворювання або значно обмеживши його. Як правило, це люди старшого та похилого віку, інваліди I-II груп. Гнійно-некротичні ураження нижніх кінцівок у них супроводжувалися розвитком декомпенсації ЦД, що спричиняло поширення процесу, і, в свою чергу, вимагало більш тривалого лікування, яке часто завершувалося низькою, а то і високою ампутацією нижньої кінцівки.

Ретроспективний аналіз історій хвороб виявив типові помилки у веденні хворих, які можна розділити на три основні групи: організаційні, діагностичні та тактичні.

Організаційні помилки полягають в тому, що в багатьох випадках хворі лікуються в амбулаторних умовах, що приводить до неконтрольованого прогресування процесу. При госпіталізації ці пацієнти потрапляють в хірургічні відділення загального профілю, де часто відсутні підготовлені відповідним чином спеціалісти. Згадані помилки відмітили ми у 59 % випадків госпіталізації хворих з районних та міських лікарень.

Виявлено, що 154 хворих (48 %) лікувалися в амбулаторних умовах без належного контролю за перебігом патологічного процесу як зі сторони лікаря, так і зі сторони самого пацієнта, а 70 хворих (22 %) знаходилися на стаціонарному лікуванні в умовах районних лікарень; 92 пацієнти (29 %) взагалі не зверталися за медичною допомогою і займалися самолікуванням. У всіх вказаних випадках (92 %) було виявлено III-V ступінь ураження нижніх кінцівок.

Найбільш типовими діагностичними помилками ми вважаємо недостатню кваліфіковану діагностику клінічних форм СДС та розповсюдженості гнійно-некротичного ураження м'яких тканин. Так, у 71 % випадків при направленні хворих в клініку був відсутній правильно встановлений діагноз, що вказує на недостатню підготовку хірургів із даної проблеми, що, в свою чергу, призводить до тактичних помилок у комплексному лікуванні – як консервативному, так і хірургічному.

Лікуючим лікарем досить часто не враховується асоціативний характер мікрофлори у вогнищі ураження, який включає в себе як аеробні, так і анаеробні неспороутворюючі мікроорганізми, наявність яких константована у 82 % хворих; не беруться до уваги особливості перебігу гнійних процесів на тлі ЦД і хворі ведуть за рутинними принципами гнійної хірургії. Це, в свою чергу, і викликає тактичні помилки, найтипovішими серед яких є: неправильний вибір патогенетичних схем комплексної консервативної терапії (13 %), відстрочення термінів хірургічного втручання (25 %), неадекватна обробка патологічного вогнища

(37 %), неправильний вибір методу анестезіологічного забезпечення (21 %).

На нашу думку, принаймні у 23 % випадків, за умов адекватного лікування, можна було б запобігти інвалідизуючих хірургічних втручань.

В умовах сучасної світової економічної кризи неабияке значення мають і фінансові сторони вирішення даної проблеми. На жаль, сьогодні основний тягар медикаментозного забезпечення пацієнта лягає на самого пацієнта та його сім'ю. Термін перебування хворого в стаціонарі залежить від форми та глибини ураження процесу, від 21 до 90 днів. Зрозуміло, що в цих умовах більше надії на задовільні результати мають пацієнти з більш захищених соціальних груп. Але переважання серед хворих зі СДС пацієнтів похилого та старечого віку, а також інвалідів, не дозволяє в таких умовах сподіватися на значне поліпшення результатів лікування та зменшення кількості ампутацій нижніх кінцівок.

Як показав наш клінічний досвід, урахування та ліквідація вищенаведених недоліків дозволяє значно покращити результати лікування гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок на тлі ЦД. При умові своєчасної госпіталізації, адекватної забезпеченості лікарськими засобами, застосування комплексних схем патогенетичної консервативної терапії та вибору тактики оперативного лікування, в багатьох випадках вдалося запобігти ампутації нижніх кінцівок.

Так, у хворих з невропатично-інфікованою формою СДС ми не виконали жодної високої ампутації нижніх кінцівок на рівні гомілки або стегна. У 53 хворих об'єм хірургічного втручання обмежився обробкою гнійно-некротичного вогнища, у 80 хворих проведено ампутацію одного або декількох пальців, у 39 – тарзометатарзальну ампутацію стопи. Але головне, що у всіх випадках вдалося зберегти опорну функцію кінцівки та запобігти інвалідизації хворого. Причому, як показують динамічні спостереження, відмічено задовільні результати лікування впродовж 1-4 років після оперативного втручання.

У групі з ішемічно-гангренозною формою СДС результати лікування були дещо гірші: 23 хворим виконано високу ампутацію кінцівки, 57 – малі ампутації стопи із задовільними результатами впродовж 1-3 років. Це певною мірою зумовлено особливостями перебігу даної форми СДС та розвитком критичної ішемії кінцівок на ґрунті макроангіопатії.

Результати лікування пацієнтів із змішаною формою СДС залежали від переважаючого патогенетичного фактора в кожному конкретному випадку – ангіопатії чи нейропатії.

Обрана нами тактика дозволила значно покращити результати лікування, а саме зменшити кількість високих ампутацій нижніх кінцівок з 28,2 % до 13,2 %, та зменшити терміни перебування хворих на стаціонарному лікуванні в середньому до 42 днів.

Ще однією важливою проблемою, яка потребує свого негайного вирішення на даний час, є виготовлення ортопедичного взуття та протезування хворих, що перенесли ампутацію на рівні стопи, гомілки або стегна, або страждають від трофічних виразок стопи. Практично жоден з обстежених хворих не користується ортопедичним взуттям або протезами.

ВИСНОВКИ Отже, враховуючи вищенаведене та важливе медико-соціальне значення ЦД, а саме СДС, ми вважаємо за необхідне:

- роботу всіх лікувальних закладів спрямувати на профілактику розвитку СДС шляхом активного динамічного спостереження за хворими на ЦД;
- створити та впровадити програми медико-соціальної та медико-психологічної реабілітації хворих на ЦД з ураженнями нижніх кінцівок;
- оптимізувати наявні комплексні патогенетичні схеми консервативної терапії СДС та хірургічних втручань

при ньому залежно від виду та форми ураження нижніх кінцівок;

- покращити роботу подіатричних кабінетів при районних, міських та обласних поліклініках для динамічного спостереження за хворими на ЦД;
- організувати систему спеціалізованих хірургічних підрозділів для лікування СДС;
- оптимізувати роботу шкіл для хворих на ЦД при подіатричних та ендокринологічних кабінетах, в яких навчати відповідному способу життя, профілактиці та лікуванню ускладнень ЦД, зокрема догляду за нижніми кінцівками;
- забезпечити створення, оснащення та розвиток протезних кабінетів та цехів з метою протезування хворих із синдромом діабетичної стопи;
- покращити підготовку відповідних фахівців середньої та вищої ланки ендокринологічного, хірургічного та ортопедичного профілів для надання кваліфікованої допомоги вказаній групі хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Плаунов Н.Ф., Чехирнина В.В., Дедов И.И. Организация специализированной медицинской помощи больным с синдромом диабетической стопы в г. Москве // Труды научно-практической конф. "Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики пораженной нижних конечностей у больных сахарным диабетом". – Москва, 1996. – С. 10-15.
2. ВОЗ. Доклад комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету: Пер. с англ. – М., 1987. – С. 32-74.
3. Кравченко В.А., Литовченко Н.Л. Эпидемиология эндокринной патологии в Украине // Диабетик. – 1997. – № 3-4. – С. 34-38.

4. Трусова Н.В., Аметов А.С., Мурашко Л.Е., Казей Н.С. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена // Русский мед. журнал. – 1996. – Т. 6, № 12. – С. 12-21.
5. Бенсман В.М., Галенко-Ярошевский П.А., Мехта С.К., Триандафилов К.В. Предотвращение ампутаций конечности у больных с осложнением "диабетической стопы" // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 49-52.
6. Грубник В.В., Филипенко А.С., Анципович Е.А. Современный подход к лечению осложненной диабетической ангиопатии нижних конечностей // Клин. хирургия. – 2000. – № 7. – С. 11-13.
7. Ляпис М.О., Герасимчук П.О. Критерії диференційованого підходу до лікування синдрому стопи діабетика // Матеріали ХІХ з'їзду хірургів України. – Харків, 2000. – С. 283-284.
8. Диференційований підхід до хірургічного лікування синдрому діабетичної стопи / М.О. Ляпис, П.О. Герасимчук, Р.Я. Кушнір, Ю.М. Герасимець // Клін. хірургія. – 2001. – № 7. – С. 40-42.
9. Ляпис М.О., Герасимчук П.О. Обґрунтування раннього застосування аутодермопластики в лікуванні ран у хворих з синдромом діабетичної стопи // Клін. хірургія. – 2001. – № 8. – С. 30-32.
10. Герасимчук П.О. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування синдрому стопи діабетика // Шпитальна хірургія. – 2002. – № 1. – С. 21-23.
11. Герасимчук П.О. Можливості запобігання високої ампутації при нейропатично-інфікованій формі синдрому стопи діабетика // Шпитальна хірургія. – 2002. – № 2. – С. 38-40.
12. Бубнова Н.А., Супрун К.С., Шатиль М.А., Будылев А.С. Лечение синдрома диабетической стопы в условиях многопрофильного стационара // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Серия 11. – Вып. 4. – С. 119-124.
13. Дубошина Т.Б., Яйлаханян К.С. Лечение больных с синдромом диабетической стопы в хирургической клинике // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 302-304.

Мазур Л.П., Мазур О.П., Мартинюк Л.П., Смачило І.В., Наумова Л.В., Пташкіна Л.В., Крикун С.С., Федчук М.А.

КОРЕКЦІЯ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ГЕПАТОЗ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Дія при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу таких факторів, як гіперглікемія, порушення продукції чи активності інсуліну, активація ПОЛ та системного запального процесу зумовлюють порушення обміну та структури ліпідів, що в свою чергу сприяє розвитку гепатозу. Оскільки у печінці відбуваються основні процеси ліпідного обміну, прогресування її ураження підтримує зміни обміну жирів, обтяжуючи тим самим перебіг основного захворювання. Ураження печінки діагностують у 66-75 % хворих на ЦД.

Мета: вивчити ефективність корекції кверцетином морфофункціонального стану печінки у хворих на ЦД 2 типу, поєднаний із гепатозом.

Показники функціональної активності печінки досліджено у 32 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, серед них 16 чоловіків і 16 жінок. Середній вік обстежених хворих становив (56,9±2,7) років, тривалість захворювання – (14,5±4,1) років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб-донорів.

Структурно-функціональні зміни печінки оцінювали за даними фізикального обстеження та ультразвукового дослідження печінки. Вивчали концентрацію лабораторних маркерів функціональної здатності печінки – загального, прямого та непрямого білірубину, аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП) за загальноприйнятими методиками.

Обстежені отримували стандартне лікування, яке включало гіпоглікемічні засоби (пероральні цукрознижуючі пре-

парати чи інсулін), α -ліпоєву кислоту, пентоксифілін, вітаміни групи В та Е. Окрім того, всім хворим було призначено гранульований кверцетин по 2 г 3 рази на добу протягом 30 днів.

Усі обстеження проводилися до, після місячного курсу лікування кверцетином та через 6 місяців.

Суб'єктивні ознаки ураження печінки проявилися больовим синдромом (біль у правому підребер'ї) в 23 хворих (71,8 %), диспепсичним синдромом – в 29 (90,6 %), астено-вегетативним – в 25 (78,1 %). Об'єктивними проявами стеатогепатиту були гепатомегалія (клініко-інструментально) – в 32 хворих (100,0 %), болючість при пальпації та ущільнення консистенції печінки (відповідно у 20 (62,5 %) і 25 (78,1 %) обстежених).

У вихідному стані в обстежених хворих виявлено достовірне порівняно із контрольною групою зростання рівнів загального білірубину до (26,09±1,31) мкмоль/л за рахунок прямого (6,81±0,29) і непрямого (19,28±0,93), γ -ГТП до (0,77±0,03) мкмоль/л та ЛФ до (2,36±0,07) мкмоль/л, що свідчило про розвиток у них вираженого холестатичного синдрому. Помірно виражений синдром цитолізу характеризувався зростанням концентрації АсАТ до (0,82±0,04) і АлАТ до (0,86±0,05) ммоль/(л·год).

Після місячного курсу комплексної терапії з кверцетином було виявлено достовірну позитивну динаміку як суб'єктивних, так і об'єктивних ознак стеатогепатиту. Так, частота больового синдрому зменшилась на 65,5 %, він спостерігався у 2 хворих (6,3 %), диспепсичного – на 78,1 % і

астено-вегетативного – на 53,1 % (утримувалися відповідно у 4 (12,5 %) і 8 (25,0 %) хворих). Достовірним було і зниження частоти об'єктивних синдромів, зокрема, нормалізація розмірів печінки спостерігалася у 21 (65,6 %), болючість і ущільнення консистенції зникли у 11 (34,4 %) і 12 (37,5 %) хворих відповідно.

Відмітили також нормалізацію показників холестази та цитолізу. Так, вміст загального білірубину становив $(16,90 \pm 0,89)$, прямого – $(4,40 \pm 0,19)$ і непрямого – $(12,50 \pm 0,61)$ мкмоль/л, γ -ГТП – $(0,51 \pm 0,02)$ мкмоль/л, ЛФ – $(1,40 \pm 0,06)$ мкмоль/л. Достовірно знижувалися і рівні амінотрансфераз – АсАТ до $(0,41 \pm 0,02)$ та АлАТ до $(0,52 \pm 0,03)$ ммоль/(л·год).

При аналізі віддалених результатів через 6 місяців було діагностовано повторне помірне наростання проявів стеатогепатиту. Зокрема, наявність болю у правому підребер'ї відмічали 8 (25,0 %), диспепсичного синдрому – 10 (31,3 %) та астено-вегетативного – 13 (40,6 %) хворих. Збільшен-

ня розмірів печінки спостерігалось у 15 (46,9 %), болючість при пальпації – у 11 (34,4 %), ущільнення консистенції – у 13 (40,6 %) обстежених.

Водночас, погіршення лабораторних показників функціональної активності печінки було більш суттєво вираженим. Так, рівень загального білірубину зростав до $(20,04 \pm 1,03)$ за рахунок прямого – до $(5,01 \pm 0,20)$ і непрямого – до $(15,03 \pm 0,51)$ мкмоль/л, γ -ГТП – до $(0,65 \pm 0,02)$ мкмоль/л і ЛФ – до $(1,74 \pm 0,07)$ мкмоль/л. Водночас, підвищувався і вміст амінотрансфераз, АсАТ до $(0,53 \pm 0,03)$ і АлАТ до $(0,60 \pm 0,03)$ ммоль/(л·год).

Гепатоз у хворих на цукровий діабет 2 типу характеризується клінічно переважанням диспепсичного синдрому, а лабораторно – холестатичного. Застосування комплексної терапії з включенням біофлавоноїда кверцетину у хворих на цукровий діабет 2 типу із гепатозом дозволяє досягти позитивної динаміки клінічних проявів гепатозу та функціональної здатності печінки. Ефективним є використання місячних курсів лікування 2-3 рази на рік.

Швед М.І., Лихацька Т.В., Кузьмінчук Н.М., Лихацька В.О.
ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ОСТЕОДЕФІЦИТУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Остеопатії – найбільш поширені системні захворювання скелета, які характеризуються зменшенням кісткової маси і структурними змінами у кістковій тканині (КТ). В останні десятиліття остеопатії розглядаються як одна з найбільш важливих проблем охорони здоров'я. Крім того, населення земної кулі старіє. Так, до 2041 року біля четвертини населення будуть становити люди старше 65 років, а, отже, слід очікувати різкого збільшення частоти остеопатій в загальній структурі захворюваності. Медико-соціальна і економічна значимість, в першу чергу, пов'язана з розвитком переломів. Сумарний ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років складає 39,7 % для жінок та 13,1 % – для чоловіків.

За даними центру медичної статистики МОЗ України, за десять останніх років захворюваність на гастрити та дуоденіти зросла на 82,2 %. У Тернопільській області цей показник збільшився у 2,1 рази. На сьогодні основним етіологічним чинником розвитку хронічних гастродуоденітів вважають *Helicobacter pylori*. Показник рівня ендогенної інтоксикації (ЕІ) при хронічному гастродуоденіті (ХГД) зростає внаслідок мікроциркуляторних розладів, що супроводжуються порушенням метаболічних та окисновідновних процесів, і це підтримує запальний стан в організмі. Згідно з концепцією професора Л.Л. Громашевської (2005) про "метаболічну" інтоксикацію, тривале підвищення концентрації середніх молекул свідчить про наявність клініко-лабораторного синдрому "метаболічної" інтоксикації, який негативно впливає на паренхіму печінки. Тривалий перебіг ХГД, схильність їх до загострень сприяють виникненню синдрому ендогенної інтоксикації, який, в свою чергу, може призводити до порушень мінералізації кістки. Тому метою нашого дослідження було вивчити взаємозв'язок між синдромом ендогенної інтоксикації та мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на ХГД.

Ми обстежили 46 хворих на гелікобактерзалежний ХГД. Середній вік становив $(35 \pm 3,5)$ років. Жінок було 16 (34,8 %), чоловіків – 30 (65,2 %). Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Діагноз верифікували за допомогою клінічних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, імуноферментний аналіз на виявлення антитіл до *Helicobacter pylori*), інструментальних (езофагогастродуоденоскопія з морфологічним та цитологічним дослідженням). Кожному хворому проводили визначення МЩКТ за допомогою "золотого стандарту" діагностики остеопорозів – двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (LUNAR, ДРХ-А) [ЛД]. Для оцінки МЩКТ використовували наступні показники: ВМД-МЩКТ, г/см² проекційної густини; Т-відхилення МЩКТ пацієнта від середнього популяційного показника ідентичної раси і статі віком 20-45 років; Z-відхилення МЩКТ пацієнта від середнього популяційного показника ідентичної раси, статі і віку. ВN1.

Синдром ендогенної інтоксикації (CEI) оцінювали за допомогою MCM1 та MCM2 методом Габрієляна.

Для верифікації ступеня остеопорозу, згідно з рекомендаціями ВООЗ, оцінювали на основі показника Т: нормальний стан МЩКТ діагностували за умови коливання від -1,0 до +1,0 SD; остеопенія I ст. – (-1,0) до (-1,5) SD, остеопенія II ст. – -1,5 до -2,0 SD, остеопенія III ст. – -2,0 до (-2,5) SD, остеопороз – менше (-2,5) SD, остеосклероз – більше, ніж + 1,0 SD.

При оцінці результатів обстеження відмічено, що нормальна МЩКТ спостерігалася в 16 (41,0 %), остеопатії – у 26 (57,0 %), серед яких частка остеопеній складала 92,0 % (24 обстежених), остеосклерозу – 8,0 % (2 обстежених). Оцінюючи глибину остеопорозу було відмічено, що остеопенія I ст. зустрічалась у 12 хворих (27,0 %), остеопенія II ст. – у 9 (19,6 %), остеопенія III ст. – у 3 (6,5 %).

Для визначення взаємозв'язку між ступенем остеопорозу та CEI всіх хворих було поділено на групи: 1-ша – хворі з нормальною МЩКТ (20 осіб), 2-га – хворі з остеопенією (24 обстежених), 3-я – хворі з остеосклерозом (2 обстежених).

Аналізуючи показники ЕІ, а саме вміст МСМ при довжині хвилі 254 нм і 280 нм, відзначено зростання рівня

інтоксикації в хворих на хронічний гастродуоденіт ($p > 0,01$). Величину змін розглядали відповідно до рівня МСМ контрольної групи, взятої в імунологічній лабораторії ЛДЦМУ.

Встановлено, що інтенсивність токсемії залежить від змін МЩКТ, причому відмічається істотна різниця МСМ₁, МСМ₂ ($p < 0,05$) у хворих з різним ступенем порушень мінералізації кістки (остеопенії I, II, III ступенів) порівняно з хворими на ХГД із нормальною МЩКТ.

Отже, зростання показників EI веде до зниження МЩКТ. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між змінами МЩКТ та вираженістю EI, що дозволяє припустити про можливий зв'язок розвитку остеопенії з EI. Отримані резуль-

тати обґрунтовують перспективи подальших досліджень у плані розробки адекватних методів корекції, які покращують стан кісткової тканини та ліквідують ендотоксикоз.

Хронічний гастродуоденіт супроводжується остеопатією у 57,0 % обстежених, з них остеопенічними змінами в кістках у 92,0 % хворих, остеосклеротичними – у 8,0 %.

У хворих на хронічний гастродуоденіт виявлено ендотоксикоз внаслідок зростання обох фракцій середньо-молекулярних пептидів.

Ступінь остеопенії знаходиться в обернено-порційній залежності від вираження ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гастродуоденіт.

Корильчук Н.І., Корильчук Т.Б., Боровик І.О., Боцюк Н.Є., Рябоконт С.С., Творко В.М., Мігенько Б.О.

АСПЕКТИ КОРЕКЦІЇ КОМПЕНСАТОРНОЇ ГІПЕРІНСУЛІНЕМІЇ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У МОЛОДИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Все більше досліджень підтверджують роль гіперінсулінемії в патогенезі ряду захворювань і виникненні віддалених ускладнень. Надмірна маса з проявами вираженого абдомінального ожиріння, сама по собі індукує порушення толерантності до вуглеводів та гіперінсулінемію, посилює вже наявну інсулінорезистентність. Надмірна маса та ожиріння поряд з косметологічними аспектами є вагомою психологічною і медико-соціальною проблемою.

Метою дослідження було вивчити вплив препарату сибутраміну на антропометричні параметри та показники інсуліну у молодих жінок з ознаками надмірної маси та ожиріння.

В дослідження включені 24 жінки віком від 18 до 35 років (середній вік $(30,3 \pm 2,11)$ роки) з наявними ознаками абдомінального ожиріння, гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. Всі вони перебували на лікуванні в ДСП та гастроентерологічному відділенні міської лікарні №2 з приводу: ДАО, ВСД, хронічного холециститу, хронічного панкреатиту, хронічного гастродуоденіту. Середня маса тіла досліджуваних становила $(89,8 \pm 2,4)$ кг, середній показник ІМТ – $(34,2 \pm 0,86)$. Ожиріння I ступеня (ІМТ 30-35 $\text{кг}/\text{м}^2$) діагностовано в 10 (41,6 %), ожиріння II ступеня (ІМТ – 35-40 $\text{кг}/\text{м}^2$) – в 8 (33,3 %) і ожиріння III ступеня (ІМТ > 40 $\text{кг}/\text{м}^2$) – в 6 (25 %) обстежуваних. Середній показник об'єму талії (ОТ) становив $(104,2 \pm 1,68)$ см, об'єм стегон (ОС) – $(116,8 \pm 1,72)$ см, ОТ/ОС – $(0,89 \pm 0,02)$. З метою зменшення маси тіла проводили терапію сибутраміном (Ліндакса, 10 мг), тривалість лікування 3 місяці. В результаті проведених досліджень встановлено, що після трьохмісячного курсу лікування втрата маси становила $(8,6 \pm 0,38)$ кг. Клінічно значимого зменшення маси тіла досягли (≥ 5 % від вихідних значень) після 3 місяців – 20 (83,3 %) пацієнтів. Вказані зміни приводили до закономірного зменшення вираженості ожиріння. До завершення курсу терапії в 2-х пацієнтів вже не було діагностовано ожиріння III ступеня, у 4-х – II ступеня, у 6-ти – I ступеня. 9 (37,5 %)

пацієнтів з попередньо діагностованого ожиріння різних ступенів перейшли в групу з надмірною масою. А в 10 (41,6 %) на фоні зменшення маси тіла відмічена позитивна динаміка показників ОТ і ОС. До завершення 3-місячного курсу терапії ОТ зменшився в середньому на $(11,4 \pm 0,69)$ см, ОС – на $(7,4 \pm 0,26)$ см. Зміна цих показників вплинула на величину індексу ОТ/ОС – $(0,85 \pm 0,01)$ см ($p < 0,05$). Застосування сибутраміну приводило до більш вираженого зменшення ОТ порівняно з ОС. Результатом цього є зменшення коефіцієнта ОТ/ОС і відповідно зменшення частоти абдомінального ожиріння. Терапія сибутраміном мала позитивний вплив не лише на антропометричні параметри, але й на показники вуглеводного обміну. Так, середній показник рівня глюкози натще достовірно знизився через 3 міс. терапії (від $(4,9 \pm 0,12)$ до $(4,2 \pm 0,11)$, $p < 0,05$). До початку лікування ПТГ було діагностовано в 4 (16,6 %) хворих, до завершення терапії випадків ПТГ не виявлено. Зменшення маси тіла супроводжувалося зниженням рівня інсуліну. Так, на фоні терапії сибутраміном значно зменшився вміст базального рівня інсуліну: $(26,9 \pm 2,09)$ мкОД/мл (вихідний), $(19,8 \pm 1,24)$ мкОД/мл (через 3 міс.). Середній показник індексу НОМА після 3 міс. терапії знизився на 36 %. Виразених побічних проявів при застосуванні сибутраміну не виявлено. Відмічались короткотривалі відчуття сухості в роті та підвищення нервозності, які проходили за декілька днів після приймання препарату, підвищення рівня АТ не виявлено.

Таким чином, зменшення маси жирової тканини, яка відіграє важливу роль в механізмах розвитку гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, формуванні метаболічного синдрому, можна розглядати як важливий аспект лікувального ефекту проведеної терапії. Отримані результати показують високу ефективність і безпечність застосування сибутраміну для зменшення компенсаторної гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, що позитивно впливає на здоров'я та життя молодих жінок.

Воронцов О.О., Боцюк Н.Є., Рябоконт С.С., Наконечна І.Є.
ЕФЕКТИВНІСТЬ НАВЧАННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК СУЧАСНИМ ПРИНЦИПАМ ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Серед жінок, які вже народжували і мають власний досвід, і навіть серед частини медиків існує певний консерватизм поглядів щодо сучасних принципів грудного вигодовування, зокрема годування "за вимогою". За наказами МОЗ України № 529/49 від 31.07.2006 та № 540 від 4.08.2006 традиційний спосіб регламентованого прикладання до грудей з трьох годинними перервами та нефізіологічним, майже тотальним зціджуванням не має права на подальше застосування. Проте "адекватно звільняти" молочну залозу від надлишків молока для попередження лактостазу інколи необхідно. Метою дослідження було визначити, якою мірою жіноча консультація спроможна підготувати вагітних жінок до грудного вигодовування й контролювати ефективність проведеної роботи.

В умовах жіночої консультації Тернопільської міської лікарні № 2, яка є клінічною базою кафедри поліклінічної справи та сімейної медицини заняття з вагітними здійснюються за програмою школи відповідального батьківства. Ретро- та перспективному аналізу підлягали такі індивідуальні особливості пацієнтів, як стан молочних залоз та сосків, виконання рекомендацій дільничних лікарів щодо підготовки до грудного вигодовування, проблеми з лактацією після попередніх пологів, супутні захворювання та ускладнення вагітності. В останній день занять вагітним пропонується перевірити власний рівень засвоєння отриманої інформації за допомогою спеціальних тестових запитань. Одним з головних критеріїв ефективності проведеної роботи розглядається наявність або відсутність проблем з лактацією після завершення даної вагітності.

Протягом першого півріччя понад 550 вагітних відвідували заняття в школі відповідального батьківства. Відповідальним лікарем є молодий, але досвідчений фахівець акушер-гінеколог, який пройшов спеціальне стажування. Робота з вагітними проводиться із залученням доцента кафедри й контролюється завідувачем консультації. Оригінальна форма й тактовне виконання тестового конт-

ролю вихідного рівня знань є додатковим повторенням головних принципів грудного вигодовування й способом для найкращого запам'ятовування лікарських настанов.

Статистика пологових будинків Тернополя за останні 2-3 роки свідчить про певну стабільність показників післяпологових проблем, пов'язаних з лактацією. Лактостаз та інші неуточнені ураження молочної залози знаходяться в межах 13-18 випадків в міській лікарні № 2 та 18-24 в Тернопільському перинатальному центрі, що складає 0,5-0,8 % від кількості жінок, що народили в 2007, 2008 роках та за 9 місяців 2009 року. Проте, не слід переоцінювати ці показники, які демонструють тільки випадки надання жінкам стаціонарної допомоги. На даний момент немає реальної інформації стосовно чисельності звернень породіль до приватних послуг масажистів чи інших фахівців, які, без сумнівів, допомагають уникнути розвитку маститів та госпіталізації своїх пацієнтів. За останні роки статистичним відділом міської лікарні № 2 зареєстровано 1 випадок лактаційного маститу, а облік таких діагнозів, як втягнутий сосок, тріщини соска, інші неуточнені порушення лактації або ураження молочної залози, пов'язані з дітонародженням фактично не ведеться. Тільки двоє жінок, з тих що отримували стаціонарну допомогу при лактостазі, відвідували школу відповідального батьківства та ще й пропускали окремі заняття.

Проведений аналіз свідчить про необхідність більш тісного співробітництва з дільничними лікарями в плані консультативної допомоги жінкам після народження дітей та чіткої реєстрації всіх проблемних епізодів під час годування грудьми. Бажаним є залучення неонатологів до заняття з вагітними жінками.

Напрямок наших подальших досліджень буде вивчення особливостей амбулаторної медичної допомоги жінкам для підтримки грудного вигодовування та деяких показників розвитку дітей в перші шість місяців життя з урахуванням особливостей харчування.

Боднар Р.Я., Боднар Л.П., Боб А.О., Сиваківський М.А.
ВІДМІННОСТІ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ
В КРОВІ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Тяжкість перебігу інфаркту міокарда (ІМ) значною мірою залежить від стану реактивності організму. Проте не з'ясовано можливість впливу сечової кислоти (СК) на основні її показники – реакції імунної системи. Ми провели аналіз даних клініко-імунологічного обстеження хворих на ІМ з метою з'ясування особливостей імунної реактивності при інфаркті міокарда залежно від рівня вмісту в плазмі крові СК та за умов стандартної терапії.

Всі хворі на момент госпіталізації були розподілені на 2 групи. У 1-шу групу включено 65 хворих на ІМ без ознак підвищення понад допустиму норму в плазмі крові вмісту сечової кислоти ($0,32 \pm 0,05$) ммоль/л, а в 2-гу-49 пацієнтів, у яких ІМ був асоційований з гіперурикемією ($0,59 \pm 0,06$) ммоль/л. Пацієнтам було призначене лікування, рекомендоване Європейським товариством кар-

діологів: дезагреганти, антикоагулянти, нітрати, бета-блокатори, за необхідності – сечогінні, антиаритмічні препарати та оксигенотерапію, для усунення больового синдрому призначали ненаркотичні і наркотичні препарати (2002).

Дослідження крові хворих на ІМ показало різнонаправленість змін показників популяцій лімфоцитів, імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) залежно від вмісту СК. Проведений аналіз засвідчив, що при прийнятті в стаціонар у хворих на ІМ порівняно із даними 1-ї групи обстеження інфаркт міокарда без гіперурикемії (ІМ без ГУ) вміст лейкоцитів був вищим на 12,49 %, ($p < 0,05$), еозинофілів – на 31,32 %, ($p < 0,05$) при наявності статистично недостовірної різниці між вмістом паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів.

У процесі стандартного лікування показники лейкограми поступово наближалися до відносної фізіологічної норми, але інтенсивність їх зниження була неоднозначною. Так, кількість лейкоцитів у підгострій стадії перебігу інфаркту міокарда з гіперурикемією (ІМ з ГУ) зменшилася на 22,89 % ($p < 0,05$), а при відсутності ГУ – на 25,68 % ($p < 0,05$). Серед популяцій лейкоцитів, під впливом лікування, відсоток еозинофілів зменшується у крові хворих без ГУ у 1,19 раза і паличкоядерних нейтрофілів у 1,24 раза. Водночас за умов ГУ суттєвого зменшення кількості еозинофілів, паличкоядерних і сегментоядерних лейкоцитів ми не спостерігали.

Аналіз показників клітинного імунітету засвідчив, що вміст CD_{19+} лімфоцитів у крові хворих на ІМ обох типів суттєво відрізнявся від даних волонтерів. Вже на першу добу перебігу ішемічно-некротичного процесу він був вищим як у пацієнтів з ІМ із ГУ, так і у хворих на ІМ без ГУ. Водночас ми відмітили більш виражений лейкоцитоз у пацієнтів 2-ї групи на 3-ю і 7-му доби перебігу ІМ. Це дає нам підставу вважати, що у зазначених пацієнтів більш тривалий перебіг некротично-резорбтивного процесу на тлі активізації CD_{19+} лімфоцитарної ланки клітинного імунітету.

Дослідження Т-системи клітинного імунітету засвідчило її пригнічення на 1-шу добу розвитку ІМ. Якщо вважати контрольний вміст CD_{3+} лімфоцитів у діапазоні ($63,90 \pm 3,30$) %, то цей показник у пацієнтів 1-ї групи менший на 13,24 % ($p < 0,05$), а у 2-ї – на 17,90 % ($p < 0,01$).

Аналіз субпопуляції CD_{3+} лімфоцитів свідчить, що пригнічення Т-клітинної ланки імунітету зумовлене, головним чином, зниженням вмісту CD_{4+} лімфоцитів. Так, відносний вміст CD_{4+} лімфоцитів у 1-й групі пацієнтів виявився нижчим на 16,62 % ($p < 0,01$), а у 2-й – на 17,90 % ($p < 0,01$).

При цьому відносний вміст CD_{8+} лімфоцитів виявився відповідно меншим на 5,78 % і 10,56 %.

Отже, у обстежених хворих у найгострішу стадію розвитку ІМ можна констатувати дисфункцію клітинного імунітету, що виражалося в одночасному зростанні відносної кількості CD_{19+} лімфоцитів на фоні зменшення і диспропорції субпопуляції CD_{3+} лімфоцитів.

У підгострій стадії ІМ у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп рівень Ig A, Ig M, Ig G зріс, що свідчить про позитивний вплив застосованої терапії. Проте різниця показників їх із контрольними даними була негативно виражена у хворих на ІМ з ГУ. Отже, незважаючи на те, що вміст імуноглобулінів у крові хворих з ГУ теж підвищився, все-таки отримані дані у цій групі спостереження свідчать, що застосована терапія незначно корегує імунний статус.

Встановлено суттєво різний прояв динаміки зміни вмісту ЦІК в крові у хворих на різні форми ІМ. Так, найвищий рівень ЦІК виявлено на першу добу перебігу хвороби в осіб із ГУ. В підгостру стадію рівень ЦІК зменшився, але цей процес "нормалізації", головним чином, залежав від концентрації в крові СК. Наявність підвищеного вмісту ЦІК у хворих на ІМ з ГУ ми схильні розцінювати, як показник недостатньої функції детоксикаційних систем у цих хворих.

Підсумовуючи результати дослідження стану клітинної і гуморальної ланок імунітету, можна констатувати, що ІМ розвивається на фоні вираженого пригнічення імунореактивності. Різна інтенсивність її прояву вказує на участь в перебігу хвороби гіперурикемії, яка за своєю природою при даній патології є вторинною, але має суттєве значення в патогенезі ІМ.

Мартинюк Л.П., Ружицька О.О.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІЇ ПАРАЦИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ХВОРОБАМИ НИРОК У ДОДІАЛІЗНОМУ ТА ДІАЛІЗНОМУ ПЕРІОДАХ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Метою дослідження стало вивчення функції парацито-подібних залоз у хворих із хронічними хворобами нирок (ХХН) у додіалізному та діалізному періодах.

Обстежено 173 пацієнти із ХХН у додіалізному та діалізному періодах за стандартизованою методикою, загальноприйнятною для нефрологічного хворого. Серед обстежених – 81 (47 %) хворий із ХХН у додіалізному періоді і 92 (53 %) хворих, які знаходяться на програмному гемодіалізі. Середній вік всіх обстежених становив ($45,1 \pm 1,018$) років, додіалізних пацієнтів – ($44,49 \pm 1,72$) років, діалізних – ($45,61 \pm 1,18$) років. Середня тривалість захворювання у додіалізних пацієнтів – ($9,65 \pm 1,027$) років, середня тривалість перебування на програмному гемодіалізі – ($2,30 \pm 0,23$) років. Серед додіалізних обстежених було 42 (52 %) чоловіки і 39 (48 %) жінок, серед діалізних – 54 (59 %) чоловіки і 38 (41 %) жінок. У 42 (52 %) додіалізних хворих нозологічною формою первинного захворювання був ХГН, у 22 (27 %) осіб – ХПН, у 17 (21 %) осіб – ДН. У 52 (57 %) діалізних обстежених нозологічною формою первинного захворювання був ХГН, у 2 (27 %) осіб – ХПН, у 15 (16 %) осіб – ДН. Вивчали концентрації загального кальцію та неорганічного фосфору в сироватці крові біохімічним методом та інтактного ПТГ в сироватці крові імуноферментним методом.

В результаті проведених досліджень було виявлено, що середній рівень Са у додіалізних пацієнтів становив

($1,92 \pm 0,03$) ммоль/л, середній рівень Р – ($1,65 \pm 0,08$) ммоль/л, у діалізних обстежених середній рівень Са – ($2,13 \pm 0,03$) ммоль/л, середній рівень Р – ($1,99 \pm 0,07$) ммоль/л. Середні рівні Са і Р достовірно вищі у діалізних пацієнтів ($p < 0,01$). У пацієнтів із ХХН вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) виникає уже на ранніх стадіях ХХН і спостерігається у 138 (80 %) обстежених. У пацієнтів із ХХН в додіалізному періоді ВГПТ виявлено у 55 (61 %) осіб, середній рівень іПТГ складає ($173,35 \pm 30,58$) нг/л. У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, ВГПТ – у 83 (90 %) осіб, середній рівень іПТГ – ($383,118 \pm 36,36$) нг/л. Частота та ступінь вираженості ВГПТ більші у пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі ($p < 0,01$). Серед чоловіків, які перебували у додіалізному періоді ХХН, середне значення іПТГ становило ($244,69 \pm 55,7$) нг/л, жінок – ($95,52 \pm 13,55$) нг/л, ($p < 0,05$). Середне значення іПТГ у чоловіків, які перебували на гемодіалізі, становило ($364,33 \pm 50,95$) нг/л, у жінок – ($409,81 \pm 50,54$) нг/л. Статистично достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$). У додіалізних хворих із ХГН середній рівень іПТГ становив ($133,33 \pm 15,21$) нг/л, із ХПН – ($281,10 \pm 99,28$) нг/л, із ДН – ($132,78 \pm 71,15$) нг/л. Статистично достовірної різниці рівнів іПТГ у додіалізних хворих із різними нозологічними формами первинного захворювання не виявлено ($p > 0,05$). Середне значення іПТГ у діалізних хворих, у яких ХГН був нозологічною формою первинного захворювання, становив

ло (380,77±51,19) нг/л, у хворих з ХПН – (542,01±59,80) нг/л, з ДН – (126,35±40,79) нг/л. Рівень іПТГ достовірно нижчий в обстежених із ДН, ніж із ХГН і ХПН (p<0,01). Рівень іПТГ у хворих із ПН достовірно вищий, ніж у хворих з ХГН (p<0,05).

У пацієнтів із ХХН спостерігаються гіпокальціємія, гіперфосфатемія, вторинний гіперпаратиреоз. Середні рівні Са і Р є достовірно вищими у пацієнтів, які отримують замісну

терапію гемодіалізом. Частота та ступінь виразності ВГПТ більші у пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі. У хворих із ХХН в додіалізованому періоді ступінь виразності вторинного гіперпаратиреозу залежить від статі і не залежить від нозологічної форми первинного захворювання. У пацієнтів із ХХН, які перебувають на програмному гемодіалізі, ступінь виразності гіперпаратиреозу є вищим при ХПН і не залежить від статі.

Стародуб Є.М., Шостак С.Є., Бачинський О.В.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ВІКОМ І ЧАСТОТОЮ ВИНИКНЕННЯ ХОЛЕСТЕРОЗУ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Холестероз жовчного міхура не є самостійним захворюванням, а проявом загальних порушень ліпідного обміну, що чітко корелюють з віковими його особливостями.

Метою роботи було вивчення взаємозв'язку між віком пацієнтів та частотою виникнення холестерозу жовчного міхура, що діагностовано за даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Ми обстежили 56 хворих із гастроентерологічного відділення Тернопільської міської лікарні №2 на предмет виявлення ознак холестерозу жовчного міхура. Серед обстежених – 30 (53,5 %) жінок і 26 (46,4 %) – чоловіків. Пацієнти були розділені по вікових групах: до 30 років – 9 хворих; від 31 до 40 років – 11 хворих; від 41 до 50 років – 9 хворих; від 51 до 60 років – 8 хворих; від 61 до 70 років – 10 хворих; старше 71 року – 9 хворих.

За результатами УЗД ознаки холестерозу жовчного міху-

ра виявлено у 10 пацієнтів: у 7 випадках це була сітчаста дифузна форма, в 2 – мала місце сітчасто-поліпозна і в 1 випадку – сітчаста вогнищева. У віковій групі до 30 років холестероз не виявлено. В групі від 31 до 40 років виявлено у 1 (10 %) хворого. Від 41 до 50 років – ознаки холестерозу були в 4 (40 %) обстежених. У групі від 51 до 60 років – у 3 (30 %), в групі від 61 до 70 років – у 1 (10 %). У пацієнтів старших 71 року холестероз жовчного міхура виявлено в 1 (10 %). Тобто 7 із 10 хворих – це пацієнти віком від 41 до 60 років. Крім цього, слід зауважити, що 8 з 10 – це жінки. Отже, за нашими даними, холестероз жовчного міхура частіше зустрічається у жінок віком від 41 до 50 років.

Перспективи подальших досліджень полягають у ранньому виявленні за допомогою УЗД хворих, схильних до холестерозу жовчного міхура та призначенні адекватної комплексної терапії.

Швед М.І., Насалик Б.Г., Гурський В.Т., Прокопович О.А.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ДИСФУНКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

У багаточисельних рандомізованих дослідженнях показано, що гіперактивність симпатичної нервової системи має місце у хворих із метаболічним синдромом (МС) і асоціюється зі зниженням рівня внутрішньоклітинного магнію. Це, в свою чергу, негативно впливає на добову динаміку артеріального тиску, провокує порушення ритму, виснажує адаптаційний потенціал серцево-судинної системи (J.E. Barbato, B.S. Zuckerbraun, M. Overbaus et al., 2005; A.E. Caballero, 2003; M.S. Seelig, 2003).

Метою дослідження стало виявлення вегетативної дисфункції у хворих із метаболічним синдромом і вивчення можливостей медикаментозної терапії.

Обстежено 27 хворих з МС. У 18 із них виявлено порушення толерантності до глюкози, у 9 – цукровий діабет 2-го типу, середньою тривалістю до 5,26 років. Дисфункцію вегетативної нервової системи виявляли за методом кардіоінтервалографії за Р.М. Баєвським. Хворі були поділені на три групи, подібні за віково-статевим складом і рівнем компенсації вуглеводного обміну. Їм призначали патогне-

нетичну терапію терміном на 1 місяць, після чого обстежування повторювали. 1-ша група (9 хворих) отримувала магнікум (Київський вітамінний завод) по 2 таблетки 3 рази на добу, 2-га група (8 хворих) – берлітрон (Берлін-Хемі) по 600 мг/добу, 3-я група (10 хворих) – обидва ці препарати за тими самими схемами.

У 63 % обстежених, із кардіоваскулярних симптомів, переважала ліпотімія, у 28 % спостерігались дискомфорт або біль в ділянці серця, у 52 % – серцебиття, або перебої в ділянці серця. Переважаючим висхідним вегетативним статусом у 86 % хворих спостерігалась гіперсимпатикотонія, у 12 % – симпатикотонія, у 2 % – ейтонія.

Після курсу патогенетичної терапії покращання самопочуття і суб'єктивних проявів вегетативної дисфункції спостерігали у 48 % хворих, які отримували магнікум, 52 % – берлітрон і 84 % – обидва препарати. Ефективність магнікуму і берлітону, за отриманими показниками кардіоінтервалографії в процесі лікування була подібна. Позитивні тенденції демонстрували інтегральні показники ве-

гетативної регуляції (індекси напруження зменшились на 42,6 % в 1 групі і на 41 % – в 2 групі, вегетативної рівноваги – на 39 % і 38 % відповідно).

Комбінація магнію і берлітіону більш виражено змінювала вегетативні показники – індекс напруження знижувався на 64 %, індекс вегетативної рівноваги – на 52 %.

У більшості хворих з метаболічним синдромом виявляють ознаки вегетативної дисфункції.

Магнію і берлітіону вплив на показники варіабельності серцевого ритму подібні.

Використання комбінації цих препаратів дозволяє отримати більш значимий ефект.

Швед М.І., Прокопович О.А.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ В ГОСТРІЙ СТАДІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Метою роботи було оцінити зміни функціонального стану печінки у хворих в гострій стадії інфаркту міокарда та оптимізувати лікування у таких осіб.

Клініко-лабораторні дослідження проводили при госпіталізації хворих та на 8-10 добу лікування.

Основну групу дослідження склали 24 хворих (18 чоловіків та 6 жінок) віком від 42 до 78 років, які знаходились на лікуванні в палаті інтенсивної терапії кардіологічного відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні. Серед обстежуваних Q інфаркт діагностовано у 17 хворих (71 %) та інфаркт без зубця Q у 7 (29 %). У 12 хворих (50 %) інфаркт перебігав з ускладненнями, такими як: пароксизми фібриляції передсердь (3), гостра лівошлуночкова недостатність (9), синусна тахікардія (1), синусна брадикардія (2), шлуночкова екстрасистолія (10 хворих). В контрольну групу увійшло 17 хворих на інфаркт міокарда без функціональних змін печінки.

В результаті клініко-лабораторного обстеження хворих з основної групи було встановлено, що гепатомегалія (клінічно та сонографічно) відмічена у 21 хворого (87 %), підвищення рівня білірубіну спостерігалось у 8 осіб (33 %), збільшення АлАТ – у 17 осіб (70,8 %), АсАТ – у 21 (87,5 %), холестерину – у 12 (50 %), α -холестерину – у 13 (54 %), β -ліпопротеїдів – у 14 (58 %), тригліцеридів – у 9 (37,5 %), транзиторна гіперглікемія відмічалась у 23 осіб (96 %). Одночасно у пацієнтів цієї групи спостерігався тяжкий пе-

ребіг основного захворювання. Так, параметри ЕхоКГ у всіх обстежуваних свідчили про розвиток систолічної та діастолічної дисфункції міокарда, але у пацієнтів першої групи зниження фракції викиду відмічалось у 22 хворих (92 %), тоді як в контрольній групі – у 11 (64,7 %), діастолічна дисфункція спостерігалась у 14 осіб (58 %) і цей показник був суттєво більш вираженим ніж у хворих групи контролю – 8 (47 %). Ускладнення в першій групі зустрічались у 18 хворих (75 %), тоді як у контрольній – лише у 4 (23,5 %), середня тривалість лікування в стаціонарі хворих першої групи була значно більшою – 17 днів порівняно з другою групою – 12.

Таким чином, у значної частини хворих на інфаркт міокарда в гострій стадії мають місце функціональні зміни печінки. Ці зміни проявляються гіпербілірубінемією, підвищенням активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ), атерогенною дисліпідемією, транзиторною гіперглікемією. Одночасно у пацієнтів цієї групи спостерігається суттєве погіршення центральної та периферичної гемодинаміки, а також більш частий розвиток ускладнень інфаркту міокарда.

Отримані клініко-лабораторні показники обґрунтовують необхідність поводити корекцію функціонального стану печінки в гострій стадії інфаркту міокарда, що дасть змогу зменшити ймовірність розвитку ускладнень, підвищити функціональний клас хворих в процесі реабілітації та поліпшити якість життя.

Мазур О.П.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ КАНДЕСАРТНОМ ТА КОРВІТИНОМ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Метою нашої роботи було вивчити динаміку показників перекисного окиснення ліпідів під впливом лікування кандесартаном та корвітином у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ).

Показники ПОЛ та АОСЗ вивчено у 42 хворих (24 чоловіків та 18 жінок) із поєднаною патологією, які отримували комплексну терапію із включенням біофлавоноїду корвітину. Обстеження проводилося до лікування, через 4 тижні та через 6 місяців після лікування. Контрольну групу ста-

новили 20 практично здорових людей. Середній вік обстежуваних становив (53,4 \pm 2,6) роки, тривалість захворювання – (15,65 \pm 1,15) років.

Всі хворі отримували кандесартан, який призначали як засіб комбінованої гіпотензивної терапії. Добова доза препарату становила 8 мг один раз на добу протягом перших 2 тижнів з наступним титруванням до 16 мг/добу. Оцінювали динаміку показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), клінічних симптомів та побічних ефектів, які виникали під час лікування. Тривалість

спостереження за хворими становила 6 міс. Крім того, пацієнти отримували водорозчинну форму кверцетину – корвітин, по 0,5 г препарату в 50 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно протягом 30-45 хв, один раз на добу. Курс лікування становив 5 ін'єкцій.

Статистичну обробку матеріалу проведено на персональному комп'ютері із застосуванням електронних таблиць Excel 2000 for Windows (Microsoft, USA). Результати вважалися статистично достовірними при $P < 0,05$.

До лікування обстежувані хворі скаржилися на задишку, кашель із виділенням харкотиння, головний біль, запаморочення, підвищення артеріального тиску до 180/110-170/100 мм рт.ст. Після проведеного лікування спостерігалось зменшення частоти виникнення періодів кашлю, задишки та нормалізація артеріального тиску до 140/90 мм.рт.ст. При аналізі результатів ПОЛ та АОСЗ до та після лікування відмітили, що корвітин справляв суттєвий

антиоксидантний ефект у хворих із поєднаною патологією. Так, відмічалось зниження рівня МДА із $(5,16 \pm 0,38)$ до лікування до $(3,56 \pm 0,15)$ через 1 місяць лікування та деяке підвищення його до $(4,82 \pm 0,24)$ мкмоль/л через 6 місяців після лікування, на фоні покращання параметрів, які характеризують АОСЗ: рівень СОД до лікування становив $(122,4 \pm 6,4)$, через 1 місяць лікування $(151,3 \pm 7,0)$ та через 6 місяців $(125,5 \pm 6,8) \times 10^3$ ум. од./мл, ГВ $(46,56 \pm 2,24)$, $(58,17 \pm 2,43)$ і $(49,12 \pm 2,30)$ мкмоль/л та каталази $(11,23 \pm 0,73)$, $(13,62 \pm 0,61)$ і $(12,32 \pm 0,64)$ ммоль/л відповідно. Слід відмітити, що деяке погіршення показників через 6 місяців після лікування пов'язане із одномісячним курсом прийому корвітину.

Застосування біофлавоноїду корвітину покращує перебіг мікст-патології завдяки відновленню порушень перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту.

Боб А.О., Боднар Л.П., Боднар Р.Я.

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФОРМОТЕРОЛУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Інгаляційні стимулятори Y_2 -адренергічних рецепторів (Y_2 -АС) займають одне з головних місць у лікуванні бронхіальної астми. Вони виявляють швидку та виражену бронхолітичну дію, і тому рекомендовані в якості препаратів першого ряду для зняття гострих симптомів бронхіальної обструкції.

В останні десятиріччя у клінічну практику впроваджені Y_2 -АС нової генерації – тривалої дії (формотерол, сальметерол), які мають високу терапевтичну ефективність. Формотерол є високоефективним (Y_2 -АС), так як поєднує в собі переваги і пролонгованих (тривалість бронхорозширюючого ефекту до 12 год), і короткодіючих (швидкий початок дії) бронходилататорів.

Нами було проведено вивчення ефективності зафірону (формотеролу) у хворих на персистуючу бронхіальну астму. Обстежено 26 хворих на бронхіальну астму (18 чоловіків, 8 жінок), середній вік обстежених складає 47,5 років. У всіх пацієнтів бронхіальна астма легкого ступення тяжкості, тривалість захворювання складає від 2 до 10 років. Формотерол був призначений по 12 мкг на день протягом 2-х місяців.

Було проаналізовано динаміку клінічних симптомів захворювання (вираженість кашлю, задишки, частоти нападів ядухи) через 1 та 2 місяці від початку лікування. Проводили дослідження клінічного аналізу крові, ряду біохімічних показників, загального Ig E, ФЗД, бронхолітичної проби на початку та в кінці лікування зафіроном. Було отримано наступні результати: в 12 осіб через 1 місяць лікування зникли всі симптоми бронхіальної астми; в 14 осіб клінічні прояви захворювання зменшились через 1 місяць і зникли повністю через 2 місяці від початку лікування. Значне полегшення симптомів захворювання відмічалось досить швидко після прийому препарату: ОФВ₁ піднімався до рівня 85 % від початкового через 7-15 хвилин. У всіх пацієнтів зменшилась кратність прийому Y_2 агоністів короткої дії, значно підвищилась фізична активність обстежених хворих.

Використання формотеролу в якості монотерапії у хворих з легким перебігом бронхіальної астми є високоефективним. Його перевагами при такому використанні є швидкий початок та тривалість дії, висока економічність та зручність у використанні.

**Левицька Л.В., Садлій О.Л., Наконечна Л.С., Шаст Л.В., Дейкало Г.П.
ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНО-ЕЛЕКТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК БІОЛОГІЧНОАКТИВНИХ ТОЧОК У ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ**

**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Тернопільська обласна клінічна лікарня
Тернопільська міська лікарня № 1, Тернопільська міська лікарня № 3**

Використання методів рефлексотерапії в сучасній практичній медицині є значним, однак доказова база щодо достовірності та ефективності даних методів, на сьогодні, є недостатньою.

Метою роботи було вивчити динаміку показників електричного потенціалу (ЕП) біологічноактивних точок (БАТ) у хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ) в поєднанні із остеоартрозом (ОА) порівняно із аналогічними показниками хворих без ОА. В попередніх роботах ми встановили достовірне зниження електропровідності БАТ у хворих на ІМ порівняно із здоровими особами по усіх точках меридіана серця і передньо-серединного меридіана.

Обстежено 28 хворих на ІМ із супутнім ОА віком від 48 до 69 років. Групу порівняння склали 20 хворих на ІМ без клініко-рентгенологічних проявів остеоартрозу. Усі хворі були репрезентативними за віком, статтю та клінічними проявами захворювання. Контрольну групу склали 16 здо-

рових осіб чоловічої статі. Визначення ЕП проводилось за допомогою апарата "Леди" на 3 та 16 добу від початку ІМ. Вимірювалися механо-електричні характеристики дев'яти БАТ меридіана серця (справа та зліва) та передньо-серединного меридіана. Статистична обробка даних проведена в електронних таблицях Excel, з визначенням критерія Стюдента.

Встановлено достовірне зниження електропровідності БАТ у хворих на ІМ з ОА порівняно із здоровими особами по усіх точках меридіана серця і передньо-серединного меридіана. Параметри БАТ у хворих на ІМ з ОА та без останнього достовірно не відрізнялися.

Спостерігалась тенденція до відновлення механо-електричних характеристик БАТ у хворих на 16 добу ІМ, хоча достовірними були значення лише по точках С9L та С9R.

Перспективною є можливість вивчення динаміки електричного потенціалу БАТ при ускладненнях ІМ та їх зв'язок із прогнозом захворювання.

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-00.6-085.277

Савран В.Р.

ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН – Викладено сучасні принципи хіміотерапії злоякісних пухлин: формування разових і сумарних доз цитостатиків, необхідність необгрунтованої редукції їх величини залежно від особливостей лімітованої токсичності медикаментозного лікування.

ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ – Изложены современные принципы химиотерапии злокачественных опухолей: формирование разовых и суммарных доз цитостатиков, необходимость обоснованной редукции их величин в зависимости от особенностей лимитированной токсичности медикаментозного лечения.

PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMOURS – The modern principles of cancer chemotherapy are presented: formation of single and total doses of cytostatics the choice and correction of doses, the types of doses, adequate and necessary modifications of the doses respectively to their toxicity.

Ключові слова: злоякісні пухлини, хіміотерапія, принципи.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, химиотерапия, принципы.

Key words: malignant tumors, chemotherapy, principles.

Сучасна історія хіміотерапії (ХТ) злоякісних пухлин розпочалася після завершення Другої світової війни [6, 7]. У 50-60 роках минулого сторіччя було принципово встановлено, що за допомогою ХТ можливо вилікувати окремих хворих на деякі види пухлини у дорослих та дітей. А при порівнянні з симптоматичним лікуванням ХТ у ряді випадків збільшила тривалість та якість життя пацієнтів на дисеміновані (метастатичні) форми хвороби.

Сьогодні цитостатичні препарати стали невід'ємним компонентом у лікуванні при багатьох локалізаціях пухлинного процесу та гемобластозах. Хіміотерапію застосовують з різною метою: 1. Для самостійного лікування хворих на занедбані стадії хвороби (дисемінація), коли операція, променева терапія неефективні; 2. Як доповнення до радикальних операцій та променевої терапії (ад'ювантна терапія) [5, 10]; 3. Як показник індивідуальної чутливості пухлини *in vivo* до цитостатиків при лікуванні місцевопоширеного процесу (неоад'ювантна терапія) [2, 8].

Хіміотерапія злоякісних пухлин базується на певних експериментальних та клінічних засадах, які не залежать від мети лікування. Незнання принципів ХТ, нехтування ними є причиною відсутності або низької її ефективності, погіршення якості життя пацієнтів та, навіть, їх смерті. Все це дискредитує ХТ як в очах лікарів, так і, особливо, пацієнтів.

Встановлено, що ефективність ХТ залежить від індивідуальної чутливості пухлини до даних ліків. Розрізняють високу, помірно чутливі пухлини до ХТ та резистентні до неї. Інформацію про спектр чутливості пухлини до конкретного препарату отримуємо на підставі результатів ретельно спланованих клінічних експериментів на онкологічних хворих (II та III фази досліджень). Це стосується як нових оригінальних препаратів, так і вже відомих, якщо вони виступають в новій комбінації, іншому способі їх застосування. Не кожна емпірично сформована комбінація, навіть з ефективних препаратів, виявляється корисною. Практично, у випадку наявності декількох препаратів проти конкретної пухлини, перевагу надають тому, якому притаманна найбільша ефективність, мінімальна токсичність та вигідніший для хворого спосіб його застосування. Лікування хворого завжди необхідно розпочинати з найбільш ефективних препаратів та їх комбінацій – так звана перша лінія ХТ.

Кожна злоякісна пухлина є гетерогенним утворенням. Це стосується різноманітних параметрів: морфологічної будови, ступеня злоякісності (категорія G), кінетичних, генетичних, молекулярних особливостей. При деяких пухлинах існують певні гістологічні варіанти, які мають альтернативну чутливість до одного і того ж препарату або схеми (протоколу) лікування.

Ефективність ХТ залежить від величини пухлинного навантаження на організм. Для остаточного вилікування онкологічного хворого необхідно зменшити його величину до нуля або настільки малого рівня (не вище 10^5), щоб власна система захисту змогла знищити залишок злоякісних клітин.

Результати лікування хворого цитостатиками обернено пропорційні кількості злоякісних клітин в його організмі. Це стосується як дисемінованих форм хвороби, так і початкових її стадій. У великих за розмірами пухлинах величина проліферативного пулу зазвичай дуже мала, інколи менше 1%, а переважна більшість цитостатиків діють тільки на клітини, які діляться. Встановлено, що чим менша величина пухлини, тим більша в ній частка клітин, які знаходяться в мітотичному циклі і супроводжується зростанням чутливості пухлини до ХТ.

При ад'ювантній ХТ саме проліферуюча фракція клітин "залишкових мікрOMETASTAZIV" є об'єктом лікування. Тим не менше в доклінічних мікрOMETASTAZIV є певна частка клітин, які тимчасово вийшли з мітотичного циклу і які, як показує практика, можуть себе клінічно проявити через 10 і більше років після закінчення лікування і стати причиною смерті хворого. В склад пухлини входить також пул клітин, який назавжди вийшов з мітотичного циклу. Такі клітини також не чутливі до цитостатиків. Не кажучи про те, що в тій же пухлині можуть існувати клони клітин, резистентні до ХТ. Про це свідчать результати лікування хворих, у яких в короткі проміжки часу після закінчення ад'ювантної ХТ наступило прогресування хвороби. Як правило, це віддалені метастази, але вони вже не реагують на препарати та схему ХТ, яка була використана під час первинного лікування.

Серед практикуючих лікарів укорінилася думка про те, що злоякісні клітини (лейкемічні, ракові, саркомні) діляться швидше від їх нормальних попередників. Насправді, така думка є некоректною. Розробка методів визначення тривалості мітотичного циклу і їх адаптація до потреб клініки показала, що злоякісні клітини діляться повільніше за нормальні, мають відносно невелику фракцію росту [3] (див. табл. 1).

Ріст експериментальних пухлин зі 100% вмістом постійно проліферуючих клітин (лейкоз мишей L1210) описується експотенціальною кривою. Встановлено, що одна доза препарату знищує певну кількість клітин пухлини, а лише певну їх частку, наприклад, з 10^{10} клітин до 10^8 і ця частка не залежить від величини утвору [13]. Кінетику росту злоякісних пухлин людини описує крива Гомперца: по мірі збільшення маси пухлини величина проліферуючої фракції зменшується, що призводить до сповільнення та навіть припинення її росту [12]. У випадку перебування їх у фазі спокою (G0) дія більшості цитостатиків на пухлину суттєво знижується або повністю припиняється.

Таблиця 1. Тривалість фаз мітотичного циклу нормальних та злоякісних клітин (в годинах)*

Фаза	Нормальна гемопоетична клітина	Лейкемічна клітина	Солідні пухлини	
			низькодиференційовані	виськодиференційовані
G 1	2	3-8	2-8	8-13
S	5-7	12-26	5-20	20-40
G 2	біля 2	3	2-3	4-7
M	до 1	до 4	0,4-0,7	1-2
T мц	9-13	20-60	14-70	70-240
T x 2	біля 7 діб	до 20 діб	20-40 діб	1 60-210 діб
IM	16-20 %	20-35 %	6-20 %	1-5 %

Примітки: 1. Тмц – тривалість мітотичного циклу. 2. Т x 2 – час подвоєння розмірів пухлини. 3. IM – індекс мітки ³H-тимідином. (Наведено за А.І. Гнатишаком зі співавторами [3]).

На початку ери становлення ХТ злоякісних пухлин та лейкемії арсенал препаратів був представлений поодинокими препаратами. Їх інтенсивно вивчали на експериментальних моделях та в клініці. Лікування проводили одним препаратом (монотерапія) у вигляді одного або декількох послідовних курсів з перервою між ними, що тривала 1,3-3 місяці. Це дозволило визначити їх переносимість та спектр побічної дії, відпрацювати принципи формування разової та курсової дози, оцінити терапевтичний ефект. Зазвичай монохіміотерапія дозволяє отримати переважно часткову регресію пухлини та її метастазів не більше ніж у 15-30 % хворих.

При монотерапії разові дози препаратів, оптимальний спосіб та ритм їх введення встановлені на підставі результатів попередньо проведених клінічних досліджень II-III фази. Ця доза вважається оптимальною і стандартною. У кожного конкретного хворого її величина є індивідуальною, оскільки залежить від поверхні тіла пацієнта (рекомендована стандартна доза множить на квадратний метр поверхні тіла). Остання визначається за допомогою спеціальних таблиць на підставі кореляції зросту (см) та ваги (кг).

Довільне збільшення разової дози протипухлинних препаратів неможливе із-за появи гострої токсичності. Цитостатикам характерна обмежена вибіркова дія. Їх терапевтичний індекс низький і у кращому випадку не перевищує 5, в той час як при ХТ інфекційних захворювань він дорівнює 100 і навіть більше. Існує дуже мало цитостатиків, зокрема циклофосфан і метотрексат, для яких величина разової дози може коливатися у досить значних межах, але при цьому, як правило, змінюється ритм введення препарату, тривалість їх застосування. Спосіб введення препарату залежить від його розчинності, ритм – від токсичності та особливостей метаболізму, фармакокінетики.

Курсова доза протипухлинних цитостатиків не є чітко фіксованою і може знаходитися в достатньо широких межах. Це не означає, що у кожного хворого необхідно намагатися застосувати саме максимальну сумарну дозу препарату. Курсова доза протипухлинних препаратів визначається моментом появи лімітованої побічної дії конкретного препарату [4].

Досить часто зустрічаються випадки, коли лікар або пацієнт схильні зменшувати разові дози протипухлинних препаратів через переконання, що і малі дози ефективні, але при цьому не викликають або зменшують побічні ефекти. У разі ХТ злоякісних пухлин такий підхід є помилковим.

Суворе дотримання оптимальної дози цитостатиків в плані моно- та комбінованої ХТ є запорукою її ефективності при лікуванні дисемінованих (метастатичних), ранніх (ад'ювантна ХТ) та місцевопоширених форм хвороби (неоад'ювантна ХТ).

Ще одним важливим фактором, від якого залежить ефективність лікування, є інтенсивність дози протипухлинних препаратів [11]. Підставою даного підходу стали результати ад'ювантної ХТ раку молочної залози за схемою 6 циклів ЦМФ. Під інтенсивністю дози розуміють дозу протипухлин-

ного препарату, яка введена хворому за одиницю часу (мг/м²/тиждень) незалежно від схеми лікування та способу введення. Для кожної схеми ХТ розраховують стандартну інтенсивність дози, яка вважається оптимальною і яку намагаються застосувати. Її порівнюють з фактичною дозою, яка введена конкретному хворому. Фактична інтенсивність дози враховує редукацію стандартної разової дози по тій чи іншій причині, збільшення інтервалів між окремими циклами та їх кількість. Залежність результатів лікування від інтенсивності дози виявлена при цілому ряді злоякісних пухлин та гамобластозах – при збільшенні інтенсивності дози результати лікування покращуються. Поняття про інтенсивність дози не можна асоціювати з ескалацією дози цитостатиків. Остання супроводжується суттєвим зростанням токсичності. Для отримання максимального терапевтичного ефекту необхідно застосовувати адекватні стандартні дози цитостатиків.

Лікувати хворих протипухлинними препаратами повинен лише лікар, який має відповідну підготовку і досвід їх застосування. Немає такого цитостатика, у якого була би відсутня побічна дія на нормальні органи та тканини. Більшість з них пригнічують гемопоєз і тому схеми ХТ пухлин розробляють виходячи з кінетики відновлення кровотворення. Тим не менше, кожен з цитостатиків може мати свою специфічну токсичну дію. Це вимагає від лікаря, який проводить ХТ, детально знати усі особливості побічної дії кожного препарату, оскільки ускладнення лікування, а не хвороба, можуть стати причиною смерті пацієнта.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ та Міжнародного протипухлинного союзу розрізняють наступні ступені побічної дії протипухлинних препаратів:

- ступінь 1 – мінімальні зміни у самопочутті, зі сторони тих чи інших органів та систем, які не впливають на загальний стан хворого;
- ступінь 2 – помірні зміни, які порушують нормальну активність та загальний стан хворого, викликають помітний вплив на лабораторні показники, що вимагає відповідної корекції дози цитостатиків;
- ступінь 3 – різкі порушення, які вимагають відповідного активного симптоматичного лікування та припинення ХТ;
- ступінь 4 – небезпечні для життя побічні прояви та ускладнення, які вимагають негайно припинити ХТ;
- ступінь 5 – смерть хворого від ускладнень, зумовлених ХТ.

До життєво небезпечних токсичних ефектів відносять наступні види побічних проявів протипухлинних препаратів: гастроентерологічні (зустрічаються у 92 % пацієнтів), міелосупресія – у 88 % хворих, гепатотоксичність – 52 % спостережень, кардіотоксичність – 40 % хворих, нефротоксичність – 40 %, нейротоксичність – у 28 %, легенева токсичність – 20 % та інші (загальні, дерматологічні, алергічні).

У більшості хворих – другий ступінь токсичних проявів протипухлинного лікування, зокрема з боку гемопоєзу, є показанням до тимчасової в межах циклу редукації разової дози застосованих цитостатиків, а не до припинен-

ня лікування. Існують інші клінічні показання для редукції разової дози цитостатиків: жовтяниця, помірна печінкова та ниркова недостатність та інші.

Третій ступінь токсичних ефектів є сигналом до припинення ХТ та застосування інтенсивного симптоматичного лікування.

Поступово знання, отримані на підставі вивчення моноклімотерапії та експериментальних досліджень, дозволили перейти до розробки комбінованих схем ХТ (поліхіміотерапія). Метод передбачає одночасне або послідовне в межах одного курсу або циклу застосування кількох цитостатиків. Кожен з них повинен бути активним при даній локалізації пухлини в монорежимі. Бажано, щоб препарат мав здатність викликати повну регресію процесу. Цитостатики повинні мати різний механізм дії на молекулярному рівні, оскільки завдяки цьому зростає глибина пошкодження ракових клітин та одночасно вдається подолати природну стійкість окремих клітинних клонів пухлини до того чи іншого препарату. Вони також повинні мати різний спектр токсичної дії, за рахунок чого зменшується ризик смертельних ускладнень з боку одного і того ж органа, хоча зростає їх спектр. Ефективність такого лікування, як правило, вища за монотерапію.

Найбільшого поширення набув *цикловий інтермітуючий спосіб* хіміотерапії, тобто проведення відносно коротких циклів лікування з їх обов'язковим повторенням через певні проміжки часу.

Разові дози цитостатиків в межах кожного циклу повинні бути оптимальними. Їх конкретні величини вже встановлено на підставі результатів II фази клінічних досліджень. Необхідно пам'ятати, що згідно з законами кінетики зниження дози препарату удвічі призводить до десятикратного збільшення клітин, які уціліють після ХТ. Самовільна редукція лікарем разової дози препаратів з метою зменшення токсичності лікування є хибною і призводить до втрати його ефективності.

До негативного результату лікування призводить збільшення інтервалів між циклами. Вони повинні бути однаковими і не перевищувати час, необхідний для відновлення пошкоджень в нормальних тканинах, перш за все гемопоезу. Відомо, що репарація пошкоджень в клітинах пухлини відстає в часі та інтенсивності від аналогічних процесів нормальних клітин. Тому кожен наступний цикл хіміотерапії поглиблює пошкодження в пухлині і ніби заново діє на нормальні структури. Як правило, тривалість перерви між окремими циклами ХТ становить від 2 до 3 тижнів і залежить від особливостей механізму дії окремих цитостатиків, які входять в конкретний терапевтичний протокол.

Повноцінний курс лікування складається з декількох циклів терапії, після проведення яких і визначають його ефективність. Оптимальна їх кількість встановлена не емпірично, а ґрунтується на підставі попередньо отриманих результатів II та III фаз клінічних експериментів. *Довільне зменшення кількості циклів також призводить до втрати ефективності лікування.*

Лімітовані види токсичності можуть виникнути після проведення декількох або навіть одного циклу комбінованої ХТ. Передбачити заздалегідь це не можливо. В таких випадках *необхідно вдаватися до обґрунтованої, як правило тимчасової, корекції разової дози препарату, а не припиняти лікування або збільшувати тривалість перерви між циклами.* Необґрунтоване збільшення перерви між черговими циклами ХТ призводить до зменшення інтенсивності дози і ефективності лікування.

Природна резистентність пухлини до ХТ є важливою клінічною проблемою. В її основі лежать нестабільність геному ракових клітин та відповідні цитогенетичні порушення. Математичні розрахунки показали, що мутації, які призводять до виникнення резистентності, вже виникають при

масі пухлини в межах 10^3 - 10^6 клітин, а клінічній діагностиці доступні пухлини, які містять 10^9 і більше клітин [9]. Резистентні до ХТ злоякісні клітини існують навіть у невеликих за розмірами пухлинах. Їх наявність і є причиною виникнення рецидиву після того, як проведений курс ХТ викликав 100 % клінічну регресію пухлини.

Отримана інформація має наступні практичні наслідки. Для лікування необхідно застосовувати препарати, які повинні мати різні механізми протипухлинної дії і які не викликають перехресну резистентність. Практично це можна реалізувати декількома наступними підходами: а) одночасно застосовувати як можна більше препаратів, які мають різний механізм дії; але при цьому зростає токсичність лікування; б) вдаватися до почергового введення цитостатиків (альтернуючі схеми – ab/cd/ab/cd і так далі); в) вводити їх послідовно – декілька повноцінних циклів препаратами з одним механізмом дії, а опісля – з іншим (наприклад – ab – ab – ab – ab/ cd – cd – cd – cd). В практичному відношенні найбільш корисним виявилось послідовне введення протипухлинних препаратів.⁴

Важливим, і поки що остаточно не вирішеним питанням, залишається оптимальна тривалість паліативної ХТ. Що робити, коли у хворих на дисеміновані форми раку отримано повну регресію проявів хвороби? Один підхід передбачає припинення лікування і паузу до появи нових ознак прогресування або рецидиву і лише тоді застосувати ХТ, як правило на підставі схем резервної лінії (якщо вони є). Другий – продовжувати лікування. Яким воно повинно бути і яка його тривалість? За продовження лікування на підставі схеми, за допомогою якої вдалося добитися повної регресії, вказують дані кінетики (знищується певна частка, а не кількість злоякісних клітин). Очевидно, що у разі необґрунтованого припинення ХТ ми не доловуємо хворих. А можлива інша ситуація – вдалося знищити усі 100 % чутливих до ХТ клітин. Тоді не має сенсу продовжувати лікування, тим більше що воно завжди має небезпеку виникнення серйозних побічних проявів.

Якщо допустити, що після проведеного ефективного лікування залишився лише клон резистентних до ХТ клітин, то необхідно переходити на інші схеми ХТ. В такій ситуації відразу постає запитання, чи існують інші високоефективні варіанти ХТ, яка їх токсичність і якою повинна бути тривалість лікування. Сьогодні ми ще не маємо обґрунтованої відповіді на ці запитання. Очевидним є лише те, що у випадку прогресування хвороби на фоні ХТ, лікування на основі попередньої схеми необхідно припинити.

Що торкається ад'ювантної ХТ, то на моделі раку молочної залози доказано, що ефективність допоміжного лікування за схемою ЦМФ протягом 6 місяців (6-ЦМФ) відповідає результатам більш тривалого їх застосування (протягом 12 місяців – 12-ЦМФ). Дані кінетики вимагають розпочинати ад'ювантну ХТ як можливо швидше після хірургічного втручання – не пізніше 4 тижнів [10]. Не з'ясовано доцільність повторного застосування АХТ на фоні вже існуючої клінічної ремісії після повноцінного закінчення первинного допоміжного лікування. Адже, як відомо з практики, прогресування хвороби після хірургічного втручання і АХТ може наступити через багато років. Результати ад'ювантної гормонотерапії раку молочної залози свідчать про доцільність більш тривалого проведення допоміжного лікування – хоча би п'ять років. Але так довго проводити ХТ не можливо з огляду на побічну дію цитостатиків.

На закінчення необхідно розглянути ще одне питання, яке має відношення до медикаментозного лікування в онкології. При дисемінованих (метастатичних) формах раку досягнення повної ремісії (так звана кл. гр. Ш) є першим кроком до збільшення тривалості життя. Ні один хворий не був вилікуваний без попереднього досягнення 100 % регресії. Певний відсоток пацієнтів (при раку молочної залози 5-10 %) буде знаходитися в ремісії достатньо тривалий

Таблиця 2. Значення сумарної дози цитостатиків на ефективність хіміотерапії дисемінованих форм раку молочної залози (наведено за S.E. Jones, 1982)

Терапевтичний протокол	1. Відсоток від загальної сумарної запланованої дози цитостатиків
	2. Показник ефективності
CMF	1. <65 % 65-84 % >85 %
	2. 35 % 53 % 67 %
FAC ± IT*	1. < 80 % 81-99 % 100 %
	2. 53 % 60 % 69 %

Примітка. 1 – IT – * імунотерапія.

час. Чи повна регресія у відповідь на проведене лікування рівнозначна вилікуванню пацієнта? Очевидно, що ні. Ознаки прогресування зазвичай виникають вже протягом найближчих 24 місяців. Якою повинна бути лікувальна тактика у випадку отримання повної ремісії? Немало дослідників рекомендують обмежити тривалість паліативної ХТ двома роками. А на підставі якої схеми? Попередньої або іншої? На ці питання ми поки що не маємо однозначної відповіді.

Подібна ситуація виникає і при проведенні ад'ювантної ХТ. Згідно з результатами контрольованих рандомізованих досліджень ясне одне – запорукою ефективності є проведення ХТ на основі схем першої лінії з ретельним дотриманням протоколу лікування (дози, перерви між циклами, їх кількість). Пропозиції вітчизняних дослідників про відстрочку початку ад'ювантної хіміотерапії або відкладення чергового циклу до 3, а пізніше 6 і більше місяців, не мають під собою обґрунтованої бази. Експериментально та клінічно доведено, що навіть під час перерви між циклами (курсами) лікування залишкові вогнища пухлини ростуть швидше. Тим більше їх кількість зростає, якщо тривалість перерви між циклами (курсами) буде становити не 2-4 тижні, а декілька місяців. Роботами останніх років показано, що зменшення перерви між циклами до 2 тижнів замість 3 (рак молочної залози – доксорубіцин + циклофосфан + паклітаксел) супроводжується зростанням загального та безрецидивного виживання хворих, як в плані ад'ювантного, так і паліативного лікування.

Таким чином, необхідно старатися зберегти цільність конкретної схеми (протоколу), вдаватися до обґрунтованої тимчасової короткочасної корекції разових доз протипухлинних препаратів, оскільки самовільне відступлення від його оригінальних параметрів (разові дози, інтенсивність дози, ритм і спосіб введення в межах циклу, перерви між

ними, їх кількість) будуть мати один і той же результат – зменшення або повна втрата ефективності лікування [1].

ЛІТЕРАТУРА

1. Айман Нехме. Влияние параметров терапевтического протокола на эффективность адьювантной химиотерапии рака молочной железы // Лікарська справа - Врачебное дело. – 1999. – 4. – С. 137-142.
2. Білінський Б.Т., Савран В.Р. Принципи неoad'ювантного лікування злоякісних пухлин // Тези доповідей IX з'їзду онкологів України. Вінниця, 13-15 вересня 1995 р. – Київ, 1995. – С. 384.
3. Гнатышак А.И., Билынский Б.Т., Савран В.Р. Индивидуализация медикаментозного лечения онкологических больных. – Киев: Здоров'я, 1985. – 158 с.
4. Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. – М: ГИМЛ, 1962. – 463 с.
5. Савран В. Р. Становлення, принципи та сучасний стан ад'ювантної хіміотерапії злоякісних пухлин // AML, 1996. – II, 1. – С. 76-78.
6. Farber S., Diamond K., Marker R.D., Sylvester R.F., Wolff J.A. Temporary remissions in the acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin) // New. Engl. J. Med. – 1948. – Vol. 238. – P. 787.
7. Gilman A., Philips F.S. The biological action and therapeutic applications of the b-chloroethylamines and sulfides // Science. – 1946. – Vol. 103, № 2675. – P. 409-415.
8. Goldie J.H. Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy // Semin. Oncol. – 1987. – Vol. 14. – P. 1.
9. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to the spontaneous mutation rate // Cancer Treat. Rep. – 1979. – Vol. 63. – P. 1727.
10. Goldie J.H., Coldman A.J. Theoretical consideration regarding the early use of adjuvant chemotherapy // Recent Results Cancer Res. – 1986. – Vol. 103. – P. 30.
11. Hryniuk W.M. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials // Sem. Oncol. – 1987. – Vol. 14. – P. 65.
12. Norton L.A. A Gompertzian model of human breast cancer growth // Cancer Res. – 1988. – Vol. 48. – P. 7067.
13. Skipper H.E. Kinetics of mammary tumor cell growth an implication for therapy // Cancer. – 1971. – Vol. 28. – P. 1479-1499.

**Смоланка І.І., Скляр С.Ю., Костриба О.І., Іванкова О.М.
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК
МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ – При ретроспективному аналізі історій хвороб пацієнток, хворих на рак молочної залози, встановлено, що при місцевопоширених формах захворювання (ІІБ – ІІІБ стадії) лікування доцільно розпочинати з неoad'ювантної поліхіміотерапії. При ІІБ стадії достатньо застосовувати в неoad'ювантному режимі схему CMF. Ми вважаємо, що цю схему бажано також використовувати при Nx (у випадку неможливості диференціювати стан регіонарних лімфатичних вузлів). У пацієнток ІІІА – ІІІБ стадії комплексне лікування доцільно розпочинати з неoad'ювантної поліхіміотерапії із застосуванням схем з препаратами антрациклінового ряду. При РМЗ ІІА стадії лікування доцільно розпочинати з радикального оперативного втручання.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – При проведенні ретроспективного аналізу лікування больних раком молочної залози встановлено, що при стадії ІІБ (или Nx) лікування цілеспрямовано починають со схеми CMF, при стадії ІІІА–ІІІБ використовувати неoad'ювантну терапію антрацикліновими препаратами, при ІІА стадії – лікування починають с радикальної операції.

APPLICATION OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER – Retrospective analysis of treatment of breast cancer patients shows that good results were achieved in patients with ІІА stage when surgery was a start treatment, in cases of ІІВ (or Nx) stages when treatment began by CMF neoadjuvant chemotherapy, and in stage ІІІА–ІІІВ by neoadjuvant anthracycline chemotherapy.

Ключові слова: рак молочної залози, неoad'ювантна хіміотерапія.

Ключевые слова: рак молочної залози, неoad'ювантня хіміотерапія.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy.

ВСТУП Рак молочної залози (РМЗ) – найбільш поширене онкологічне захворювання серед жіночого населення. За даними ВООЗ, кожного року у світі реєструється більше 1,2 мільйона нових випадків РМЗ. Найвищі показники захворюваності відмічені в економічно розвинених країнах Європи, США, в Канаді, Австралії (близько 75,0 на 100 тис. жіночого населення), найнижчі показники – в країнах Сходу, особливо у Японії. За рівнем смертності від раку молочної залози перші три місця займають Данія, Ірландія, Нідерланди та США. Щорічно у світі від РМЗ помирає понад 400 тис. жінок. Найбільший показник смертності зареєстрований в Англії – 36,0 на 100 тис. населення; найменший – в Перу та Японії: 5,6 та 6,7 на 100 тис. населення відповідно [1, 7]. В Україні проблема РМЗ є також досить актуальною, що зумовлено високим рівнем захворюваності (понад 61,7 на 100 тис. жіночого населення у 2008 році) та смертності (30,7 на 100 тис.). Питома вага РМЗ в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення складає 19,6 %, смертності – 20,3 %. Таким чином, захворюваність на РМЗ характеризується поступовим і невпинним ростом, в жодній країні світу не зареєстровано тенденції до її зниження [2, 3, 5].

Не дивлячись на успіхи в ранній діагностиці РМЗ, у 30 % первинних хворих на момент встановлення діагнозу реєструються місцевопоширені форми захворювання: пухлини молочної залози розміром понад 5 см; пухлини менших розмірів, які займають більшу частину залози (при малому її розмірі) або пухлини будь-яких розмірів, що поширюються на шкіру, на грудну стінку або супроводжуються метастазами в аксиллярні, внутрішні грудні та надключичні лімфатичні вузли на боці ураження [1, 2, 3]. Ця категорія хворих потребує комплексного лікування [2, 6], яке складається з передопераційної (неoad'ювантної) хіміотерапії (НАХТ), оперативного втручання та післяопераційної

(ад'ювантної) протипухлинної терапії [2, 4-7]. Показники 5-річної виживаності для цієї групи хворих коливаються від 40 до 60 %, за даними різних авторів, і залежать більшою мірою від ступеня розповсюдження пухлинного процесу [4, 5, 7].

Зацікавленість проблемою передопераційної системної терапії при лікуванні раку молочної залози постійно збільшується, тому що неoad'ювантне лікування дозволяє зменшити обсяг наступного хірургічного втручання та у частини хворих створює сприятливі умови для виконання органозберігаючих або відновних операцій [5]. Метою проведення неoad'ювантного лікування є зменшення розмірів первинної пухлини та її регіонарних метастазів, що дозволяє перевести первинно нерезектабельний РМЗ в резектабельний [1, 3], підвищити абластику під час операції та знизити ризик розвитку мікротастазів [5]. Визначення чутливості пухлини до цитостатиків, виявлення резистентних форм захворювання з метою адекватного призначення альтернативних режимів ад'ювантної хіміотерапії, що також стає можливим після проведення НАХТ та вивчення відповіді пухлини на її дію, дозволяє збільшити загальну та безрецидивну виживаність, покращити якість життя хворих на РМЗ [3, 5]. Найчастіше при комплексному лікуванні РМЗ застосовують схеми НАХТ з використанням антрациклінів – FAC, FEC, AC, CAF [2, 3, 5, 6].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми проаналізували (ретроспективний аналіз) перебіг захворювання та результати комплексного лікування 509 пацієнток, хворих на РМЗ ІІ-ІІІ стадії (віком від 32 до 65 років), які лікувалися в Національному інституті раку з 2002 року. Розподіл хворих із досліджених груп за стадіями представлено в табл.1.

Таблиця 1. Розподіл хворих на РМЗ за стадіями

Стадія РМЗ	1 група	2 група	Контроль	Всього
ІІА	42	38	95	175
ІІБ	38	85	49	172
ІІІА	16	93	20	129
ІІІБ	3	27	3	33
Всього	99	243	167	509

Всіх досліджених було розподілено на 3 групи. 2 групи склали пацієнтки, у яких комплексне лікування починалося з неoad'ювантної поліхіміотерапії (4 курси з інтервалами 3 тижні). В 3-й (контрольній) групі – 167 пацієнток – радикальне лікування починалося з оперативного втручання (радикальна мастектомія, або квадрантектomia молочної залози з регіонарною лімфаденектомією). 2 основні групи відрізнялися тим, що одним пацієнткам в неoad'ювантному режимі проводилася хіміотерапія за схемою CMF (1 група – 99 хворих), другим (2 група – 243 хворих) – хіміотерапія з препаратами антрациклінового ряду (схеми AC, FAC тощо).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При аналізі результатів дослідження встановлено, що загальна 5-річна виживаність після комплексного лікування хворих на РМЗ складала при ІІА стадії – (89,71±4,5) %, при ІІБ – (81,98±5,7) %, при ІІІ стадії – (66,67±7,3) %, що практично не відрізняється від загальновідомих світових даних [3, 4, 5].

Аналізуючи показники виживаності залежно від стадії та методик неoad'ювантної терапії, було встановлено, що

при лікуванні хворих ІІА стадії найкращі результати спостерігались у контрольній та 1-й групі ($92,63 \pm 5,3$ %) і ($90,48 \pm 8,9$ %) відповідно, результати практично не відрізнялись. В 2-й групі (неoad'ювантна терапія за схемами з використанням антрациклінів) показники були значно нижчі – ($81,58 \pm 12,3$ %) ($p < 0,05$) (рис. 1).

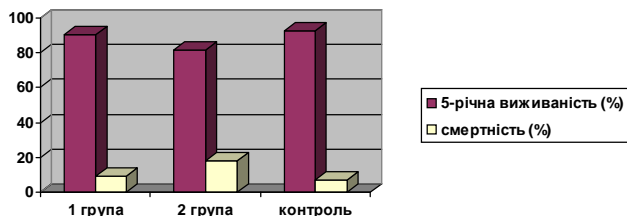


Рисунок 1. Показники 5-річної виживаності хворих на РМЗ ІІА стадії.

Децю інша картина спостерігалась у пацієнтів з ІІБ стадією. Найкращі показники 5-річної виживаності були в 1-й групі – ($86,84 \pm 5,7$ %). В 2-й групі, де застосовувались препарати антрациклінового ряду, 5-річна виживаність складала ($82,35 \pm 8,1$ %). Показники в контрольній групі були найгіршими – ($77,55 \pm 4,9$ %) ($P1-K p < 0,05$) (рис. 2).

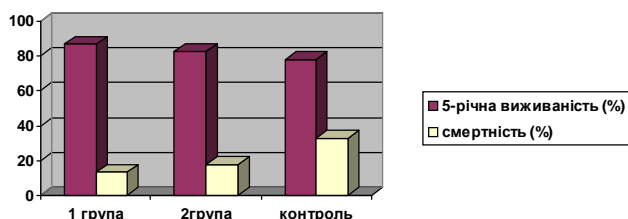


Рисунок 2. Показники 5-річної виживаності хворих на РМЗ ІІБ стадії.

У пацієнок ІІІ стадії найкращі результати лікування відмічено в групі з використанням у неoad'ювантному режимі антрациклінів (5-річна виживаність складала ($68,33 \pm 8,3$ %)). В 1-й групі та в контрольній виживаність

була нижчою ($63,16 \pm 11,7$ %) та ($60,87 \pm 9,9$ %) відповідно (рис. 3).

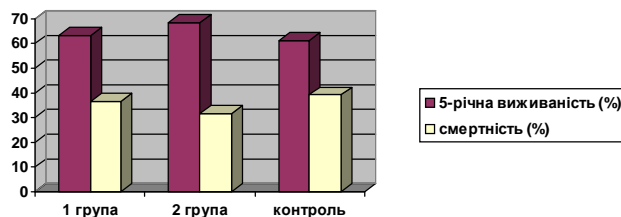


Рисунок 3. Показники 5-річної виживаності хворих на РМЗ ІІІ стадії.

ВИСНОВКИ При ретроспективному аналізі історій хвороб пацієнок, хворих на РМЗ, встановлено, що при місцевопоширених формах захворювання (ІІБ-ІІІБ стадії) лікування доцільно розпочинати з неoad'ювантною поліхіміотерапією. При ІІБ стадії достатньо застосовувати в неoad'ювантному режимі схему CMF. Ми вважаємо, що цю схему бажано також використовувати при Nх (у випадку неможливості диференціювати стан регіонарних лімфатичних вузлів). У пацієнок ІІІА-ІІІБ стадії комплексне лікування доцільно розпочинати з неoad'ювантною поліхіміотерапією із застосуванням схем з препаратами антрациклінового ряду. При РМЗ ІІА стадії лікування доцільно розпочинати з радикального оперативного втручання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю. 15-летний опыт комплексного лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с использованием неoad'ювантной химиотерапии. Материалы X Российского онкологического конгресса. – Москва. – 21-23 ноября 2006 г. – С. 64.
2. Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М., Красулина И.А. и др. Неoad'ювантная химиотерапия при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 14.
3. Донских Р.В., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Неoad'ювантное лечение рака молочной железы // Маммология 1. – 2007. – С. 34-38.
4. Думанский Ю.В., Борота А.В., Семикоз Н.Г., Кудряшов А.Г. Опухоли молочной железы // Учебное пособие. – Донецк. – 2008. – 87 с.
5. Семиглазов В.Ф. Неoad'ювантное и ад'ювантное лечение рака молочной железы. – Москва. – 2008. – 288 с.
6. Татарченко А.С., Великая В.В. Использование различных схем неoad'ювантной полихимиотерапии в комплексном лечении больных местно-распространенным раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 193-194.
7. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология. Национальное руководство // М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2009. – 324 с.

Смоланка І.І., Скляр С.Ю., Югрінов О.Г., Ковальчук Є.Н.
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА
РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. АСПЕКТИ АНГІО- ТА МОРФОГЕНЕЗУ

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. АСПЕКТИ АНГІО- ТА МОРФОГЕНЕЗУ – Вивчено два методи передопераційного лікування хворих на рак молочної залози, що мають подвійну спрямованість – на судини мікроциркуляторного русла і пухлинні клітини, які починаючи з часу проведення операції, зменшують ризик гематогенного метастазування. Клінічно доцільним є проведення більше трьох курсів системної поліхіміотерапії. Найбільший девіталізуючий, протирецидивний та протиметастатичний ефект слід очікувати від комбінації системної та регіонарної ПХТ.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АСПЕКТЫ АНГИО- И МОРФОГЕНЕЗА – Изучено методы предоперационного лечения больных раком молочной железы, которые имеют сочетанное влияние на микроциркуляторное русло опухоли и на клетки опухоли. Наиболее целесообразно представляется проведение больше трех курсов предоперационной полихимиотерапии для получения выраженного девитализирующего, противорезидивного и антиметастатического эффекта.

EVALUATION OF EFFICACY OF NEOADJUVANT ANTI-TUMOR THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER. ASPECTS OF ANGIO- AND MORPHOLOGIC – Peculiarities of therapeutic pathomorphosis of breast cancer in preoperative use of selective intra-arterial polychemotherapy and distant radiotherapy are shown. Special attention is paid to the analysis of the status of vascularization of breast cancer stroma as a key factor of pathogenesis and prognosis of the disease.

Ключові слова: рак молочної залози, морфологія пухлини, хіміо-променева терапія.

Ключевые слова: рак молочной железы, морфология опухоли, химиолучевая терапия.

Key words: breast cancer, neoadjuvant therapy, therapeutic pathomorphosis.

ВСТУП Рак молочної залози (РМЗ) займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення більшості економічно розвинутих країн світу. Рівень захворюваності на РМЗ в Україні за останні 40 років (1968-2008 рр.) зріс у показниках від 17,6 до 60,4 на 100 тис. населення, або більше ніж у 3 рази. За уточненими даними Національного канцер-реєстру України, у 2007 р. зареєстровано 15 469 нових випадків РМЗ, загальна кількість померлих від нього серед жіночого населення становила 7556 [1]. Таким чином, проблема підвищення ефективності комплексного лікування та розробки лікувальних програм при РМЗ залишається найбільш актуальною в клінічній онкології та в організації онкологічної допомоги серед жіночого населення України. Базовим методом лікування РМЗ залишається хірургічний, однак сучасне лікування передбачає використання перед операцією неoad'ювантної терапії для досягнення максимально можливої девіталізації злоскісних клітин шляхом виникнення терапевтично індукованих некрозів або припинення функціональної їх активності через пошкодження ядерного апарату, з "переходом" їх в стан апоптозу або патологічних мітозів, що призводить до зменшення дольового вмісту ракової паренхіми та підвищує умови абластики під час хірургічних втручань. Доцільність використання неoad'ювантної протипухлинної терапії при місцевопоширених формах РМЗ на сучасному етапі вже не потребує дискусій [2]. Використання доопераційного опромінення в режимі дрібних фракцій при лікуванні РМЗ майже на 3 місяці затримує операцію, часто супроводжується кардіопульмогенними порушеннями та ускладнює загоєвання післяопераційної рани. Застосування внутрішньовенної, системної ПХТ при місцевопоширених процесах часто потребує високодозних режимів, які підвищують загальну ток-

сичність, призводять до мієлосупресії, а внаслідок цього до перерв у лікуванні, вісцеральних уражень паренхіматозних органів з розвитком метаболічних пошкоджень. Пошук шляхів мінімалізації загальних ускладнень протипухлинного лікування призвів онкологів до використання селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ), яка дозволяє завдяки цілеспрямованій доставці хіміопрепаратів безпосередньо у власну систему кровопостачання молочної залози, активно впливати на пухлину, з "терапевтичним переводом" її з неоперабельного в операбельний стан. За останнє десятиріччя на підставі морфологічних досліджень стану ангіо(васкуло)генезу різних гістотипів РМЗ доведено, що в разі високої щільності, васкуляризація відіграє ключову роль в прогресії хвороби і є суттєвим фактором прогнозу [3-6].

Мета роботи – дослідити мікроскопічні особливості лікувального патоморфозу РМЗ з встановленням порівняльної ефективності різних режимів ПХТ та ПТ, застосованих на передопераційному етапі лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено морфологічний аналіз операційного матеріалу 287 хворих з вузловими формами РМЗ ІІБ-ІІІБ, які отримали протипухлинне лікування – поліхіміотерапію (ПХТ) та променевою терапією (ПТ) – в якості неoad'ювантного методу. Досліджена також група контролю – 40 хворих на РМЗ, які перед операціями не отримували будь-яких антибластомних методів лікування. Лікувальний патоморфоз РМЗ вивчено в пухлинах молочної залози, які з морфологічних позицій співставлялися з т.з. "інфільтруючими карциномами", коли розвиток пухлинної інвазії вже не дозволяє точно встановлювати походження раку з дольок або протоків. Для мікроскопічного дослідження бралися зразки (шматочки) з 3-х зон пухлини – периферійної, проміжної та центральної, з яких виготовляли парафінові блоки за загальноприйнятою у морфологічних дослідженнях методикою Г.А. Меркулова. З парафінового блока на санному мікротомі виготовляли зрізи товщиною 5-6 мк з трьох рівнів блока (верхній, середній, нижній). Такий методичний підхід дозволив отримати інформацію про стан васкуляризації пухлини молочної залози. При мікроскопічному дослідженні гістопрепаратів РМЗ, забарвлених гематоксилін-еозином та пікрофуксином, проведена морфометрія відвідних (дренажних) судин стромы РМЗ з визначенням середньоарифметичного показника їх вмісту за формулою:

$$\text{ЩВ} = n_1 + n_2 + n_3 / 3;$$

де ЩВ – щільність васкуляризації;

n_1 – найбільша сумарна кількість мікросудин в гістологічному зрізі, який виготовлено з периферійної зони пухлини в І полі зору мікроскопа (станд. зб. х 120);

n_2 – аналогічні умови аналізу мікросудин в проміжній зоні пухлини;

n_3 – аналогічні умови аналізу мікросудин з центральної зони пухлини.

В усіх зрізах підрахунок судин проводили у тому полі зору мікроскопа, де їх кількість була максимальною. Квантифікаційний аналіз мікросудин в пухлинах проводили при стандартному збільшенні мікроскопа (x200). Мікроскопічний аналіз і мікрофотозйомку пухлин молочної залози виконували за допомогою світлового мікроскопа "POLYVAR-2". Аналіз гістологічних препаратів пухлин молочної залози дозволив встановити певні закономірності лікувального патоморфозу, тобто структурну перебудову їх під дією зовнішнього чинника.

В 1-й групі хворих на РМЗ (контроль) характерною ознакою була велика кількість мікросудин пухлини, які забезпечують метаболізм та трофіку ракових клітин для підтримання життєздатності.

В 2-й групі хворих, у яких перед операцією використовували ПТ, значна кількість мікросудин залишилась інтактною структурою із збереженими просвітами для кровообігу в пухлинній паренхімі, а також у стромі пухлини. Метою передопераційного опромінення за інтенсивною методикою до сумарної вогнищевої дози (СВД) 18-21 Гр є нанесення вітальних та субвітальних пошкоджень, спрямованих на мітотично-активні клітини пухлини, що несуть загрозу дисемінації та імплантації під час хірургічної операції та після неї, сприяють метастазуванню. Морфологічні дослідження показують, що ПТ призводить до значного пошкодження тканин найактивніших периферичних зон росту. Одночасно зміни осередків пухлин виражені незначно. Фіброзні зміни суттєво не виражені, що пояснюється коротким терміном між закінченням ПТ та проведенням операції (24-72 год). При вивченні архітектоники мікроскопічної будови відмічені послаблення та втрата контактів між пухлинними клітинами, внаслідок чого пласти ракової паренхіми дисоціюються на окремі комплекси та поодинокі клітини. В їх ядрах виникають явища апоптозу та патологічних мітозів, що свідчить про нездатність таких клітин до подальшої репродукції. Характерними є також дрібноосередкові некрози пухлинних клітин, однак більшість їх містять ядра зі структурно збереженою будовою. В стромі пухлин реєструється помірна гідрофілія, реологічні зміни в її судинах характеризують патологію агрегатного стану клітин крові – стаз, сладж, мікротромбоз, однак більшість судин мікроциркуляторного русла залишається інтактними.

При застосуванні на передопераційному етапі лікування опромінення молочної залози за методикою дрібних фракцій до СВД 40-45 Гр (3 група), хірургічні втручання виконують через 3-4 тижні після закінчення ПТ. Слід визначити, що в цьому випадку завжди розвивається післяпроменевої фіброз з дифузним розростанням сполучної тканини, кількість новостворених судин зменшується, однак пухлинні осередки із збереженими мікросудинами майже не підпадають під вплив іонізуючої радіації. Зміни структури ракової пухлини реєструються у вигляді більш поширених некрозів пухлинної паренхіми, непухлинна строма втрачає фібрилярну будову, в ній розвивається гістіолімфоїдна інфільтрація, в судинах строми відбуваються зміни клітин крові, аналогічні відміченим при режимі крупного фракціонування.

Таким чином, при застосуванні ПТ до 18-21 Гр за інтенсивною методикою зміни структури пухлинної паренхіми

реєструються в основному як некрози у ділянці найактивніших зон росту, оскільки фіброзні зміни не встигають сформуватися через невеликий інтервал часу між закінченням ПТ та операцією. При застосуванні ПТ до 40-45 Гр за подібною методикою спостерігається активний розвиток сполучної тканини на місці некротичних змін перенхіми та строми ракової пухлини. Однак серед фіброзної тканини залишається де-яка кількість новостворених судин та життєздатних пухлинних комплексів навколо них.

При застосуванні в якості неoad'ювантного протипухлинного впливу системної внутрішньовенної ПХТ (4-6 групи) в пухлинних клітинах реєструються ознаки хімічноіндукованих пошкоджень: фігури апоптозу, патологічні мітози, дрібно осередкові некрози із втратою ядер, однак домінують пухлинні клітини, що знаходяться в структурно збереженому стані. Мають місце ознаки гіперкоагуляції крові в судинах строми, також як і при застосуванні двох режимів ПТ (стаз, сладж, мікротромби), однак вони за кількістю або поширеністю уражених мікросудин суттєво не відрізняються від променево індукованих.

З точки зору класичної теорії J. Folkman [3], відносно значної ролі ангіогенезу для росту і розвитку злоякісних пухлин постає питання щодо необхідності застосування антиангіогенних засобів терапевтичного впливу на мікросудини з блокуванням розвитку та пригніченням життєздатності ракових клітин, а саме антинеоваскулярної ВАПХТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Заслужують увагу результати мікроскопічного аналізу пухлин молочної залози після неoad'ювантного впливу на них селективної ВАПХТ (7 група). В цьому випадку комплекс патоморфологічних змін складається з васкулярно-паренхіматозних порушень. Судинні зміни виглядають таким чином: сладж-феномен (агломінація клітин крові), мікротромби (клітинні, фібринові, змішані) із стенозом або обтурацією судинних просвітів, фібриноїдні некрози судинних стінок з виходом плазми в периваскулярні простори (плазморагі) з подальшим розвитком склерозу судинних стінок і облітерації просвітів мікросудин. В пухлинній паренхімі, насамперед, в ділянках, які межують з осередками порушеної васкуляризації, виникають поширені некрози коліквацийного ("вологого") типу, що свідчить про вихід молекул хіміопрепаратів за межі судин з подальшою реалізацією пошкоджувального впливу на ракові клітини. Для з'ясування порівняльної ефективності всіх застосованих методів неoad'ювантно протипухлинної терапії проведено відповідний квантифікаційний аналіз клітин пухлини, які не підпали під антибластомний вплив ХТ або ПТ, а також проявили природну резистентність до їх дії (табл. 1).

Таблиця 1. Морфометрична оцінка антибластомного впливу на РМЗ передопераційних методів протипухлинного лікування

Режими неoad'ювантно ХТ	Групи хворих	Кількість хворих	Дольовий вміст резидуальної структурно збереженої пухлинної паренхіми M±m, %	P – коеф. ймовірності вірогідних міжгрупових розбіжностей
Контроль (тільки операція)	1	40	78,6±7,7	P ₁₋₂ < 0,05
ПТ – 18-21 Гр (крупні фракції)	2	33	47,5±3,6	P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05
ПТ – 40-45 Гр (дрібні фракції)	3	39	35,2±2,8	P ₁₋₅ > 0,05 P ₁₋₆ < 0,05 P ₁₋₇ < 0,05
ВАПХТ	4	74	26,2±6,4	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05
СПХТ (1 курс)	5	72	70,8±8,9	P ₂₋₅ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05
СПХТ (2 курси)	6	10	50,4±6,8	P ₄₋₅ < 0,05 P ₄₋₇ > 0,05
СПХТ (3 курси)	7	19	33,0±3,1	

Примітка. Підрахунок кількості ракових клітин проводили в структурно збережених пухлинних осередках, які не підпали під вплив хіміотерапії або проявили хіміорезистентність. Такі клітини залишалися зі структурно збереженими ядрами, не мали ознак пошкодження, патологічних мітозів або апоптозу.

Отримані результати демонструють наявність певних закономірностей щодо визначення вірогідних розбіжностей в оцінці ефективності застосованих методів неoad'ювантної терапії хворих на РМЗ. Головними з них є наступне: ПТ в режимі дрібних фракцій та збільшенні СВД проявляє кращу морфологічну ефективність, ніж при застосуванні режиму крупних фракцій та менших СВД, але затримує строки проведення операції, що може стати причиною дисемінації процесу із структурно збережених життєздатних пухлинних осередків, новоутворених судин та пухлинних комплексів навколо них. Системна ПХТ (3 курси) не поступається ПТ при

СВД 40-45 Гр, але також затримує строки видалення злоякісної пухлини. ВАПХТ проявляє з одного боку найбільший девіталізуючий вплив на ракові клітини, а з другого – дозволяє швидше перевести неоперабельні форми РМЗ в операбельні, що запобігає дисемінації та скорочує строки до операції. Все це в цілому підвищує ефективність лікування РМЗ.

Для з'ясування ролі ангиогенезу (васкуляризації) РМЗ відібрані групи (1,3,4,7 – див. табл. 1), де отримані найбільш ефективні результати антибластомної терапії. Дані зведені в табл. 2.

Таблиця 2. Стан васкуляризації РМЗ після застосування неoad'ювантної протипухлинної терапії

Методи лікування	Групи хворих (n)	Щільність васкуляризації (абс.ч., %)	
		гіперваскуляризація	гіповаскуляризація
Операція (контроль)	1 (40)	34 (85 %)	6 (15 %)
ПТ – 40-45 Гр (дрібні фракції)	3 (39)	25 (64,1 %)	14 (35,9 %)
СПХТ (3 курси)	7 (19)	5 (26,3 %)	14 (73,7 %)
ВАПХТ	4 (74)	12 (18,7 %)	52 (81,3 %)

Примітка. Стан "гіперваскуляризації" визначався за критерієм (> 15 мікросудин), а гіповаскуляризації – за критерієм (< 10 мікросудин) в стромі пухлини, що знаходяться в 1 полі зору мікроскопа (станд. зб. x 120).

При мікроскопічному дослідженні пухлин, що були під впливом ВАПХТ, реєструвалися суттєві васкулярні порушення мікроциркуляторного русла. Цілеспрямована доставка хіміопрепаратів до пухлини гематогенним шляхом призводить до стазу крові, розвитку "сладж"-феномену зі "склеюванням" (аглотинацією) клітинних елементів крові, утворення фібринових ниток. При дослідженні післяопераційного матеріалу (через 3-4 тижні після проведення ВАПХТ) реєструють обтурацію просвітів судин і множинні тромби в стані організації.

Звертають увагу дві суттєві особливості стану ангио (васкуло)генезу РМЗ. По-перше, в групі контролю переважають карциноми, які знаходяться в стані гіперваскуляризації, що свідчить про васкулярно-трофічне забезпечення життєдіяльності пухлинних клітин на високому метаболічному рівні. В 85 % випадків без антибластомного впливу (тільки операція) хірургічні втручання були виконані у хворих з пухлинами високого ступеня васкуляризації (гіперваскуляризації). По-друге, завдяки використанню в неoad'ювантному режимі не менше 3-х курсів СПХТ або ВАПХТ вже на доопераційному етапі лікування хворих на РМЗ досягається "терапевтичний переворот" пухлини із стану гіперваскуляризації в стан гіповаскуляризації. При застосуванні системної ПХТ гіперваскуляризація виявлена у 26,3 %, при ВАПХТ – тільки у 18,7 %, що у 3-4 рази менше, ніж у групі контролю, та у 2-3 рази, ніж в групі при застосу-

ванні ПТ. Це вказує на значно більший вплив ПХТ на зменшення кількості новоутворених судин в пухлині при РМЗ.

ВИСНОВОК Ці два методи передопераційного лікування мають подвійну спрямованість – на судини мікроциркуляторного русла і пухлинні клітини, що, починаючи з часу проведення операції, зменшує ризик гематогенного метастазування. Клінічно доцільним є проведення більше 3 курсів системної поліхіміотерапії. Найбільший девіталізуючий, протирецидивний та протиметастатичний ефект слід очікувати від комбінації системної та регіонарної ПХТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. Рак в Україні, 2006-2007. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Нац. канцер-реєстру України. К. – 2008. – № 6. – С. 97.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoad'ювантное и ад'ювантное лечение рака молочной железы // М.: МИА, 2008. – 287 с.
3. Штегер Г. Ад'ювантная, неoad'ювантная и паллиативная химиотерапия рака молочной железы // Onco view (онкологическое обозрение). – 2006. – № 2. – С. 10-17.
4. Folkman J. What is the evidence that the tumors are angiogenesis-dependent? // J. Nat. Cancer Inst. – 1990. – Vol. 82. – P. 4-6.
5. Wu J. Apoptosis and angiogenesis: two promising tumor markers in breast cancer // Anticancer Res. – 1996. – № 4b. – P. 2233-2240.
6. Engels K., Fox S., Whitehouse R et al. Distinct angiogenic patterns are associated with high-grade in situ ductal carcinomas of the breast // J. Pathol. – 1997. – Vol. 2. – P. 207-212.

Попович О.Ю., Комендант В.В., Ісіков О.П.

ЕНДОЛІМФАТИЧНА ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Донецький обласний протипухлинний центр

ЕНДОЛІМФАТИЧНА ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ – Продовження хвороби у вигляді метастатичного ураження печінки та легенів хворих на рак молочної залози після проведеного раніше комбінованого лікування є однією з важливих проблем для лікування. Медіана виживання цих хворих становить 1-2 роки.

У дослідженні вивчено відомості з історій хвороби, амбулаторних карт, контрольних карт диспансерного спостереження 131 хворої з метастазами раку молочної залози після проведеного радикального лікування, паліативне лікування яким було проведено в Донецькому обласному протипухлинному центрі за період з 1998 по 2004 роки.

У дослідні групи включено 82 хворих, після комплексного лікування в яких спостерігалось ізольоване метастатичне ураження легенів (перша підгрупа); 39 пацієток, після попереднього лікування в яких спостерігалось ізольоване метастатичне ураження печінки (друга підгрупа); 10 пацієток зі сполученим метастатичним ураженням печінки та легенів. Паліативне лікування хворих дослідної групи проведено в умовах Донецького обласного протипухлинного центру і містило в собі ендолімфатичну поліхіміотерапію за розробленою нами програмою.

Отримані результати дозволяють вважати ендолімфатичну поліхіміотерапію як більш ефективний метод паліативного лікування хворих цієї категорії порівняно з системною поліхіміотерапією, який поліпшує якість життя хворих та подовжує тривалість життя.

ЕНДОЛІМФАТИЧЕСКАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Продолжение болезни в виде метастатического поражения печени и лёгких у больных раком молочной железы после проведенного ранее комбинированного лечения является одной из трудных проблем для лечения. Медиана выживания этих больных составляет 1-2 года.

В исследовании изучены данные истории болезни, амбулаторных карт, контрольных карт диспансерного наблюдения 131 больной с метастазами рака молочной железы после проведенного радикального лечения, паллиативное лечение которым было проведено в Донецком областном противоопухолевом центре за период с 1998 по 2004 годы.

В исследуемые группы включено 82 больных, после комплексного лечения у которых наблюдалось изолированное метастатическое поражение лёгких (первая подгруппа); 39 пациенток, после предыдущего лечения у которых наблюдалось изолированное метастатическое поражение печени (вторая подгруппа); и 10 пациенток с сочетанным поражением печени и лёгких. Паллиативное лечение больных исследуемой группы проведено в условиях Донецкого областного противоопухолевого центра и содержало в себе эндолімфатическую полихимиотерапию по разработанной нами программе.

Полученные результаты позволяют считать эндолімфатическую полихимиотерапию более эффективным методом паллиативного лечения больных данной категории по сравнению с системной полихимиотерапией, который улучшает качество жизни больных и увеличивает продолжительность жизни.

ENDOLYMPHATIC CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER – Hepatic and lung metastasis as continuing disease of patients with breast cancer after preliminary complex treatment is a difficult medical problem. The rate of survival of such patients is about 1-2 years.

In investigation were studied the histories of diseases and out-patient cards of 131 patients with cancer metastasis into liver and lungs, who were treated in Donetsk Antitumour Regional Center from 1998 till 2004.

The investigated groups included 82 patients with isolated lung metastasis (the 1st sub-group); 39 patients with isolated hepatic metastasis (the 2nd sub-group); 10 patients with combination of lung and hepatic metastasis. Palliative treatment was carried out in Donetsk Regional Anticancer Center and includes endolymphatic chemotherapy according to elaborated program.

The results obtained allow to consider endolymphatic polychemotherapy more effective in method of palliative treatment of the mentioned patients as compared to system polychemotherapy, which improves the patients' quality of life and increase the life duration.

Ключові слова: рак, молочно залоза, метастази в печінку, метастази в легені.

Ключевые слова: рак, молочная железа, метастази в печень, метастази в лёгкие.

Key words: cancer, breast, hepatic metastasis, pulmonary metastasis.

ВСТУП Більшість хворих на рак молочної залози (РМЗ) помирають від віддалених метастазів. У США під час пер-

винної діагностики хвороби дисемінація виявляється у 6 % випадків (Parker, 1997). В Україні IV стадія хвороби фіксується під час первинного прийому пацієнта в онколога вдвічі частіше. На долю III і IV стадій припадає понад 40 %.

Із кількості хворих, оперованих з приводу ранніх стадій РМЗ, у 30-50 % пацієток розвивається метастазування, причому строки його різні, від кількох місяців до декількох років.

Впровадження сучасних методів діагностики суттєвого не вплинуло на кількість пацієток з уперше виявленими запущеними формами захворювання: 44,9 % в 1995 р. і 42,5 % – у 2005 р. Як і раніше, незадовільно високими залишаються показники однорічної летальності (17-19 %) і смертності – 30-36 пацієток на 100 тис. жіночого населення.

Для дисемінованого РМЗ характерна висока варіабельність строків життя, проявів метастазування, відповіді на терапію.

Відомо, що метастазування в кістки відмічається у 30-40 % хворих. Медіана виживання у цих пацієнтів наближена до 4-х років. Ендокринна терапія активна у 35-45 %, хіміотерапія – менше ніж у 30 % хворих, у 18 % реєструються рентгенологічні докази ефекту (Hortobagyi, 1996). Медіана виживання хворих з легеневими метастазами та плевритом характеризується 2 роками (Sahn, 1988). Метастази в печінку та мозок зустрічаються у 20-30 % хворих, менше 10 % з них доживають до 1 року (Harris, 1996).

Лікарське лікування – основний метод терапії цих хворих. Хірургічні втручання можливі при солітарних метастазах, опромінення прийнятно для локального контролю крупних метастазів, при загрозі патологічного перелому, для зняття більового синдрому і т.д.

На даний час чітко позначено критерії відбору хворих для хіміотерапії та для ендокринної терапії.

Перший метод показаний у разі агресивного перебігу, наявності вісцеральних метастазів або великої кількості пухлинних осередків, при негативних рецепторах естрадіолу та прогестерону в пухлині, при підвищеній експресії Her-2-неу, при коротких строках безметастатичного періоду хвороби, частіше у молодих жінок, які менструують.

Ендокринна терапія, навпаки, повинна призначатися при тривалому періоді безметастатичного перебігу хвороби після операції, у пацієнтів з позитивними рецепторами стероїдних гормонів у пухлині, при відсутності вісцеральних метастазів та перевазі кісткових або м'якотканинних осередків, при відсутності гіперекспресії Her-2-неу.

Лікувальна терапія може призвести до повної ремісії у 15 % хворих на дисемінований РМЗ. Лише деякі з цих пацієнтів мають шанс прожити 5 років (Greenberg, 1996). В інших хворих повна ремісія покращує якість життя і продовжує медіану виживання до 3-х років. Часткова ремісія і стабілізація пухлинного росту забезпечують контроль симптомів, поліпшують якість життя та збільшують показники 1- і 2-річного виживання.

Арсенал хіміотерапевтичних препаратів для лікування РМЗ за останнє десятиріччя суттєво оновився. Зараз він містить у собі з давно відомих препаратів – антрацикліни (доксорубіцин, фарморубіцин), алкілюючі агенти (циклофосфан, тіотэф – рідко, мітоміцин – рідко, цисплатин, карбоплатин); з антиметаболітів – фторурацил, метотрексат. Серед нових препаратів – таксани, вінорельбін, гемцитабін, капецитабін, герцептин.

Хіміотерапію при захворюванні на дисемінований РМЗ застосовують вже понад 40 років. Безсумнівно, за цей час лікарське лікування цієї патології, як і вся клінічна онколо-

гія, зробило крок далеко вперед. Незважаючи на всі ці успіхи, як не дивно, суттєво не вдалося покращити показники виживання хворих на дисемінований РМЗ. Середня тривалість життя пацієнтів порівняно з 60-ми роками збільшилася тільки на кілька місяців. І, на жаль, можна констатувати, що, як і 40 років тому, дисемінований РМЗ – невиліковний. Більше того, досі немає загальноприйнятих стандартів лікування цієї патології. Тому в практичній діяльності, як і раніше, за I і II лінії хіміотерапії рекомендують схеми з антрацикліновими антибіотиками (АС, САФ) або CMF. У разі подальшого прогресування пухлини – III і IV лінії: таксани, вінорельбін + 5-фторурацил, тривалі інфузії 5-фторурацилу.

Значимість проблеми лікування РМЗ уцілому та паліативного підходу в лікуванні даної патології важко переоцінити, тому що протягом багатьох років РМЗ лідує серед онкологічної захворюваності жіночого населення в усьому світі, і є причиною десятків і сотень тисяч жіночих смертей щорічно. Статистичні дані свідчать про неухильний ріст захворюваності на РМЗ за останні 20 років без тенденції до стабілізації показників. Особливого значення лікування РМЗ набуває у пацієнок з метастатичними формами захворювання після проведеного радикального або паліативного лікування.

Метастатичні форми раку молочної залози вважаються прогностично несприятливими і лише впровадження сучасних схем хіміогормонотерапії з урахуванням індивідуальних особливостей рецепторного статусу пухлини, а також впровадження в клінічну практику таргетних препаратів дозволило не на багато покращити результати лікування хворих. Однак виживання і якість життя в цій групі, як і раніше залишаються одними з найнижчих, що і визначає необхідність подальшої оптимізації методів лікування. Незважаючи на те, що рак молочної залози належить до “зовнішніх” локалізацій пухлин, кількість хворих з метастатичними формами захворювання рік у рік продовжує збільшуватися. Особливу категорію пацієнок складають особи, котрі одержали різні варіанти лікування, як правило, до складу яких входила хіміотерапія. У цьому випадку, як відомо, активуються каскадні механізми множинної лікарської стійкості, відповідно – результати лікування даної категорії пацієнтів значно гірші, ніж в осіб з первинно метастатичними формами захворювання.

Актуальність пошуку нових методик у паліативному лікуванні РМЗ і, особливо, при метастатичних формах захворювання зумовлена невтішними результатами лікування даної категорії хворих навіть у рамках найбільших міжнародних міжцентрових досліджень та неухильно зростаючими цифрами захворюваності. У доступній нам літературі й інтернет-виданнях відсутні будь-які відомості про застосування ендолімфатичної поліхіміотерапії в паліативному лікуванні метастатичного РМЗ при ураженні паренхіматозних органів.

На жаль, питанню паліативного лікування РМЗ приділено незаслужено мало уваги. Існуючі одиничні літературні посилання на цю тему відображають прагнення одних авторів спростити хірургічний підхід у лікуванні цих форм захворювання до циторедуктивних оперативних втручань (у сполученні або без променевої терапії), а інших – модифікувати відомі схеми системної хіміотерапії на користь того чи іншого хіміотерапевтичного засобу.

Вивчення даного питання диктує необхідність оптимізації лікування хворих на метастатичний РМЗ, які одержували різні варіанти лікування, не менш актуальним завданням є покращання якості життя жінок і зниження психосоціального аспекту проблеми.

У зв'язку з вищевикладеним, особливої актуальності набуває розробка нових методів лікування хворих з метастатичними формами раку молочної залози, які суттєво поліпшать якість життя пацієнок і вірогідно збільшать виживання хворих.

Мета роботи – розробити програму паліативної терапії хворих на рак молочної залози, котрі одержували раніше комбіноване та комплексне лікування, в яких діагностовано продовження хвороби у вигляді віддалених метастазів у печінку і легені, що включає проведення ендолімфатичної поліхіміотерапії і забезпечує збільшення виживання та поліпшення якості життя хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У даному дослідженні були вивчені відомості з історій хвороби, амбулаторних карт, контрольних карт диспансерного спостереження про 131 хвору з метастазами раку молочної залози після проведеного радикального лікування, паліативне лікування яким було проведено в Донецькому обласному протипухлинному центрі за період з 1998 по 2004 роки. У роботі вивчено особливості клінічної картини і лікування метастазів раку молочної залози в паренхіматозні органи, а саме – печінку і легені.

У дослідні групи включено 82 хворих, після комплексного лікування в яких спостерігалось ізольоване метастатичне ураження легенів (перша підгрупа); 39 пацієнок, після попереднього лікування в яких спостерігалось ізольоване метастатичне ураження печінки (друга підгрупа); 10 пацієнок зі сполученим метастатичним ураженням печінки та легенів. Паліативне лікування хворих дослідної групи проведено в умовах Донецького обласного протипухлинного центру і містило в собі ендолімфатичну поліхіміотерапію за розробленою нами програмою.

Відбір хворих у дослідження здійснювався з дотриманням принципів рандомізованої вибіркової сукупності. Всі відібрані пацієнтки були детально ознайомлені із завданнями дослідження, програмою лікувально-діагностичних заходів і дали свою письмову інформовану згоду на лікування.

Курси поліхіміотерапії вивченому контингенту пацієнок дослідної групи проводили шляхом тривалого внутрішньолімфатичного введення препаратів за відомими й оригінальними, розробленими нами методиками.

Аналіз вікового складу пацієнок першої дослідної підгрупи з метастатичним ураженням легенів виявив, що середній вік склав 54,41,3 років, при цьому найбільша кількість хворих була представлена у вікових групах 50-59 років – 21 (28,0±5,2) % і 60-69 років – 23 (30,7±5,3) %, у той час як найменша кількість хворих була представлена у віковій групі 20-29 років – 1 (1,3±1,3) %.

У пацієнок другої дослідної підгрупи з метастатичним ураженням печінки проведений аналіз виявив, що середній вік склав (52,3±1,3) років.

Відповідно до класифікації злоякісних пухлин за системою TNM, серед спостережуваних нами хворих дослідної групи розповсюдження процесу відповідало категорії T4a-cN0-2M0-1. При вивченні стадійності процесу більшість випадків припадала на 3Б стадію – 44 хворих (58,7±5,7) % і 4 стадії – 28 пацієнок (37,3±5,6) %. Найменш представленою була 3А стадія – 3 пацієнтки (4,0±2,3) %.

Розподіл процесу за критерієм Т у дослідних підгрупах виявив, що найбільша кількість хворих при метастатичному ураженні легенів припадала на 4Б стадію – 46 хворих (61,3±5,6) %, у той час як найменша – на 4А стадію: 5 хворих (6,7±2,9) %.

Найбільша кількість хворих при метастатичному ураженні легенів припадала на 4Б стадію – 46 хворих (61,3±5,6) %, у той час як найменша – на 4А стадію: 5 хворих (6,7±2,9) %.

Слід особливо зазначити, що найбільш тяжкий контингент хворих з деструктивними формами, що класифікується за критерієм Т як 4 ст., був представлений у дослідній групі 9 (12,0±3,8) % хворими, у той час як у контрольній групі хворих з даною формою захворювання не було.

У пацієнок дослідної групи (58,7±5,7) % спостерігався рак правої молочної залози, у (36,0±5,5) % хворих – виявлено рак лівої молочної залози і в (5,3±2,6) % хворих – білатеральний процес.

Розміри пухлини молочної залози на момент первинного огляду в дослідній групі до 5 см у найбільшому розмірі виявлено у (25,3±5,0) % пацієнток, від 5 до 10 см – у (29,4±5,3) % хворих і понад 10 см – у (5,3±5,8) % спостережених.

Вивчення гормонального статусу обстежених жінок виявило: на момент обстеження збережений менструальний цикл був в (33,3±5,4) % хворих, віднесених до дослідної групи. У менопаузі було (66,7±5,4) % жінок розглянутої групи.

Детальний аналіз показав, що в дослідній групі найчастіше тривалість менопаузи припадала на періоди 1-5 років, що спостерігалось у (8,7±4,5) % пацієнток, і 10-15 років – в (14,7±4,1) % хворих. Найменша кількість хворих даної групи перебувала в пременопаузі й у менопаузі тривалістю 5-10 років по (5,3±2,6) % хворих, відповідно.

У (16,0±4,2) % хворих дослідної групи в анамнезі були виконані операції на придатках з приводу доброякісних утворень (кіст, запальних псевдопухлин та ін.), (9,3±3,4) % жінкам в анамнезі виконано надпихову ампутацію матки із придатками з приводу фіброміоми матки. У (5,3±2,6) % випадках жінкам дослідної групи при катетеризації внутрішньої грудної артерії симульовано виконана екстирпація матки із придатками з приводу симптомної міоми матки.

Варто звернути увагу, що давність захворювання у жінок дослідної групи до 6 місяців спостерігалась в (4,0±2,3) % хворих, до 12 місяців – у (52,0 ±5,8) %, до 3 років – у (33,3±5,4) %, більше 3 років – в (10,7±3,6) % хворих.

Супутню патологію у хворих дослідної групи було відзначено в (56,0±5,7) % випадків. Основну частину в обох групах склала серцево-судинна патологія.

У хворих дослідної групи у структурі супутньої патології практично з однаковою частотою зустрічалися серцево-судинна патологія, гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет і варикозна хвороба, рідкісною патологією в цій групі хворих були: хронічні неспецифічні захворювання легенів і хронічний пієлонефрит.

Вибір оперативних доступів для катетеризації лімфатичного русла здійснювали залежно від віку пацієнток, їх конституціонального типу статури, локалізації та розмірів первинного осередку або його метастазів, наявності чи відсутності післяопераційних або посттравматичних рубцевих змін чи інших утворень в анатомічних зонах передбачуваної катетеризації, характеру та вираження супутньої соматичної патології, стану скипаючої системи крові. Усі пацієнтки, включені до протоколу даного дослідження, дали письмову інформовану згоду на планований вид лікування.

Курси внутрішньолімфатичної поліхіміотерапії проводили за схемою CMF. Кількість курсів визначали, виходячи з оцінки ефективності лікування, загального стану пацієнток, наявності та ступеня вираження місцевих і системних ускладнень.

Відповідно до протоколу даного дослідження, до схем комплексного лікування пацієнток при місцевих рецидивах захворювання було включено променевою терапію, яку проводили у відділеннях радіологічного відділу Донецького обласного протипухлинного центру. Опромінення осередку та регіонарних зон проводили на гамма-терапевтичних установках "Рокус" і "Агат" у режимах класичного фракціонування дози.

Гормональне лікування проводили відповідно до сучасних поглядів та підходів до цієї проблеми. Хірургічну кастрацію виконували пацієнткам зі збереженою менструальною функцією та наявністю в них рецепторів стероїдних гормонів. Цим пацієнткам після виконання втручання рекомендували прийом антиестрогенних препаратів (тамоксифен, фарестон та ін.) або інгібіторів ароматази (фемару, аромазин, аримидекс та ін.) протягом п'яти років. Антиестрогенні препарати призначали також усім пацієнткам в постменопаузі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середня тривалість життя у хворих з ізолюваним ураженням печінки склала 1,96 року при проведенні ендолімфатичної поліхіміотерапії (1,04 року при системній). При ізолюваному ураженні легенів даний показник дорівнював 2,37 року при ендолімфатичній поліхіміотерапії (1,65 року при системній); при сполученому ураженні легенів і печінки середня тривалість життя у хворих, які одержували системну терапію, склала 1,5 місяців, у той час як при проведенні ендолімфатичної поліхіміотерапії – 3,05 місяців.

При цьому однорічне виживання у групі хворих з ураженням печінки склало (57,1±4,2) %, трирічне виживання – (25,3±11,2) %, а п'ятирічне – (19,6±11,5) %. При детальному аналізі виявилось, що у підгрупі хворих з метастатичним ураженням легенів однорічне виживання склало (69,7±4,2) %, трирічне виживання – (30,4±10,6) %, а п'ятирічне – (30,4±11,4) %.

ВИСНОВКИ Ендолімфатична хіміотерапія метастатичного раку молочної залози більш ефективна, ніж традиційні методи. Вона дозволяє покращити віддалені результати при метастазах у печінку і легені. При сполученні ендолімфатичної хіміотерапії з променевою терапією доцільне проведення спочатку хіміотерапії, а потім променевої терапії.

Уперше розроблені показання до ендолімфатичної хіміотерапії при захворюванні на рак молочної залози з віддаленими метастазами, у тому числі в сполученні з іншими методами лікування. Ендолімфатична поліхіміотерапія до цього застосовувалась у світовій практиці тільки як допоміжний метод лікування, у представленій роботі даний метод покладений в основу комплексного паліативного лікування.

Уперше вивчені найближчі і віддалені результати комплексного лікування хворих на метастатичний РМЗ залежно від варіантів введення хіміопрепаратів.

Уперше визначений ступінь вираження лікувального патоморфозу метастазів при різних методах введення хіміопрепаратів.

На основі досліджень визначені нові підходи у лікуванні даної категорії пацієнток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Седаков І.Е., Смирнов В.Н., Тюменцев В.П., Александров А.И., Кузьменко М.А. Возможности паллиативного комплексного лечения генерализованных форм рака молочной железы: Материали X з'їзду онкологів України, Крим 10-12 лютого, 2001 р. – Київ, 2001. – 201 с.
2. Семиглазов В.Ф. Адьювантное лечение рака молочной железы: перспективы на ближайшие годы / Труды II ежегодн. Российской. конф. "Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей" 8-10 дек. 1998 г. – М., 1998. – С. 35-38.
3. Семиглазов В.Ф. Адьювантное лечение больных раком молочной железы / Сб. "Новое в терапии рака молочной железы" / Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. – М., 1998. – С. 48-118.
4. Fukunaga M., Takatsuka Y., Hasegawa S., Yongman K., Kondo M., Hiraо T., Kan K., Tono T., Ohzato H., Imamoto H., Yamazaki K., Maruyama H. Intra-arterial chemotherapy to improve quality of life in cases of unresectable advanced or recurrent breast cancer // Gan To Kagaku Ryoho – 1998. – Vol. 25, № 9. – P. 1341-1343.
5. Gorich J., Hasan I., Majdali R. et al. Previously treated, locally recurrent breast cancer: treatment with superselective intraarterial chemotherapy // Radiology. – 1995. – P. 199-203.
6. Grocott P. Evaluation of a tool used to assess the management of fungating wounds // J. Wound Care. – 1997. – Vol. 6, № 9. – P. 421-424.
7. Grocott P. The management of fungating wounds // J. Wound Care. – 1999. – Vol. 8, № 5. – P. 232-234.
8. Grocott P. The palliative management of fungating malignant wounds // J. Wound Care. – 2000. – Vol. 9, № 1. – P. 4-9.
9. Grosso M., Zanon C., Mancini A. et al. Percutaneous implantation of a cateter with subcutaneous reservoir for intraarterial regional chemotherapy: technique and preliminary results // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2000. – Vol. 23, № 3. – P. 202-210.
10. Haisfield-Wolfe M.E., Rund C. Malignant cutaneous wounds: developing education for hospice, oncology and wound care nurses // Int. J. Palliat. Nurs. – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 57-66.

Присташ Ю.Я., Савран В.В., Савран В.Р.

ВПЛИВ ПАРАМЕТРІВ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОТОКОЛУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ АД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВПЛИВ ПАРАМЕТРІВ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОТОКОЛУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ АД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ – У хворих на рак молочної залози pT-2 pN1 M0 стадії (5-те видання системи TNM) проведено ретроспективний аналіз ефективності ад'ювантної хіміотерапії двома модифікаціями протоколу ЦМФ, які відрізнялись способом введення циклофосфану. У контрольній групі (35 осіб) хворі отримували препарат внутрішньом'язово із розрахунку 10 мг/м² з 1-го по 14-й день кожного циклу, в дослідній (20 пацієнтів) – із розрахунку 600 мг/м² внутрішньовенно тільки в 1-й і 8-й дні циклу. Актуальним методом вивчено 5-річне безрецидивне виживання. При внутрішньом'язовому введенні циклофосфану воно склало 70,4 %, внутрішньовенному – 34,1 %. У роботі обговорюються можливі причини низької ефективності ад'ювантної хіміотерапії схеми ЦМФ на основі внутрішньовенного введення циклофосфану (редукція сумарної дози, фармакодинаміка препарату).

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АД'ЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – У больных раком молочной железы pT1-2 pN1 M0 стадии (5 издание системы TNM) проведен ретроспективный анализ эффективности адьювантной химиотерапии двумя модификациями протокола ЦМФ, которые отличались способом введения циклофосфана. В контрольной группе (35 чел.) больные получали препарат внутримышечно из расчёта 100 мг/м² с 1 по 14 день каждого цикла, в исследуемой (20 пациентов) из расчёта 600 мг/м² внутривенно только в 1 и 8 дни цикла. Актуальным методом изучена 5-летняя безрецидивная выживаемость. При внутримышечном введении циклофосфана она составила 70,4 %, внутривенном – 34,1 %. В работе обсуждаются возможные причины низкой эффективности адьювантной химиотерапии схемы ЦМФ на основе внутривенного введения циклофосфана (редукция суммарной дозы, фармакодинамика препарата).

INFLUENCE OF THERAPEUTIC PROTOCOL PARAMETERS ON EFFICIENCY OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER – Efficacy of two modifications of standard protocols of adjuvant chemotherapy with CMF has been analyzed retrospectively on breast cancer patients pT1-2 pN1 M0 stage (5 edition TNM). Drug administration, doses, and a regimen were main parameters studied. Intramuscular administration of 100 mg/m², everyday on the 1-14 days was a control group including 35 patients, and intravenous administration of 600 mg/m² once on the 1st and 8th day of the cycle was an experimental group including 20 patients. 5-year free from relapse survival of patients has been 70,4 % with intramuscular administration and 34,1 % with intravenous administration. Additionally, the study has been analyzed possible causes of the lower efficacy of intravenous administration, such as a dose reduction, and pharmacodynamics of the drug.

Ключові слова: рак молочної залози, ад'ювантна хіміотерапія, схема ЦМФ, циклофосфан внутрішньом'язово або внутрішньовенно, безрецидивне виживання.

Ключевые слова: рак молочной железы, адьювантная химиотерапия, схема ЦМФ, циклофосфан внутримышечно пролонгировано против циклофосфан внутривенно интермитирующе, безрецидивная выживаемость.

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, CMF cycle, comparison of intramuscular, prolonged administration of CMF against intravenous intermittent one, free from relapse survival.

ВСТУП. У 70-х роках минулого сторіччя для ад'ювантної хіміотерапії (АХТ) хворих на рак молочної залози (РМЗ) італійськими дослідниками запропоновано схему ЦМФ [6], яка набула найбільшого поширення, і сьогодні найкраще вивчена. Вона вважається класичною і включає наступні параметри: циклофосфан – 100 мг/м² орально з 1-го по 14-й день включно; метотрексат – 40 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні циклу; 5-фторурацил – 600 мг/м² в/венно 1-й та 8-й дні; перерва між циклами 28 днів від дати початку попереднього циклу, проводиться 6 циклів ХТ. З огляду на відсутність в Україні пероральної форми циклофосфану в наших лікувальних установах препарат в аналогічній разовій дозі вводився щоденно внутрішньом'язово. Згідно з нашими даними, 5-річні віддалені результати АХТ за цією схемою у хворих на РМЗ ІІБ стадії відповідають ефективності класичного способу [1, 3].

При внутрішньом'язовому введенні циклофосфану хворі на один цикл АХТ додатково отримують 14, а на курс лікування – 84 ін'єкцій. Окрім цього, тривале внутрішньом'язове введення препарату спричиняє болісні інфільтрати. Зрозуміло, що внутрішньовенний варіант схеми ЦМФ краще сприймається хворими, оскільки зменшується кількість ін'єкцій і всі три препарати вводять в одні і ті самі дні. Проте, існують інші варіанти схеми ЦМФ. Так, досить часто застосовують модифікацію з внутрішньовенним введенням циклофосфану (600 мг/м² в 1-й та 8-й дні кожного циклу). Усі інші параметри – схеми ЦМФ залишаються попередніми.

У 90-х роках у хіміотерапевтичному відділі Львівського онкологічного центру апробовано дану схему при АХТ [5]. Априорі ефективність обох варіантів ЦМФ вважається ідентичною, але відсутні конкретні дані про це. В роботі зроблено спробу порівняти дві зазначених модифікації схеми ЦМФ при їх застосуванні з ад'ювантною метою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено ретроспективний аналіз результатів АХТ у 53 хворих на pT1-2 pN1 M0 стадію РМЗ (патогістологічна класифікація, 5-те видання системи TNM).

Через 10-14 днів після мастектомії за Пейті хворим призначали АХТ за протоколом ЦМФ в двох модифікаціях: а) *контрольна група* – 30 хворих, 6 циклів ЦМФ (циклофосфан – 100 мг/м² внутрішньом'язово з 1-го по 14-й день включно; метотрексат – 40 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні циклу; 5-фторурацил – 600 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні; перерва між циклами 28 днів від дати початку попереднього циклу) та б) *дослідна група* – 23 хворих, також 6 циклів ЦМФ, але циклофосфан у разовій дозі 600 мг/м² вводився в/венно у 1-й та 8-й дні кожного циклу; метотрексат – 40 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні циклу; 5-фторурацил – 600 мг/м² в/венно, 1-й та 8-й дні; перерва між циклами 28 днів від дати початку попереднього циклу

За такими важливими прогностичними параметрами, як розміри первинної пухлини (pT1-2), ступінь гістологічної диференціації (G) та стан менструальної функції, хворі у лікувальних підгрупах не відрізнялися (табл. 1). В дослідній групі спостереження (циклофосфан – в/венно) порівняно з контрольною на 12 % менше хворих з метастазами РМЗ в 4 і більше регіонарних лімфатичних вузлах. З точки зору пухлинного навантаження на організм, хворих, які отримували АХТ за схемою ЦМФ-в/венно, необхідно розцінювати як пацієнтів з дещо меншим регіонарним поширенням процесу. Рівень гормональних рецепторів та експресію HER-2/неu

Таблиця 1. Характеристика пухлинного процесу хворих на РМЗ залежно від способу введення циклофосфану

Параметри пухлинного процесу	Циклофосфан внутрішньом'язово	Циклофосфан внутрішньовенно
	n – %	n – %
pT1	8-26,7	6-26,1
pT2	22-73,3	17-73,9
pN1bi – 1-3	16-53,3	15-65,2
pN1bii – e 4	14-43,7	8-34,8
G 1	23-76,7	1-4,3
G 2	7-23,3	17-73,9
G 3		5-21,7
Пременопауза	17-56,7	12-52,2
Менопауза	13-43,3	11-47,8
В с ь о г о	30	23

рецептора в пухлинах не визначали. АХТ проводили всім хворим незалежно від стану менструальної функції.

Вивчено п'ятирічні віддалені результати на підставі скорегованого показника безрецидивного виживання, так звана ІІІ клінічна група (період часу від дати радикальної операції до появи об'єктивно документованого рецидиву або віддалених метастазів). Скорегований показник виживання визначався актуральним методом [10].

Інтенсивність дози (мг/м²/тиждень) та відносна інтенсивність дози цитостатичних препаратів (частка від "стандартної" дози окремого цитостатика чи їх комбінації) розраховувалися за методикою W.M. Hryniuk [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Віддалені результати АХТ хворих на РМЗ залежно від особливостей застосування циклофосфану в терапевтичному протоколі ЦМФ наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив схеми АХТ на ефективність лікування хворих на РМЗ

Тривалість спостереження, в роках	Безрецидивне виживання – %	
	6-ЦМФ, циклофосфан – 100 мг/м ² в/м'язово, з 1 по 14 день n = 30	6-ЦМФ, циклофосфан – 600 мг/м ² в/венно, 1 та 8 дні n = 23
1	89,5	80,9
2	86,1	50,6
3	82,7	46,6
4	82,7	38,1
5	70,4	34,1

Після застосування стандартного протоколу АХТ прогресування пухлинного процесу протягом п'яти років після радикальної операції діагностовано у 15 хворих, що становить 23,3 % спостережень. За цей же період диспансерного спостереження невдачі (локально – регіонарні рецидиви та / або віддалені метастази) серед пацієнтів групи 6 ЦМФ-в/венно відмічено в 2,4 раза частіше – у 13 хворих з 23 (56,5 %). Це призвело до зміни показників 5-річного безрецидивного виживання – 70,4 % проти 34,1 %. В контрольній групі (циклофосфан – в/м'язово) виживання хворих у двічі більше ніж в досліджуваній (циклофосфан – в/венно).

П'ятирічне безрецидивне виживання хворих на рТ1-2 рN1 M0 стадію РМЗ (5-те видання класифікації TNM) після АХТ за вітчизняним варіантом схеми ЦМФ [1] (циклофосфан внутрішньом'язово) повністю відповідає даним літератури [8]. Ми не очікували отримати такі значні розходження в ефективності АХТ апробованих варіантів терапевтичного протоколу ЦМФ. Адже різниця торкається лише одного цитостатичного препарату – циклофосфану і на перший погляд полягає тільки у різному способі введення засобів. Очевидно, що таку несподіванку необхідно пов'язати з наступними факторами: зміною інтенсивності дози циклофосфану та особливостями механізму його дії на злоякісні клітини.

Інтенсивність дози цитостатиків при внутрішньом'язовому способі введення циклофосфану є аналогічною класичній схемі ЦМФ (циклофосфан орально): циклофосфан – 350 мг/м²/тиждень, метотрексат – 20 мг/м²/тиждень, фторурацил – 300 мг/м²/тиждень. У хворих з внутрішньовенним введенням циклофосфану інтенсивність дози для даного цитостатика становить 300 мг/м²/тиждень, що становить 85 % від даних контролю. Сумарно за шість циклів АХТ хворі дослідної підгрупи отримують на 1200 мг циклофосфану менше. Згідно з даними G. Bonadonna та P. Valagussa [7], зниження дози цитостатичних препаратів відносно запланованих, супроводжується суттєвим зменшенням ефективності АХТ хворих на РМЗ за схемою ЦМФ (100-40-600). Для того, щоб висновок про негативний вплив

зменшення інтенсивності дози внутрішньовенного способу схеми ЦМФ (600-40-600) на ефективність АХТ був обґрунтований, доцільно було би вивчити ефективність схеми, в якій разова доза циклофосфану становила 700 мг/ м².

Відомо, що оптимальні схеми для різних цитостатичних препаратів варіюють залежно від механізму їх дії на клітинний цикл. Циклофосфан відноситься до групи цитостатиків не специфічних у відношенні до фази мітотичного циклу [4, 6]. Особливістю дії таких протипухлинних препаратів є залежність ефективності від величини разової дози засобу [2, 4]. Для циклофосфану існує чітка кореляція між разовою дозою препарату (мг/м²) та його концентрацією у плазмі (мікрограмм на мікролітр в хвилину). На підставі цього слід було б прогнозувати кращі результати АХТ при внутрішньовенному введенні препарату. Але ця риса вибірково проявляється лише у відношенні популяції клітин з високою швидкістю росту. Рак молочної залози відноситься до групи пухлин, які кінетично трактуються як "повільно ростучі" [5]. Можливо, що така особливість кінетики РМЗ і зумовлює іншу реакцію клітин пухлини на внутрішньовенний варіант ЦМФ.

Встановлено, що під впливом циклофосфану проходить зниження мітотичного індексу в клітинах пухлини, гальмується синтез ДНК [2, 4], що в свою чергу зумовлює збільшення середньої тривалості фаз S та G2. Характерною особливістю циклофосфану є також той факт, що кращий терапевтичний ефект досягається у тих випадках, коли препарат вводиться під час знаходження клітин пухлини в премітотичній фазі мітотичного циклу [2]. Період підрозпаду циклофосфану в плазмі становить 4-6,5 годин і через 24 години він практично в крові не визначається [7]. Можливо, що перерва між введенням цитостатику, тривалістю в один тиждень є занадто довгою для оптимальної реалізації терапевтичного ефекту.

ВИСНОВОК Редукція разової та курсової дози циклофосфану при ад'ювантній хіміотерапії, як і зміна способу та ритму його введення, призводять до погіршення 5-річного безрецидивного виживання хворих на РМЗ. Представлені данні акцентують увагу практичних лікарів на необхідність ретельного виконання вимог апробованих і визнаних за стандарт терапевтичних протоколів протипухлинного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айман Нехме. Влияние параметров терапевтического протокола на эффективность адьювантной химиотерапии рака молочной железы // Лікарська справа – Врачебное дело. – 1999. – № 4. – С. 137-142.
2. Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. – Киев: Наук. думка, 1985. – 268 с.
3. Савран В.Р., Айман Нехме, Савран В.В. Эффективность ад'ювантної хіміотерапії раку грудної залози // Матеріали 1-ї республіканської науково-практичної конференції "Нове в медикаментозній терапії раку молочної залози", 15-16 жовтня 1998 р. – Київ, 1998. – С. 63-64.
4. Система создания противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. Н.Н. Блохина (СССР) и Ч.Г. Зуброда (США). – М.: Медицина, 1977. – 352 с.
5. Шпарик Я.В., Качмар Т.Б., Косенко М.С. та ін. Циклофосфамід – внутрішньом'язово чи внутрішньовенно ? // Матеріали 1-ї науково-практичної конференції "Нове в медикаментозній терапії раку молочної залози". 15-16 жовтня 1998 р. – Київ, 1998. – С. 98-99.
6. Bonadonna G., Brusamolino M.P., Valagussa R. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer // N. Engl. J. Med. – 1976. – Vol. 298. – P. 405.
7. Bonadonna G., Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer // N. Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 304. – P. 10-15.
8. Fox K.R. Adjuvant therapy of node-positive operable breast cancer // In: Breast cancer treatment. A comprehensive guide of management. Ed.: B. Fowk et al. St. Louise: Mosby - Year Book, Inc., 1991. – P. 265-287.
9. Hryniuk W.M. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy // In: Important Advances in Oncology / Ed: V.T.DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincot Co., 1988. – P. 121-142.
10. Parkin D.M., Hakulinen T. Analysis of survival // In.: Cancer registration. Principles and methods. Ed.: O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan et al., Lyon: IARC Scient. Publ., 1991. – № 95. – P. 159-176.

Свінціцький В.С., Воробйова Л.І., Неспрядько С.В.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКА

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКА – У статті проведено огляд сучасної літератури з проблеми лікування злоякісних пухлин яєчників. Розглядаються питання із хіміотерапії 2 лінії, а також абдомінальної і таргетної терапії.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКА – В статье проведен обзор современной научной литературы по проблеме лечения злокачественных опухолей яичников. Рассматриваются вопросы химиотерапии второй линии, а также эндоабдоминальной и таргетной терапии у больных злокачественными опухолями яичника.

ACTUAL PROBLEMS OF CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH OVARIAN CARCINOMA – The review of modern literature on the problems of treatment of ovarian carcinoma is represented in the article. The problems of the second-line chemotherapy as well as abdominal and target therapy are discussed.

Ключові слова: злоякісні пухлини яєчника, хіміотерапія.

Ключевые слова: злокачественные опухоли яичника, химиотерапия.

Key words: ovarian carcinomas, chemotherapy.

Обв'язковим компонентом сучасної хіміотерапії I лінії хворих на злоякісні пухлини яєчника (ЗПЯ) є похідні платини, що підтверджено результатами мета-аналізу індивідуальних даних майже 10 тис. пацієнток – учасниць 45 рандомізованих досліджень. Показано, що виживаність хворих підвищується, якщо лікування починається з похідних платини порівняно з хіміотерапією без таких, а також за умови комбінації похідних платини порівняно з їх призначенням у монорежимі. У комбінації з цисплатином використовують циклофосфан (схема CP) або циклофосфан і доксорубіцин (схема CAP). Мета-аналіз показав, що ефективність режиму CAP вища, ніж режиму CP як за безпосередніми, так і віддаленими результатами лікування з абсолютним покращанням 2- і 5-річної виживаності. Подальший розвиток хіміотерапії пов'язаний з вивченням і впровадженням в онкологічну практику таксанів [20-25].

Підсумком рандомізованих досліджень стало визнання стандартом I лінії хіміотерапії комбінації паклітаксел+карбоплатин AUC 5. У рандомізованому дослідженні (SCOTROC), присвяченому порівняльному вивченню комбінації карбоплатину AUC 5 з доцетакселом або паклітакселом, встановлено, що доцетаксел виявився гідною заміною паклітакселу, і це може бути використане для розробки підходів до індивідуалізації лікування [1-4]. Проте у системі таких обґрунтованих рекомендацій не "вписувалися" результати досліджень ICON3 і GOG 132, згідно з якими залишається пріоритетним призначення у I лінії хіміотерапії карбоплатину або цисплатину. Комбінація похідних платини з паклітакселом не призводить до вірогідного поліпшення безпосередніх і віддалених результатів лікування порівняно з монотерапією препаратами платини [5-7].

Активний пошук ефективних комбінацій препаратів I лінії хіміотерапії продовжується у різних напрямках: вивчення трьохкомпонентних комбінацій, створення нових схем і модифікацій режимів на основі існуючих стандартів, вивчення режимів, способи введення цитостатиків, що передбачають послідовне введення препаратів, ендоабдомінальна хіміотерапія, вивчення нових цитостатиків з таргетною дією.

Застосування трьохкомпонентної схеми (паклітаксел + карбоплатин + гемзар) дозволило досягти повної ремісії у 53 % хворих на занедбані ЕЗПЯ (M. Hesley, 2005). Застосування іншої трьохкомпонентної схеми (келікс + паклітаксел + карбоплатин) дозволило досягти загального ефекту у 81,3 % хворих (J. Aranz, 2005). Подібний ефект лікування спостерігався у хворих на занедбані ЕЗПЯ після застосування інших трьохкомпонентних схем P. Escobar, 2005, [8-13].

Найбільш суттєвими виявились результати дослідження GOG182 у 4312 хворих на ЕЗПЯ III-IV стадії після виконання циторедуктивних операцій. У I лінію ПХТ включали третій цитостатик (гемцитабін або ліпосомальний доксорубіцин) до комбінації карбоплатин + паклітаксел або чергування цитостатиків з різним механізмом дії [14]. Аналіз результатів терапії показав, що включення третього цитостатика або чергування різних препаратів не призводить до покращання результатів лікування, але суттєво підсилює гематологічну токсичність. Отже, на даний час стандартом проведення I лінії хіміотерапії залишається комбінація двох препаратів – карбоплатину і паклітакселу.

Такий же висновок було отримано у дослідженнях, проведених італійськими і грецькими дослідниками – потрійна комбінація цитостатиків із включенням інших цитостатиків (гемзара, топотекана, кампто, ліпосомального доксорубіцину) не призводить до істотного поліпшення результатів ПХТ хворих на ЗПЯ порівняно зі стандартною ПХТ [15-16].

Складається враження, що за допомогою вказаних цитостатиків (карбоплатин, паклітаксел та інші) досягнута межа сучасних можливостей ПХТ у лікуванні хворих на ЗПЯ. Тому необхідні нові препарати з фармацевтичною дією на інші мішені пухлинних клітин або інші методи введення цитостатиків хворим на ЗПЯ.

З цього погляду звертає на себе увагу масштабне рандомізоване дослідження GOG (майже 800 хворих), в якому проводилось порівняльне вивчення двох режимів (карбоплатин AUC + паклітаксел і цисплатин + паклітаксел) у хворих на ЗПЯ III стадії після оптимальної циторедукції. Згідно з результатами дослідження, ефективність лікування хворих була однаковою, але частіше спостерігались ознаки токсичності. Результати дослідження наочно демонструють і ще раз підкреслюють необхідність розробки нових підходів до підвищення ефективності лікування місцево-поширених форм ЗПЯ, а саме ефективних засобів підтримуючої та консолідуючої терапії для поліпшення виживаності хворих на ЗПЯ.

У даний час накопичено певний досвід у вивченні консолідуючої і підтримуючої хіміотерапії, що проводиться після досягнення клінічно повної ремісії. Під консолідуючою терапією розуміють відносно короткий цикл лікування, який може включати високодозну хіміотерапію, променевою терапію, введення радіоактивного фосфору, імунорадіотерапію). Жоден з видів консолідуючої терапії не впливає на загальну виживаність хворих.

Підтримуючою називають ХТ, що проводиться після досягнення клінічно повної ремісії впродовж довгого часу. Підтримуюче лікування може включати монохіміотерапію, збільшення загального числа циклів індукційної хіміотерапії, ендоабдомінальну хіміотерапію, імунотерапію.

Збільшення кількості циклів індукційної хіміотерапії з 5-6 до 8-12 так само, як і додаткове проведення 4 циклів хіміотерапії топотеканом або епірубіцином, не збільшує час до прогресування процесу або виживаність хворих.

Для проведення підтримуючої терапії використовують паклітаксел, який відноситься до таксанів. Відомо, що останні, крім цитостатичних здібностей, мають і антиангіогенні властивості, крім того, при мутації гена TP53 їх протипухлинна активність вища, ніж у похідних платини.

У середньому через 16-18 міс. після індукційної хіміотерапії у хворих на ЗПЯ спостерігається прогресування пухлинного процесу. Чи можливо запобігти такому становищу

призначенням підтримуючої терапії? Відповідь на це питання спробували одержати автори дослідження, в якому хворим, що досягли повної регресії пухлини після закінчення 6 курсів хіміотерапії похідними платини і паклітакселом, додатково призначали від 3 до 12 курсів підтримуючої хіміотерапії паклітакселом, проте таке лікування істотно не впливало на тривалість життя хворих на ЗПЯ.

У ряді робіт звертається увага на зв'язок концентрації СА-125 у сироватці крові з ефективністю ПХТ I лінії. При концентрації СА-125 менше 10 од/мл проведення 12 курсів підтримуючої терапії вірогідно збільшувало тривалість життя хворих, а при концентрації більше 10 од/мл – не впливало на цей параметр. Іншими словами, проведення додаткової підтримуючої терапії протягом 12 міс. може бути ефективним у хворих з високою чутливістю пухлин до хіміотерапії, оскільки концентрація СА 125 менше 10 од/мл є непрямым свідченням високої чутливості пухлини до цитостатиків. Очевидно, що концентрацію СА-125 після закінчення індукційної хіміотерапії можна вважати важливим прогностичним чинником.

При проведенні II лінії хіміотерапії більшість фахівців дотримується наступного алгоритму. При "світлому" проміжку (інтервал між проведенням останнього курсу хіміотерапії і датою реєстрації прогресування хвороби) більше 6 міс. призначається комбінація похідних платини та іншого препарату, при інтервалі менше 6 міс. – монотерапія іншим цитостатиком.

У дослідженні, проведеному в Данії, хворим на ЕЗПЯ з прогресуванням пухлинного процесу після раніше проведеної I лінії ПХТ (таксани і похідні платини) призначали комбінацію препаратів – ліпосомальний доксорубіцин + гемцитабін кожні 3 тижні. За показниками виживаності хворих (медіана часу до прогресування – 212 днів, медіана тривалості життя – 234 дні) дана комбінація препаратів рекомендується як хіміотерапія II лінії у хворих з коротким "світлим" проміжком [17].

Отже, на сьогодні не існує єдиної схеми ПХТ I та II лінії, застосування якої було б найбільш ефективним. Це зумовлене тим, що ефективність ПХТ залежить від багатьох факторів, у тому числі від типу циторедуктивної операції, стадії пухлинного процесу, агресивності пухлинного росту, резистентності до цитостатиків та багатьох інших факторів.

Поява нової групи так званих таргетних препаратів відкрила нові можливості лікування злоякісних новоутворень, у тому числі і ЗПЯ. Так, у пухлинах яєчника спостерігається гіперекспресія епідермальних фактора росту до 35-70 %, для зменшення якої необхідне застосування його інгібіторів. Такий механізм дії має ряд хіміопрепаратів, до яких відносяться глібек – специфічний конкурентний інгібітор рецепторної c-kit-тирозинкінази, герцептин – інгібітор HER-2/неу, целекоксіб – інгібітор циклооксигенази 2, лапатиніб – інгібітор HER-2 і HER-1, а також гефітиніб (іресса), ерлотиніб (тарсева), цетуксимаб (ербітукс) [A. Garcia, 2005, R. Burger, 2005].

Вивчаються також препарати з антиангіогенною дією, що блокують фактор росту ендотелію судин (VEGF – vascular endothelial growth factor). До препаратів з такою дією відноситься бевацизумаб (авастін) [33]. При аналізі результатів дослідження режимів лікування з бевацизумаб + циклофосфан при ХТ II-III лінії у хворих на ЗПЯ досягнута часткова ремісія у 21 %, стабілізація процесу – у 59 %, прогресування пухлинного процесу – у 21 % хворих, медіана виживаності до прогресування становила 5,8 міс. (A. Garcia, 2005, R. Burger, 2005).

При застосуванні таргетних препаратів для лікування хворих на ЗПЯ, як і при застосуванні відомих цитостатиків, поряд з досягненням певних показників виживаності спостерігаються токсичні прояви. Так, при застосуванні іресса в ХТ II-III лінії виникала нейтропенія IV ступеня у 16 %, токсичні прояви на шкірі – у 46 %, діарея – у 76 % хворих

(R. Schilder, 2005). Токсичні прояви на шкірі виявлялись і при застосуванні паклітаксел + карбоплатин I AUC6 + тарсева при I лінії ПХТ хворих на ЗПЯ (V. Blank, 2005). Описана фебрильна нейтропенія у 12 %, діарея – у 6 %, вугреподібні висипи на шкірі – у 88 % хворих після застосування паклітакселу + карбоплатину I AUC6 + цетуксимабу при I лінії ПХТ (З. Aghajanian, 2005).

Таким чином, наведені дані свідчать про нез'ясованість багатьох питань, пов'язаних з хіміотерапією хворих на ЗПЯ, ефективність якої залежить від багатьох факторів, у тому числі від застосованої схеми лікування хворих, механізму дії цитостатиків, їх токсичності, а також від резистентності пухлинних клітин до протипухлинних препаратів. Аналіз механізмів резистентності до цитостатиків показав, що вона значною мірою залежить від комплексу регуляторних особливостей різних процесів у клітині, що зумовлено її видовою та тканинною приналежністю, а також тими генетичними змінами, які відбуваються у клітині під час її малигінізації та прогресії новоутворення.

Метод ендоабдомінальної хіміотерапії з'явився у 1978 р. і пов'язаний з ім'ям R.L. Dedrick, який теоретично обґрунтував доцільність і перспективність вивчення ендоабдомінального (е/а) введення хіміопрепаратів у хворих на ЗПЯ. Фактично такий варіант введення цитостатиків можна розглядати як спробу інтенсифікації хіміотерапії за рахунок підвищення концентрації ліків у черевній порожнині. Проте ефект при е/а введенні реалізується лише у поверхневому шарі пухлини, адже місцева проникаюча здатність цитостатика у пухлину обмежується 2-3 мм (експериментальні дані). З цих позицій хворі з невеликими, часто мікроскопічними, резидуальними проявами пухлинного процесу є ідеальною когортою для е/а хіміотерапії, а при великих пухлинних масах у черевній порожнині використання цього методу введення цитостатиків недоцільне.

Відомі результати багатьох рандомізованих досліджень е/а ПХТ. У дослідженні SWOG8501/GOG1041 було взято 2 групи хворих. Хворим I групи призначали цисплатин е/а 100 мг/м²+ циклофосфан 600 мг/м² в/в; хворим II групи – цисплатин + циклофосфан в/в у тих же дозах. У хворих з е/а введенням цисплатину досягнуто збільшення безрецидивної виживаності на 8 міс.

В іншому дослідженні GOG 114/SWOG9227 також досліджувалися результати лікування 2-х груп хворих на ЗПЯ з різними схемами лікування і різним шляхом введенням цитостатиків. Встановлено, що у хворих на ЕЗПЯ II-IV стадії спостерігалася незначна перевага за показниками безрецидивної і загальної виживаності у групі хворих з е/а введенням цисплатину, але за токсичністю і якістю життя ця група поступалась контрольній. У дослідженні GOG 172 (I група хворих – паклітаксел в/в у I день, цисплатин е/а у II день і паклітаксел е/а у 3-й день; II група – паклітаксел в/в + цисплатин в/в) досягнуто зниження ризику рецидивів на 28 %, збільшення медіани виживаності при е/а введенні – 66,9 міс. проти 49,5 міс. при в/в введенні цитостатика (2006).

Загальновідомо, що е/а хіміотерапія має раціональні складові: можливість прямого проникнення цитостатиків безпосередньо у пухлину, особливо при великій площі ураження очеревини дрібними дисемінатами, можливість збільшення дози препаратів з мінімальними побічними проявами. Клінічні дослідження показали перевагу е/а хіміотерапії також за показниками безрецидивної виживаності.

У літературі є порівняльні дослідження з вивчення ефективності в/в та е/а шляхів введення стандартних доз паклітаксела і карбоплатину у I лінії хіміотерапії. Серед них привертає увагу дослідження, в якому найяскравіше продемонстровано вірогідне збільшення як часу до прогресування пухлинного процесу у хворих на занедбані ЕЗПЯ, так і показники загальної виживаності хворих при е/а хіміо-

терапії паклітакселом (в/в у I день), цисплатином (е/а на 2-й день) і паклітакселом у зменшеній дозі (е/а на 8-й день лікування). Необхідно відзначити, що е/а хіміотерапія відрізнялася більшою токсичністю – лейкопенія у 76 %, тромбоцитопенія III ступеня у 12 % хворих порівняно з в/в введенням цитостатиків – відповідно 64 і 4 % хворих.

Разом з тим зафіксовано і недоліки зі сторони такого способу введення ліків, а саме слабкий вплив цитостатиків при заочеревинному розповсюдженні пухлин, при метастазах у печінку, плевру, лімфатичні вузли, що уражаються у хворих на ЗПЯ майже у 60 % випадку. При е/а введенні хіміопрепаратів може виникати біль, приєднуватись інфекція, часто порушується функція кишечника за рахунок утворення масивних злук, що може призвести не тільки до зниження якості життя хворого, але і розвитку кишкової непрохідності або перфорації порожнистих органів. За даними деяких дослідників подальші оперативні втручання у пацієнтів після е/а введення цитостатиків практично неможливі [18].

Згідно з результатами протоколу GOG172, е/а хіміотерапія має перевагу за показниками безрецидивної і загальної виживаності хворих на ЗПЯ, оперованих без залишкової пухлини або із мінімальною залишковою пухлиною. Проте, враховуючи токсичний профіль такого введення, необхідний ретельний підбір пацієнтів для е/а введення, виключаючи хворих після розширених операцій з наявністю мікротравм або резекції кишки, а також з вираженим злукотворним процесом і з симптомами роздратованого кишечника.

Новими перспективними напрямками для е/а хіміотерапії у хворих на ЗПЯ є консолідуєча терапія, е/а терапія при позитивних знахідках під час операції second look, е/а хіміотерапія з гіпертермією, е/а імунотерапія і радіоімунотерапія з моноклональними антитілами. Для е/а терапії застосовують нові препарати (інтерлейкін-6, інтерлейкін-12, Advexin, FLT3-ліганд, Ontak, tgDDC-E1, EDGEN 001), результати лікування якими продовжують вивчатись [19].

Таким чином, завдяки появі нових препаратів, зокрема з таргетним механізмом дії, і нових способів введення цитостатиків в організм хворих, перспективи лікування хворих на ЗПЯ можуть поліпшитись, для чого необхідні рандомізовані когортні дослідження з оцінкою результатів такого лікування. Можна сподіватись, що нові методи лікування хворих дозволять збільшити виживаність хворих на занедбані ЗПЯ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Andreopoulou. E. et al. Phase I/ pharmacology study of intraperitoneal (IP) 3-5 day topotecan alone and with cisplatin on day 1. – ASCO 2005, abst. 5045.
2. Chinet-Cnorrot P. et al. Association of pegylated liposomal doxorubicin and Ifosfamide in early recurrent ovarian cancer patients. – ASCO 2005, abst. 2005.
3. Deborah K., Armstrong M.D. et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 2006.
4. Garcia A.A. et al. Interim report of a phase 2 clinical trial of bevacizumab and low dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian carcinoma. – ASCO, 2005, abst. 5000.
5. Gordon M.S. et al. Clinical activity of Pertuzumab in advanced, refractory or recurrent ovarian cancer. – ASCO 2005, abst. 5051.
6. Herzog T. et al. Phase study of Paclitaxel / Carboplatin for 1st line induction and maintenance therapy of stage III/IV ovarian carcinoma. – ASCO 2005, abst. 5012.
7. Kaye B.S. et al. What are the clinical trial priorities of the future? // Eur. J. Cancer. – 2003. – Vol. 1, № 6. – P. 147-154.
8. Ledermann J.A. Randomised trial of Paclitaxel in combination with platinum chemotherapy v.s. platinum-based chemotherapy in the treatment of relapsed ovarian cancer(ICON 4/OVAR2.2) On behalf of ICON and AGO Collaborators, 2003.
9. McMeekin D.S. et al. Final results of a phase II study of weekly trabectedin in second/ third line ovarian cancer. – ASCO 2005, abst. 5011.
10. Pfisterer B., Hensley M., Arranz J. et al. – ASCO 2005, abst. 5007, 5016, 5139.
11. Salzberg M., Thurlimann B. Current Concepts of Treatment strategies in Advanced or Recurrent Ovarian Cancer // Oncology. – 2005. – Vol. 68. – P. 293-298.
12. Schilder R.J. Novel Therapies: Update on Biologic Targeted Strategies for Ovarian Cancer. – ASCO 2005.
13. Stanley B., Koye H.D. Chemotherapy for Ovarian Cancer Future Potential for New and Existing Drugs. – ASCO 2005. – P. 411-415.
14. Thigpen J.T. Current Controversies in ovarian cancer: Maintenance Chemotherapy as standard care // Oncology. – 2005. – Vol. 68. – P. 293-298.
15. Tremblay A. et al. Canada Efficacy of third-Line chemotherapy for recurrent ovarian carcinoma/ – ASCO 2005, abst. 5136.
16. Vergote I. Controversies in surgery in ovarian cancer – what is its real role? // European Journal of Cancer. – 2003. – Vol. 1, № 6. – P. 115-125.
17. Vergote I.B. Neoadjuvant chemotherapy in Advanced Ovarian cancer. ASCO. Education book 2004. – P. 285-290.
18. Vermorken J.B. Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Ovarian cancer: At last recognition. – Educational lectures 17th ICACT, 2006.
19. Viens P., Petit T. et al. A phase II study of Paclitaxel and Oxaliplatin combination in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian cancer patients // Ann. Oncol. 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 429-436.
20. Блюменберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза): Дис. ...д-ра мед. наук. – М., 2002.
21. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 540 с.
22. Гарин А.М., Горбунова В.А., Бычков М.И. и др. / Под ред. Н.И. Переводчиковой. Химиотерапия опухолевых заболеваний. – 2000.
23. Жордания К.И. Совр. онкол. – 2000. – 2 (2). – С. 51-52.
24. Новикова Е.Г., Корнеева И.А. Неoadъювантная химиотерапия в лечении распространенного рака яичников //Материалы VII Российской онкологической конференции. – М. – 2003.
25. Урманчеева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников. Практич. онкол. – №3(4). – 2002.

Володько Н.А., Ломницька М.І., Левицька Н.М., Соломко Б.І., Головчак В.П.
**ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ ЦИТОКІНІВ ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ
 ТАМОКСИФЕНУ, ІНТЕРФЕРОНУ- α 2b, НІМЕСУЛІДУ В ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВНОГО
 ПОЛІХЕМОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
 Львівський державний регіональний онкологічний лікувально-діагностичний центр

ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ ЦИТОКІНІВ ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ ТАМОКСИФЕНУ, ІНТЕРФЕРОНУ- α 2 β , НІМЕСУЛІДУ В ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВНОГО ПОЛІХЕМОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ – У статті подано обґрунтування нового напрямку – терапії зляжкісних пухлин, мішенню якого є пухлинне мікрооточення. Запропонований підхід розглянуто на моделі хеморезистентного раку яєчників (РЯ). Його центральною ланкою є вплив на цитокіни, концентрації яких змінені в проліферуючій пухлині порівняно з параметрами мікрооточення нормального яєчника, зокрема чинник некрозу пухлин (ЧНП), трансформуючий фактор росту бета (ТФР- β). Вибір фармпрепаратів та їх дозування базувався на даних попередніх експериментальних досліджень. Представлено перший клінічний досвід застосування цитокінмодулюючої терапії – комбінації тамоксифену, німесуліду, лаферону у хворих з хеморезистентним РЯ. Попередні результати свідчать про краще виживання пацієнтів при застосуванні запропонованого методу порівняно з використанням самого лаферону або алкілюючих агентів, як паліативного заходу.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ТАМОКСИФЕНА, ИНТЕРФЕРОНА- α 2 β , НИМЕСУЛИДА В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОГО К ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ – В статье дано обоснование нового направления противопухолевой терапии, мишенью которого является опухолевое микроокружение. Предлагаемый подход рассмотрен на модели хеморезистентного рака яичников (РЯ). Его центральным звеном является влияние на цитокины, концентрации которых в растущей опухоли изменены по сравнению с параметрами микроокружения нормального яичника (ТНФ, ТФР- β). Выбор лекарственных препаратов и их дозировка основаны на результатах экспериментальных исследований, выполненных ранее. Представлен первый клинический опыт применения цитокинмодулирующей терапии – комбинации тамоксифена, нимесулида, лаферона у больных с хеморезистентным РЯ. Предварительные результаты свидетельствуют о лучшем выживании пациентов, получавших цитокинмодулирующую терапию, по сравнению с теми, кто получал только лаферон или палиативную химиотерапию алкилирующими препаратами.

IMPLICATION OF TUMOR MICROENVIRONMENT CYTOKINES MODULATORS – TAMOXIFEN, NIMESULIDE, LAFERON IN THE TREATMENT OF RECURRENT POLYCHEMORESISTANT OVARIAN CANCER – New approach to the cancer treatment directed on the tumor microenvironment of chemoresistant ovarian cancer is suggested in the paper. The cytokine concentrations (TNF, TGF- β) changed in tumor comparing to normal ovarian tissue were the targets of therapeutic efforts. The drug combinations and doses were based on the results of the previous experimental data. The first clinical experience of cytokine modulating therapy (tamoxifen, nimesulide, laferon combination) in chemoresistant OC is presented. Preliminary results demonstrate better survival in group of patients which were treated by cytokine modulating therapy comparing with those which received just laferon or single agent palliative chemotherapy.

Ключові слова: пухлинне мікрооточення, цитокіни, хеморезистентний рак яєчників, тамоксифен, німесулід, лаферон, виживання.

Ключевые слова: опухолевое микроокружение, цитокины, хеморезистентный рак яичников, тамоксифен, нимесулид, лаферон, выживание.

Key words: tumor microenvironment, cytokines, chemoresistant ovarian cancer, tamoxifen, nimesulide, laferon, survival.

ВСТУП Серед фундаментальних та прикладних проблем сучасної онкології дедалі більшої актуальності набуває вивчення пухлинного мікрооточення, його впливу на пухлинну прогресію та результати протипухлинного лікування. Пухлинне мікрооточення – це комплекс взаємопов'язаних факторів, що утворюють локальну мікроекосистему, в якій існують ракові клітини [2]. Формуючись одночасно з пухлиною, ця мікроекосистема забезпечує оптимальні умови її існування. З одного боку вона сприяє селекції ракових клітин зі зниженою апоптичною програ-

мою [1]. З іншого боку, фактори мікрооточення підтримують виживання ракових клітин із незавершеним апоптозом або виступають як безпосередні інгібітори апоптичних впливів. Таким чином, пухлинне мікрооточення є надзвичайно серйозним опонентом протипухлинного лікування [1, 3]. Особливої уваги заслуговує проблема дистантної дії факторів пухлинного мікрооточення, крайнім проявом якої можна вважати паранеопластичні синдроми. Практично нерозробленим є питання балансу між параметрами пухлинного мікрооточення та характеристиками тканинного мікрооточення віддалених органів, а також зв'язуючої їх ланки – периферійного кровотоку.

Ми сформулювали концепцію «підготовчого» впливу факторів пухлинного мікрооточення на органи-мішені метастазування [2]. Внаслідок цього впливу у тканинах віддалених органів формуються умови, сприятливі для пухлинного росту задовго до потрапляння в них ракових клітин. Правдоподібно цей феномен є необхідною умовою для виживання популяції ракових клітин в нових локусах метастазування.

Пригадаємо, що кожна нормальна і патологічна тканина, як система, підтримує свій специфічний тканинний гомеостаз. За інших умов вона би не змогла існувати. Клітинні елементи, непритаманні певній тканині, потрапляючи до неї, знищуються місцевими механізмами захисту. Поодинокі ракові клітини, занесені кровотоком у віддалені органи під час діагностичних маніпуляцій, оперативних втручань або внаслідок інвазії судин та екстравазації гинуть під впливом факторів місцевої протипухлинної резистентності, або залишаються жити в дрімотному стані, оскільки умови для проліферації є несприятливими. Проте за умов наближення низки параметрів тканинного мікрооточення до пухлинного, в тканині формується сприятливий для ракових клітин мікроклімат. Останні в комфортних умовах починають настільки активно проліферувати, що місцеві протипухлинні механізми не встигають їх знищити. Формується нове, віддалене від первинного, пухлинне вогнище, а з ним і осередок пухлинного мікрооточення. Тому визначення факторів, специфічних для пухлинного тканинного мікрооточення, що створюють оптимальні умови для пухлинної прогресії, є важливим практичним завданням. Адже їх блокада або зниження активності може сприяти гальмуванню метастазування.

Нашими попередніми дослідженнями була продемонстрована ключова роль ЧНП в туморогенезі та пухлинній прогресії раку яєчників [2]. Разом з ТФР- β , ЕФР та іншими біологічно активними субстанціями цей цитокін залучається в процес метастазування раку грудної залози, раку шлунка, раку яєчника. Для РЯ початкових стадій, коли пухлина обмежена яєчником, а проліферативний потенціал ракових клітин є найвищим, характерне значне зростання експресії ЧНП та зниження експресії ТФР- β порівняно з нормальною тканиною яєчника [2]. Треба думати, що саме такі зміни в параметрах тканинного мікрооточення поряд з іншими факторами створюють оптимальні умови для росту популяції ракових клітин. Збільшення пухлинної маси супроводжується зміною пухлинного мікрооточення. Наростає рівень гіпоксії, знижується відносна концентрація поживних речовин та факторів прогресії у розрахунку на одну клітину. Показано, що експресія ЧНП в первинній пухлині в III стадії

раку яєчників є вірогідно нижчою (0,35 пмоль/мл) порівняно з I стадією (0,75 пмоль/мл), майже в два рази. Одночасно зменшується кількість клітин в S-фазі та фазі мітозу. За умови зниження концентрації кисню, поживних речовин, факторів прогресії в первинному пухлинному вогнищі, ракові клітини будуть "шукати кращої долі". З одного боку в пухлині індукуватиметься ангіогенез, з іншого будуть слабшати міжклітинні контакти, що створе умови для відокремлення ракових клітин. Відокремлені ракові клітини будуть циркулювати в кровотоці та затримуватися в тих тканинах, де умови існування виявляться кращими – оптимальними для прогресування. Зокрема, якщо в первинній пухлині концентрація ЧНП знижується, а в перитонеальній рідині та/або в асциті зростає за рахунок продукції цитокіну перитонеальними макрофагами, то ракові клітини будуть "чутися" краще і активніше проліферувати в черевній порожнині за межами первинного пухлинного вогнища, утворюючи нові пухлині осередки – перитонеальні дисемінації. Таким чином, цей механізм сприяє поширенню ракових клітин в межах черевної порожнини. В III стадії раку яєчників нами виявлено зростання концентрації ЧНП в сироватці крові (0,25 пмол/мл) порівняно з початковими стадіями (0,18 пмол/мл) [2]. Чим вищим буде зростання концентрації ЧНП в сироватці крові одночасно зі зниженням його експресії в первинній пухлині, тим більше воно сприятиме розповсюдженню раку в організмі. Адже умови для пухлинного росту стають сприятливішими у віддалених локусах. Для ТФР- β продемонстровано зворотню динаміку. В тканині нормального яєчника рівень цього цитокіну високий. Малігнізація, пухлинна прогресія супроводжуються відчутним падінням рівня цього цитокіну. Формуються комфортні умови для росту раку. Падіння рівня цитокіну у віддалених тканинах і органах створює сприятливий ґрунт для проліферації в них занесених окремих пухлинних клітин.

Іншими словами, створення дисбалансу факторів прогресії в первинному пухлинному вогнищі одночасно зі сприятливою зміною їх концентрацій в межах певної анатомічної зони чи в сироватці крові створює умови для розповсюдження раку і формування вторинних пухлинних вогнищ в межах цієї зони або приведе до генералізації раку. "Дискомфорт на місці та комфорт в локусах метастазування" – так можна би було формалізувати один з важливих механізмів метастатичного поширення пухлини.

Розрив цього патогенетичного ланцюга мав би загальмувати утворення нових пухлинних вогнищ та сповільнити ріст вже сформованих.

Саме ці міркування стали обґрунтуванням для застосування модуляторів активності цитокінів ЧНП та ТФР- β , що залучаються в процес метастатичного розповсюдження РЯ. Очевидною була необхідність вибору таких агентів, які б сприяли зниженню концентрації ЧНП та зростанню ТФР- β в сироватці крові хворих на РЯ.

Відома низка речовин, під впливом яких зменшується плазматичний рівень ЧНП, а саме ремікейт, інфліксимаб, німесулід тощо. Наш вибір зупинився на препараті німесулід. Останній є інгібітором циклоксигенази-2, утворення якої індукується цитокінами у вогнищах запалення, некрозу. Його застосування приводило до зниження активності ЧНП в сироватці крові експериментальних тварин [4]. Одночасно цей препарат сприяє пригніченню фактора активації тромбоцитів, гальмує звільнення протеїназ та гістаміну. Даних ефектів можна досягти при застосуванні стандартної терапевтичної дози – 100 мг щоденно.

Серед препаратів, що викликають збільшення експресії ТФР- β , а відповідно і зростання його внутрішньотканинного та сироваткового рівня, відомі міфепрістон, кальцитріол, тамоксифен [2]. Найбільшого досвіду щодо застосування в онкологічній клініці набув останній. Сучасне лікування раку грудної залози, що експресує рецептори до

естрогенів, важко уявити без використання антиестрогенного препарату – тамоксифену в дозуванні 20 мг щоденно. Водночас серед біологічних ефектів тамоксифену поряд з блокадою рецепторів до естрогенів відома індукція експресії ТФР- β в тканинах з одночасним зростанням його концентрації в периферичній крові [7]. Вибір дози тамоксифену був орієнтований не стільки на антиестрогенний ефект, скільки на індукцію зростання концентрації ТФР- β в периферичній крові. При виборі дози було проаналізовано результати низки експериментальних та клінічних досліджень. Зокрема було з'ясовано, що тамоксифен посилює експресію ТФР- β в клітинних лініях у дозозалежний та час-залежний спосіб. Коротка 6-годинна інкубація клітин MCF-7 веде до зниження ТФР- β в супернатантах, не дивлячись на збільшення експресії ТФР- β мРНК. 12-годинна інкубація MCF-7 веде до 3-кратного зростання рівня ТФР- β та 2-кратного зростання рівня експресії ТФР- β мРНК [8]. При експериментальній індукції атеросклерозу аорти показано, що тамоксифен в дозі 1 мг/кг викликає зростання сироваткового рівня ТФР- β та зниження рівня холестерину і ліпідів в експериментальних тварин [7]. Плазматичний рівень ТФР- β у більшості хворих на рак грудної залози зростає після 4-тижневого прийому тамоксифену. Відсутність зростання ТФР- β була асоційована з ознаками прогресування раку [9]. Ці факти дали підстави для вибору мінімальної ТФР- β індукуючої дози тамоксифену – 1-1,5 мг/кг (середня добова доза 80-100 мг) в режимі тривалого безперервного прийому.

Отже, комбінація препаратів німесуліду та тамоксифену стала основою терапевтичного блоку модуляторів тканинного мікрооточення. Застосування його ми вважали доцільним в тих пацієнтів з РЯ, в котрих можливі комбінованого лікування були вичерпані (рис. 1). Згодом до цієї комбінації вирішено було приєднати інтерферон- $\alpha 2\beta$, доцільність застосування якого, як антиангіогенного препарату, було продемонстровано нами раніше [10].

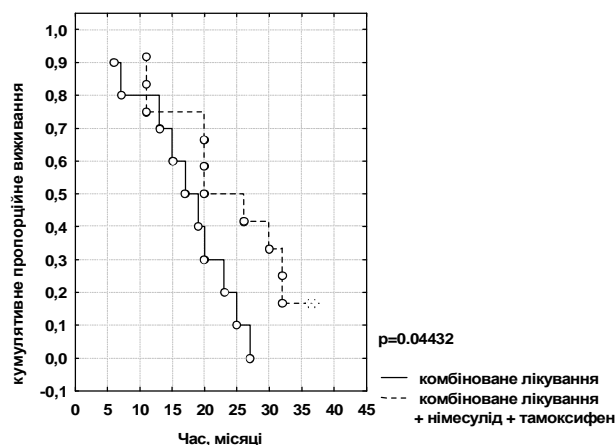


Рисунок 1. Виживання хворих на РЯ, полірезистентних до хіміотерапії, при застосуванні тамоксифену та німесуліду.

Метою спланованого дослідження стало вивчення ефективності препаратів тамоксифену, німесуліду та їх впливу на загальне виживання хворих із розповсюдженим раком яєчників, полірезистентним до хіміотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Вивчення ефективності плейотропних модуляторів активності факторів пухлинного мікрооточення виконувалося як відкрите рандомізоване дослідження. Хворі після циторедуктивних операцій з резистентним до хіміотерапії РЯ були розділені на дослідну та контрольну групи. Рандомізацію проводили методом закритих конвертів.

У дослідження включено 34 хворі на РЯ (FIGO III-IV стадії), що мали ознаки прогресування захворювання після попередньо проведеного комбінованого лікування. 12 хворих отримали тамоксифен, німесулід, 12-м пацієнткам додатково до цих препаратів було призначено лаферон в антиангіогенному режимі. 10-м хворим призначено паліативну терапію алкераном. Вони склали контрольну групу.

Середній вік пацієнток становив 54,2 роки, при чому наймолодшій пацієнтці було 36 років, а найстаршій – 68 років. Після хірургічного стадіювання III стадію РЯ за класифікацією FIGO було виявлено у 25-ти хворих (73 %), IV – у 9-ти (27 %) пацієнток. За гістологічною будовою, пухлини яєчника розподілялись наступним чином: серозно-папілярні карциноми – 14, низькодиференційовані карциноми – 6, серозні аденокарциноми – 7, псевдомуцинозні аденокарциноми – 8.

Циторедуктивні операції було виконано всім хворим, відтак проведено 5-6 циклів ХТ за протоколом CP (циклофосфан – 750 мг/м², цисплатин – 75мг/м²). 11 пацієнток отримали неoad'ювантну ХТ (3 цикли CP), циторедуктивне оперативне лікування з подальшою ад'ювантною ХТ. 10-м пацієнткам при виявленні рецидиву було проведено хіміотерапію другої лінії – паклітаксел – 175 мг/м² та цисплатин – 75мг/м², або карбоплатин в дозі 5 AUC від 3-х до 5-ти циклів.

Основними критеріями включення хворих у дослідження були ознаки резистентності до попередньо застосованих схем хіміотерапії (цисплатин+циклофосфамід, цисплатин+паклітаксел, карбоплатин+паклітаксел), тобто прогресування захворювання підчас проведення хіміотерапії чи протягом 6-ти місяців після закінчення останнього циклу хіміотерапії.

До згаданих ознак належали відсутність регресії або збільшення розмірів резидуальних пухлин, нові пухлинні утвори в малому тазу, черевній порожнині, солітарні або множинні метастази в печінку, поява асциту або/та плевриту; підвищення концентрації пухлинно-асоційованого маркера СА-125 в плазмі крові. Всі хворі мали задовільний загальний стан, вміст лейкоцитів у периферичній крові – і3,0г10⁹/л; вміст еритроцитів у периферичній крові – і2,0г10¹²/л; концентрація гемоглобіну – >100 г/л.

Запропоновано наступні режими застосування препаратів – модуляторів мікрооточення були наступними: тамоксифен 80-100 мг щоденно per os (40-50 мг двічі на день) безперервно; німесулід 100 мг щоденно per os протягом 3-4 місяців з короткочасною перервою на 7-10 днів з продовженням ще на 3-4 місяці з моменту призначення (загальна тривалість понад 8 місяців), або ті ж препарати з додаванням лаферону в антиангіогенному режимі, а саме його внутрішньом'язового введення 1 млн 1 раз на день безперервно. Термін спостереження пацієнтів коливався від 6 до 28 місяців. Основні об'єктивні критерії ефективності застосовуваного лікування тамоксифеном, німесулідом, лафероном були стабілізація та зниження концентрації СА-125 у плазмі крові; стабілізація та полегшення ознак кишкової непрохідності; зменшення або зникнення асциту, плевриту, стабілізація росту та регресія пухлин в тазу та черевній порожнині за даними КТ, УЗД.

Основними суб'єктивними критеріями ефективності мікрогомеостазмодулюючої терапії ми вважали поліпшення загального стану, активності та самопочуття (із підвищенням величини індексу Карновського), покращання апетиту, сну, послаблення больового синдрому.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Група пацієнток, що отримали мікрогомеостазмодулюючу терапію без лаферону складалась із 12-ти хворих на РЯ. Часткову ремісію ми виявили у 3-х хворих, стабілізацію – у 7-ми пацієнток та прогресування – у 2-х. Основним побічним ефектом, що спостерігався у 2-х пацієнток при застосування даної схеми лікування були ознаки дис-

комфорту з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, незначні болі в епігастрії). Для ліквідації даних ознак було достатньо короткочасного припинення прийому німесуліду. Додавання лаферону у схему дозволило збільшити кількість випадків ремісії до 4-х. Прогресування спостерігалось лише в одній пацієнтки.

Найчастішим побічним явищем, що спостерігалось у пацієнток при застосування схеми з лафероном, був гіпертермічний синдром за типом грипоподібного. Проте слід зазначити, що вираженість синдрому була значно меншою порівняно з тим, що виникав при застосуванні самого лаферону з антиангіогенною метою. Останній купувався прийомом парацетамолу (0,5-1,0г) за 30 хв. до введення лаферону. В більшості випадків потреба у додаткових терапевтичних заходах для ліквідації побічних явищ не виникала.

При попередньому аналізі виявилось, що загальне виживання хворих на РЯ, які у плані комбінованого лікування отримували модулятори пухлинного мікрооточення та лаферон із антиангіогенної метою, є вищим (табл. 1), (рис. 2).

Таблиця 1. Виживання хворих на РЯ, що отримували модулятори пухлинного мікрооточення після неефективного комбінованого лікування

Лікування	Кількість (%) пацієнток, що прожили		
	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Комбіноване + тамоксифен + німесулід (n=12)	9	6 (50 %)	1
Комбіноване + тамоксифен + німесулід + лаферон (n=12)	11	8(66,6 %)	2
Комбіноване* (n=10)	8	2(20 %)	0

Примітка. * – комбіноване лікування: радикальне оперативне + ад'ювантне хіміотерапевтичне + терапія рецидивів (хіміотерапія). $\chi^2=52,44$, $cc=2$, $p=0,001$ при порівнянні з контролем.

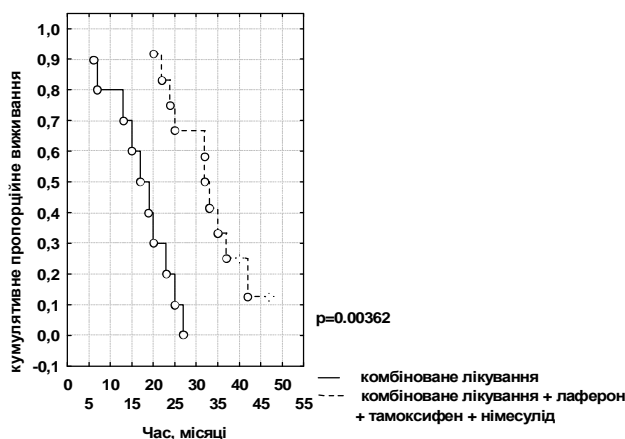


Рисунок 2. Виживання хворих на РЯ, полірезистентних до хіміотерапії, при застосуванні лаферону, тамоксифену та німесуліду.

Серед нових підходів до лікування злоякісних пухлин привабливою виглядає терапія, орієнтована не на ракову клітину, а на пухлинне мікрооточення. Адже злоякісна клітина забезпечена низкою механізмів, що дозволяють ухилитися від впливу цитостатиків та опромінення. Водночас формування несприятливих умов у пухлинному мікрооточенні та тканинному мікрооточенні віддалених органів може сповільнити темп проліферації та метастазування раку. Даний підхід виглядає особливо привабливим у випад-

ках, коли можливість хірургії, хіміотерапії, опромінення вже вичерпані, у випадках рецидивних пухлин, зокрема рецидивного хеморезистентного РЯ.

Характерною особливістю мікрооточення РЯ є наявність протеаз, цитокінів ЧНП, ЕФР, ТФР- α , ТФР- β , ІЛ-1, М-КСФ, простагландинів, що експресуються раковими клітинами та клітинами стромы [10]. Співвідношення цих біологічно активних речовин змінюється на різних етапах пухлинної прогресії. Зокрема для початкових стадій РЯ, коли пухлина обмежена лише яєчником, а проліферативний потенціал ракових клітин є найвищим, характерне значне зростання експресії ЧНП та зниження експресії ТФР- β порівняно з нормальною тканиною яєчника [10]. Збільшення розмірів пухлини, сповільнення проліферації клітин у зв'язку з нестачею поживних речовин, гіпоксією, супроводжується зниженням рівня ЧНП (від 0,75 до 0,35 нг/мл) та зростанням рівня ТФР- β (від 4,8 до 6,6 нг/мл). Отже, ці показники є "некомфортними" для прогресії РЯ. Анатомічні зони з параметрами тканинного мікрооточення, наближеними до проліферуючої пухлини створюють кращі умови для росту пухлинних вогнищ. Формуванню таких умов може сприяти скид факторів пухлинного мікрооточення в певні локуси організму через лімфатичну систему, місцеві або загальні екзогенні впливи.

Слід зазначити, що зразкам РЯ, резистентного до хіміотерапії, притаманні підвищені рівні ЧНП – 0,79 нг/мл порівняно з чутливими пухлинами – 0,35 нг/мл [11]. На підставі цих експериментальних даних було сформульовано напрям модулюючого терапевтичного впливу на пухлинне мікрооточення, а саме: 1) зниження концентрації ЧНП, 2) збільшення концентрації ТФР- β . Продовження клінічного дослідження, нові експериментальні дані, можливо, дадуть підставу для змін у запропонованій схемі. Проте попередні результати свідчать про її клінічну ефективність.

ВИСНОВКИ Загальне виживання хворих з хіміорезистентним РЯ, які в плані комбінованого лікування отримували модулятори пухлинного мікрооточення – тамоксифен, німесулід та лаферон, є вищим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Осинский С.П., Глузман Д.Ф., Клифф Й., Гизе Н.А., Фрисс Г. Молекулярная диагностика опухолей. – Киев: ДИА, 2007.
2. Володько Н.А. Метастазування злоякісних пухлин. Роль факторів пухлинного мікрооточення. – Львів: Медицина світу, 2002. – 200 с.
3. Володько Н.А., Ломницька М.І., Черних Ю.Б. та ін. Експресія цитокінів ЧНП, ТФР- α та глутатіону в зразках раку яєчників, клінічно чутливих або резистентних до дії цисплатину // Вісник наукових досліджень. – 2007. – 48, № 3. – С. 81-85.
4. Werner M.F., Souza G.E., Zampronio A.R. Nimesulide-induced antipyresis in rats involves both cyclooxygenase-dependent and independent mechanisms // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 14, № 543(1-3) – P. 181-189.
5. Azab A., Fraifeld V., Kaplanski J. Nimesulide prevents lipopolysaccharide-induced elevation in plasma tumor necrosis factor in rats // Life Sci. – 1998. – Vol. 63, № 23.
6. Dogan M.D., Ataoglu H., Akarsu E.S. Nimesulide and diclofenac inhibit lipopolysaccharide-induced hypothermia and tumor necrosis factor alpha elevation in rats // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 303-309.
7. Grainger D.J., Witchel C.M., Metcalfe J.C. Tamoxifen elevated transforming growth factor-beta and suppresses diet-induced formation of lipid lesion in mouse aorta // Nat. Med. – 1995. – P. 1063-1073.
8. Perry R.R., Kang Y., Greaves B.R. Relationship between tamoxifen-induced transforming growth factor beta 1 expression, cytostasis and apoptosis in human breast cancer cells // Br. J. Cancer. – 1995. – Vol. 6. – P. 1441-1446.
9. Kopp A., Jonat W., Schmahl M., Knabbe C. Transforming growth factor beta (TGF-beta2) levels in plasma of patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen // Cancer Res. – 1995. № 20. – P. 4512-4515.
10. Ломницька М.І., Володько Н.А., Сушельницький С.І., Білінський Б.Т. Вплив інтерферону б-2b і талідоміду в низьких дозах на ендотеліальні клітини мікросудин: перспектива використання для антиангіогенної терапії при злоякісних захворюваннях // Онкологія. – 2005. – 7. № 2(7). – С. 101-105.

УДК 618.14-006.6-036.17-085.277.3

Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М., Петрончак О.А., Зубарева Н.А., Соломко О.Б. ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр (ЛДОРЛДЦ)
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ – Проблема лікування раку ендометрія набуває дедалі більшої актуальності, що зумовлене розвитком сучасної онкології і онкогінекології зокрема. Різний перебіг і прогноз захворювання зумовлений неоднорідністю морфологічної структури пухлини вимагає диференційованих підходів у виборі протоколів лікування. Під прицільною увагою онкогінекологів світу на сьогодні знаходяться прогностично несприятливі морфологічні форми раку ендометрія (ПНМФРЕ), для яких характерне часте і раннє рецидивування, що значною мірою впливає на результати лікування. Це зумовило необхідність модифікації традиційних підходів до лікування раку ендометрія за рахунок розширення хірургічного об'єму, полів опромінення і застосування системної терапії. На сьогодні активно вивчається значення ад'ювантної поліхіміотерапії на основі препаратів платини в комплексному лікуванні ПНМФРЕ. Проведено порівняльний аналіз результатів лікування пацієнок з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія за традиційною та модифікованою схемою. За отриманими нами даними, частота рецидивування і смертність в групі пацієнок з ПНМФРЕ, що отримали модифіковане лікування, були меншими порівняно з групою пацієнок із ПНМФРЕ, пролікованих за традиційною схемою. Включення в план комбінованого лікування поліхіміотерапії на основі препаратів платини поряд із роз-

ширенням об'єму хірургічного лікування і полів опромінення вірогідно зменшує частоту раннього і загального рецидивування і покращує виживання у хворих з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія, особливо у III стадії захворювання.

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ – Проблема лечения рака эндометрия становится все более актуальной, что обусловлено развитием современной онкологии и онкогинекологии в частности. Различное течение и прогноз заболевания, обусловлены неоднородностью морфологической структуры опухоли, требует дифференцированных подходов в выборе протоколов лечения. Под прицельным вниманием онкогинекологов мира на сегодняшний день пребывают прогностически неблагоприятные морфологические формы рака эндометрия (ПНМФРЕ), которым присущи частое и раннее рецидивирование, что существенно влияет на результаты лечения. Этим обусловлена необходимость модификации традиционных подходов к лечению рака эндометрия за счет расширения хирургического объема, полев облучения и применения системной терапии. Сегодня активно изучается значение адъювантной полихимиотерапии на основе препаратов платины в комплексном лечении пациенток с ПНМФРЕ. Проведен сравнительный анализ результатов лечения пациенток с ПНМФРЕ за традиционной и модифицированной схемой. По полученным нами данным, частота рецидивирова-

ния и смертность в группе пациенток с ПНМФРЭ, получавших модифицированное лечение, снизились в сравнении с группой пациенток с ПНМФРЭ, получивших лечение за традиционной схемой. Включение в план комбинированного лечения полихимиотерапии на основе препаратов платины наряду с расширением объема хирургического лечения и полей облучения достоверно уменьшает частоту раннего и общего рецидивирования и улучшает выживание больных с прогностически неблагоприятными морфологическими формами рака эндометрия, особенно в III стадии заболевания.

CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT PATIENTS WITH PROGNOSTIC UNFAVORABLE MORPHOLOGICAL TYPES OF ENDOMETRIAL CANCER – The treatment of endometrial cancer every day becomes more actual, that is caused by development of oncology and particularly, oncogynecology. Difference in course and prognosis of disease is caused by morphological heterogeneity of tumor and needs differential treatment protocols. Especially attention is paid to prognostic unfavorable morphological form of endometrial cancer (PUMFEC). Frequent and early recurrence of PUMFEC made worse treatment results. It caused necessity of modification of traditional endometrial cancer treatment protocols by extending the surgery, radiation zone and including system therapy. Importance of adjuvant platinum-based chemotherapy in PUMFEC treatment is studied very active today. Results of treatment of patients with PUMFEC using traditional and modified protocol were analyzed. Data we got show the decreasing of recurrences and mortality in patients which got modified treatment. Including chemotherapy using platinum-based drugs into treatment protocol and extending surgery and radiation zone decreased recurrence frequency and improved survival of patients with PUMFEC, especially in stage III of disease.

Ключові слова: рак ендометрія, ад'ювантна хіміопроменева терапія, 3-річне виживання.

Ключевые слова: рак эндометрия, адьювантная химиолучевая терапия, 3-летнее выживание.

Key words: endometrial cancer, adjuvant chemoradiotherapy, 3-year survival.

ВСТУП Проблема лікування раку ендометрія (РЕ) залишається під прицільною увагою онкології уже не одне десятиліття. Це зумовлено кількома причинами. Зберігається високий рівень захворюваності на РЕ і смертності в індустріально розвинених країнах [1]. Традиційно вважається, що існує два патогенетичних типи РЕ – гормональнозалежний, який характеризується відносно сприятливим перебігом, та автономний, агресивний, при якому показники виживання є значно гіршими (Я.В. Бохман, 1983). Відповідно терапевтичні підходи до лікування ендометріальних карцином формувались з урахуванням особливостей патогенезу пухлини. Морфологічно РЕ є неоднорідним, що в свою чергу зумовлює різний перебіг і прогноз захворювання. Класифікація ВООЗ виділяє ендометріюідні та неендометріюідні форми РЕ [2].

Серозна папілярна карцинома і світлоклітинна карцинома характеризуються гіршим прогнозом порівняно з ендометріюідною навіть на ранніх стадіях [3]. Серозна папілярна карцинома зустрічається найчастіше серед неендометріюідних раків ендометрія (до 9-10 %) [3, 4], відноситься до II патогенетичного типу, характеризується високим потенціалом лімфогенно-імплантаційного метастазування незалежно від глибини інвазії. 3-річне виживання складає 57,3 % [5], а 5-річне – тільки 27-30 % [4,6], тоді як при ендометріюідних формах раку цей показник перевищує 75 %. Здатність поширюватись подібно до раку яєчників – перитонеально ще більше збільшує агресивність даного захворювання [7, 8]. Світлоклітинна карцинома зустрічається у 3-9 % РЕ [3, 4, 9], 5-річне виживання складає в загальному 42 % [4]. При I-II стадії захворювання показник 5-річного виживання пацієнток з серозною папілярною карциномою складає 70 %, з світлоклітинною – 50,8 %, з низькодиференційованою ендометріюідною карциномою (I стадія) – 74 %, тоді як для пацієнток з високодиференційованою ендометріюідною карциномою показник 5-річного виживання для I стадії складає 92 % [10]. З серозною папілярною і світлоклітинною карциномами асоційовані 50 % рецидивів РЕ [4, 5].

Протягом останніх десятиліть зростає кількість прогностично несприятливих морфологічних форм раку ендометрія (ПНМФРЕ) – серозних папілярних, світлоклітинних,

низькодиференційованих ендометріюідних карцином [9], для яких характерне раннє і часте рецидивування, переважання віддалених метастазів, гірші показники виживання [2, 7, 8, 11, 12, 13].

Рандомізовані дослідження продемонстрували неефективність ад'ювантної променевої терапії в попередженні віддалених метастазів при застосуванні традиційних схем комбінованого лікування (пангістеректомія, двобічна тазова лімфаденектомія з післяопераційним опроміненням кукси піхви та зон регіонарного метастазування) [14, 15, 16]. Закономірно виникла потреба у модифікації стандартних підходів, а саме: 1) розширення об'єму оперативного втручання; 2) застосування системної хіміотерапії; 3) розширення полів опромінення [7, 17, 18, 19, 20]. На базі гінекологічного відділення ЛДОРЛДЦ в 2003 році розпочато проспективне дослідження, мета якого – порівняння результатів лікування ПНМФРЕ за традиційною та модифікованою схемою.

Мета дослідження – вивчення 3-річного виживання та безрецидивного проміжку при застосуванні стандартного та модифікованого лікування у хворих з ПНМФРЕ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізовано перебіг ПНМФРЕ у 181 пацієнтки з клінічно I-II стадією раку ендометрія, які отримали лікування у ЛДОРЛДЦ з 2003 по 2007 рік. Після проведення хірургічного стадіювання (FIGO, 1998) I стадію встановлено у 106 хворих, II стадію – у 34 хворих, III стадію – у 31 хворої, IV стадію – у 10 хворих. У пацієнток з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія зміна стадії після проведення хірургічного стадіювання відбулася за рахунок наявних метастазів в регіонарні лімфатичні вузли, додатки, сальник, субендоцервікального поширення на шийку матки. Мезонефроїдна карцинома мала місце у 41 пацієнтки, серозна папілярна – у 11, залозисто-плоскоклітинний рак – у 9, плоскоклітинний – у 1, низькодиференційована аденокарцинома – у 29. Пухлини з ділянками різної гістологічної будови (морфологічний мікст) діагностовано у 90 пацієнток.

117 хворих контрольної групи отримали комбіноване лікування в традиційному об'ємі: хірургічне – пангістеректомія з двобічною тазовою лімфаденектомією, доповнене післяопераційною сполучно-променевою терапією – дистанційною телегамматерапією на ділянку малого таза в дозі 40 гр в поєднанні з брахітерапією на куксу піхви в дозі 30 гр. З I стадією проліковано 77 пацієнток, з II – 20 пацієнток, з III – 17 пацієнток, з IV – 3 пацієнтки.

64 хворі отримали модифіковане лікування в об'ємі пангістеректомії з двобічною тазовою лімфаденектомією, доповнене інфраколярною оментектомією. В післяопераційний період проводилось хіміопроменеве лікування: променева терапія (дистанційне опромінення (СОД 40 гр) ділянки малого таза і парааортальної зони та брахітерапію (СОД 30 гр) на куксу та стінки піхви) доповнена поліхіміотерапією в циклічному режимі з розрахунку цисплатин – 75 мг/м², циклофосамід – 750 мг/м² (6 одноденних циклів). З I стадією проліковано 29 пацієнток, з II – 14 пацієнток, з III – 14 пацієнток, з 4-7 пацієнток.

В нашому дослідженні усі пацієнтки отримували супровідну терапію, скеровану на ліквідацію побічних ефектів (детоксикаційну, гемостимулюючу, гепатопротекторну, загальнозміцнюючу). Додатково пацієнткам, що отримували модифіковане лікування, при проведенні поліхіміотерапії застосовували антиеметики групи антагоністів рецепторів серотоніну, найчастіше ондансетрон (Зофран). Дані заходи були скеровані на збереження циклічності режиму.

При розповсюдженні пухлинного процесу на шийку матки хворим, яким комбіноване лікування розпочинали з хірургічного етапу, виконували операцію Вертгайма.

Проаналізовано перебіг захворювання у 104 хворих, де термін спостереження після завершення лікування склав не менше 36 місяців. 68 пацієнток отримали стандартне лікування, 36 пацієнток – модифіковане (табл.1, 2).

Таблиця 1. Розподіл хворих залежно від морфологічної будови пухлини

Морфологічна структура пухлини	Кількість хворих, яким проведено модифіковане лікування	Кількість хворих в контрольній групі
Мезонефроїдна карцинома	13	15
Серозний папілярний рак	4	2
Залозисто-плоскоклітинний рак	4	3
Плоскоклітинний рак	1	0
Низькодиференційована аденокарцинома	6	11
Морфологічний мікст	8	37
Всього	36	68

Таблиця 2. Розподіл хворих залежно від стадії (хірургічне стадіювання)

Морфологічна структура пухлини	Кількість хворих, яким проведено модифіковане лікування	Кількість хворих в контрольній групі
I стадія	16	52
II стадія	6	8
III стадія	11	8
IV стадія	3	0
Всього	36	68

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано частоту рецидивування і смертність серед пацієнок з I-III стадією раку ендометрія із несприятливою морфологією, що отримали модифіковане лікування порівняно з такими, що отримали традиційне. Частота виникнення рецидивів серед пацієнок, що отримали модифіковане лікування склала 12,28 % (7 з 57 хворих). У пацієнок, що отримали лікування за традиційними схемами, рецидиви виникли у 29 хворих із 114, що становить 32 % (p=0,0466). Смертність серед пацієнок, що отримали модифіковане лікування, склала 8,78 % (5 з 57 хворих), смертність до одного року з моменту встановлення діагнозу – 0. У групі хворих, яким проведено лікування в традиційному об'ємі, померло 21,9 % пацієнок (25 з 114, p=0,0330), смертність до одного року з моменту встановлення діагнозу склала 7,02 % (8 пацієнок, p=0,0405).

Не менше 24 місяців після закінчення лікування пройшло у 146 пацієнок. Серед 97 хворих, які отримали лікування в традиційному об'ємі, рецидиви виникли у 24 пацієнок (25 %), померло 22 пацієнки (22,92 %). Серед 49 хворих, які отримали модифіковане лікування, рецидиви виникли у 6 пацієнок (15,9 %, p=0,0729), померло 4 хворих (8,16 %, p=0,0285).

Проведено порівняльний аналіз показників виживання, частоти рецидивування і тривалості безрецидивного періоду залежно від стадії захворювання між групами пацієнок з прогностично несприятливими морфологічними формами

раку ендометрія, які отримали модифіковане і традиційне лікування з терміном спостереження понад 36 місяців (табл. 3-8).

Серед 3 пацієнок з IV стадією захворювання, пролікованих за традиційними схемами, 2 померло через 3 місяці від початку лікування, 1 хвора перебуває під спостереженням 24 місяці. Серед 7 пацієнок з IV стадією захворювання, що отримали модифіковане лікування, 5 померло через (5,2±2,64) місяці від початку лікування, 2 хворі перебували під спостереженням (18 місяців і 48 місяців). Стабілізацію процесу 7 місяців від моменту встановлення діагнозу у пацієнки з IV стадією серозної папілярної карциноми ендометрія спостерігали Е. Resnik і співав. при застосуванні доопераційної поліхіміотерапії (3 цикли паклітакселу з карбоплатином), після чого було проведено радикальне хірургічне лікування з наступним продовженням поліхіміотерапії [21].

У сучасній літературі нема однастайності щодо ролі ад'ювантної хіміотерапії, розширення об'єму хірургічного втручання та променевої терапії в лікуванні хворих з прогностично несприятливими формами раку ендометрія [7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]. З одного боку представлені результати, що демонструють ефективність ад'ювантної хіміотерапії [7, 16, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31], та розширення об'єму операції за рахунок заочеревинної лімфаденектомії [7,22,23] в ранніх стадіях раку ендометрія. З іншого боку, наявні дані про відсутність позитивного впливу згаданих чинників на результати лікування хворих з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія

Таблиця 3. Виживання хворих (I стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0455

	До 12 міс.	13-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=16)	16 (100 %)	16 (100 %)	15 (93,7 %)	15 (93,75 %)
T (n=52)	51 (98,08 %)	47 (90,38 %)	42 (80,77 %)	40 (76,92 %)

Таблиця 5. Виживання хворих (II-III стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0008

	До 12 міс.	13-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=17)	17 (100 %)	16 (94,12 %)	15 (88,24 %)	14 (82,35 %)
T (n=16)	13 (81,25 %)	12 (75 %)	10 (62,5 %)	10 (62,5 %)

Таблиця 7. Виживання хворих (I-III стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0120

	До 12	13-24	25-36	>36 міс.
M (n=33)	33 (100 %)	32 (96,97 %)	30 (90,91 %)	29 (87,88 %)
T (n=68)	64 (94,12 %)	59 (86,76 %)	52 (76,47 %)	50 (73,53 %)

Таблиця 4. Безрецидивний період (I стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0091

	До 12 міс.	12-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=16)	16 (100 %)	15 (93,75 %)	15 (93,75 %)	15 (93,75 %)
T (n=52)	46 (88,46 %)	44 (84,62 %)	40 (76,92 %)	38 (73,08 %)

Таблиця 6. Безрецидивний період (II-III стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0311

	До 12 міс.	12-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=17)	16 (94,12 %)	13 (76,47 %)	13 (76,47 %)	13 (76,47 %)
T (n=16)	11 (68,75 %)	11 (68,75 %)	10 (62,5 %)	10 (62,5 %)

Таблиця 8. Безрецидивний період (I-III стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0202

	До 12 міс.	12-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=33)	31 (93,94 %)	28 (84,85 %)	28 (84,85 %)	28 (84,85 %)
T (n=68)	58 (85,29 %)	55 (80,88 %)	50 (73,53 %)	48 (70,59 %)

[25]. Дискутабельним залишається вибір цитостатика. Препарати платини здатні інгібувати функцію MDR-транспортерів – білків, за посередництвом яких реалізується найбільш поширений тип медикаментозної резистентності раку до протипухлинних препаратів – MultiDrug Resistance (MDR) [32]. Про ефективність застосування препаратів платини в лікуванні розповсюджених форм раку ендометрія ствердило рандомізоване дослідження GOG [29]. Хіміотерапія і опромінення, діючи синергічно при одночасному застосуванні, ведуть до знищення більшої кількості пухлинних клітин, аніж при використанні кожного методу окремо. Опромінення впливає безпосередньо на пухлину і зони регіонарного метастазування, тоді як хіміотерапія скерована на знищення віддалених мікроскопічних метастазів [16, 30, 33].

Подібність серозної папілярної карциноми ендометрія з раком яєчників гістологічно і тенденцією до інтраперитонеального поширення зумовлює можливість застосування хіміотерапії [16, 27]. M.G. Kelly і співав., W.K. Nuh і співав., C. Trope і співав. вважають, що лише пацієнтки з IA стадією серозної папілярної карциноми, у яких пухлина була видалена під час діагностичного вишкрібання матки і в післяопераційному матеріалі при патоморфологічному дослідженні не знайдено залишків карциноми можуть підлягати спостереженню, тоді як усі інші випадки IA стадії, як і IB, IC, II, III стадії підлягають ад'ювантній хіміопроменевої терапії [4, 34, 35, 36].

За нашими даними, розширення хірургічного об'єму за рахунок оментектомії та двобічної тазової лімфаденектомії забезпечує адекватне стадіювання ПНМФРЕ і радикальність оперативного втручання. Включення хіміотерапевтичного компонента в комплексне лікування ПНМФРЕ за модифікованою схемою забезпечує додатково контроль за гематогенними метастазами [17, 18, 29, 31]. Розширення полів опромінення в комбінованому лікуванні ПНМФРЕ забезпечує контроль над виникненням як локальних рецидивів (опромінення кукси і стінок піхви, зон регіонарного метастазування), так і віддалених метастазів (парааортальні лімфатичні вузли). Подібні спроби здійснювалися Н. Yahata і співав., К.Т. Murphy і співав., які продемонстрували покращання виживання [26, 31]. RTOG, провівши попередню оцінку значення ад'ювантної хіміопроменевої терапії у пацієнток з прогностично несприятливими формами раку ендометрія, ствердила необхідність подальших широкомасштабних проспективних рандомізованих досліджень [37].

За нашими даними, виживання хворих, які отримали модифіковане лікування, було кращим аніж серед пацієнток, пролікованих за традиційними схемами. Звертає на себе увагу, що серед пацієнток з I-III стадією захворювання, що отримали традиційне лікування, смертність до року складала 7,02 %. Усі пацієнтки, що отримали модифіковане лікування, прожили більше року. Відповідно частота рецидивування у них була нижчою. Н. Yahata і співав. отримали подібні результати [26].

Якщо загальна смертність від раку ендометрія становить 8,0 на 100 тис. жіночого населення, за даними національного канцер-реєстру України [38], то серед пацієнток з прогностично несприятливими формами раку ендометрія цей показник є значно вищим [7, 22]. Смертність у пацієнток контрольної та досліджуваної груп з FIGO I стадією ПНМФРЕ протягом 1-го року спостереження суттєво не відрізнялися. Проте починаючи з 2-го року спостереження відмічено зростання показника смертності у групі пацієнток, пролікованих за традиційними схемами. За даними Reddy і співав. [5], 3-річне виживання серед пацієнток з серозним папілярним раком ендометрія складає 57,3 %. За даними V.M. Abeler і співав. [39], 5-річне виживання пацієнток з мезонефрідною карциномою ендометрія складає 43 %, зокрема для I стадії – 54-72 %.

Частота рецидивування у групі пацієнток, які отримали модифіковане лікування, була нижчою, ніж в контрольній групі. Усі рецидиви виникли після 12 місяців спостереження, тоді як серед пацієнток, пролікованих за традиційною схемою, 6 рецидивів з 14 (42,86 %) виникли до 12 місяців від закінчення лікування. D. Vancher-Todesca і співав. відмітили збільшення показника 5-річного виживання серед хворих з серозною папілярною карциномою до 80 % після застосування ад'ювантної поліхіміотерапії (цисплатин в поєднанні з циклофосфамідом або карбоплатин) порівняно з 30 % при застосуванні лише післяопераційної променевої терапії [1]. Аналогічні результати продемонстровані А.Ф. Урманчєєвою і співав. [22], Н. Yahata і співав. [26], що свідчить на користь модифікованого хірургічного і ад'ювантного хіміопроменевого лікування.

ВИСНОВКИ Включення в план комбінованого лікування поліхіміотерапії на основі препаратів платини та розширення об'єму хірургічного лікування і полів опромінення вірогідно зменшує частоту раннього і загального рецидивування і покращує виживання у хворих з прогностично несприятливими формами раку ендометрія, особливо у III стадії захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ueda S.M., Kapp D.S., Cheung M.K. et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 2. – P. 218.
2. Ульрих Е.А., Нейштадт Л.Э. Редкие формы рака тела матки // *Практическая онкология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 68-77.
3. Cirisano F.D., Robboy S.J., Dodge R.K. et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 77, № 1. – P. 55-65.
4. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 433-446.
5. Reddy S., Kudelka A. et al. Tumors of the uterine corpus // *Med. Oncol. Comprehensive Rev.* – 1997.
6. Kato D.T., Ferry J.A., Goodman A. et al. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial carcinoma // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6. – P. 93-108.
7. Урманчєєва А.Ф., Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. и др. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности) // *Вопросы онкологии.* – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 679-683.
8. Gallion H., van Nagell J., Powell D. et al. Stage I serous papillary carcinoma of the endometrium // *Cancer.* – 1989. – Vol. 63, № 11. – P. 2224-2228.
9. Левицька Н.М., Володько Н.А., Соломко Б.І., Петрончак О.А., Соломко О.Б. Особливості епідеміології раку ендометрія у Львівській області. Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні питання діагностики та лікування хворих на гормонозалежні злоякісні новоутворення". Черкаси, 27-28 листопада 2008 р. // *Здоров'я жінки.* – 2008. – Т.36, №3, ч.2. – с.41-45.
10. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri // *J. Epidemiol. Biostat.* – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 47-86.
11. Bancher-Todesca D., Neunteufl W., Williams K.E. et al. Influence of postoperative treatment on survival in patients with uterine papillary serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 71, № 3. – P. 344-347.
12. Gehrig P.A., Groben P.A., Fowler W.C.Jr. et al. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, № 1. – P. 153-157.
13. Hendrickson M., Ross J., Eifel P. et al. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6, № 2. – P. 93-108.
14. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.S. et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 9213. – P. 1404-1411.
15. Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients // *Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 56, № 4. – P. 419-427.
16. Havrilesky L.J., Secord A.A., Bae-Jump V. et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 677-682.

17. Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М. та ін. Оптимізація лікування хворих на прогностично несприятливі форми раку ендометрія. Матеріали науково-практичної конференції "Хіміотерапія в лікуванні онкогінекологічних хворих". Чернігів, 15-16 вересня 2005 р. // Здоров'я жінчини. – 2005. – Т. 22, № 2, ч. 2. – С. 44-46.
18. Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М. та ін. Хемопроменевий компонент у комплексному лікуванні прогностично несприятливих морфологічних форм раку тіла матки // Український радіологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 189-192.
19. Bristow R.E., Asrari F., Trimble E.L., Montz F.J. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 81, № 2. – P. 92-99.
20. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear cell and papillary serous cancer: treatment options // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 433-446.
21. Resnik E., Taxu G. Neoadjuvant chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62, № 1. – P. 123-127.
22. Урманчєєва А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // *Практическая онкология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 41-51.
23. Gehrig P.A. Uterine papillary serous carcinoma: a review // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 6, № 8. – P. 809-816.
24. Kristensen G., Trope C. Endometrial cancer: the management of high-risk disease // *Curr. Oncol. Rep.* – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 471-475.
25. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Lertbutsayanukul C. Adjuvant therapy for early-stage endometrial cancer: a review // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 949-956.
26. Yahata H., Hirakawa T., Fujita T. et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 317-321.
27. Creasman W.T., Kohler M.F., Odicino F. et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 95, № 3. – P. 593-596.
28. Aoki Y., Watanabe M., Amikura T. et al. Adjuvant chemotherapy as treatment of high-risk stage I and II endometrial cancer // *Gynecol. Oncology.* – 2004. – Vol. 94, № 2. – P. 333-339.
29. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 36-44.
30. Takeshima N., Umayahara K., Fujiwara K. et al. Effectiveness of postoperative chemotherapy for para-aortic lymph node metastasis of endometrial cancer. // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 102, № 2. – P. 214-217.
31. Murphy K.T., Rotmensch J., Yamada S.D. et al. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implication for adjuvant radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 55, № 5. – P. 1272-1276.
32. Богуш Т.А. Фармакологическая стратегия преодоления фенотипа множественной лекарственной резистентности немелкоклеточного рака легкого. XII Российский онкологический конгресс. 18-20 ноября 2008 г. – Москва, материалы конгресса. – С. 84-88.
33. Канаєв С.В. Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей. XII Российский онкологический конгресс. 18-20 ноября 2008 г. – Москва, материалы конгресса. – С. 127-129.
34. Kelly M.G., O'Malley D., Hui P. et al. Patients with uterine papillary serous cancers may benefit from adjuvant platinum-based chemoradiation // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 95, № 3. – P. 469-473.
35. Huh W.K., Powell M., Leath C.A. 3rd et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91, № 3. – P. 470-475.
36. Kelly M.G., O'Malley D., Hui P. et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 98, № 3. – P. 353-359.
37. Greven K, Winter K, Underhill K. et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59, № 3. – P. 168-173.
38. Рак в Україні 2005-2006 рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Інститут онкології АМН України // Бюлетень національного канцер-реєстру України № 8. Київ 2007. ст.44.
39. Abeler V.M., Kjorstad K.E. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population // *Cancer.* – 1991. – Vol. 67, № 12. – P. 1740-1747.

УДК 616.24-006.6-031-076-085.28

Шевченко А.І., Каджоян А.В., Жданов В.В.

ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНАЦІЇ З ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ

Запорізький державний медичний університет

ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНАЦІЇ З ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ – За допомогою імуногістохімічних методів проаналізовано рівень експресії рецепторів естрогену (ER) та епідермального фактора росту в операційному матеріалі 50 хворих. Ми встановили наявність ER у 34 хворих, EFGFR – у 23, ER та EFGFR – у 16. У 7 хворих вони не знайдені. Враховуючи отримані результати, ми провели 56 хворим з місцеворозповсюдженим раком легень хіміотерапевтичне лікування на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Контрольну групу склали 47 хворих, яким було проведено тільки хіміотерапевтичне лікування. Всіх хворих віднесено за загальним статусом до категорій 0-2 за шкалою EGOG, яким раніше не проводились хіміо- або гормонотерапія. Всім хворим було проведено променеву терапію за стандартною схемою. Доза тамоксифену дорівнювала 120 мг на добу і розподілялась на два прийоми: 60 мг вранці і 60 мг ввечері, причому лікування починали за 4 дні до початку хіміотерапії, продовжували протягом всього циклу і 3-4 дні після її завершення. Об'єктивний лікувальний ефект хіміотерапії з додаванням високих доз тамоксифену у хворих з місцеворозповсюдженим раком легень був оцінений після 3-4-х курсів лікування. Ми встановили, що в групі пацієнтів, які отримали хіміотерапію в комбінації з тамоксифеном, частковий регрес був майже у 2 рази більшим, і склав 50 % (у контрольній групі – 27,7 %). Крім того, стабілізація процесу в 1 групі була значно вищою і склала 35,7 % (у контрольній групі – 29,8 %). Прогресування захворювання спостерігалось у 14,3 % випадків серед пацієнтів,

які отримували терапію тамоксифеном, тоді як у контрольній групі прогресування процесу констатовано у 42,5 % хворих.

ХІМІОТЕРАПІЯ В КОМБІНАЦІЇ С ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГКИХ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ОПУХОЛИ – С помощью иммуногистохимических методов проанализирован уровень экспрессии (EFG) в операционном материале 50 больных раком легких. Мы установили наличие ER у 34 больных, EFGFR – у 23, ER та EFGFR – у 16. У 7 больных они не найдены. Учитывая полученные результаты, мы провели 56 больным с местнораспространенным немелкоклеточным раком легких химиотерапевтическое лечение на фоне высокодозной тамоксифенотерапии на базе Запорожского областного клинического онкологического диспансера. Контрольную группу составили 47 больных, которым было проведено только химиотерапевтическое лечение. По общему статусу все больные относились к категории 0-2 по шкале EGOG, которым ранее не проводились химио- или гормонотерапия. Все больные получили лучевую терапию по стандартной схеме. Доза тамоксифена составляла 120 мг в сутки и распределялась на два приема: 60 мг утром и 60 мг вечером, причем лечение начинали за 3-4 дня до начала химиотерапии, продолжали на протяжении всего цикла и 3-4 дней после ее окончания. Объективный лечебный эффект тамоксифена у больных с местнораспространенным немелкоклеточным раком легких был оценен после 3-4-х курсов лечения. Мы установили, что в группе пациентов, получавших в комбинации терапию тамоксифеном, частичный регресс был в более чем в 2 раза больше, что составило 32,4 % по сравнению с контрольной группой

(15 %). Крім того, стабілізація процесу в 1 групі була значительно вище і становила 52,7 % по сравнению з контрольною групою (25 %). Прогресирование захворювання наблюдалось в 14,9 % випадках серед пацієнтів, получавших терапію тамоксифеном, тоді як в контрольною групі прогресирование процесу отмечалось в 60 %.

CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED LUNG CANCER IN COMBINATION WITH HIGH-DOSE TAMOXIFENOTHERAPY TAKING INTO ACCOUNT IMMUNOHISTOCHEMICAL TUMOR TYPE – With the help of immunohistochemical methods the level of receptors to estrogen (ER) and epidermal growth factor (EFG) expression in operational material of 50 patients with locally advanced lung cancer. We established the presence of ER in 34 patients, EFGR – in 23, ER and EFGR – in 16 ones. In 7 patients they weren't found. Taking into account the obtained results, we performed chemotherapy in combination with high doses of tamoxifen in 56 patients with locally advanced lung cancer on the basis of Zaporizhyan regional clinical oncologic dispensary. Control group consisted of 50 patients which received only chemotherapeutic treatment. According to performance status all patients belonged to 0-2 category in compliance with EGOG scale, which didn't take chemo- or hormonotherapy. All patients received radiotherapy by standard scheme. The dose of tamoxifen amounted to 120 mg per day and was distributed into two parts: 60 mg in the morning and 60 mg in the evening, treatment had been performed 3-4 days prior to the beginning of chemotherapy, continued during all the cycle and 3-4 days after its completion. Objective curative tamoxifen effect in patients with locally advanced lung cancer had been evaluated after 3-4 courses of treatment. In investigated group of patients partial regression became apparent twice as much in comparison with control group, that was 32,4 % in comparison to control group (15 %). Moreover, stabilization of process was accordingly 52,7 % and 25 %, disease progression – in 14,9 and 60 % cases.

Ключові слова: місцеворозповсюджений рак легень, рецептори естрогену та епідермального фактора росту, хіміотерапія, високодозна тамоксифенотерапія.

Ключевые слова: местнораспространенный рак легких, рецепторы эстрогена и эпидермального фактора роста, химиотерапия, высокодозная тамоксифенотерапия.

Key words: locally advanced lung cancer, receptors of estrogen and epidermal growth factor, chemotherapy, high-dose tamoxifenotherapy.

ВСТУП На сьогодні актуальність проблеми раку легень зумовлена не тільки його високою розповсюдженістю (1-ше місце серед злякисних пухлин у світі, понад 1,35 млн випадків на рік, або 13 % всієї онкопатології), захворюваністю і смертністю, що постійно прогресують, але й вкрай незадовільними результатами лікування цієї патології [1].

Ефективність хіміотерапевтичного лікування в клініках, як правило, не перевищує 30-35 %, особливо низькою є чутливість до хіміотерапії недрібноклітинного раку легень. Він відрізняється високою частотою рецидивів і генералізації процесу, навіть у випадках, коли лікування розпочато достатньо рано. Практично у 2/3 пацієнтів, які звертаються до онколога, діагностується рак легень III і IV стадії, в зв'язку з чим переважна більшість з них отримує консервативне лікування [2, 3]. Тому актуальним завданням сучасної онкології є підвищення ефективності консервативної терапії раку легень.

Пошуки нових нетрадиційних шляхів лікування та подолання резистентності раку легень до хіміопрепаратів привели до необхідності оцінки його гормональної чутливості для вирішення питання про можливість включення ендокринного компонента до схем комплексного лікування. Останнім часом одним з перспективних напрямків у пошуку нових мішеней та розробці нових підходів до медикаментозного лікування резистентних новоутворень вважається створення препаратів, що впливають на процеси регуляції проліферації і передачі мітогенних сигналів у пухлинних клітинах. До переліку важливих локальних регуляторів проліферації пухлинних клітин відносять так звані фактори росту, з яких найбільш відомим є епідермальний фактор росту (ЕФР). Встановлено, що компоненти ЕФР-залежного ланцюжка передачі мітогенного сигналу можуть стати мішенню дії таких препаратів, як тамоксифен, люліберин та аналогів соматостатину. Цікаво, що серед 500 досліджених зразків пухлин різних локалізацій рецептори ЕФР найчастіше виявлялись при раку легень [4].

Перші повідомлення про знайдення стероїдних гормонів у тканині раку легень належать С.W.Beattie et al. [5], P.K Chandhuri et al. [6] і S. Kobayashi et al. [8].

Е.С. Герштейн із співавт. [9], вивчаючи гормональну чутливість раку легень за вмістом у цитозолях пухлин рецепторів естрогенів (РЕ), прогестерону (РП), глюкокортикоїдів (РГ) та андрогенів (РА) у 44 хворих з розповсюдженістю процесу, яка відповідала Т1-3 N0-2 M0, ми прийшли до висновку про його низьку гормональну чутливість, зокрема до статевих стероїдних гормонів. Що стосується глюкокортикоїдів, то автори висловили припущення, що певна частина пухлин легень буде чутливою до цих гормонів або їх антагоністів. Автори висловили припущення, що отримані дані можуть слугувати підставою для розробки ендокринної терапії у даного контингенту хворих.

Невтішні результати гормонотерапії, проте не призвели до повної відмови від використання ендокринних впливів. Факторами, що сприяють збереженню інтересу до цієї проблеми є низка закордонних публікацій, присвячених спробам використанню антагоністу естрогену – тамоксифену у схемах хіміотерапевтичного лікування цієї патології. Дослідники дають неоднозначну оцінку його впливу на результати лікування. Так, С.H. Yang et al. [10] використовували тамоксифен при хіміотерапевтичному лікуванні неоперабельних хворих на рак легень разом із цисплатиною та етопозидом. Вживання до одного року становило 44 %, а середня тривалість життя збільшилась на 47 тижнів. Позитивну оцінку застосуванню тамоксифену у хіміотерапевтичному лікуванні раку легень дали також і інші автори [11].

Відомо, що тамоксифен, блокуючи естрогенні рецептори, знижує рівень циркулюючого JGF-1, продукцію IGF-1 та TGF- α з одночасною стимуляцією багатьох TGF- β . Внаслідок всієї гама впливів відбувається транслокація комплексу "тамоксифен-ER" з цитоплазми до ядра клітини із зниженням синтезу ДНК, зупинкою клітинної проліферації у G1 фазі клітинного циклу та пригніченням чутливості новоутворення до естрогенних стимулів. Втягування до процесу факторів росту (ЕФР), мабуть, пояснює випадки ефективності антиестрогенів при ER-негативних раках [12].

W.Z. Gu et al. [11] вважають, що крім антиестрогенної дії тамоксифен інгібує проліферацію клітин естроген-негативних раків за невідомим механізмом. Показано, що паклітаксел та тамоксифен мають схожий цитотоксичний ефект на естроген-негативні раки товстої кишки, який є менш вираженим при використанні одного паклітакселу. Доведено, що тамоксифен у малих концентраціях має більш виражений антипроліферативний ефект, ніж паклітаксел. Автори констатували, що при комбінованому використанні паклітакселу і тамоксифену збільшується G2/M популяція і здійснюється зростання апоптозу як естроген-негативних, так і естроген-позитивних клітин.

Метою нашого дослідження є аналіз імуногістохімічного профілю злякисних епітеліальних пухлин легень, а також оцінка впливу і ефективності високодозної тамоксифенотерапії при комплексному лікуванні цієї патології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З 2005 р. по 2009 р. ми обстежили 56 пацієнтів з місцеворозповсюдженим недрібноклітинним раком легень (54 чоловіки та 2 жінки), які отримали хіміотерапію у комбінації з високими дозами тамоксифену на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Контрольну групу склали 47 хворих, яким було проведено тільки хіміотерапевтичне лікування. Середній вік хворих – 58 (36-73) років. У досліджуваній групі IIIA стадія була у 32 (57,1%) пацієнтів, IIIB – у 24 (42,9 %). В контрольній групі IIIA стадія встановлена у 27 (57,5 %) пацієнтів, стадія IIIB – у 20 (42,5 %). Всі хворі мали вимірювані або такі, що підлягають оцінці пухлинних вогнищ, відносились за загальним статусом до категорій 0-2 за шкалою EGOG, яким раніше не проводились хіміо- або гормонотерапія. Всім хворим була проведена променева терапія за стандартною схемою.

Необхідною умовою для включення до досліджуваної групи були показники соматичного стану пацієнтів (не враховуючи основного захворювання) – нормальна функція нирок (креатинін сироватки < 120 ммоль/л) і печінки (білірубін < 30 ммоль/л); вміст тромбоцитів у периферичній крові >150*10⁹/л.

Нами також було проведено вивчення рівня експресії рецепторів до естрогену (ER) та епідермального фактора росту 1 типу (EGFR) в операційному матеріалі 50 хворих на місцеворозповсюджений рак легень за допомогою імуногістохімічних методів.

Імуногістохімічні дослідження проводились на базі лабораторії імуноморфології Запорізького обласного онкологічного диспансеру.

Фіксація матеріалу проводилась у нейтральному 10 % забуференому формаліні з наступним проведенням теплової індукції епітопного (антигенного) повернення (HIER – hot induction of epitope retrieval). Зрізи товщиною 4-5 мкм наносили на скло, оброблене адгезивною рідиною (poly-L-lysine), далі вони депарафінізувались згідно з прийнятими стандартами. Демаскування антигенів виконували шляхом автоклавування протягом 5 хв при температурі 121°C. В якості первинних антитіл ми використовували антитіла до ER (фірма DAKO, клон 1D5).

Після видалення первинних антитіл застосовували систему візуалізації EnVision (DAKO), а в якості хромогену використовували DAB (діамінобензидин). Після імуногістохімічних реакцій зрізи додатково фарбувались гематоксиліном Майєра (для об'єктивної оцінки локалізації мітки). Антигенні детермінанти до ER розташовувались інтрануклеарно, тому позитивними вважали тільки ті результати, в яких були отримані інтенсивні ядерні реакції. Облік здійснювався напівкількісним методом з оцінкою ступеня інтенсивності і кількості клітин, які прореагували (коефіцієнт N от 0 до 300).

У досліджуваній групі хіміотерапію проводили за такою схемою: 42 пацієнти отримали адриабластин 50 мг + циклофосфан 600 мг + цисплатин 100 мг; 32 пацієнта – доксорубіцин 50 мг + циклофосфан 600 мг + цисплатин 100 мг внутрішньовенно. Доза тамоксифену дорівнювала 120 мг на добу і розподілялась на два прийоми: 60 мг вранці і 60 мг ввечері, причому лікування починали за 4 дні до початку хіміотерапії, продовжували протягом всього циклу і 3-4 дні після її завершення.

У контрольній групі всі хворі отримали тільки хіміотерапію за схемою: адриабластин 50 мг + циклофосфан 600 мг + цисплатин 100 мг внутрішньовенно.

Оцінка ефективності проведеного лікування проводилась з урахуванням клінічних і рентгенологічних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті аналізу імуногістохімічного профілю злоякісних епітеліальних пухлин легень ми встановили наявність ER у 34 хворих (рис. 1), EGFR – у 23, ER та EGFR – у 16. У 7 хворих вони не знайдені. Враховуючи отримані результати, ми провели 56 хворим з неоперабельним раком легень хіміотерапевтичне лікування на фоні високодозної тамоксифенотерапії.

Об'єктивний лікувальний ефект хіміотерапії з додаванням високих доз тамоксифену у хворих з місцеворозповсюдженим раком легень був оцінений після 3-4-х курсів лікування. Ми встановили, що в групі пацієнтів, які отримали хіміотерапію в комбінації з тамоксифеном, частковий регрес був майже у 2 рази більшим, і склав 50 % (у контрольній групі – 27,7 %). Крім того, стабілізація процесу в 1 групі була значно вищою і склала 35,7 % (у контрольній групі – 29,8 %). Прогресування захворювання спостерігалось у 14,3 % випадків серед пацієнтів, які отримували терапію тамоксифеном, тоді як у контрольній групі прогресування процесу констатоване у 42,5 % хворих.

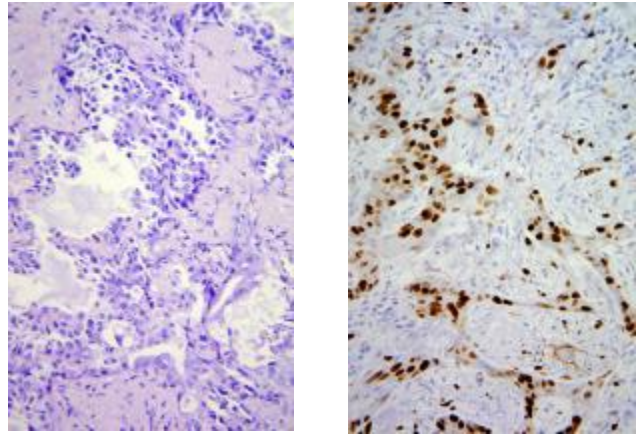


Рисунок 1. Помірнодиференційований плоскоклітинний нерогівючий рак легень.
Примітки: а – фарбування гематоксиліном-еозином, зб.х400; б – рецептори естрогену, додаткове фарбування гематоксиліном Майєра, зб.х1000

Ми спостерігали лише поодинокі побічні ефекти (підвищення рівня білірубіну крові і трансаміназ, шкірні алергічні реакції, пітливість, зниження потенції).

ВИСНОВКИ 1. Наявність рецепторів естрогену та епідермального фактора росту у клітинах раку легень є вагомим підґрунтям для проведення хіміогормонотерапії.
2. Використання високодозної тамоксифенотерапії поліпшує безпосередні і віддалені результати хіміотерапевтичного лікування хворих із недрібноклітинним раком легень.
3. Вивчення рецепторного статусу недрібноклітинного раку легень уявляється досить актуальним напрямком у зв'язку з раціоналізацією терапії з метою досягнення максимального ефекту, що дозволить підвищити якість життя пацієнтів і оптимізувати прогноз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Михина З.П. Консервативное лечение рака легкого. – М.: Литтерра, 2005. – 128 с.
2. Переводчикова Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики // Современная онкология. – 2001. – № 2. – С. 66-73.
3. Тюляндин С.А. Перспективные подходы лекарственной терапии не-мелкоклеточного рака легкого // Новое в терапии рака легкого. – М.: 2003.
4. Кушлинский Н.Е. Исследование механизмов передачи митогенных сигналов факторов роста – основа для создания новых противоопухолевых препаратов // Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции. – 29 нояб.-1 дек. 1999 г., С-Пб. http://www/rosoncoweb.ru/library/3rd_conf/5.htm
5. Beattie C.W., Hansen N.W., Thomas P.A. Steroid receptors in human lung cancer // Cancer Res. – 1985. – Vol. 45. – P. 3206-3214.
6. Chandhuri P.K., Thomas P.A., Walker M.J. et al. Steroid receptors in human lung cancer // Cancer Lett. – 1982. – Vol. 16. – P. 327-332.
7. Chen Y.M., Perng R.P., Yang K.Y. Combination of chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei). – 2000. – Vol. 63, № 8. – P. 605-611.
8. Kobayashi S., Mizuno T., Tobioka N. et al. Sex steroid receptors in diverse human tumors // Gann. – 1982. – Vol. 73, № 3. – P. 439-445.
9. Герштейн Е.С., Смирнова К.Д., Полоцкий Б.Е. Рецепторы стероидных гормонов в ткани рака лёгкого // Вопр. онкологии. – 1990. – № 12. – С. 1439-1442.
10. Yang C.H., Cheng A.L., Yeh K.H. High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable nonsmall cell lung carcinoma // Cancer. – 1999. – Vol. 86, № 3. – P. 415-420.
11. Gu W.Z., Chen Z., Tahir S.K. Synergistic effect of paclitaxel and 4-hydroxytamoxifen on estrogen receptor-negative colon cancer and lung cancer cell lines // Anticancer Drugs. – 1999. – Vol. 10, № 10. – P. 895-901.
12. Гершанович М.Л., Борисов В.И., Сидоренко Ю.С. Современные возможности и перспективы лекарственной терапии в онкологии // В.о. – 1995. – № 2. – С. 116-124.

Лялькін С.А., Майданевич Н.Н., Аскольський А.В., Кліманов М.Ю.
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ОДНОЧАСНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ І ХІМІОТЕРАПІЇ
ПРЕПАРАТАМИ ДРУГОЇ ЛІНІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ
НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ОДНОЧАСНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ І ХІМІОТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ДРУГОЇ ЛІНІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ – Дослідження проведено з метою порівняння ефективності результатів хіміопроменевого лікування препаратами 1-ї лінії згідно з стандартною схемою лікування (променева терапія з одночасною ПХТ за схемою EP) та хіміотерапевтичного лікування препаратами 1-ї лінії згідно з рекомендаціями ESMO і ASCO (ПХТ за схемою TP) хворих на місцевопоширений недрібноклітинний рак легень III стадії. На базі Національного інституту раку проведено ретроспективний порівняльний аналіз ефективності результатів лікування 63 хворих на місцевопоширений недрібноклітинний рак легень. Всі хворі мали неоперабельну III стадію захворювання і були розділені на 2 групи. До першої групи входили пацієнти, яким проводилася хіміопроменева терапія (31 хворий), в другій – лише поліхіміотерапія (32 пацієнти). Повної регресії пухлини не було відмічено в жодній групі. Часткова регресія пухлини відмічалась в 6 (19,3 %) хворих 1-ї групи і в 8 хворих (25 %) 2-ї групи ($p>0,05$). Ці показники і відображали загальну ефективність лікування. Стабілізація захворювання мала місце в 18 (58,1 %) хворих 1-ї групи і 23 (71,8 %) хворих 2-ї групи ($p<0,05$). Прогресування процесу спостерігалось в 3 (9,6 %) хворих 1-ї групи і 1 (3,1 %) хворого 2-ї групи.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОДНОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ВТОРОЙ ЛИНИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО – Исследование проведено с целью сравнения эффективности результатов химиолучевого лечения препаратами 1-й линии согласно стандартной схеме лечения (лучевая терапия с одновременной ПХТ по схеме EP) и химиотерапевтического лечения препаратами 1-й линии согласно рекомендациям ESMO и ASCO (ПХТ по схеме TP) больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого III стадии. На базе Национального института рака проведен ретроспективный сравнительный анализ эффективности результатов лечения 63 больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого. Все больные имели неоперабельную III стадию заболевания и были разделены на 2 группы. В первую группу входили пациенты, которым проводилась химиолучевая терапия (31 больной), во вторую – только полихимиотерапия (32 пациента). Полной регрессии опухоли не было отмечено ни в одной из групп. Частичная регрессия опухоли отмечалась у 6 (19,3 %) больных 1-й группы и у 8 больных (25 %) 2-й группы ($p>0,05$). Эти показатели и отображали общую эффективность лечения. Стабилизация заболевания имела место у 18 (58,1 %) больных 1-й группы и 23 (71,8 %) больных 2-й группы ($p<0,05$). Прогрессирование процесса отмечалось у 3 (9,6 %) больных 1-й группы и 1 (3,1 %) больного 2-й группы.

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF SIMULTANEOUS CHEMORADIATION AND SECOND LINE CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCAL ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER – The study was performed in order to compare the effectiveness of results of chemoradiation using first-line cytostatics in accordance with standard treatment regimen (radiation therapy with simultaneous chemotherapy-EP scheme) and first-line chemotherapy in accordance with ASCO and ESMO (TP scheme) according to recommendations of ESMO AND ASCO in patients with local advanced non-small cell lung cancer in the III stage of disease. On the basis of National Cancer Institute was performed retrospective comparative analysis of 63 patients with local advanced non-small cell lung cancer treatment efficacy. All patients had inoperable III disease stage and they were divided into 2 groups. The first group included patients who received chemoradiation therapy (31 patients), the second group the patients received only chemotherapy (32 patients). There was no complete regression of tumor in both groups. 6 patients (19,3 %) had partial regression of tumor in the 1-st group and 8 patients (25 %) in the 2-nd group ($p>0,05$). These rates showed the total efficacy of treatment. Stabilization of disease was marked in 18 (58,1 %) cases in the 1-st group and in 23 (71,8 %) in the 2-nd group ($p<0,05$). Disease progression was registered in 3 (9,6 %) cases in the 1-st group and 1 (3,1 %) in the 2-nd group.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, хіміотерапія, хіміопроменева терапія.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, химиолучевая терапия.

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, chemoradiation therapy.

ВСТУП Рак легень є однією з найбільш важливих проблем онкології як в нашій країні, так і у всьому світі. Захворюваність на рак легень в Україні серед чоловіків складає 16183 випадків на рік (20,2 % від всіх злоякісних новоутворень у чоловіків), серед жінок – 3344 випадки на рік (4 % від всіх злоякісних новоутворень у жінок). Окрім такої високої захворюваності, особливо у чоловіків, необхідно відзначити надзвичайно високий рівень смертності від цієї патології в осіб обох статей: від раку легень щороку помирають 13187 чоловіків і 2398 жінок.

Основні невирішені проблеми в діагностиці і лікуванні раку легень:

- своєчасна діагностика ранніх стадій пухлини (I, II);
- своєчасна діагностика локалізованих пізніх стадій (IIIА, IIIБ);
- обмежена ефективність стандартних методів діагностики;
- виконання стандартів лікування і можливість їх проведення.

Найчастішим видом раку легень (80 %) є недрібноклітинний. Вибір лікувальної тактики у хворих згаданої поширеності є нелегким завданням, оскільки недрібноклітинний рак легень (НМРЛ) – малочутливий до існуючих консервативних (лікарському і променевою) методів лікування. За останні 10 років для лікування НМРЛ вивчалися різні комбінації схем хіміотерапії, в яких використовувалися нові цитостатики (гемцитабін, навельбін, таксол, такстер, іринотекан)[1-2]. Застосування цих комбінацій дозволило трохи збільшити виживаність хворих порівняно з іншими схемами хіміотерапії, які вивчалися раніше, в 80-х роках. На ASCO 2001 були представлені рандомізовані дослідження, в яких було показано збільшення виживаності у хворих з місцевопоширеним НМРЛ, яким проводилася одночасна променева терапія порівняно з послідовною променевою терапією [3-5]. Отримані дані збігаються з результатами, досягнутими раніше в роботах SWOG і ECOG[6], і підтверджують очевидність того, що всі режими є методом вибору для хворих НМРЛ. Використання будь-якої з цих комбінацій може бути основою для розробки нових режимів проведення хіміотерапії, променевої терапії або комбінації цих двох методів.

Дане дослідження проведено з метою порівняння ефективності результатів хіміопроменевого лікування препаратами 1-ї лінії згідно з стандартною схемою лікування (променева терапія з одночасною ПХТ за схемою EP)[8-9] та хіміотерапевтичного лікування препаратами 1-ї лінії згідно з рекомендаціями ESMO і ASCO [7] (ПХТ за схемою TP) хворих місцевопоширеним недрібноклітинним раком легень III стадії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ На базі Національного інституту раку проведено ретроспективний порівняльний аналіз ефективності результатів лікування 63 хворих на місцевопоширений недрібноклітинний рак легень. До початку лікування були визначені ступінь поширеності злоякісного процесу, морфологічні варіанти будови пухлини, клінічне стадіювання захворювання. Діагноз верифікований за даними морфологічного дослідження згідно з міжнародною клініко-морфологічною класифікацією ВООЗ. Всі хворі мали неоперабельну III стадію захворювання і були розділені на 2 групи. До першої групи входили пацієнти, яким проводилася

хіміопроменева терапія (31 хворий), в другій – лише поліхіміотерапія (32 пацієнти). Згідно з морфологічною класифікацією 12 (38,7 %) хворих 1-ї групи мали плоскоклітинний варіант пухлини, в 18(58,0 %) – аденокарцинома і 2(6,4 %) – недиференційована пухлина. У 12(37,5 %) пацієнтів 2-ї групи відмічалась аденокарцинома,

Таблиця 1. Розподіл хворих 1-ї групи залежно від віку і статі

Вік (років)	40-50	50-60	60-70	70 і більше
Чоловіки, n-27	4	11	10	2
Жінки, n-4	2	2	0	0
Всього, n-31	6	13	10	2

Обидві групи тотожні за кількістю хворих, за віком і статтю ($p > 0,05$). При аналізі представлених таблиць ми бачимо, що як в 1-й, так і в 2-й групах переважали чоловіки. Середній вік хворих складав 58 років.

В 1-шу групу включений 31 хворий, які отримували хіміопроменево терапію. Хіміотерапію проводили за схемою: цисплатин – 80 мг/м² в 1-й день і етопозид – 120 мг/м² в 1-й, 3-й, 5-й дні. Інтервал між курсами складав 3 тижні. Всім хворим проводили від 2 до 6 курсів хіміотерапії. Променево терапія починалась з 1-го дня циклу ПХТ за роз-

17(53,1 %) – плоскоклітинний і 3(9,3 %) – недиференційованний варіант пухлини.

Розподіл хворих 1-ї групи залежно від віку і статі подано в таблиці 1.

Розподіл хворих 2-ї групи залежно від віку і статі подано в таблиці 2.

Таблиця 2. Розподіл хворих 2-ї групи залежно від віку і статі

Вік (років)	40-50	50-60	60-70	70 і більше
Чоловіки, n-28	3	11	12	2
Жінки, n-4	2	1	0	1
Всього, n-32	5	12	12	3

щепленою методикою в II етапі, у разовій дозі 2 Гр в день, сумарна доза – до 60 Гр.

До 2-ї групи увійшли 32 пацієнти, які отримували лише хіміотерапію за схемою: паклітаксел – 175 мг/м² 1-й день і цисплатин – 80 мг/м² 1-й день. Інтервал між курсами складав 3 тижні. Хворим проводили від 2 до 6 курсів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Провівши порівняльний аналіз ефективності лікування у хворих досліджених груп, ми отримали наступні результати (таблиця 3).

Таблиця 3. Порівняльний аналіз ефективності лікування у хворих досліджених груп

	Хіміопроменево терапія	Хіміотерапія	P
Кількість хворих	31	32	> 0,05
Повна відповідь (%)	0	0	
Часткова регресія (%)	6(19,3 %)	8(25 %)	> 0,05
Стабілізація (%)	18(58,1 %)	23(71,8 %)	< 0,05
Прогресія (%)	3(9,6 %)	1(3,1 %)	< 0,05

Повної регресії пухлини не було відмічено в жодній групі. Часткова регресія пухлини відмічалась в 6 (19,3 %) хворих 1-ї групи і в 8 хворих (25 %) 2-ї групи ($p > 0,05$). Ці показники і відображували загальну ефективність лікування. Стабілізація захворювання мала місце в 18 (58,1 %) хворих 1-ї групи і 23 (71,8 %) хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Прогресування процесу спостерігалось в 3 (9,6 %) хворих 1-ї групи і 1(3,1%) хворого 2-ї групи. В 1-й групі 4 пацієнтам було припинено лікування у зв'язку з токсичними проявами III-IV ступеня за шкалою CTC NCIC (3 після першого циклу і 1 після другого циклу). У 2-й групі жоден пацієнт не припинив лікування із-за проявів токсичності.

Час до прогресії у хворих 1-ї групи склав в середньому 6,2 місяця. Відповідно в другій групі – 6,9 місяця ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ Виходячи з результатів даного дослідження ми бачимо, що в обох групах частота об'єктивного ефекту і час до прогресії статистично достовірно не відрізнялися, мала місце тенденція до збільшення цих показників в 2 групі. В більшій кількості пацієнтів 2 групи спостерігалась стабілізація процесу, що являється статистично достовірним. В цілому можна сказати, що застосування ПХТ за схемою ТР як 1-ї лінії терапії НМРЛ III стадії має переваги

порівняно з одночасною хіміопроменевою терапією за рахунок меншої токсичності і дещо вищій ефективності, проте потрібні подальші дослідження і спостереження в рамках рандомізованих досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

- Gandara D.R., Chansky K., Albain K.S. et al. // J. Clin. Oncol. – 2003. Vol. 21. – P. 2004-2010.
- Gandara D.R., Edelman M., Lara P. et al. // Oncology. – 2000. – Vol. 14 (suppl. 5). P. 35-41.
- Garrido M.P., Lopez J., Lago J.L. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 651.
- Gralla R.J., Rodrigues J., Von Pawel J. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 1196. – P. 300.
- Groen H., Schramel F.M., Van der Hoeven J.M. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 623.
- Schiller J., Harrington D., Belani C.P. et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 9-8.
- Vokes E.E., Herdon J.E. 2nd, Grawford J. et al. // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4191-4198.
- Стандарти диагностики и лечения онкологических больных (приказ МОЗ Украины от 17.09.2007 № 554).
- Переводчикова Н.И. / Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.

Кудрявцев Ю.Й., Безденежных Н.О., Лихова О.О., Воронцова А.Л., Завелевич М.П., Фільченков О.О.
МЕХАНІЗМИ МОДИФІКАЦІЇ ЧУТЛИВОСТІ КЛІТИН РАКУ ЛЕГЕНІ ЛЮДИНИ ДО ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ КЛІТИН З АЛЬФА-ІНТЕРФЕРОНОМ

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

МЕХАНІЗМИ МОДИФІКАЦІЇ ЧУТЛИВОСТІ КЛІТИН РАКУ ЛЕГЕНІ ЛЮДИНИ ДО ПРОТИПУХЛИННИХ ХІМІОПРЕПАРАТІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ КЛІТИН З АЛЬФА-ІНТЕРФЕРОНОМ – Довготермінова інкубація клітин A-549 при наявності ІФН підвищує чутливість клітин до цитотоксичних агентів різних за структурою та механізмом дії, а також до гіпертермії. Підвищення чутливості ІФН-модифікованих клітин до цитотоксичних агентів супроводжується зростанням в клітинах базального та індукovanого рівня активної форми каспази-3, збільшенням експресії мРНК топоізомерази II альфа та зменшенням експресії антиапоптотичного білка Bcl-2, що свідчить про зменшення резистентності до індукції апоптозу в ІФН-модифікованих клітинах A-549.

МЕХАНІЗМИ МОДИФІКАЦІЇ ЧУТЛИВОСТІ КЛІТОК РАКА ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА К ПРОТИВОПУХОЛЕВИМ ХІМІОПРЕПАРАТАМ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ С АЛЬФА-ІНТЕРФЕРОНОМ – Длительная инкубация клеток A-549 в присутствии ИФН повышает их чувствительность к цитотоксическим агентам различной структуры и механизма действия, а также к гипертермии. Повышение чувствительности ИФН-модифицированных клеток к цитотоксическим агентам сопровождается повышением базального и индуцированного уровня активной формы каспазы-3, повышением экспрессии мРНК топоизомеразы II альфа и снижением экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2. Все это свидетельствует об уменьшении резистентности к индукции апоптоза в ИФН-модифицированных клетках A-549.

MECHANISMS OF MODIFICATION OF SENSITIVITY OF HUMAN LUNG CANCER TO ANTICANCER CHEMOTHERAPEUTICS AT LONG EXPOSURE OF CELLS WITH ALPHA-INTERFERON – Long-term exposure of A-549 cell to IFN-alpha increases their sensitivity to the cytotoxic agents with various chemical structure which differ by their mechanisms of cytotoxicity. Such increase in the sensitivity to the cytotoxic agents is accompanied with the increase of baseline and induced levels of active form of caspase-3, elevated expression of topoisomerase II alpha mRNA and increase expression of antiapoptotic Bcl-2 protein suggesting the decreased resistance to apoptosis induction in A-549 cells modified by INF-alpha.

Ключові слова: альфа-інтерферон, недрібноклітинний рак легені людини, хіміотерапія, апоптоз, каспаза-3.

Ключевые слова: альфа-интерферон, немелкоклеточный рак легкого человека, химиотерапия, апоптоз, каспаза-3.

Kew words: interferon-alpha, non-small cell lung cancer, chemotherapy, apoptosis, caspase-3.

ВСТУП Відомо, що загибель пухлинних клітин під впливом хіміотерапевтичних агентів та фізичних чинників може відбуватися шляхом апоптозу або некрозу [1, 2]. Оскільки протипухлинна терапія має переважно бути спрямована на апоптотичну загибель пухлинних клітин, велика увага приділяється пошуку агентів, які можуть модифікувати чутливість пухлинних клітин до індукції апоптозу. Одним з таких факторів може бути альфа-інтерферон (ІФН). Зокрема показано, що ІФН здатен підсилювати апоптоз, індукований фактором некрозу пухлин [3]. Вивчення ролі ІФН у модифікації чутливості пухлинних клітин до цитотоксичної дії хіміопрепаратів дозволить суттєво змінити підхід до існуючих схем використання ІФН в лікувальних комбінаціях, нових варіантах і протоколах антиметастатичної терапії.

В дослідженнях ряду авторів було показано, що за умов короткотермінового впливу ІФН на пухлинні клітини *in vitro* зміни фенотипу не були довготривалими і за подальшого культивування без ІФН відновлювались вихідні властивості пухлинних клітин [4, 5]. Мета роботи полягала у дослідженні впливу тривалого (протягом року) впливу ІФН на чутливість клітин A-549 недрібноклітинного раку легені людини до протипухлинних хіміопрепаратів та до гіпертермії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом досліджень були клітини A-549 недрібноклітинного раку легені людини (НДРЛ), отримані з Банку клітинних ліній ІЕПОР імені Р.Є. Кавецького НАН України, які культивували в повному поживному середовищі RPMI 1640 ("Sigma Chem. Co.",

США), що містило 4 ммоль/л L-глутаміну, 10 % ембріональної сироватки теляти ("Sigma Chem. Co.") та 40 мкг/мл гентаміцину; клітини культивували у зволоженої атмосфері з 5% CO₂ при 37 °C, заміну середовища проводили кожні 2 доби, пересів клітин – через 4 доби. В дослідженнях використовували рекомбінантний альфа-2b-ІФН ("Біофарма", Україна), а також протипухлинні препарати: фарморубіцин швидкокорозчинний ("Pfizer", Італія); метотрексат ("Ebewe Arzneimittel GmbH", Австрія); елоксатин ("Sanofi Winthrop Industria", Франція); флуорурацил ("Дарниця", Україна); таксолік (доцетаксел; "Біолік", Україна), іринотекан ("Pfizer", Італія), адриабластин ("Pharmacia&Upjohn", Італія).

Для порівняльного дослідження чутливості до хіміопрепаратів вихідних клітин A-549 та субліній, модифікованих ІФН, суспензію клітин висаджували на 96-лункові планшети в концентрації 5x10³-1x10⁴ клітин/лунку. Через 24 год вносили досліджувані препарати. Клітини інкубували при 37 °C з препаратами протягом 72 год, після чого визначали рівень цитотоксичності шляхом фарбування клітин МТТ та/або Sulforodamine B і розраховували IC₅₀ за стандартними методиками [6, 7].

При дослідженні впливу гіпертермії на клітини їх прогрівали при температурах 42-45 °C протягом 1 год в повному поживному середовищі, після чого культивували 24-72 год за стандартних умов. Після культивування клітини забарвлювали трипановим синім та підраховували в гемоцитометрі.

Рівень білка Bcl-2 в досліджуваних клітинах вивчали за допомогою імуноцитохімічного методу. Використовували МКАТ проти Bcl-2 (clone 124) фірми "DakoCytomation" (Данія) та систему EnVision ("DakoCytomation") для візуалізації.

Експресію в клітинах мРНК топоізомерази II-б визначали за методом ЗТ-ПЛР з використанням наборів "Рибо-золь-А" та "РЕВЕРТА-Л" ("Амплісенс", Росія). Для ампліфікації застосовували праймери: 5'-GGCTCGATTGTTATTTCCAC-3' та 5'-GGTTGTAAGAAATAGC-3' [8].

Для виявлення активної форми каспази-3 в клітинах використовували проточний цитофлуориметр FACScan ("Becton Dickinson", США) та набір "mAb Apoptosis Kit FITC" ("BD Bioscience Pharmingen", США) згідно з інструкцією фірми-виробника.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася за допомогою програми STATISTICA 6.0. Для порівняння вірогідності відмінностей середніх величин використовували *t*-критерій Стьюдента; при цьому вірогідними вважали відмінності при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення пролонгованої дії ІФН на пухлинні клітини їх довгостроково (до року) культивували при наявності ІФН в зростаючих дозах (від 100 до 10000 МО/мл). Було отримано дві сублінії клітин, модифіковані ІФН, в дозах 2000 та 10000 МО/мл (A-549/2000 та A-549/10000, відповідно).

Результати визначення IC₅₀ у вихідній лінії A-549 та сублініях, модифікованих ІФН (таблиця), показали, що модифіковані ІФН клітини стали достовірно більш чутливими до дії цитостатиків. Виявилось, що чутливість клітин підвищувалася до всіх хіміопрепаратів, незалежно від механізму їх дії, причому кратність зменшення IC₅₀ була приблизно однаковою, незалежно від вихідної чутливості до препаратів. Суттєвої різниці між ефективністю різних доз ІФН щодо його здатності підвищувати чутливість клітин до цитостатиків не було; більше того, ефективне підвищення чутливості клітин до цитотоксичних чинників мало місце при довготерміновому культивуванні з ІФН вже в дозі 2000 МО/мл (табл. 1).

Таблиця 1. Чутливість клітин A-549 до хіміопрепаратів за умов тривалої експозиції їх з ІФН

Хіміопрепарат	Лінія A-549	Сублінія A-549/2000	Сублінія A-549/10000
	IC ₅₀ (мкг/мл)		
Фарморубцин	0,4	0,08	0,1
Метотрексат	0,08	0,003	0,005
Елоксатин	20	3	5
Флуорурацил	20	2	2
Таксолік	2	0,1	0,2
Іринотекан	20	5	5

При дослідженні гіпертермічного впливу на клітини A-549 встановлено, що чутливість до підвищеної температури клітин субліній A-549/2000 та A-549/10000 була значно більшою порівняно з вихідною лінією. Так, інкубування при температурі 42 °С з наступним культивуванням за стандартних умов призводило до загибелі близько 70 % клітин сублінії A-549/10000, в той час як життєздатність клітин A-549 за такого ж впливу практично не змінювалася. Збільшення температури до 45 °С викликало загибель 30 % клітин у вихідній лінії, тоді як кількість загиблих ІФН-модифікованих клітин за цих умов становило до 100 % залежно від терміну культивування з цитокіном та дози ІФН. Морфологічні дослідження показали, що експозиція при підвищеній температурі клітин субліній A-549/2000 та A-549/10000 призводить до індукції апоптозу (рис. 1).

Оскільки культивування при наявності ІФН може змінювати фенотипові властивості клітин, становило певний інтерес визначити відмінності за деякими фенотиповими показниками між вихідною лінією A-549 та сублініями, отриманими за довготермінової дії ІФН.

За допомогою імуноцитохімічного методу з використанням МКАТ до Bcl-2 було виявлено різке зменшення

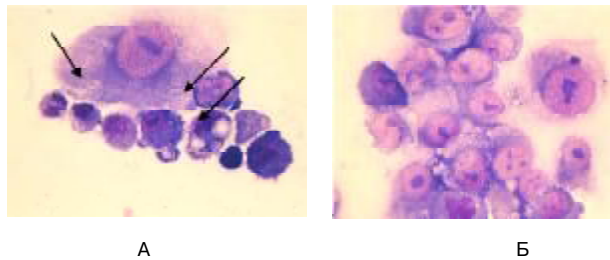


Рисунок 1. Цитоспінові препарати клітин A-549 після гіпертермії (1 год при 42 °С) з наступним культивуванням протягом 48 год за стандартних умов. Препарати пофарбовані за Романовським-Гімза. X 90.

Примітки: – А. клітини сублінії A-549/10000 (стрілками вказані апоптотичні клітини та клітини з патологіями мітозу). Б. – клітини вихідної лінії A-549.

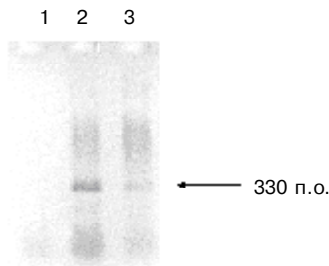


Рисунок 3. Експресія мРНК топоізомерази II альфа в клітинах A-549 за умов їх довгострокової експозиції з ІФН. Електрофорез фрагментів ДНК, ампліфікованих в ЗТ-ПЛР з праймерами до фрагменту гена топоізомерази II альфа.

Примітка: 1 – вихідна лінія A-549; 2 – сублінія A-549/10000; 3 – сублінія A-549/10000, яку в подальшому культивували в середовищі без ІФН.

відсотку Bcl-2-позитивних клітин в сублініях A-549/2000 та A-549/10000 (рис. 2).

Експресію топоізомерази II альфа у клітинах розглядають як маркер чутливості до інгібіторів топоізомерази II, а також маркер проліферації клітин [8, 9]. Порівняння експресії мРНК гена топоізомерази II альфа у вихідній лінії та в сублініях клітин A-549, що зазнали довготермінової дії ІФН, за допомогою напівкількісного методу ЗТ-ПЛР свідчить про суттєве збільшення експресії в клітинах A-549/10000 (рис. 3). Причому таке зростання експресії залишалося стабільним навіть в разі культивування цих клітин у середовищі, яке не містить ІФН. Можна припустити, що виявлене нами підвищення експресії гена топоізомерази II альфа в клітинах A-549 корелює з підвищеною чутливістю ІФН-модифікованих клітин до протипухлинних препаратів.

Ми провели порівняльний аналіз вмісту клітин з активною формою каспази-3 у вихідній лінії та сублінії A-549/10000. Виявилось, що відсоток клітин з активною формою цієї ефекторної каспази є більш високим в модифікованій сублінії. Ці відмінності базального рівня корелювали також зі значно більшим рівнем активації каспази-3 в сублінії, модифікованій ІФН порівняно з такою у вихідній лінії A-549 за дії адриабластину (рис. 4).

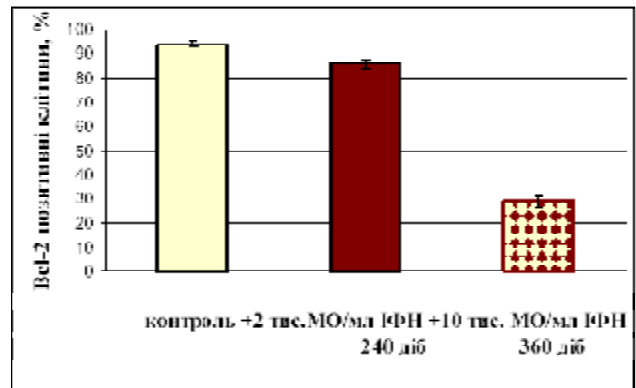


Рисунок 2. Рівень антиапоптотичного білка Bcl-2 в клітинах A-549 після довгострокової експозиції з ІФН.

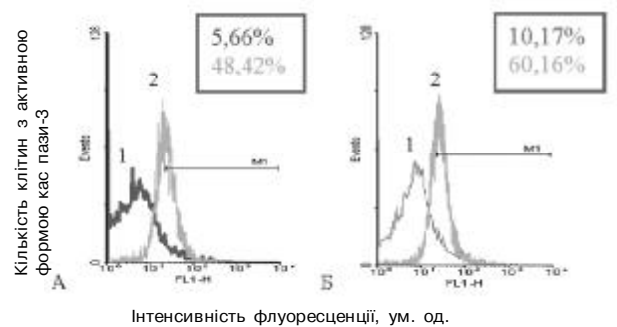


Рисунок 4. Активна форма каспази-3 (1 – базальний рівень; 2 – індукований адриабліцином рівень) в клітинах вихідної лінії A-549 (А) та сублінії A-549/10000 (Б). M1 – зона гістограми, яка відповідає вмісту клітин з активною формою каспази-3.

ВИСНОВКИ 1. У результаті довготривалої інкубації клітин A-549 при наявності ІФН відбувається підвищення чутливості клітин до цитотоксичних агентів різних за структурою та механізмом дії. Підвищується також і чутливість ІФН-модифікованих клітин до гіпертермії.

2. Підвищення чутливості ІФН-модифікованих клітин до цитотоксичних агентів супроводжується зростанням в клітинах базального та індукованого рівня активної форми каспази-3, збільшенням експресії мРНК топоізомерази II альфа та зменшенням експресії антиапоптотичного білка Bcl-2, що свідчить про зменшення резистентності до індукції апоптозу в модифікованих ІФН клітинах A-549.

Робота виконана при частковому фінансуванні на тему "Фундаментальні основи геноміки і протеоміки" (№ 107U002244), яка виконується в рамках цільової програми НАН України. Автори висловлюють подяку канд. біол. наук Н.М. Храновській за допомогу в аналізі даних цитометричних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Johnstone R.W., Ruefli A.A., Lowe S.W. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy // *Cell*. – 2002. – Vol. 108, N 2. – P. 153-164.
2. Фільченков О.О., Стойка Р.С. Апоптоз і рак: від теорії до практики. – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2006. – 524 с.
3. Кудрявцев Ю.Й. Интерферон-б посилює розвиток апоптозу, індукованого різними чинниками в пухлинних клітинах in vitro // *Експерим. онкол.* – 2001. – Т. 4, № 23. – С. 267-273.
4. Jin G., Zhang T., Wang T. et al. Inhibition of alpha-interferon and cinnamic acid on proliferation of human lung cancer cell // *Ai Zheing.* – 2002. – Vol. 21, N 8. – P. 860-862.
5. Lypez Oejo O., Perea S.E., Reyes A., Vigoa L., Lypez Saura P. Partial phenotypic reversion of HeLa cells by long-term interferon-alpha treatment // *J. Interferon Res.* – 1993. – Vol. 13, N 5. – P. 369-375.
6. Niks M., Otto M. Towards an optimized MTT assay // *J. Immunol. Meth.* – 1990. – Vol. 130, N 1. – P. 149-151.
7. Skehan P., Storeng R., Scudiero D. et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1990. – Vol. 82, N 13. – P. 1107-1112.
8. Miracco C., Maellaro E., Pacenti L. et al. Evaluation of MDR1, LRP, MRP, and topoisomerase IIalpha gene mRNA transcripts before and after interferon-alpha, and correlation with the mRNA expression level of the telomerase subunits hTERT and TEP1 in five unselected human melanoma cell lines // *Int. J. Oncol.* – 2003. – Vol. 23, N 1. – P. 213-220.
9. Pritchard K.I., Messersmith H., Elavathil L. et al. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 5. – P. 736-744.

УДК 616.33-006.6-089.166-089.819.8-085.28.

¹Ярема Р.Р., ¹Фецич Т.Г., ¹Зубарев М.Г., ²Огорчак М.А.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО ТА ДИСЕМІНОВАНОГО РАКУ ШЛУНКА

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО ТА ДИСЕМІНОВАНОГО РАКУ ШЛУНКА – Хворі на місцевопоширений рак шлунка з високим ризиком імплантаційного метастазування та хворі на карциноматоз очеревини на ґрунті раку шлунка мають несприятливий прогноз. Накопичений світовий досвід дозволяє розглядати комбінацію хірургічного лікування та інтраопераційної внутрішньочеревної гіпертермічної хіміотерапії (ІВЧГХ) як один з найперспективніших методів лікування хворих цієї категорії. В даній роботі наведено безпосередні результати комбінованого лікування 11 хворих на місцевопоширений та дисемінований рак шлунка з використанням ІВЧГХ. Застосування вказаного методу лікування свідчить про його ефективність, задовільну переносимість хворими, низький рівень післяопераційних ускладнень та летальності.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И ДИСЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА – Местнораспространенный рак желудка с высоким риском имплантационного метастазирования и рак желудка осложненный карциноматозом брюшины характеризуются неблагоприятным прогнозом. Накопленный мировой опыт позволяет рассматривать комбинацию хирургического лечения и интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (ИВБГХ) как один из наиболее перспективных методов лечения больных этой категории. В работе приведены непосредственные результаты комбинированного лечения 11 больных с местнораспространенным и диссеминированным раком желудка с использованием ИВБГХ. Применение указанного метода лечения подтверждает его эффективность, удовлетворительную переносимость больными, низкий уровень послеоперационных осложнений и летальности.

APPLICATION OF INTRAOPERATIVE INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIC CHEMOTHERAPY FOR COMBINED TREATMENT OF LOCAL-ADVANCED AND DISSEMINATED GASTRIC CANCER – The patients with local-advanced gastric cancer with high risk of intraperitoneal distribution and patients with gastric cancer complicated with peritoneal carcinomatosis have unfavourable prognosis. However, in selected patients, the natural history of this disease condition may be altered by using the multimodality approach of cytoreductive

surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. A population of 11 patients with local-advanced and disseminated gastric cancer treated by intraoperative intraperitoneal chemohyperthermic perfusion at a temperature of 41-44 °C. Encouraging results which require confirmation in prospective randomized studies were achieved.

Ключові слова: рак шлунка, карциноматоз очеревини, інтраопераційна внутрішньочеревна гіпертермічна хіміотерапія.

Ключевые слова: рак желудка, карциноматоз брюшины, интраоперационная внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия.

Key words: gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.

ВСТУП Незважаючи на стійку тенденцію до зниження рівнів захворюваності, рак шлунка впевнено посідає друге місце в структурі онкологічної смертності, однак залишається складною медико-соціальною проблемою [1, 2]. Показник летальності до 1 року після встановлення діагнозу раку шлунка в Україні станом на 2007 рік склав 62,6 % [2]. Це пов'язано з тим, що 55,7-90 % хворих госпіталізують в лікувальні установи з місцевопоширеними та генералізованими формами пухлинного процесу, при цьому частка ІV стадії складає 30,9-57 % та не має тенденції до зниження [2, 3].

Імплантаційну дисемінацію або карциноматоз очеревини (КО) при первинній діагностиці виявляють у 5-20 % хворих на рак шлунка [4, 5]. Імплантаційний шлях метастазування характеризується найпесимістичнішим прогнозом з-поміж інших шляхів генералізації, що слугує причиною відмови таким хворим у резекційному об'ємі операції. Так, при виконанні паліативної гастректомії із залишенням поодиноких дисемінатів по очеревині жоден з пацієнтів

не прожив 1 року [6]. Системна паліативна хіміотерапія для лікування КО на ґрунті раку шлунка є малоєфективною, при цьому застосування високих доз цитостатиків неминуче призводить до ускладнень, пов'язаних з системною токсичністю препаратів [7]. Медіана виживання пацієнтів при паліативному лікуванні складає 1,9-7,9 міс. та залежить, головним чином, від ступеня ураження очеревини метастатичним процесом [8].

Окрім цього, КО є преваляючим типом прогресування пухлини після хірургічного лікування місцевопоширеного раку шлунка. Така закономірність пов'язана з тим, що інвазія пухлиною серозної оболонки (pT3) є самостійним несприятливим фактором прогнозу, що визначає можливість розповсюдження пухлинних клітин по очеревині та ранню інтраперитонеальну прогресію захворювання [9]. Особливо несприятливим прогнозом характеризуються низько- та недиференційовані форми пухлин з дифузно-інфільтративним типом росту та ураженням значної площі серозної оболонки шлунка, при яких метакронний КО розвивається у 45-70 % [10]. Тісний зв'язок площини ураження серозної оболонки шлунка та виживання продемонстровано N. Kaibara та співавторами [11]: при площі ураження менше 10 см² 5-річне виживання склало 31 %, при площі ураження більше 20 см² – тільки 8 %. На думку багатьох японських авторів [12, 13], наявність вільних пухлинних клітин в змивах з очеревини хворих на рак шлунка є ознакою дисемінації процесу та визначає паліативний характер лікування незалежно від об'єму виконаного втручання. Враховуючи несприятливий прогноз даної групи пацієнтів, що наближається до прогнозу генералізованих пухлин, згідно із клінічною класифікацією Японської асоціації з раку шлунка (JGCA) (на відміну від TNM-класифікації 2002 р.) таких хворих стратифіковано до IV стадії захворювання [14]. Спроби покращення віддалених результатів лікування хворих цієї категорії шляхом застосування ад'ювантної системної хіміотерапії не підтвердили сподівання, мета-аналіз рандомізованих досліджень не продемонстрував переваги ад'ювантної хіміотерапії резектабельного раку шлунка перед лише хірургічним лікуванням [15].

Отже, проблема розробки та впровадження в клінічну практику нових методологічних підходів комбінованого лікування хворих на КО та хворих з високим ризиком імплантаційного метастазування на фоні раку шлунка залишається вкрай актуальною.

Протягом останніх двох десятиліть відбувається переоцінка поглядів на дану патологію, все частіше застосовується агресивний підхід до лікування хворих на КО із застосуванням циторедуктивних втручань [16], спрямованих на максимальну елімінацію пухлинної тканини з організму, в т. ч. метастазів, та інтраопераційної внутрішньочеревної гіпертермічної хіміотерапії (ІВЧГХ) [17, 18]. Комбінацію інтраперитонеального введення хіміопрепаратів та локальної гіпертермії вперше застосували J.S. Spratt зі співавторами у 1980 р. для лікування хворого на псевдоміксому очеревини [19]. Починаючи з початку 1990-х років комбінована терапія раку шлунка з використанням ІВЧГХ активно застосовується японськими хірургами [17, 20]. Фармакокінетичні дослідження показали, що при внутрішньочеревному введенні цитостатиків, внаслідок існування очеревинно-плазматичного бар'єру, градієнт їх концентрації залишається високим протягом тривалого часу, що дозволяє створювати високу концентрацію хіміопрепаратів у черевній порожнині при низькій системній токсичності [21]. Часткова резорбція хіміопрепаратів відбувається через вісцеральну та парієтальну очеревину, при цьому 80 % препарату поступає через систему ворітної вени, що забезпечує ефективну експозицію в потенційних печінкових мікротастазах. При проведенні ІВЧГХ інтрапортальна концентрація хіміопрепаратів перевищує системну концентрацію в 3-4 рази. Локальна гіпертермія при проведенні

ІВЧГХ проявляє прямий цитотоксичний протипухлинний ефект та дозволяє подолати хіміорезистентність пухлин [22]. Вона посилює проникнення хіміопрепарату в тканину пухлини, сприяє його накопиченню в раковій клітині, при цьому знижує її резистентність до цитостатиків. При внутрішньочеревній інстиляції хіміопрепаратів у гіпертермічному режимі глибина їх проникнення становить від 1 до 3 мм [23], що визначає необхідність проведення адекватної циторедукції на першому етапі втручання. Експериментальні дослідження доводять, що існує термозалежний синергізм цитотоксичності хіміопрепаратів, наприклад, цитотоксичність цисплатину суттєво зростає вже при 39-41 °С [24].

Результати клінічних досліджень чітко продемонстрували ефективність ІВЧГХ у комбінованій терапії хворих на рак шлунка з дисемінацією по очеревині. Так, Y. Yonetaga та співавтори досягнули 5-річного виживання у 11 % хворих, яким проводили циторедуктивні операції (ЦО) та ІВЧГХ [17]. J.J. Hall та співавтори [25] повідомляють про 2-річне виживання 45 % хворих з повною циторедукцією. Важливо підкреслити, що показник повноти циторедукції розглядає більшість авторів як визначальний прогностичний фактор комбінованого лікування – лише за умови макроскопічної повної циторедукції спостерігається довготривале виживання хворих. У пацієнтів із "серозоінвазивними" пухлинами шлунка без макроскопічного КО сприяючими факторами інтраперитонеального канцерогенезу є: вільні внутрішньочеревні пухлинні емболі до операції, дисемінація пухлинних клітин під час мобілізації шлунка, розповсюдження пухлинних клітин з пересічених під час лімфодисекції лімфатичних судин, стимуляція пухлинного росту за рахунок цитокінів та молекул міжклітинної взаємодії, що беруть участь в процесах репарації після травматичних втручань [26]. Тому, ІВЧГХ багато хірургів використовує в ад'ювантному режимі при лікуванні місцевопоширених форм раку шлунка для попередження виникнення КО. Результати цього клінічного досвіду узагальнено шляхом мета-аналізу у 2007 році [27], що засвідчує ефективність ІВЧГХ для профілактики КО у хворих на рак шлунка. У пацієнтів з симптоматикою напруженого асцити на фоні раку шлунка, яким резекційний об'єм операції не показаний внаслідок значного розповсюдження КО, застосування ІВЧГХ з симптоматичною метою дозволяє ліквідувати ознаки асцити у 41-100 % хворих [28].

Метою даного дослідження було оцінити ефективність застосування інтраопераційної внутрішньочеревної гіпертермічної хіміотерапії в комбінованому лікуванні хворих на місцевопоширений рак шлунка з високим ризиком імплантаційного метастазування та хворих на КО на ґрунті раку шлунка.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Комбіновану терапію з використанням ІВЧГХ для лікування хворих на місцеворозповсюджений та дисемінований рак шлунка застосовували ми з початку 2008 року. За цей період проліковано 11 пацієнтів віком від 34 до 63 років (середній вік – 53,2 роки). З них п'ятьом пацієнтам ІВЧГХ застосовано з приводу маніфестованого КО після циторедуктивного оперативного втручання (гастректомія, оваріектомія, парціальна перитонектомія), двом пацієнтам з серозоінвазивними пухлинами шлунка ІВЧГХ застосовано в ад'ювантному режимі після закінчення стандартного об'єму операції з метою попередження метакронного КО, та у чотирьох пацієнтів з клінічною картиною напруженого асцити на фоні КО ІВЧГХ застосовано як симптоматичний захід з метою ліквідації асцити. Обсяг циторедуктивної операції включав видалення первинної пухлини згідно з онкологічними нормами (лімфаденектомія, чистота ліній резекції) та перитонектомію ділянок очеревини уражених імплантаційними метастазами. Ступінь повноти виконання циторедукції оцінювали згідно з показниками закінченості циторедукції (completeness of cytoreduction score – "CC") [29]: CC-0 – макроскопічні рези-

дуальні пухлинні вогнища на очеревині після втручання відсутні, СС-1 – резидуальні вогнища після операції в діаметрі не більші 2,5 мм, СС-2 – розмір резидуальних вузликів від 2,5 мм до 2,5 см, та СС-3 – розмір резидуальних пухлинних вузлів більший за 2,5 см. При СС-0 та СС-1 фокуси пухлинного ураження по очеревині при проведенні хіміогіпертермії будуть повністю пенетруватися хіміопрепаратом, тому циторедукцію вважають повною, а пацієнтів потенційно курабельними, натомість при СС-2 та СС-3 циторедукцію розглядають як неповну.

Внутрішньочеревна локорегіонарна гіпертермічна хіміотерапія проводилась відразу після закінчення хірургічного етапу комбінованого лікування в операційній під загальним знеболюванням. Після закінчення оперативного втручання перед зашиванням черевної порожнини через контрапертуру встановлювали два стерильних магістральних катетери (Gambro, Baxter) для проведення ІВЧГХ. Один катетер встановлювали в ділянку видаленого шлунка (лівий піддіафрагмальний простір) для подачі перфузату, другий катетер розміщували в порожнині малого тазу для евакуації розчину. З метою моніторингу інтраабдомінальної температури через контрапертуру в черевну порожнину (до кореня брижі тонкої кишки) встановлювали термодатчик. Для контролю температури перфузату на вході та на виході з черевної порожнини встановлювали додаткові термодатчики. Після чого лапаротомну рану зашивали. Системну температуру тіла контролювали за допомогою термодатчика, встановленого у верхній третині стравоходу. ІВЧГХ проводили замкнутим стерильним контуром за допомогою спеціального автоматичного обладнання зі швидкістю перфузії черевної порожнини 500 мл/хв відразу після закриття лапаротомної рани. Під час процедури ІВЧГХ використовували мітоміцин С у дозі 12,5 мг/м² та цисплатин у дозі 75 мг/м². Відповідно до фармакодинаміки інтраперитонеальної хіміотерапії дві третини дози хіміопрепаратів вводили в розчин безпосередньо перед перфузією черевної порожнини, одну третину – через 60 хв від початку перфузії. В якості носія хіміопрепаратів та тепла використовували ізотонічний розчин натрію хлориду в обсязі 3 літрів. Інтраабдомінальна температура розчину хіміопрепаратів становила 41-44 °С. Процедуру проводили протягом 90 хв з контролем температури на всіх рівнях кожні 10 хв та контролем вітальних функцій. З метою ліквідації циркулюючих потоків нагрітого перфузату в черевній порожнині та, як наслідок неперфузованих ділянок очеревини, на черевну стінку протягом процедури здійснювався перманентний мануальний вплив.

У післяопераційний період через 10-15 діб після операції 7 пацієнтів отримували системну хіміотерапію за стандартними схемами (CF, ECF).

Відбір хворих для проведення комбінованої терапії з використанням ІВЧГХ здійснювався згідно з наступними критеріями: вік хворих не більше 70 років, верифікована резектабельна аденокарцинома шлунка, морфологічно верифікований КО чи інвазія серозної оболонки шлунка, відсутність екстраперитонеальних метастазів (в печінку, віддалені лімфовузли, легені), супутні захворювання в стадії компенсації, індекс Карновського більше 70 %, відсутність відхилень показників крові, згода хворого на проведення лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У групі пацієнтів з КО після виконання циторедуктивного втручання повноту циторедукції оцінено як СС-0 у трьох хворих, СС-1 – у одного та СС-2 – у одного хворого. Тривалість ЦО без врахування часу проведення ІВЧГХ становила в середньому 5,1 год (4,2-6,5 год).

Відмічено задовільну переносимість хворими процедури ІВЧГХ. Інтраопераційних ускладнень, пов'язаних з агресивністю проведеного лікування, не було. Випадків швидкого росту системної температури тіла та тенденції до

системної гіпертермії не відмічено. Середня температура в стравоході під час пороведення процедури ІВЧГХ становила 37,5 °С (36,2-39,0 °С) та зростала в середньому на 1,5 °С (1,0-3,0 °С) від вихідного рівня протягом процедури. Нормалізація системної температури тіла відбувалася у всіх випадках протягом кількох післяопераційних годин. Ускладнень у ранній післяопераційний період, пов'язаних з проведенням ІВЧГХ, не відмічено. Прояви токсичності III-IV ступеня в післяопераційний період не спостерігалися. Середня тривалість перебування хворого в стаціонарі після операції становила 22,9 (16-32) ліжко-дні.

Медіана виживання хворих з високим ризиком імплантаційного метастазування та хворих на КО на ґрунті раку шлунка, яким застосовували комбіновану терапію з використанням ІВЧГХ, не досягнута.

У 4-х пацієнтів з симптоматичним асцитом на фоні раку шлунка та КО при контрольній ультрасонографії на 14-й день після проведення ІВЧГХ вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. У цих пацієнтів до проведеного лікування лапароцентез та евакуацію асциту проводили 1-3 рази, під час втручання з черевної порожнини евакуювали від 4,0 до 8,0 л асцитичної рідини. Медіана виживання хворих в цій групі склала 4,8 міс.

Післяопераційні ускладнення розвинулись у 3-х пацієнтів (27,3 %): мезентерійний тромбоз, антибіотикоасоційований псевдомембранозний коліт та тривале порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Післяопераційну летальність склав 1 випадок (9 %) мезентерійного тромбозу на ґрунті генералізованого атеросклерозу.

Важливо відзначити, що застосування даної агресивної методики лікування підвищує ризик післяопераційних ускладнень, що за даними різних клінік досягає 22,5-37,7 % [30, 31]. Проте більшість авторів пов'язують хірургічні післяопераційні ускладнення з об'ємом та тривалістю ЦО, а не з агресивними факторами локорегіонарної гіпертермічної хіміотерапії.

ВИСНОВКИ 1. Отримані безпосередні результати лікування хворих на місцевопоширений та дисемінований рак шлунка з використанням ІВЧГХ свідчать про задовільну переносимість хворими лікувальної методики, прийнятну частоту післяопераційних ускладнень та летальності.

2. У хворих на рак шлунка з симптоматичним рецидивуючим асцитом застосування ІВЧГХ дозволяє підвищувати якість та позастаціонарну тривалість життя шляхом ліквідації асциту.

3. Ефективність при застосуванні даного агресивного методу лікування досягається ретельним відбором хворих, достатнім технічним забезпеченням, високим рівнем підготовки хірурга та анестезіолога.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kelley J.R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J.R. Kelley, J.M. Duggan // J. Clin. Epidemiol. – 2003. – V. 56. – P. 1-9.
2. Рак в Україні, 2006-2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / І.Б. Щепотін, З.П. Федоренко, Л.О. Гулак [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2008. – № 9. – С. 22.
3. Рак желудка, 30 лет поиска: успехи и проблемы / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович [и др.] // Архив клин. и эксперимент. мед. – 2000. – № 4. – С. 520-523.
4. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer / M. Ikeguchi, A. Oka, S. Tsujitani [et al.] // Anticancer Res. – 1994. – V. 14. – P. 2131-2134.
5. Sugarbaker P.H. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure / P.H. Sugarbaker, Y. Yonemura // Oncology. – 2000. – V. 58, № 2. – P. 96-107.
6. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery / S. Fujimoto, I. Takahashi, T. Mutou [et al.] // Cancer. – 1997. – V. 79, № 5. – P. 884 - 891.
7. Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologic malignancies / D.Z. Chu, N.P. Lang, C. Thompson [et al.] // Cancer. – 1989. – V. 63. – P. 364-367.

8. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen [et al.] // *Cancer*. – 2000. – V. 88. – P. 358 – 363.
9. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer / Y. Iitsuka, S. Kaneshima, O. Tanioda [et al.] // *Cancer*. – 1979. – V. 44. – P. 1476-1480.
10. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination / M. Deraco, N. Santoro, O. Carraro [et al.] // *Tumori*. – 1999. – V. 85. – P. 1-5.
11. Relationship between the area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma / N. Kaibara, Y. Iitsuka, A. Kimura [et al.] // *Cancer*. – 1987. – V. 60. – P. 136-139.
12. Furukawa H. A rational technique for surgical operation on Borman type 4 gastric carcinoma: left upper abdominal evisceration plus Appleby's method / H. Furukawa, M. Hiratsuka, T. Iwanaga // *Brit. J. Surg.* – 1988. – V. 75, № 2. – P. 116-119.
13. Risk factor which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer / S. Moriguchi, Y. Maehara, D. Karenaga [et al.] // *Surg. Oncol.* – 1992. – V. 1. – P. 341-346.
14. Japanese classification of gastric cancer – 2nd English edition / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer*. – 1998. – V. 1. – P. 10-24.
15. Adjuvant chemotherapy after curative resections for gastric cancer: Meta-analysis of randomised trials / J. Hermans, J.J. Bonenkamp, M.C. Boon [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – V. 11. – P. 1441-1447.
16. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures / P.H. Sugarbaker // *Ann. Surg.* – 1995. – V. 221, № 1. – P. 29-42.
17. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, G. Nishimura [et al.] // *Surgery*. – 1996. – V. 119, № 4. – P. 437-444.
18. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study / O. Glehen, F. Mithieux, D. Osinsky [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – V. 21, № 5. – P. 799-806.
19. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy / J.S. Spratt, R.A. Adcock, M. Muskovin [et al.] // *Cancer Res.* – 1980. – V. 40. – P. 256-260.
20. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer / S. Fujimoto, R.D. Shrestha, M. Kokubun [et al.] // *Ann. Surg.* – 1990. – V. 212, № 5. – P. 592-596.
21. Dedrick R.L. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy / R.L. Dedrick // *Semin. Oncol.* – 1985. – V. 12. – P. 1-6.
22. Suit H.D. Potential for hyperthermia and radiation therapy / H.D. Suit, L.E. Gerweck // *Cancer Res.* – 1979. – V. 39, № 6. – P. 2290-2298.
23. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, S. Fushida [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – V. 46, № 25. – P. 601-609.
24. Hahn G.M. Potential for therapy of drugs and hyperthermia / G.M. Hahn // *Cancer Res.* – 1979. – V. 39. – P. 2264-2268.
25. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer / J.J. Hall, B.W. Loggie, P. Shen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2004. – V. 8, № 4. – P. 454-463.
26. Sugarbaker P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis / P.H. Sugarbaker // *Semin. Surg. Oncol.* – 1998. – V. 14. – P. 254-261.
27. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer / T.D. Yan, D. Black, P.H. Sugarbaker [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – V. 14, № 10. – P. 2702-2713.
28. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites / A. Garofalo, M. Valle, J. Garcia [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2006. – V. 32, № 6. – P. 682-685.
29. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role / P.H. Sugarbaker // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 1999. – V. 384, № 6. – P. 576-587.
30. 120 peritoneal carcinomas from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study / F. Cavaliere, M. Valle, M. Simone [et al.] // *In Vivo*. – 2006. – V. 20, № 6A. – P. 747-750.
31. Беляев А.М. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости / А.М. Беляев, С.Ф. Багненко, Н.В. Рухляда. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. – 200 с.

УДК 616.33-006+616.34-006.6/053-89

****Бондар Г.В., **Башев В.Х., **Золотухін С.Е., Семикоз Н.Г., Бережной В.В., *Осауленко Є.І., *Понсе Прадо А.О., **Пономаренко В.А., *Мутик М.Г.
СПЕЦІАЛЬНЕ ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ**

*Донецький обласний протипухлинний центр

**Донецький національний медичний університет імені М. Горького

СПЕЦІАЛЬНЕ ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ – Надано аналіз лікування 682 (100 %) хворих на розповсюджений рак прямої кишки ІV ст. У 395 (58,0 %) випадків на фоні системної хіміотерапії використано променево лікування на первинний осередок. 287 (42,0 %) хворих одержували тільки хіміотерапію. У 246 (36,1%) випадків застосовано ендолімфатичний метод введення хіміопрепаратів, в решті випадків застосовано традиційне внутрішньовенне введення. Найбільш ефективним методом лікування неоперабельних хворих на рак прямої кишки визнано комбінацію локального променевого впливу на первинний осередок на фоні застосування ендолімфатичної хіміотерапії 5-фторурацилом, яка дозволила отримати 17-місячне виживання, що не є меншим, ніж у випадках використання препаратів нового покоління.

СПЕЦИАЛЬНОЕ ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ – Представлен анализ лечения 682 больных распространенным раком прямой кишки IV ст. В 395 (58,0 %) случаев на фоне проведения системной химиотерапии, использовалось лучевое воздействие на первичный опухолевый очаг. В 287 (42,0 %) – применена только химиотерапия. В 246 (36,1%) случаев использован эндолимфатический метод введения химиопрепаратов, в остальных – 436 (63,9 %) случаях – традиционный внутривенный метод. Наиболее эффективной схемой лечения неоперабельных больных раком прямой кишки явилось сочетание локального лучевого воздействия на первичный опухолевый очаг на фоне эндолимфатической химиотерапии 5-фторурацилом, позволившее достичь 17-месячной выживаемости, что не уступает аналогичному показателю при использовании препаратов нового поколения.

SPECIFIC PALLIATIVE TREATMENT FOR INOPERABLE RECTAL CANCER PATIENTS – It is demonstrated the analysis of treatment of 682 widespread non-resectable rectal cancer IV stage patients. In 395 cases (58,0%) simultaneously with system chemotherapy was applied radiological affect in the primary focus, in 287 (42,0%) was applied only chemotherapy. In 246 (36,1 %) cases the endolymphatical way for chemotherapeuticals drugs was utilized. The most effective method of treatment of inoperable rectal cancer patients was the combination of the local radiological effect in the primary tumour with the endolymphatical way for chemotherapy with fluorouracil, allowing to get 17-monthly survival, index that not yield the palm to new generation drugs.

Ключові слова: ерезектабельний рак прямої кишки, спеціальне лікування.

Ключевые слова: нерезектабельный рак прямой кишки, специальное лечение.

Key words: non-resectable rectal cancer, special treatment.

ВСТУП Відомо усім, що останніми роками наголошується на неухильному рості злоякісних пухлин усіх локалізацій. Одним із лідерів у цій сумній статистиці є ректальний рак.

Четверо із п'яти уперше зареєстрованих хворих мають розповсюджену III-IV стадію процесу. Більш ніж у половини пацієнтів виявляють віддалені метастатичні осередки в печінці. Кожний п'ятий хворий має інші локалізації віддалених метастазів. Близько 40 % хворих зустрічаються з

нерезектабельним розповсюдженням місцевим процесом захворювання [1, 2]. Все це призводить до того, що в більшості хворих доводиться констатувати неоперабельні процеси вже на момент установлення діагнозу. Паліативна хіміотерапія залишається єдиним методом лікування таких хворих, оскільки за даними більшості літературних джерел, при дисемінованих формах пухлинного процесу прямої кишки, можливість використання променевої терапії вкрай обмежена через неефективність локального іонізуючого впливу. Одержані дані про середню тривалість життя у цих випадках (від 8 до 12 міс.) мало кого можуть задовольнити.

У той же час, препарати наступного, після 5-фторурацилу, покоління – кампто, елоксатин, кселода та ін., поки що не продемонстрували відчутного прориву у лікуванні первинного нерезектабельного раку прямої кишки. У кращому випадку – використання у лікуванні описаних схем, котрі включають у себе вищезазначені препарати, дозволяє досягти 15-, 16-місячного виживання [3]. У зв'язку з цим необхідно продовжити пошук нових способів паліативного лікування.

Метою нашої роботи став пошук найбільш ефективних варіантів і схем спеціального лікування неоперабельних хворих на ректальний рак.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У наше дослідження включені 682 пацієнти з різними стадіями і формами розповсюдження злоскісних новоутворень прямої кишки, яким через поширення місцевого процесу та наявність віддалених метастазів (3-4 стадія) хірургічне лікування не показано. Для того, щоб установити або уточнити діагноз у тих чи інших випадках, користувалися такими методами діагностики, як рентгенографія, сонографія, комп'ютерна томографія, а в деяких ситуаціях доводилося вдаватися і до пробних оперативних втручань (діагностичні лапаротомії). Обов'язковими методами обстеження також були ректальне дослідження і ректороманоскопія з морфологічним (цитологічне і гістологічне дослідження) підтвердженням діагнозу.

Хворі з вираженим місцевим і віддаленим розповсюдженням пухлинного процесу прямої кишки склали основну питому вагу – 347 (50,9 %). Пацієнти з імовірними місцеворозповсюдженими пухлинами без віддалених метастазів – 176 (25,8 %) спостережень. Рухомі пухлини з наявністю віддалених метастазів діагностовано у 159 (23,3 %) спостереженнях. Теоретично роздільний аналіз показників, залежно від форми розповсюдження пухлини, був би найбільш оптимальним для оцінки результатів лікування. Але на практиці реалізація такого методу виявилася мало вірогідною через цілий ряд суттєвих заперечень. Як показало спостереження в динаміці, можливість розвитку масивної місцевонерезектабельної пухлини і в той же час відсутність віддалених метастазів найчастіше є досить умовною. Незважаючи на не виявлення їх після першого виконання рутинних методів діагностики, при виражених пухлинних ураженнях, скоріше можна припустити, ніж відкинути, наявність дисемінованих ракових комплексів. Підтвердженням цьому є виявлення віддалених метастатичних осередків у більшості із 157 спостережень імовірної місцеворозповсюдженої форми через короткі строки з моменту початку лікування. У зв'язку з цим ми визнали доцільним оцінювати результати лікування в загальній групі неоперабельних хворих.

У ході аналізу відзначено превалювання чоловіків над жінками – 390 (57,1%) і 292 (42,9 %), оскільки будова чоловічого малого таза і промежини має умовно несприятливі анатомічні особливості при активному місцевому прогресуванні злоскісних пухлин прямої кишки. За локалізацією пухлин по відділах прямої кишки картина приблизно однакова: нижньоампулярний – 197 (28,9 %), середньоампулярний – 165 (24,1 %), верхньоампулярний – 153 (22,5 %), ректосигмоїдний – 149 (24,5 %). За віком най-

більшу питому вагу склали пацієнти похилого і старечого віку – 422 (51,9 %).

Спутною патологією (257 нозологічних одиниць) відзначено у 199 (29,2 %) пацієнтів, причому в деяких зафіксовано 2 і більше захворювань. Ускладнений характер перебігу пухлинного процесу (159 ускладнень) зареєстровано у 155 (22,7 %) хворих, причому в деяких пацієнтів – 2 або 3 патологічних станів. Це змушувало нас вдаватися до симптоматичних втручань, у т.ч. оперативних. На догоспітальному етапі, через ускладнений перебіг, 46 (6,7 %) пацієнтам було сформовано колостоми, на госпітальному – необхідність відключення пасажу кишкового вмісту виникла у 262 (38,4 %) хворих. Усього з тих чи інших причин 402 (58,9 %) пацієнтам було виконано різні симптоматичні операції.

Вид і доза спеціальних методів паліативного лікування відрізнялися в різних випадках залежно від таких факторів як: характер нерезектабельності пухлинного процесу, загальний стан хворих, наявність ускладненого перебігу і т.і. Обов'язковою стала хіміотерапія 5-фторурацилом. У 395 (58,0 %) спостереженнях, незалежно від характеру розповсюдження пухлинного процесу, ми визнали необхідним додатково використовувати променеву терапію у вигляді загальноприйнятних дрібно-протяжних курсів. У 287 (42,0 %) спостереженнях хіміотерапія стала єдиним методом лікування. Таким чином, у дослідженні сформувалися дві самостійні групи: хіміопроменевої і хіміотерапії. Крім цього, у 246 (36,1 %) випадках 5-фторурацил уводився ендолімфатичним шляхом, у 436 (63,9 %) – традиційним внутрішньовенним способом, що дозволило розглядати у дослідних групах окремі підгрупи, залежно від способу введення препарату [5].

Наявність великої кількості спостережень цілеспрямованого використання променевої і хіміотерапії при дисемінованих нерезектабельних формах є на сьогодні досить рідкісним явищем, тому що за загальноприйнятою думкою, локальний променевий вплив на первинну пухлину недоцільний при віддаленому метастазуванні. Із 395 спостережень комплексного хіміопроменевого впливу у 267 (67,4 %) випадках було вірогідне підтвердження віддаленої дисемінації до початку лікування. У решти 129 випадків віддалених метастазів було виявлено у найближчому періоді спостереження. Варто підкреслити, що показання до призначення променевої терапії деякою мірою носили суб'єктивний характер і залежали від ступеня розповсюдження віддалених метастазів, вираження ускладнень і захворювань, які супроводжували перебіг пухлинного процесу, або загрози їх розвитку. При наявності несприятливих факторів, які погіршують загальний стан хворих, спеціальне лікування обмежувалося хіміотерапією. У зв'язку з цим, вважаємо некоректним проведення розширеного порівняльного аналізу ефективності хіміопроменевого і хіміотерапевтичного лікування й гадаємо можливим обмежитися лише вивченням віддалених результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Із 395 випадків паліативного комплексного хіміопроменевого лікування у 181 (45,9 %) спостереженні променевої і хіміотерапії проведено в послідовному режимі, у 214 (54,1 %) спостереженнях вони застосовувалися паралельно (одномоментно). Варто підкреслити, що надалі, після завершення хіміопроменевої програми, в усіх випадках проводили підтримуючу хіміотерапію.

Ми не побачили якої-небудь значущої різниці віддаленого виживання та середньої тривалості життя при двох режимах комплексного хіміопроменевого впливу – послідовному або паралельному (табл. 1).

Певна перевага одномоментного використання променевої і хіміотерапії для однорічного виживання повністю нівелювалася вже до 2-го року спостереження. Середня тривалість життя при двох режимах була практично однаковою і коливалася в межах 1,3 року (16 місяців). Останній

Таблиця 1. Віддалене виживання неоперабельних хворих на рак прямої кишки залежно від режиму проведення хіміопроменевої терапії

Режим хіміо-променевої терапії	Кількість абс.	Виживання за роками				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Послідовний ПТ → ХТ	181	34,0±7,58	19,3±6,58	15,0±6,14	7,2±4,84	1,31±0,32
Паралельний ПТ+ХТ	214	41,2±5,82	17,8±5,83	9,6±4,68	4,3±3,41	1,27±0,27
Усього	395	38,0±5,25	18,4±4,37	12,0±3,80	5,6±2,87	1,29±0,27

показник абсолютно не уступає літературним даним виживання після використання нових дорогих препаратів – кампто, елоксатин, кселоди та ін. при розповсюджених формах раку прямої кишки [3, 4].

При вивченні ефективності способу введення хіміопрепаратів у комплексному впливі з променевою терапією ми побачили перевагу при ендолімфатичній хіміотерапії, однак різниця між показниками статистично не вірогідна (табл. 2).

У той же час, середня тривалість життя при ендолімфатичному способі паліативного хіміопроменевого лікування досягла 1,4 року (17 місяців), що вказує на досить високу ефективність.

У групі хворих з використанням тільки хіміотерапевтичного методу з 287 спостережень у 92 (32,0 %) випадків хіміопрепарат уводився ендолімфатичним шляхом, у 195 (68,0 %) – традиційним внутрішньовенним способом (табл. 3).

Таблиця 2. Ефективність хіміотерапії в комплексному хіміопроменевому впливі залежно від способу введення 5-фторурацилу

Спосіб введення	Кількість абс.	Виживання за роками				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Внутрішньовенне	241	37,8±6,73	17,7±6,81	9,3±5,41	4,1±3,91	1,23±0,39
Ендолімфатичне	155	38,3±8,38	18,9±5,69	13,8±5,18	6,5±4,02	1,41±0,34

Таблиця 3. Ефективність паліативної хіміотерапії неоперабельних хворих на рак прямої кишки

Спосіб введення 5-фторурацилу	Кількість абс.	Виживання за роками				Середня тривалість життя
		1	2	3	5	
Ендолімфатичне	82	23,4±6,55	10,9±5,24	9,0±4,97	7,0±4,60	1,04±0,53
Внутрішньовенне	174	15,5±8,07	6,7±5,87	3,3±4,44	1,7±3,24	0,80±0,43
Усього	256	20,8±5,16	9,5±4,02	7,1±5,66	5,0±3,29	0,96±0,35

В обох випадках було визначено досить низьку ефективність паліативної хіміотерапії 5-фторурацилом у неоперабельних хворих на дисемінований рак прямої кишки. При внутрішньовенній хіміотерапії середня тривалість життя склала 0,80±0,43 року, при ендолімфатичній – 1,04±0,53 року, загальний показник виживання після паліативної хіміотерапії відповідав 0,96±0,35 року. Невисока вірогідність віддалених результатів, починаючи з 2-го року спостереження, через незначну кількість хворих, які вижили, не дозволяє дійти остаточного висновку про ефективність того чи іншого способу введення хіміопрепарату. В цілому, враховуючи отримані результати використання 5-фторурацилу в режимі паліативної хіміотерапії, можна дійти висновків про його обмежену ефективність. Про це ж свідчить цілий ряд публікацій останніх років, що націлює на пошук інших рішень цієї проблеми.

ВИСНОВКИ Проаналізувавши результати віддаленого виживання неоперабельних хворих на дисемінований рак прямої кишки, ми дійшли таких висновків, що:

1. Існує перевага комплексного хіміопроменевого впливу над чистим хіміотерапевтичним методом. Спільне використання променевої і хіміотерапії дозволило одержати середню тривалість життя – 16 місяців.

2. Найбільш ефективною схемою комплексного паліативного хіміопроменевого впливу ми вважаємо сполучен-

ня променевого фактора й ендолімфатичної хіміотерапії. Середня тривалість життя при цьому досягла 17 місяців.

3. Отримані результати паліативного хіміотерапевтичного методу з використанням 5-фторурацилу, незалежно від способу введення, варто визнати незадовільними: загальна середня тривалість життя склала 12 місяців.

ЛІТЕРАТУРА

- Горин А.М. Химиотерапия диссеминированного рака ободочной кишки. Очердность назначенных цитостатиков // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 27-30.
- Трапезников Н., Аксель Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998г. // М: РОНЦ им. Н.И.Блохина РАМН, 2000. – 270 с.
- Grothey A., Deschler B., Kroening H. et al. Bolus 5-Fluorouracil (5-Fu) Folinic Acid (FA) (Meyo) vs. Weekley, High-Dose 24h 5Fuinfusion/FA+Oxaliplatin (LONP) in Advanced Colorectal Cancer (CRC). Results of a MULTICENTER Randomized Phase III study // 3rd International Conference "Perspective in colorectal cancer: a consensus meeting". – Dublin, 2001. – Abs. 59.
- Weiss L., Grundmann E., Norhorts J. et al. Hoemetogenous metastatic. Petterns in colonic carcinoma: on analysis of 1541 necropsies // J. Pathol. – 1986. – № 150. – P. 195-203.
- Применение эндолімфатической терапии путем катетеризации лимфатических сосудов бедра в комплексе лечения онкологических заболеваний / Ю.И. Яковец, А.Г. Гончар, А.В. Борота и др. // Клінічна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 30-32.

***Зубарев М.Г., *Фещич Т.Г., *Ярема Р.Р., *Ревура А.П., **Березюк М.І., **Милян Ю.П., ***Гарбар Н.Я.
 ПЕРШИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ ТЕРМОАБЛЯЦІЇ У КОМБІНАЦІЇ З РЕГІОНАРНОЮ
 ХІМІОТЕРАПІЄЮ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК ІЗ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ**

***Кафедра онкології та медрадіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького**

****Львівський державний регіональний онкологічний лікувально-діагностичний центр**

*****ДТГО клінічна лікарня Львівська залізниця**

ПЕРШИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ ТЕРМОАБЛЯЦІЇ У КОМБІНАЦІЇ З РЕГІОНАРНОЮ ХІМІОТЕРАПІЄЮ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК ІЗ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ – “Золотим стандартом” в лікуванні хворих на колоректальний рак (КРР) з метастазами (Мтс) в печінку на сучасному етапі є анатомічна резекція печінки. Але критеріям резектабельності відповідають тільки 10-15 % пацієнтів. Завдяки впровадженню радіочастотної термоабляції (РЧТА) в комбінації з регіонарною хіміотерапією (РХТ) вдалося провести лікування у хворих з нерезектабельними Мтс КРР в печінку.

У ЛДОРЛДЦ в період 2006-2008 років з використанням РЧТА у комбінації з регіонарною хіміотерапією проліковано 6 хворих з Мтс КРР в печінку. РЧТА у 3-х хворих проводилась черезшкірно і у 3-х хворих – інтраопераційно. У 4-х хворих було діагностовано білобарне ураження печінки. 2-м хворим разом із РЧТА було проведено гемігепатектомію на стороні більшого ураження. 5-м хворим в неoad'ювантному режимі проведено РХТ шляхом масляної хіміоемболізації гілок печінкової артерії (МХЕ-ПА) та 1 хворому в ад'ювантному режимі хіміоінфузії в печінкову артерію (ХІПА). У 2 хворих виявлено локальний рецидив після лікування, що становило 33 %. Ускладнення виникли у 2-х хворих, що становило 22 %. П/о летальність – 0 %. Період перебування хворих в стаціонарі після РЧТА+РХТ становив від 6 до 26 днів, в середньому – 18. Тривалість життя пацієнтів після РЧТА+РХТ становила від 3 до 34 місяців, в середньому – 18,6 міс. 2 пацієнтів (33 %) живі, без ознак прогресування хвороби.

РЧТА в комбінації з РХТ у різних режимах є важливим компонентом в комплексному лікуванні хворих на КРР з Мтс у печінку.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛЯЦИИ В КОМБИНАЦИИ С РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ – “Золотым стандартом” в лечении больных колоректальным раком (КРР) с метастазами (Мтс) в печень на современном этапе является анатомическая резекция печени. Но критериям резектабельности соответствуют только 10-15 % пациентов. Благодаря использованию радиочастотной термоабляции (РЧТА) в комбинации с регионарной химиотерапией (РХТ) удалось пролечить больных с нерезектабельными Мтс в печень.

В ЛГОРЛДЦ в период 2006-2008 годов с использованием РЧТА в комбинации с РХТ подвергли лечению 6 больных с Мтс КРР в печень. У 3-х больных РЧТА проводилась чрезкожно и у 3-х больных – интраоперационно. У 4-х больных было диагностировано билобарное поражение печени. 2-м больным вместе с РЧТА было проведено гемигепатектомии на стороне большего поражения. 5-м больным в неoad'ювантном режиме была проведена РХТ путем масляной химиоемболізації печеночной артерии (МХЭПА) и 1 больному в ад'ювантном режиме химиоінфузію в печеночную артерію (ХІПА). У 2-х больных выявлено локальный рецидив после лечения, что составило 33 %. Осложнения возникли у 2-х больных, что составило 22 %. П/о летальность – 0 %. Период пребывания больных в стационаре после РЧТА + РХТ составил от 6 до 26 дней, в среднем 18 дней. Длительность жизни пациентов после лечения составило от 3 до 34 месяцев, в среднем – 18,6 мес. 2 пациента (33 %) живы без признаков прогрессирования болезни.

РЧТА в комбинации с различными режимами РХТ является важным компонентом в комплексном лечении больных КРР с Мтс в печень.

THE FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF COMBINATION OF RADIOFREQUENT THERMOABLATION WITH REGIONAL CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL LIVER METASTASES – Nowadays, surgical resection of liver tumors remains “the gold standard” in the treatment of patients with hepatic metastases (Mts) from colorectal cancer. However, only 10-15 % patients meet the resectability criteria. Application of radiofrequent thermoablation (RFTA) combined with regional chemotherapy (RCT) makes it possible to treat unresectable colorectal Mts to the liver. 6 patients were treated with RFTA + RCT between 2006 and 2008 in Lviv State Regional Oncological Centre. Percutaneous and intraoperative RFTA was performed in 3 and 3 patients, respectively. 4 patients had bilobaric liver disease. 2 of them underwent RFTA combined with resection of more affected lobe. 5 patient received selective transarterial oil chemoembolization (TACE) in the neoadjuvant setting and 1 patient was treated with hepatic arterial infusion chemotherapy (HAI) in the adjuvant setting. Local recurrence rate, complication rate and the treatment-related mortality was 33 %, 22 % and 0 %, respectively. Hospital stay ranged from 6 to 26 days with the mean period of 18 days. The mean survival

of the patients after RFA + RCT was 18,6 months (range, 3 – 34 months). 2 (33 %) among 6 patients are still alive without disease progression.

RFA combined with RCT in different settings is the important component of complex treatment of metastatic colorectal liver cancer.

Ключові слова: колоректальний рак, метастаз, радіочастотна термоабляція, регіонарна хіміотерапія.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастаз, радиочастотная термоабляция, регионарная химиотерапия.

Key words: colorectal cancer, metastases, radiofrequent thermoablation, regional chemotherapy.

ВСТУП Колоректальний рак (КРР) є одним з найбільш поширених онкологічних захворювань в усьому світі. В Україні захворюваність на колоректальний рак становить приблизно 34 випадки на 100 тис. населення і займає 3 місце серед усіх злоякісних пухлин. Майже у 50 % хворих на КРР виявляються віддалені метастази (Мтс), більшість з них локалізуються в печінці [1, 22]. Без лікування 5-річне виживання хворих з Мтс КРР становить 0-1 % [1, 2].

Гематогенна дисемінація при КРР зазвичай відбувається поетапно. Спочатку по порталній вені в печінку з наступним внутрішньоорганним поширенням. В подальшому злоякісні клітини потрапляють в системну циркуляцію. Метастази з єдиною локалізацією в печінці, виявляються у 30-40 % хворих [1, 4, 6].

“Золотим стандартом” у лікуванні метастазів КРР печінку є резекція, яка дозволяє досягнути 5-річного виживання в межах 23-58 % [1, 2, 21, 22] і навіть 71 % у пацієнтів з солітарними Мтс [1, 19]. Лише в 15-20 % пацієнтів Мтс у печінку відповідають критеріям резектабельності [1, 2, 3]. У решти хворих застосовують медикаментозні (системна/регіонарна хіміотерапія, хіміоемболізація) та місцеводеструктивні методи впливу (лазерна, мікрохвильова, радіочастотна термоабляція (РЧТА) та інші) [1, 3, 10]. За останній час РЧТА набула найбільшого поширення серед малоінвазивних місцеводеструктивних методів. За допомогою порівняно дешевої та доступної маніпуляції досягнуто вираженого клінічного ефекту, про що свідчать численні наукові публікації [3, 6, 10, 12, 22]. Застосування РЧТА суттєво розширило контингент хворих, які підлягають спеціальному лікуванню. 5-річне виживання при застосуванні РЧТА Мтс КРР в печінці, за даними провідних світових центрів, коливається від 10 до 25 % [12, 16, 21].

Біомеханізм РЧТА полягає у руйнуванні злоякісних клітин за рахунок цитодеструктивної дії електромагнітного випромінювання. Частота цього випромінювання відповідає радіочастотному діапазону – приблизно 500 кГц. Радіочастотні хвилі створюються генератором приладу для РЧТА і прицільно підводяться до пухлини через введений в неї електрод.

Показання для проведення РЧТА метастазів в печінку [3, 12]:

- попереднє радикальне хірургічне лікування первинної пухлини;
- нерезектабельні Мтс в печінці (через значне внутрішньоорганне поширення, неадекватний функціональний резерв органа після операції, супутні захворювання);
- відсутність позапечінкових Мтс;

- кількість Мтс ≤ 5 ;
- діаметр Мтс ≤ 5 см;
- локальний рецидив в результаті неадекватної РЧТА чи резекції.

Загальні протипоказання для РЧТА :

- розміщення пухлини ближче ніж 1 см від ворітної вени, печінкових вен чи жовчних проток;
- цироз печінки Child-Pugh Class C;
- коагулопатія, що не корегується;
- механічна жовтяниця.

Протипоказання для черезшкірної РЧТА :

- розміщення пухлини ближче ніж 1 см до жовчного міхура;
- субкапсулярні Мтс в печінку, які розташовані біля суміжних органів на відстані менше 2 см.

На сучасному етапі лікування хворих на КРР з Мтс в печінку широко використовується хіміотерапія (ХТ). Медіана виживання хворих після системної ХТ, за світовими даними, не перевищує 24 місяців, медіана безрецидивного виживання 12 міс. Завдяки впровадженню в лікування хворих на КРР з Мтс в печінку регіонарної хіміотерапії шляхом введення хіміопрепаратів у печінкову артерію в ад'ювантному режимі вдалось досягти 19 міс. медіани безрецидивного виживання та 26 міс. медіани виживання [1, 4, 8, 11, 13, 15]. Ефект РХТ пов'язаний з двома важливими факторами. Перший фактор так званий ефект першого проходження хіміопрепарату через артерії, які живлять пухлину, тим самим підвищуючи концентрацію ХП в ній до надзвичайно високого рівня, що не досягається шляхом внутрішньовенного його введення. Завдяки цьому відбувається потужна екстракція ХП в міжклітинний простір і шляхом дифузії потрапляння його в цитоплазму клітини, створюючи там високу концентрацію, що і є другим фактором дії РХТ. При введенні емболізату (ЕЛ) в суміші з ХП, і два фактори доповнюються ще одним не менш важливим. Шляхом закупорки ЕЛ мікроциркуляторного артеріального русла пухлини створюється ішемічний вплив на клітини. Ці 3 фактори значно посилюють цитостатичну дію ХП. Важливим також є те, що при застосуванні РХТ концентрація ХП в системному циркуляторному руслі є значно нижчою, ніж при внутрішньовенній ХТ. Відповідно, системна токсичність знижується, що позитивно впливає на переносимість лікування. Для регіонарної хіміотерапії використовують сучасні схеми, такі як FolFox, Xelox, Flox [5]. В неoad'ювантному режимі використовують, як хіміоінфузію в печінкову артерію (ХІПА), так і масляну хіміоемболізацію гілок печінкової артерії (МХЕПА) [4, 22]. Відомо, що завдяки застосуванню МХЕПА в неoad'ювантному режимі у хворих на КРР з Мтс в печінку вдалось досягти в 25 - 30 % регресії Мтс і перевести нерезектабельні Мтс в резектабельні [4, 17]. Порівняно з системною хіміотерапією цей показник не перевищує 15 % [17, 18, 22].

Показаннями до ХІПА/МХЕПА є лікування Мтс КРР в печінку без ураження інших органів. Неefективність попередньої системної хіміотерапії є поганою прогностичною ознакою, але і в цьому випадку ХІПА може бути ефективною у 40-45 % хворих. Доцільність неoad'ювантної ХІПА при нерезектабельних Мтс продовжує вивчатись, а при резектабельних Мтс вже застосовується. ХІПА в ад'ювантному режимі при резектабельних Мтс згідно з рекомендаціями NCCN застосовується в режимі FUDR (флуоросидин) + дексаметазон внутрішньоартеріально та системне введення 5-фторурацил + кальціумфоліенат [22].

Протипоказання до ХІПА/МХЕПА поділяються на абсолютні і відносні. До абсолютних відносять недостатні функціональні резерви печінки: об'єм пухлини більше 70 % від об'єму органа, тяжкий супутній цироз (за Child B, C), тромбоз стовбура або основних гілок ворітної вени, гіпербілірубінемія більше 50 мкмоль/л. Відносні – позапечінкове розповсюдження пухлини [1, 4, 22].

На сучасному рівні, за даними провідних світових центрів, саме використання хірургії печінки (резекції і ма-

лоїнвазивних місцево-деструктивних методик) в комбінації з хіміотерапією (регіонарною і системною) у ліванні хворих на КРР з Мтс в печінку значно покращує безпосередні та віддалені результати [1, 14, 18, 22].

Мета дослідження. 1. Проаналізувати безпосередні та віддалені результати комбінованого лікування хворих з Мтс КРР в печінку з використанням РЧТА та РХТ (МХЕПА і ХІПА).

2. Проаналізувати частоту ускладнень РЧТА при ліванні хворих з Мтс КРР в печінку у ЛДОРЛДЦ.

3. Визначити період перебування хворих в стаціонарі після проведення лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Апаратура для проведення РЧТА та регіонарної хіміотерапії.

- Генератор для радіочастотної термообляччії системи RITA® Medical System модель 1500X.

- Гнучкий багатозубчастий електрод Starburst flex довжиною 20 см, який складається з 9 електродів і конюлі для подачі рідини в зону термообляччії. Максимальний діаметр термообляччійного поля – 5 см.

- Апарат для ультразвукової діагностики "HITACHI LB 405 plus", датчик 3,5 MHz.

- Ангіограф "SIMENS" модель "POLLYSTAR".

- Інфузомат® fms B|BRAUN для контрольованого часового інтрасудинного введення речовин.

- Ангіографічний катетер типу Cobra і Simmon, розмір 4-6 F.

Методика проведення РЧТА

Під час інтраопераційної РЧТА використовують інтраопераційне УЗД для позиціонування електрода.

Черезшкірну РЧТА проводять в операційній під інтубаційним наркозом.

Вибір траєкторії і позиціонування електрода в Мтс вогнища виконують за допомогою УЗД.

Використовували протокол контролю потужності РЧТА, представлений розробниками системи RITA® Medical System.

Методика проведення МХЕПА

Для проведення масляної хіміоемболізації гілок печінкової артерії було використано масляний емболізат (МЕ), який попередньо змішували з розчинним хіміопрепаратом (ХП). МЕ – ліпідол® ультра – флюїд (Guerbet, Франція).

ХП – оксаліплатин (елоксатин® SanofiAventis, Франція).

МЕ 10 мл змішаний з ХП 50 мг 5 мл = 15 мл готового масляного хіміоемболізату (МХЕ).

МХЕПА проводять в рентген-операційній під місцевою анестезією. Під рентген-контролем за допомогою ангіографу через пунктовану за методом Сельдінгера стегнову артерію селективно заводиться катетер по провіднику в часткову чи відповідну сегментарну гілку печінкової артерії, по якому вводиться попередньо приготовлений МХЕ.

Методика проведення ХІПА

Хіміоінфузію в печінкову артерію проводять аналогічним доступом, як при МХЕПА. Використовують катетери типу "Cobra" для селективної целіакографії. Контрастування проводять 60 %-76 % водорозчинними контрастами – омніпак, ультравіст, урографін. При точній візуалізації катетера в відповідній гілці печінкової артерії, його фіксують до шкіри і проводять хіміоінфузію за допомогою інфузомату. Схема хіміотерапії – FOLFOX4 (оксаліплатин 85 мг/м², 5-фторурацил – 400 мг/м² болюс 1 і 2 доба та 600 мг/м² – 22 год інфузія 1 і 2 доба, кальціум фоліенат 200 мг/м² – 2 год інфузія 1 і 2 доба).

Характеристика пацієнтів

Малоінвазивним методом РЧТА в комбінації з РХТ у ЛДОРЛДЦ в період 2006-2008 рр. було проліковано 6 хворих з Мтс КРР в печінку.

- Вік хворих становив від 54 до 66 років, в середньому 60 років, серед них 4 жінки (66,6 %) і 2 чоловіки (33,4 %).

- Локалізація первинної пухлини: в сигмоподібній кишці у 2 пацієнтів, в прямій кишці – у 2, у висхідному відділі товстої кишки – 1, у нисхідному відділі товстої кишки – 1.

· IIIa ст. pT3pN0M0 G2 – 1 пацієнт, IIIc ст. pT3pN2M0 G2 – 1, IV ст. pT3pN0M1 – 4 пацієнти.

· У пацієнта з IIIa ст. Мтс в печінку виявлено при контрольному УЗД через 2 роки після лікування, у пацієнта з IIIc ст. – через 6 міс.

· У всіх пацієнтів сановане первинне вогнище: резекція сигмоподібної кишки – у 2, передня резекція прямої кишки – у 2, лівобічна геміколектомія – у 1, правобічна геміколектомія – у 1.

· У пацієнтів із III стадією після санації первинного вогнища в ад'ювантному режимі проведено системну хіміотерапію за схемою Мейо (5Fu+LV).

· Кількість Мтс вогнищ в одного пацієнта коливалась від 1 до 9.

· Ураження правої частки печінки у 2 (33,4 %) пацієнтів, білобарне ураження – у 4 (66,6 %) пацієнтів.

· Розміри Мтс вогнищ коливались від 2см до 7см, в середньому – 4,4см.

· Кількість проведених РЧТА – 9. У 3 пацієнтів було виконано по 2 РЧТА, в 2 з них з приводу рецидиву, в 1 поетапно, це було пов'язано з білобарним ураженням і великою кількістю вогнищ [9].

РЧТА проводили під контролем ультразвуку двома способами: черезшкірно і через лапаротомний доступ – інтраопераційно. Перший спосіб використано у 3 пацієнтів 6 разів у кожного двічі, другий спосіб у 3 інших пацієнтів: у кожного по одному разові. У 2 пацієнтів РЧТА проведено в комбінації з резекцією печінки на стороні більшого ураження.

У 5 хворих проведено регіонарну хіміотерапію шляхом МХЕПА та ХІПА в комбінації з РЧТА. З них:

· нео'адювантно у 5 хворих – МХЕПА;

· ад'ювантно у 1 хворих – ХІПА;

· у 2 хворих в наступному регіонарна хіміотерапія була комбінованою із системною;

· у 1 хворого МХЕПА було проведено 5 разів, 2 останні рази в комбінації з РЧТА; в 1 хворого МХЕПА – 4 рази і РЧТА 1 раз; 3 інших хворих отримали МХЕПА по 1 разу;

· 1 хворому проведено МХЕПА в подальшому РЧТА + правобічна гемігепатектомія і ХІПА в ад'ювантному режимі.

МХЕПА застосовувалась кожний раз за місяць перед РЧТА. ХІПА за схемою FOLFOX4. Системна х/т за схемою FOLFOX4 [5].

Тривалість РЧТА залежала від способу проведення, кількості, розмірів і локалізації Мтс вогнищ. Тривалість РЧТА одного Мтс вогнища при умові правильного розташування електрода в ньому становила в середньому 5 хв. За один сеанс було проведено РЧТА від 1 до 4 Мтс вогнищ, відповідно тривалість РЧТА становила від 5 до 40 хв.

Моніторинг після РЧТА та РХТ проводили за допомогою визначення маркера РЕА в крові пацієнтів, УЗД черевної порожнини та спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) легень та черевної порожнини.

УЗД черевної порожнини через 1 тиж., потім через 1 міс. після РЧТА. Згодом, кожні 3 міс. протягом 2-х років.

СКТ черевної порожнини через 1 міс. після РЧТА, відтак через 6 міс. протягом 2-х років.

Визначення РЕА крові кожні 3 міс. протягом 2-х років.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Період перебування хворих у стаціонарі після РЧТА становив від 6 до 26 дб, в середньому – 18 дб.

Тривалість життя пацієнтів після РЧТА в комбінації з регіонарною хіміотерапією: від 3 до 34 міс., в середньому – 18,6 міс.

Після проведення РЧТА виникли такі ускладнення: ексудативний плеврит – у 1 пацієнта і миготлива аритмія – у 1 пацієнта.

Локальний рецидив в місці РЧТА виник у 2-х хворих. Після його виявлення було проведено повторну МХЕПА та РЧТА.

Причина смерті хворих – прогресування хвороби.

2 хворих з 6 продовжують спостерігатись. 1 хворий – 25 міс., другий – 18 міс.

Результати лікування представлено в табл. 1.

Незважаючи на те, що РЧТА є малоінвазивною операцією, для неї характерні ускладнення, які виникають в абдомінальній хірургії [3, 10, 20].

Найчастіші з них наведено в табл. 2.

Таблиця 1. Результати лікування 6 хворих з Мтс КРР в печінку методом РЧТА

Загальна кількість РЧТА:	9
черезшкірно	6 (66,7 %)
інтраопераційно	3 (33,3 %)
В комбінації з резекцією печінки (n)	2
В комбінації з регіонарною х/т (n):	
МХЕПА (оксаліплатин + жировий емболізат)	5
ХІПА (FOLFOX4)	1
Тривалість РЧТА, хв.	8-40
Ускладнення:	2 (22,22 %)
ексудативний плеврит	1
миготлива аритмія	1
Локальний рецидив	2 (33 %)
Період перебування в стаціонарі, д (середній)	6-26 (18)
Тривалість життя, міс. (середня)	3-34 (18,6)

Таблиця 2. Ускладнення РЧТА [20]

Ускладнення	Частота (%)
Внутрішньочеревна кровотеча	0,7
Субкапсулярна гематома	0,5
Абсцес печінки	0,9
Біліарна стриктура	0,5
Печінкова недостатність	0,8
Пневмоторакс	0,3
Опіки під пасивними електродами	0,6
Пошкодження внутрішніх органів	0,5
Аритмія	0,3

Летальність після РЧТА, за даними літератури, становить 0,5 %. Вона зумовлена такими хворобами: сепсис (0,2 %), печінкова недостатність (0,2 %), серцева недостатність (0,1 %) [3, 10, 21]. За допомогою коагуляції пункційного каналу можна попередити кровотечу та розвиток імплантаційних метастазів [3].

Важливим критерієм ефективності будь-якого методу локальної деструкції, в тому числі й РЧТА, є частота локальних рецидивів пухлини. Продовження пухлинного росту після РЧТА відбувається внаслідок неповного некрозу злоскісних клітин на периферії метастазу [20, 21].

Виділяють кілька факторів, які можуть суттєво знизити вірогідність локального рецидиву після РЧТА [7, 9]:

- вибір оптимального доступу для виконання РЧТА;
- застосування РЧТА для деструкції пухлин невеликого розміру;
- відсутність крупних судин поблизу метастазу;
- допустимий край абляції – 1 см;
- використання нових удосконалених моделей електродів.

У нашому дослідженні було виявлено 2 локальних рецидиви, що склали 33 %. З приводу цього цим пацієнтам було проведено повторну МХЕПА та РЧТА. Надалі повторних рецидивів у них не було виявлено.

На нашу думку, РЧТА залишається методом вибору при білобарному ураженні печінки. Також РЧТА успішно було

використано в поєднанні із резекцією печінки. Але, за даними літератури, на сучасному етапі вважається найбільш ефективним поєднання хірургічних методів лікування із хіміотерапією [1, 2, 3, 14, 22]. Проводяться чисельні дослідження використання регіонарної хіміотерапії в поєднанні з малоінвазивними хірургічними методами. Попередні результати є досить оптимістичними [14, 22]. Завдяки впровадженню комбінації РЧТ (МХЕПА та ХІПА) з РЧТА в нашому дослідженні було досягнуто середньої тривалості життя пацієнтів – 18,6 міс. І це при умові, що у 4-х пацієнтів було виявлено нерезектабельні Мтс в печінці.

Відомо, що після МХЕПА виникає ішемія відповідної анатомічної ділянки внаслідок закупорки капілярів масляним емболізатом [4]. Також відомо, що саме відсутність кровоплину в місці РЧТА поглиблює зону термічного некрозу [3]. Виходячи з цього, МХЕПА крім власної цитостатичної дії, завдяки вищеописаним факторам індукує РЧТА. Тому на нашу думку, саме поєднання МХЕПА в неoad'ювантному режимі з РЧТА є методом вибору у лікуванні хворих з нерезектабельними Мтс КРР в печінку.

Усі місцеводеструктивні методи, і РЧТА зокрема, не можуть попередити рецидив Мтс в печінці, оскільки не впливають на мікрометастази в інших сегментах. Для лікування субклінічних метастазів як в печінці, так і поза нею, РЧТА доповнюється ХІПА [14, 16]. При застосуванні ХІПА враховуються всі позитивні фактори внутрішньоартеріального введення ХП вищеописаних. З метою попередження локального рецидиву та Мтс в інші органи, ми використали ХІПА 1 пацієнту після хірургічного лікування.

ВИСНОВКИ 1. РЧТА, як малоінвазивний метод, є високоефективним при лікуванні хворих з нерезектабельними Мтс в печінці.

2. Комбінація МХЕПА, РЧТА та ХІПА зменшує ризик виникнення локального рецидиву після лікування.

3. Комбінація регіонарної хіміотерапії з РЧТА є важливим компонентом в комбінованому та комплексному лікуванні метастатичного колоректального раку печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю.И. Патютко. – М. : Практическая медицина, 2005. – 312 с.
2. Операции на печени : [Руководство для хирургов.] / В.А. Вишневский, В.А. Кубышкин, А.В. Чжао, Р.З. Икрамов. – М. : "Миклош", 2003. – 156с.
3. Радиочастотная термоабляция опухолей печени / Под ред. М.И. Давыдова / [Б.И. Долгушин, Ю.И. Патютко, В.Н. Шолохов, В.Ю. Косырев]. – М. : Практическая медицина, 2007. – 192 с.
4. Гранов Д.А. Рентгеноваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени / Д.А. Гранов, П.Г. Таразов. – СПб. : ИКФ "Фолиант", 2002. – 288 с.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М. : Практическая медицина, 2005. – 704 с.
6. Гранов А.М. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени /

А.М. Гранов, П.Г. Таразов, Д. А. Гранов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 9-17.

7. Косырев В.Ю. Лучевые методы диагностики в оценке изменений в зоне радиочастотной термоабляции опухолей печени / В.Ю. Косырев, Б.И. Долгушин, С. Рампрабанантх [и др.] // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2008. – Т. 19, № 2. – С. 35-41.

8. Генералов М.И. Внутриаартериальная химиотерапия с использованием имплантируемых инфузионных систем в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень / М.И. Генералов, П.В. Балахин, И.О. Руткин [и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2007. – Т. 53, № 1. – С. 72-78.

9. Сандриков В.А. Ультразвуковой мониторинг колоректальных метастазов печени, подвергнутых радиочастотной абляции / В.А. Сандриков, Е.П. Фисенко, С.В. Гармаева [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2006. – № 5. – С. 24-30.

10. Федоров В.Д. Радиочастотная абляция злокачественных опухолей печени / В.Д. Федоров, В.А. Вишневский, Б.С. Корняк [и др.] // *Хирургия*. – 2003. – № 10. – С. 77-80.

11. Sandoval B. Adjuvant therapy after resection of hepatic colorectal metastases / B. Sandoval, Y. Fong // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – V. 15, № 1. – P. 9-10.

12. Feliberti E.C. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer / E.C. Feliberti, L.D. Wagman // *Cancer Control*. – 2006. – V. 13, № 1. – P. 48-51.

13. Pestalozzi B.C. Hepatic arterial infusion: The beginning of the combination era / B.C. Pestalozzi, S. Gruttadauria, P.A. Clavien // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – V. 26, № 13. – P. 2231-2233.

14. Ruers T. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC) / T. Ruers, F. van Coevorden, J. Pierie [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – V. 26, № 15. – P. 4012.

15. Pulitano C. Results of preoperative hepatic arterial infusion chemotherapy in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases / C. Pulitano, M. Marcella, M. Catena [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2008. – V. 15, № 6. – P. 1661-1669.

16. Ruers T.J. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study / T.J. Ruers, J.J. Joosten, B. Wiering [et al.] // *Annals of surgical oncology* – 2007. – V. 14, № 3. – P. 1161-1169.

17. Boige V. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure / V. Boige, D. Malka, D. Elias [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – V. 15, № 1. – P. 219-226.

18. Homs J. Hepatic arterial infusion of chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer / J. Homs, Garrett C.R. // *Cancer Control*. – 2006. – V. 13, № 1. – P. 42-47.

19. Aloia T.A. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome / T.A. Aloia, J.N. Vauthey, E.M. Loyer [et al.] // *Archives of Surgery*. – 2006. – V. 141, № 5. – P. 460-467.

20. Van Duijnhoven F.H. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases / F.H. van Duijnhoven, M.C. Jansen, J.M. Junggeburst [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – V. 13, № 5. – P. 651-658.

21. Abdalla E.K. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases / E.K. Abdalla, J.N. Vauthey, L.M. Ellis [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2004. – V. 239, № 6. – P. 818-825.

22. NCCN Clinical practice guidelines in oncology // *Colon cancer*. – 2009. – V. 1. – режим доступу до ресурсу. : www.nccn.org

Крячок І.А., Титоренко І.Б., Сичова Т.В., Алексик О.М., Новосад О.І., Каднікова Т.В., Мартинчик А.В., Пастушенко Я.В., Філоненко К.С., Куцевий Є.В.

ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНА І КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ЛІМФОМИ

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНА І КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ЛІМФОМИ – Показано роль позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) у визначенні стадії захворювання та оцінки ефекту терапії при злоякісних лімфомах. За допомогою КТ і МРТ, які з успіхом використовують для діагностики пухлинного процесу, неможливо провести диференційну діагностику між доброякісними і злоякісними пухлинами. Оскільки в терапії лімфом хірургічний метод лікування не застосовують, гістологічну верифікацію кожного патологічного вогнища не проводять. На основі даних вже виконаних досліджень відомо, що часто при проведенні ПЕТ виявляють вогнища, які не візуалізуються при КТ.

З метою вивчення можливостей ПЕТ для ранньої оцінки ефективності лікування і встановлення стадії захворювання було обстежено 34 пацієнти, які перебували на різних етапах хіміопроменевого лікування в Національному інституті раку (лімфома Ходжкіна – 24 хворих, неходжкінська лімфома – 10 хворих). Проаналізовано випадки розходження і збігу даних КТ і ПЕТ.

ПОЗИТРОННО-ЕМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ – Показана роль позитронно-емиссионной томографии (ПЭТ) в определении стадии заболевания и оценки эффекта терапии при злокачественных лимфомах. КТ и МРТ успешно используются для диагностики опухолевого процесса, но не могут дифференцировать злокачественную и доброкачественную природу опухоли. Поскольку лимфомы не подлежат хирургическому лечению, гистопатологическая верификация каждого очага не проводится. Из имеющихся работ известно, что при ПЭТ выявляют очаги, которые не визуализируются при КТ.

С целью изучения возможностей ПЭТ в ранней оценке эффективности лечения больных злокачественными лимфомами было обследовано 34 пациента, находящиеся на разных этапах химиолучевой терапии в Национальном институте рака (лимфома Ходжкина – 24 больных, неходжкинская лимфома – 10 больных). Авторы проанализировали случаи совпадения и расхождения результатов ПЭТ и КТ.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AS A MEASURE OF EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LYMPHOMAS – The authors demonstrated the role of positron emission tomography in staging and restaging of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. CT and MRT are used in diagnostic of tumor, but with these methods it is impossible to differentiate cancer and benign tumor. Surgery is not used in the treatment of lymphomas that is why impossible to make a histological verification of every site of disease. Several studies have demonstrated that PET often reveals the CT-negative sites of involvement.

34 patients took part in investigation of the role of PET for early effectiveness of treatment and staging, who received chemotherapy and radiation therapy in National cancer institute (Hodgkin's lymphoma – 24 patients and non-Hodgkin's lymphoma – 10 patients). The authors of the article analyzed cases of the same and different PET and CT results.

Ключові слова: позитронно-емісійна томографія, комп'ютерна томографія, лімфома Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, оцінка ефективності лікування.

Ключевые слова: позитронно-емиссионная томография, компьютерная томография, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, оценка эффективности лечения.

Key words: positron-emission tomography, computer tomography, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, evaluation of effectiveness of treatment.

ВСТУП Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з використанням $[^{18}\text{F}]$ -фтор-2-деокси-D-глюкози (ФДГ-ПЕТ) є важливим методом визначення стадії захворювання та оцінки ефекту терапії при злоякісних лімфомах. На сьогодні ця діагностична процедура вважається революційним методом у сфері технічної візуалізації в онкології. За допомогою КТ і МРТ, які з успіхом використовують для діагностики пухлинного процесу, неможливо провести диференційну діагностику між доброякісним і злоякісним процесами.

Оскільки в терапії лімфом хірургічний метод лікування не застосовують, гістологічну верифікацію кожного патологічного вогнища не проводять. Для підтвердження ураження вогнища пухлинним процесом використовують функціональне ПЕТ-дослідження, при якому пухлинна тканина визначається за накопиченням радіофармапрепарату. На основі даних вже проведених досліджень відомо, що часто при проведенні ПЕТ виявляють вогнища, які не візуалізуються при КТ. Більше того, ПЕТ точніше визначає ураження кісткового мозку і внутрішніх органів [1]. Тому при встановленні стадії процесу варто використовувати структурну і функціональну КТ, при оцінці ефективності хіміотерапії слід віддавати перевагу ПЕТ. Зниження рівня метаболізму у вогнищах уражень є критерієм позитивної відповіді на лікування [2].

Незважаючи на факт, що робіт, присвячених первинній ПЕТ-діагностиці лімфом, значно менше, ніж присвячених оцінці ефективності терапії, проведення початкового ПЕТ-дослідження до початку терапії слід вважати доцільним [1]. При дослідженні хворих на злоякісні лімфоми ПЕТ вирішує такі завдання, як визначення стадії пухлинного процесу, оцінка ефективності лікування, виявлення рецидивів захворювання при подальшому спостереженні. Специфічність ПЕТ при визначенні стадії лімфоми не відрізняється від КТ (99 %), однак чутливість ПЕТ значно вища, ніж КТ (92 і 65 % відповідно). Слід підкреслити, що точність оцінки стану селезінки при первинному стадіюванні злоякісної лімфоми методом ПЕТ склала 100 % (57 % методом КТ). Дані про ураження кісткового мозку при злоякісних лімфомах, визначені на основі ПЕТ, майже не відрізняються від таких, визначених за допомогою біопсії кісткового мозку [3].

При розповсюджених стадіях лімфоми Ходжкіна (ЛХ) за допомогою ФДГ-ПЕТ можливе точне прогнозування ефективності лікування. Нещодавно Германська група запропонувала ПЕТ-дослідження для оцінки відповіді на стандартну терапію за схемою ABVD. Досі немає єдиної думки щодо алгоритму використання ПЕТ при більш інтенсивних режимах хіміотерапії, а саме BEACOPP [2]. Дослідження щодо вивчення ранніх стадій ЛХ на сьогодні проводять Агентство Британської Колумбії з вивчення раку, Германська дослідна група, Британська медична рада, а також Європейська організація вивчення і лікування раку (ЕОРТС). Дані дослідження спрямовані на вивчення ролі проміжного обстеження хворих за допомогою ПЕТ на ранніх стадіях ЛХ з метою модифікації інтенсивності режиму терапії. Припускають, що такий підхід дозволить уникнути додаткової променевої терапії після хіміотерапії. При отриманні негативних результатів ПЕТ після 2-4 курсів ПХТ рекомендується завершення лікування без подальшого опромінення [4].

При неходжкінських лімфомах (НХЛ) питання відносно прогностичного значення проміжного обстеження з використанням ПЕТ все ще залишається дискусійним. При цьому отримано суперечливі дані, що викликають сумніви щодо можливості апелювання даними результатами. Використання ранньої (після 2 курсів ПХТ) проміжної ПЕТ для оцінки відповіді на терапію при НХЛ пов'язане з рядом труднощів внаслідок великої кількості хибно позитивних результатів [4].

Група GELA представила результати своїх досліджень з вивчення застосування проміжної ПЕТ-КТ після 2-4 курсів

ПХТ на основі схеми ACVBP у 92 хворих на ДВКЛ. Отримано висновок, що найкращим критерієм інтерпретації даних ПЕТ-КТ за умов великої кількості хибно позитивних результатів є кількісний аналіз з визначенням стандартизованої величини накопичення [5].

Важливо підкреслити, що проміжний контроль ПЕТ необхідно проводити не раніше 12-14 днів після закінчення курсу ПХТ з метою уникнення хибно позитивних результатів. Оптимальними строками оцінки ефективності терапії вважають 3 місяці після закінчення променевої терапії і 1 місяць після завершення хіміотерапії [4].

До основних обмежень клінічного застосування ПЕТ на сьогодні відносять:

обмежену роздільну здатність ПЕТ-сканерів, що використовуються; неможливість оцінити вогнища, що менші 0,8 см; підвищене накопичення 18 F-ФДГ у вогнищах запалення, що утруднює диференційну діагностику між пухлинною тканиною та активним запальним процесом. Використання ПЕТ без КТ не дає можливості чітко визначити анатомічну локалізацію вогнища ураження [6].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою вивчення можливостей ПЕТ для ранньої оцінки ефективності лікування і встановлення стадії захворювання обстежено 34 пацієнти, що перебували на різних етапах хіміопроменевого лікування. Пацієнтам проводили ПЕТ до початку терапії або після 3-8 курсів ПХТ за різними схемами (ABVD, BEACOPP, BEACOPP-еск, CNOP, SNOEP, R-SNOEP, R-CNOP, CNOP-14, BEACOPP-14). 34 пацієнти отримали лікування з приводу діагнозу: злоякісна лімфома (лімфома Ходжкіна – 24 хворих, неходжкінська лімфома – 10 хворих). Всім пацієнтам виконано спіральну комп'ютерну томографію (КТ) грудної порожнини, черевної порожнини, малого таза з внутрішньовенним болюсним підсиленням і наступною позитронно-емісійною томографією з 18-ФДГ в дозі 200 МБк на 1 м² площі поверхні тіла.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ
При ПЕТ-дослідженні у 20 пацієнтів (59 %) не виявлено вогнищ гіперфіксації препарату. В цій групі хворих у 7 пацієнтів (35 %), за даними КТ, визначалася залишкова пухлинна маса у вигляді збільшених лімфатичних вузлів, хоча результати ПЕТ-дослідження негативні. У 13 пацієнтів (65 %), за даними КТ, пухлинні новоутворення не визначалися, тобто за допомогою ПЕТ підтверджено стан повної ремісії.

У 14 пацієнтів збільшені лімфатичні вузли визначалися як методом ПЕТ, так/або і КТ. У 12 хворих дані ПЕТ збігались з результатами КТ, а у 2 пацієнтів повна ремісія на КТ супроводжувалася позитивними вогнищами при проведенні ПЕТ. У 3 хворих вогнища, виявлені ПЕТ і КТ не збігались.

На ранніх стадіях часто важко прийняти рішення про кількість курсів ПХТ, особливо при наявності невеликих вогнищ, що визначаються КТ. Так, із 10 хворих на лімфому Ходжкіна на ранніх стадіях з хорошим прогнозом без симптомів інтоксикації залишкові вогнища на КТ визначалися у 8 хворих. Із цих 8 пацієнтів дані КТ відповідали даним ПЕТ у 6 хворих. В цій групі продовжено проведення ХТ. У 2 хворих при проведенні ПЕТ даних про активну сплечідуючу тканину не отримано і пацієнтам розпочато консолідуючу променевою терапію. У 2 хворих з негативними результатами КТ повна ремісія підтверджена методом ПЕТ. В 1 пацієнта за допомогою ПЕТ виключено ураження легень до початку терапії і стадію змінено з 4 на 2.

При розповсюджених стадіях лімфоми Ходжкіна чи ранніх стадіях з В-симптомами і факторами ризику ПЕТ також відіграє вирішальну роль в питанні про подальшу тактику лікування, в тому числі і проведення променевої терапії. Таким чином, у 5 із 12 хворих з розповсюдженими стадіями хвороби Ходжкіна повну ремісію було підтверджено ПЕТ і КТ. У 4 хворих вогнища, що визначалися КТ, не збігались з вогнищами, що візуалізувалися при ПЕТ, в тому

числі у 2 хворих при ПЕТ визначалися вогнища накопичення препарату, що не реєструвалися КТ, і у 2 хворих вогнища на КТ не накопичували препарат при проведенні ПЕТ (фіброз). На ПЕТ-позитивні вогнища хворим призначено променевою терапію.

При неходжкінських лімфомах ПЕТ проведено 12 пацієнтам. Із них у 5 хворих вогнища на КТ реєструвалися і методом ПЕТ, повну ремісію методами ПЕТ, КТ підтверджено у 5 хворих. Позитивні вогнища на КТ у 2 хворих не підтверджено методом ПЕТ.

5 хворим на лімфому Ходжкіна ПЕТ проводили двічі.

Наводимо клінічні приклади:

Хвора К., 38 років, діагноз: лімфома Ходжкіна, ст. IIIсВ з ураженням шийних, надключичного лімфатичних вузлів праворуч, лімфатичних вузлів середостіння, селезінки, заочеревинних, пахово-здухвинних лімфатичних вузлів, кл.гр.2. За Міжнародною шкалою прогнозу, хвору віднесено до групи високого ризику (IPS=3: Нв < 105 г/л (99 г/л), альбумін < 40 г/л (39 г/л), стадія III). В даному випадку планувалося призначення від 6 до 8 курсів ПХТ за інтенсивними режимами й опромінення на вогнища, що більші 5 см, до початку лікування чи ПЕТ-позитивні вогнища після завершення хіміотерапії. За даними КТ, що була проведена до початку терапії, у хворі не визначалися вогнища, більші 5 см. Після 6 курсів ПХТ за схемою BEACOPP-14 у пацієнтки на КТ залишався єдиний лімфатичний вузол біля нижнього полюса лівої нирки розміром 10 мм. Таким чином, зареєстровано регресію пухлини більше 90 %. Вирішувалося питання про доцільність продовження курсів ХТ і проведення променевої терапії. За даними ПЕТ, після 6 курсів ПХТ в нижньому полюсі лівої нирки визначався ПЕТ-позитивний лімфатичний вузол. Проведено ще 2 курси ПХТ за схемою BEACOPP-14. Дані КТ і ПЕТ після 8 курсів – без змін. Після 8 курсів ХТ хворій призначено променевою терапію на ділянку ПЕТ-позитивного лімфатичного вузла. Рекомендовано повторне ПЕТ/КТ через 3 місяці після завершення променевої терапії.

Хворий Н., 26 років, діагноз: лімфома Ходжкіна, ст. IIA з ураженням надключичних, аксиллярних лімфатичних вузлів, лімфатичних вузлів середостіння. За даними КТ, у хворого також відмічали сумнівні вогнища в легенях, що визначало 4 стадію хвороби і більш інтенсивні схеми ХТ. Для вирішення питання про розповсюдженість процесу на легені проведено ПЕТ. Вогнища в легенях виявилися ПЕТ-негативними. Хворому встановлено II стадію хвороби і розпочато менш інтенсивне лікування.

Хворий Б., 28 років, діагноз: неходжкінська В-великоклітинна лімфома, ст. IIB з ураженням лімфатичних вузлів середостіння. Отримав курс ПХТ за схемою R-MACOP-B. Після завершення хіміотерапії, за даними КТ, у хворого визначалася залишкова пухлина середостіння розмірами 90x60x78 мм. Для вирішення питання про подальшу тактику лікування (променевою терапією чи інтенсифікацією хіміотерапії) проведено ПЕТ. При ПЕТ залишкове вогнище не накопичувало препарат, тобто виявилася ПЕТ-негативним. Хворий отримав променевою терапію на ділянку середостіння. Рекомендовано повторну ПЕТ через 3 місяці після завершення променевої терапії.

ВИСНОВКИ Можливість проведення одночасно морфологічного і функціонального досліджень з використанням методів ПЕТ і КТ у хворих на злоякісні лімфоми суттєво збільшує вірогідність ранньої діагностики рецидиву хвороби, дозволяє точніше встановити стадію та оцінити ступінь відповіді пухлини на лікування. Для впровадження ПЕТ-КТ у стандарти діагностики злоякісних лімфом необхідно отримати остаточні результати рандомізованих досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. SEGALL G.M. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective // J. Nucl. Med. – 2001. – 42: 4. – P. 609-610.

2. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. et al. Early interim 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study // J. Clin. Oncol. – 2007. – 25. – P. 3746-3752.

3. Carr R., Barrington S.F., Madan B. et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography // Blood. – 1998. – 91. – P. 3340-3346.

4. Мухортова О.В. Доклад, представленный на V Российской конфе-

ренции "Злокачественные лимфомы": новые возможности в диагностике и лечении. – М., 2008.

5. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging // Blood. – 1999. – 94. – P. 429-433.

6. Filmont J., Ko Yang F., Yap C. et al. Prediction of malignancy grade using 18FDG PET in Non Hodgkin's lymphoma patients: An urban legend? // J. Nucl. Med. – 2002. – Vol. 43. – P. 79.

УДК 616.5 – 006.81

Кукушкіна М.М., Коровін С.І., Палівець А.Ю.

НИЗЬКОДОЗОВИЙ ЦИКЛОФОСФАН В АД'ЮВАНТНІЙ ТЕРАПІЇ ІВ-ІІС СТАДІЇ МЕЛАНОМИ ШКІРИ

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

НИЗЬКОДОЗОВИЙ ЦИКЛОФОСФАН В АД'ЮВАНТНІЙ ТЕРАПІЇ ІВ-ІІС СТАДІЇ МЕЛАНОМИ ШКІРИ – Меланома шкіри володіє різними механізмами "вислизання" з-під імунного контролю, включаючи імунологічну толерантність, велике значення в розвитку якої надається регуляторним Т-клітинам (CD4+CD25+FOXP3+Tcells). Видалення CD4+CD25+ регуляторних Т-клітин у мишей, викликає сильну протиопухлинну імунну відповідь, що приводить до регресії пухлини. Доведено, що циклофосфан (ЦФ) в низьких дозах має пряму інгібуючу дію на популяцію регуляторних клітин, впливаючи не тільки на кількість клітин, але й на супресорну функцію виживших клітин. У дослідження включено 79 хворих з меланомою шкіри ІВ-ІІС стадії, які після широкого видалення первинної пухлини, рандомізовані в досліджувану та контрольну групи в співвідношенні 1:1. Хворі досліджуваної групи отримували ендолімфатичну терапію: ЦФ по 100 мг/м² в 1 і 3 дні та α-2b-інтерферон по 3 млн. ОД в 5 і 7 дні з подальшою інтерферонотерапією по 3 млн. ОД тричі на тиждень п/ш впродовж 12 місяців. Хворі контрольної групи отримували α-2b-інтерферон п/ш по 3 млн. ОД тричі на тиждень 12 місяців. У хворих досліджуваної групи 2-річна безрецидивна виживаність склала (80,9+6,3)% порівняно з контрольною групою – (75,8+6,7)%. 2-річна загальна виживаність в досліджуваній групі склала (97,4+2,7)%, в контрольній – (91,9+4,3)%. Таким чином, ендолімфатична терапія меланоми шкіри низькодозовим циклофосфаном і α-2b-інтерфероном може бути перспективним напрямом в лікуванні даного захворювання і вимагає подальшого вивчення.

НИЗКОДОЗОВЫЙ ЦИКЛОФОСФАН В АД'ЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ІВ-ІІС СТАДИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ – Меланома кожи обладает различными механизмами "ускользания" от иммунного контроля, включая иммунологическую толерантность, большое значение в развитии которой придается регуляторным Т-клеткам (CD4+CD25+FOXP3+Tcells). Удаление CD4+CD25+ регуляторных Т-клеток у мышей, вызывает сильнейший противоопухолевый иммунный ответ, приводящий к регрессии опухоли. Доказано, что циклофосфан (ЦФ) в низких дозах оказывает прямое ингибирующее действие на популяцию регуляторных клеток, влияя не только на количество клеток, но и на супрессорную функцию выживших клеток. В исследование включено 79 больных с меланомой кожи ІВ-ІІС стадии, которые после широкого иссечения первичной опухоли, рандомизированы в исследуемую и контрольную группы в соотношении 1:1. Больные исследуемой группы получали эндолимфатическую терапию: ЦФ по 100 мг/м² в 1 и 3 дни и α-2b-интерферон по 3 млн. ЕД в 5 и 7 дни с последующей интерферонотерапией по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю п/к на протяжении 12 месяцев. Больные контрольной группы получали α-2b-интерферон п/к по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю 12 месяцев. У больных исследуемой группы 2-летняя безрецидивная выживаемость составила (80,9+ 6,3)% по сравнению с контрольной группой – (75,8+6,7)%. 2-летняя общая выживаемость в исследуемой группе составила (97,4+2,7)%, в контрольной – (91,9+4,3)%. Таким образом, эндолимфатическая терапия меланомы кожи низкодозовым циклофосфаном и α-2b-интерфероном может быть перспективным направлением в лечении данного заболевания и требует дальнейшего изучения.

LOW-DOSE CYCLOPHOSPHAMIDE IN TREATING PATIENTS WITH SKIN MELANOMA STAGE ІВ-ІІС – Skin melanoma is one of the most immunogenic tumors. Melanoma as other malignant tumors has the different mechanisms of "slip off" from the immune control including the immunological tolerance. A great importance is attached to the regulatory T-cells (CD4+CD25+FOXP3+Tcells) in the development of immunological tolerance. The removal of the CD4+CD25

regulatory T-cells induces the very strong antitumor immune reaction, resulting into the tumor regression. Low doses of cyclophosphamide have the direct inhibitory effect on the population of regulatory cells by affecting not only the cell number but also the suppressive function of cells survived. Investigation consisted of 79 patients with skin melanoma of ІВ-ІІС stages who after the wide dissection of primary tumor were randomized into the main group for examination and control group with ratio 1:1. Cyclophosphamide in a dose of 100 mg/m² were endolymphic injected at the 1st and the 3rd days and α-2b-interferon in a dose of 3 mln U at the 5th and the 7th days in patients of examined group. Then α-2b-interferon in a dose of 3 mln U was subcutaneously injected 3 times a week for 12 months. Patients of control group were received α-2b-interferon in a dose of 3 mln U 3 times a week for 12 months. 2-year disease-free survival rate consisted of (80,9+ 6,3)% in patients of examined group comparing to control group – (75,8+6,7)%. 2-year overall survival rate consisted of (97,4+2,7) % in patients of examined group comparing to control group – (91,9+4,3)%. Endolymphic therapy for skin melanoma with low doses of cyclophosphamide and α-2b-interferon may be the perspective direction for treating this disease and is needed in further investigations.

Ключові слова: меланома шкіри, рекомбінантний α-2b-інтерферон, низькодозовий циклофосфан, виживаність.

Ключевые слова: меланома кожи, рекомбинантный α-2b-интерферон, низкодозовый циклофосфан, выживаемость.

Key words: skin melanoma, α-2b-interferon, low-dose cyclophosphamide, survival.

ВСТУП Відомо, що меланома шкіри є однією з найбільш агресивних онкологічних захворювань. Для неї характерні короткі періоди ремісії та здатність метастазувати практично в усі органи і тканини [1].

Меланома шкіри складає 3 % від усіх злоякісних пухлин людини, але за темпами росту захворюваності посідає одне з перших місць в країнах Західної Європи, США і в Україні [2, 3]. У 2008 році в нашій країні зареєстровано 2547 випадки меланоми шкіри та 1075 смертей, а за відсотком приросту захворюваності ця нозологічна форма посіла одне з перших місць серед усіх злоякісних новоутворень [4]. Це робить актуальним розробку більш ефективних методів діагностики та лікування хворих з даною патологією.

Основним методом лікування хворих на меланому шкіри є хірургічний. Локальні рецидиви після видалення первинної пухлини виникають в порівняно малому відсотку випадків (2-5 %), тому головною проблемою є запобігання розвитку метастазів [5].

Надії, що були пов'язані з ад'ювантною хіміотерапією у вирішенні цього питання, не виправдалися. Використання післяопераційної системної хіміотерапії не поліпшило, а за даними ряду дослідників навіть погіршило віддалені результати лікування [6].

В той же час меланома шкіри викликає великий інтерес в плані використання імунотерапевтичних методів. Про іму-

ногенність меланоми свідчать динаміка розвитку пухлини (висока частота спонтанних регресій), паранеопластичні синдроми (витилигоподібна депігментація шкіри пов'язана з протипухлинною реакцією на хіміопрепарати й імунотерапією), дані патологічних досліджень (лімфоїдна інфільтрація диспластичних невусів і первинної меланоми), а також серологічні і клітинні реакції при меланомі [7].

Найбільш ефективним засобом ад'ювантної імунотерапії злоякісної меланоми шкіри на сьогодні вважається рекомбінантний α -2b-інтерферон, який володіє прямою антипроліферативною дією на пухлинні клітини, пригнічує експресію онкогенів і вироблення пухлинних чинників зростання, стимулює клітинне диференціювання, підвищує активність природних клітин-кілерів, макрофагів, Т-лімфоцитів, а також бере участь в пригніченні ангіогенезу [8]. Його ефективність (підвищення безрецидивної виживаності та помірне підвищення загальної виживаності) доведена рандомізованими дослідженнями при застосуванні у хворих меланомою шкіри ІІВ-ІІІ стадій [9].

Слід зазначити, що меланома разом з іншими злоякісними пухлинами володіє різними механізмами "вिसлизання" з-під імунного контролю, включаючи імунологічну толерантність, велике значення в розвитку якої надається регуляторним Т-клітинам [10]. Велика кількість цих клітин формується в ході імунної відповіді і позначається як адаптивні регуляторні Т-клітини [11]. Природні регуляторні Т-клітини були описані в 1995 році S.Sakagushi, який довів, що CD4+CD25+Т-лімфоцити запобігають аутоімунним захворюванням у мишей [12]. На відміну від адаптивних природні регуляторні Т-клітини формуються в процесі нормального диференціювання в тимусі, а не під впливом антигенної стимуляції. Виявилось, що ці клітини перешкоджають розвитку аутоімунних процесів і реакції організму матері на антигени плода і в той же час перешкоджають розвитку повноцінного протипухлинного імунітету. У експериментах на тваринах було показано, що збільшення пухлинного навантаження асоціюється з різким збільшенням кількості Т-регуляторних клітин, а видалення CD4+CD25+Т-лімфоцитів підсилює протипухлинну імун-

ну відповідь [13]. У людини підвищений вміст CD4+CD25+ регуляторних Т-клітин визначається у хворих на злоякісну меланому, ходжкінську лімфому, рак яєчника, шлунку, молочної та підшлункової залози [14].

Одним із шляхів впливу на Т-регуляторні клітини є використання циклофосфану, який у високій дозі проявляє імуносупресивні властивості, а в низькій – імуномодуючі [15]. У 2004 році F.Ghirginelli продемонстрував, що низькодозовий ЦФ істотно зменшує кількість CD4+CD25+ регуляторних Т-клітин у щурів з пухлинами і викликає сильну протипухлинну імунну відповідь, що приводить до регресії пухлини [16]. У експериментах на тваринах показано, що ЦФ має пряму інгібуючу дію на популяцію регуляторних клітин, впливаючи не тільки на кількість клітин, але й на супресорну функцію виживших клітин, шляхом дії на молекули, що беруть участь в передачі сигналу або регуляторної функції (Foxp3) [17]. Слід відзначити, що ефективність дії циклофосфану залежить не тільки від дози, але й від шляхів введення. Так, при локальному введенні низьких доз деривату ЦФ Z-7557 відмічено збільшення в дренажних лімфатичних вузлах кількості В- і Т-клітин поряд із селективним виснаженням Tregs і активацією дендритних клітин [18].

Враховуючи вищесказане, нам представилося доцільним доповнити схему ад'ювантної інтерферонотерапії хворих на ІВ-ІІС стадію меланоми шкіри ендолімфатичним введенням низькодозового циклофосфану з метою поліпшення результатів лікування (підвищення загальної та безрецидивної виживаності), а також оцінити кількісний характер змін в популяціях Т-лімфоцитів з урахуванням регуляторних Т-клітин при застосуванні комбінованого хіміоімунотерапевтичного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження включено 79 хворих на меланому шкіри ІВ-ІІС стадії (Т1вN0M0-T4вN0M0, за класифікацією AJCC 2002 року), яких після широкого видалення первинної пухлини та гістологічного підтвердження діагнозу розділено в дослідну та контрольну групи. Характеристика хворих за статтю, віком, локалізацією первинної пухлини та стадією захворювання представлена в таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика хворих

Характеристика		Дослідна група	Контрольна група
Стать	Чоловіки	18 (46,2%)	15 (37,5%)
	Жінки	21 (53,8%)	25 (62,5%)
Вік	18-30 років	4 (10,3%)	6 (15,0%)
	31-50 років	20 (51,3%)	17 (42,5%)
	> 50 років	15 (38,4%)	17 (42,5%)
Локалізація	Кінцівки	23 (58,9%)	26 (65,0%)
	Тулуб	16 (41,1%)	14 (35,0%)
Стадія	ІВ	7 (17,9%)	5 (12,5%)
	ІІА	12 (30,8%)	10 (25,0%)
	ІІВ	9 (23,1%)	16 (40,0%)
	ІІС	11 (28,2%)	9 (22,5%)

В дослідну групу увійшло 39 хворих. Методика лікування полягала в наступному. На 8-9 день після операції під місцевою анестезією виконувалась катетеризація лімфатичної судини кінцівки, де була розташована первинна пухлина. В разі локалізації пухлини на тулубі катетеризувалася судина кінцівки з найближче розташованим регіонарним лімфоколектором. В катетер перистальтичним насосом в першій та третій дні вводилося 200 мг циклофосфану, розчиненого в 20,0 мл фізіологічного розчину (швидкість 0,2 мл/хв) На п'ятий та сьомий день вводилося по 6x10⁶ОД рекомбінантного α -2b-інтерферону, розчиненого в 20,0 мл фізіологічного розчину, зі швидкістю 0,2 мл/хв. Після останнього, четвертого введення катетер вилучався, і в подальшому хворий отримував інтерферон підшкірно по 3x10⁶ОД, розведених в 1,0 мл води для

ін'єкцій, тричі на тиждень протягом наступних 12 місяців.

В контрольну групу увійшло 40 хворих, які з 8-9 дня після операції отримували α -2b-інтерферон підшкірно по 3x10⁶ОД тричі на тиждень 12 місяців.

Для визначення імунного фенотипу лімфоцитів периферичної крові використовувався метод проточної цитофлуориметрії. Кількість регуляторних клітин визначали в периферичній крові до операції, через 1 тиждень після операції та після завершення ендолімфатичної терапії. Були використані наступні антитіла, мічені флюорохромом: анти-CD3 -CD4, -CD25 and -FoxP3.

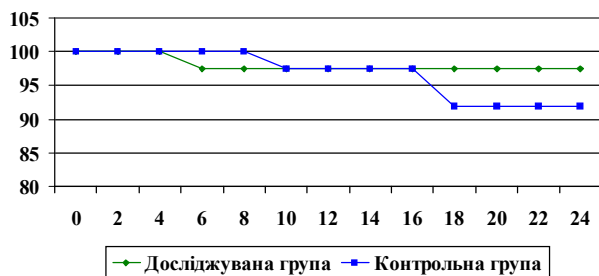
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Під час лікування в обох групах мали місце типові для інтерферонотерапії ускладнення: підвищення температури тіла, озноб, міалгія, загальна слабкість. Ці явища відміча-

лися на початку лікування у 100 % хворих та знімалися прийомом нестероїдних протизапальних препаратів. У 3 (7,7 %) хворих дослідної групи та у 2 (5 %) хворих контрольної мали місце анемія та лейкопенія I-II ступеня, які не вимагали переривання лікування. Слід зазначити, що в усіх випадках гематологічні ускладнення відмічалися у хворих старше 60 років.

В обох групах вивчалася 2-річна безрецидивна та за-

гальна виживаність (графіки 1,2). У хворих дослідної групи 2-річна безрецидивна виживаність склала (80,9+6,3) % порівняно з контрольною групою – (75,8+6,7) %, при чому різниця починається з 22 місяця спостереження. 2-річна загальна виживаність в досліджуваній групі склала (97,4+2,7) %, в контрольній – (91,9+4,3) %. Покращання результатів виживаності простежується починаючи з 16 місяця. Однак ці результати не є достовірними ($p>0,05$).

2-річна загальна виживаність



Графік 1.

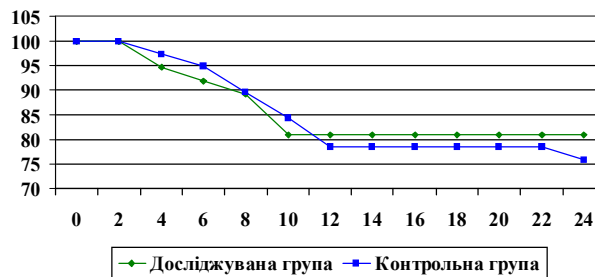
Відносно кількості регуляторних клітин слід відзначити наступне. Після висічення первинної пухлини, кількість CD4+FOXP3+ Т-клітин значно знижувалася порівняно з їх кількістю до операції. Кількість CD4+CD25+FOXP3+ Т-клітин також зменшувалася після хірургічного втручання. Ендолімфатичне введення циклофосфану та α -2b-інтерферону призводило до подальшого зменшення кількості CD4+FOXP3+ та CD4+CD25+FOXP3+ Т-клітин. Кількість CD4+клітин достовірно підвищувалась. В той же час кількість CD4+CD25+FOXP3- і CD4+CD25- FOXP3+ Т-клітин не змінювалась після проведеної терапії.

ВИСНОВКИ Використання ендолімфатичної терапії низькодозовим циклофосфаном призводить до тенденції покращання 2-річних результатів лікування хворих на меланому шкіри ІВ-ІІС стадії. Вона задовільно переноситься пацієнтами, не супроводжується ускладненнями і може розглядатися як перспективний напрямок в лікуванні даного захворювання. Остаточні висновки будуть зроблені після ретроспективного аналізу дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. В 2-х томах. – С.Пб., Наука, 1995. – 432 с.
2. De Vita V., Hellmann S., Rosenberg. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition // Published by Lippincott Williams & Wilkins (Copyright), 2001.
3. Коровин С.И., Гулак Л.О., Толстопятов Б.А. Заболеваемость меланомой кожи в Украине. Онкология. – 2006. – 6(1). – С. 18-21.
4. Щепотін І.Б., Гайсенко А.В., Федоренко З.П., Гулак Л.О. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 10. – Київ. – 2009. – 104 с.

2-річна безрецидивна виживаність



Графік 2.

5. Демидов Л.В., Алиев М.Д., Мартынова Е.В. Прогностические факторы в оценке первичной меланомы кожи и их значение для выбора оперативного вмешательства. VIII Российский онкологический конгресс. – Москва, 22-24 ноября 2004 г.
6. Барчук А.С. Хирургическое лечение меланом // Практическая онкология. – 2001. – 4(8). – С. 30-36.
7. Биологические методы лечения онкологических заболеваний. – Москва: Медицина, 2002. – С. 403-429.
8. Ворноцова А.Л., Кудрявец Е.И., Жильчук В.Е. Интерфероны и их применение в клинической онкологии // Здоровье женщины. – 2003. – 4(16). – С. 8-12.
9. Kirkwood J.M., Manolaj., Ibrahim J. Clinical Cancer Research. – 2004. – Vol. 10. – P. 1670-1677.
10. Ярилин А.А. Естественные регуляторные клетки. Российский медицинский журнал 2007. – (1). – P. 43-48.
11. Ghiringhelli F. et al. (c) CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. Eur. J. Im-munol. – 2004. – 34. – P. 336-344.
12. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. J. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor β -chains (CD25). Immunology. 1995. – Vol. 155. – P. 1151-1164.
13. Lutsiak M., Semmani R., Pascalis R. Inhibition of CD4+CD25+T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. Blood 2005. – Vol. 105 (7). – P. 2862-2868.
14. Taieb J., Chaput N., Scharz N. et al. Chemoimmunotherapy of Tumors: Cyclophosphamide Synergizes with Exosome Based Vaccines. The Journal of Immunology. – 2006, 176. – P. 2722-2729.
15. Motoyoshi Y., Kaminoda K., Saiton O. Different mechanisms for antitumor effects of low- and high- dose cyclophosphamide. Oncology Reports 2006. – Vol. 16. – P. 141-146.
16. Limpens J. et al. Alterations in dendritic cell phenotype and function associated with immunoenhancing effects of a subcutaneously administered cyclophosphamide derivate. Immunology. – 1991. – 73. – P. 255-263.

ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН – у роботі аналізуються результати лікування 100 хворих на саркоми м'яких тканин кінцівок і тулуба. В 1 групі: 63 людини отримали доопераційну променевою терапію – 25 Гр за інтенсивною методикою з наступним хірургічним втручанням. В 2 групі: 37 пацієнтам до операції проведено системну поліхіміотерапію, променевою терапію – 35 Гр середніми фракціями, потім хірургічне втручання. Результати лікування були кращі в 2 групі – загальна 3-річна виживаність становила 87,4 % проти 57,9 % в 1 групі. Також в 2 групі була меншою частота рецидивування та метастазування. Автори роблять висновок про доцільність неoad'ювантної хіміо- та променевої терапії при лікуванні хворих на саркоми м'яких тканин.

ХІМІОТЕРАПІЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ – В работе анализируются результаты лечения 100 больных саркомой мягких тканей конечностей и туловища. В 1 группе: 63 человека получили предоперационную лучевую терапию – 25 Гр по интенсивной методике с последующим хирургическим вмешательством. Во 2 группе: 37 пациентам до операции проведена системная полихимиотерапия, лучевая терапия – 35 Гр средними фракциями, затем хирургическое вмешательство. Результаты лечения были лучше во 2 группе: общая 3-летняя выживаемость составила 87,4 % против 57,9 % в 1 группе. Также во 2 группе была меньше частота рецидивирования и метастазирования. Авторы делают вывод о целесообразности химиолучевой терапии при лечении больных саркомой мягких тканей.

CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMA – The results of treatment of 100 patients with soft tissue sarcoma of extremities and trunk are analysed. In a group I 63 patients got preoperative radiation therapy 25 Gy by intensive method with subsequent operation. In a group II the pre-operative system chemotherapy and radiation therapy 35 Gy by middle fractions was conducted to 37 patients and then surgical treatment. The results of treatment were better in a group II: total 3-year survival was 87,4 % against 57,9 % in a group I. Also rates of local relapses and long-distance metastases were less in group II. The authors made a conclusion about expedience of chemotherapy and radiation therapy in treatment of soft tissue sarcoma patients.

Ключові слова: саркома м'яких тканин, системна поліхіміотерапія, хірургічне лікування, променева терапія, результати лікування.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, системная полихимиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, результаты лечения.

Key words: soft tissue sarcoma, system polychemotherapy, surgical treatment, radiation therapy, results of treatment.

ВСТУП Саркоми м'яких тканин складають біля 2 % від всіх злоякісних новоутворень у людини і до цих пір залишаються серйозною проблемою для клінічної онкології через агресивний перебіг: схильності до місцевого рецидивування і віддаленого метастазування. Головним в лікуванні хворих з даною патологією залишається хірургічний метод – широке видалення пухлини в межах здорових тканин. Доповнення хірургічного методу променевої терапії також є загальноновизнаним. В більшості досліджень мова йде про післяопераційне опромінення ложа видаленої пухлини. Менш досліджена неoad'ювантна доопераційна променева терапія. До теперішнього часу продовжується дискусія про переваги та недоліки кожної із методик [1]. Серед можливих переваг даної методики відзначаються наступні: зниження біологічної активності пухлини, зменшення ризику розвитку локальних рецидивів, імплантативних та віддалених метастазів; створення більш сприятливих умов для оперативного втручання: зменшення загального об'єму пухлини, що дозволяє в ряді випадків перевести її з неоперабельного стану в операбельний, а також виконати органозберігаючу операцію; зменшення перифокального набряку; формування "псевдокапсули" навколо пухлини; більш чітке відокремлення пухлини від навколишніх здорових тканин [2, 3, 4]. Хіміотерапія при м'якотканинних саркомах до теперішнього часу не знайшла такого визнання як

променева терапія. В той же час є декілька причин, які виправдовують використання хіміотерапії в якості неoad'ювантного лікування: циторедуктивний ефект дозволяє зменшити об'єм хірургічного втручання, збільшуючи кількість органозберігаючих операцій – хіміотерапія здатна впливати на приховані мікрометастази, запобігаючи їх подальшому росту (за аналогією з експериментальними моделями, в яких хіміотерапія зупиняє хвилю розвитку метастазів після резекції первинної пухлини) – доопераційна хіміотерапія є свого роду тестом чутливості пухлини до лікування, що проводиться і, у випадку об'єктивної відповіді, може обґрунтувати повторне проведення хіміотерапії у післяопераційний період [5]. Наведені аргументи пояснюють увагу до комбінації променевої та хіміотерапії в доопераційний період [6, 7].

Нам представляється цікавим порівняти результати лікування хворих саркомою м'яких тканин з використанням хіміотерапії і без неї. Усі пацієнти були розділені на дві групи: в першій – проводилась променева терапія за інтенсивною методикою з подальшою операцією, у другій – променева терапія і хірургічне лікування були доповнені системною поліхіміотерапією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ 1 групу склали 63 хворих, які отримували комбіноване лікування, що включало неoad'ювантну променевою терапію і хірургічне лікування (ПТ+ХЛ). В цю групу ввійшли пацієнти у віці від 16 до 82 років (середній вік – 51,3 роки). Чоловіків було 35 (55,6 %), жінок – 28 (44,4 %) – таблиця 1. 46 хворим (73 %) лікування проводилось у зв'язку з вперше виявленою пухлиною, інші 17 (27 %) – лікувались з приводу рецидиву. Відомості про локалізацію новоутворень представлені в таблиці 3. У всіх випадках спостерігалось глибоке розташування пухлини: в товщі м'язового масиву під фасцією. Обов'язковим етапом обстеження було дослідження біопсійного матеріалу, отриманого під час трепан-біопсії. Воно показало, що більшу частину хворих склали низько- і недиференційовані форми (G3-G4) новоутворень – 79,4 %. Серед морфологічних форм пухлин переважали синовіальні саркоми – 14 випадків, фібросарком було 13, злоякісних гемангіоперичитом, рабдіоміо- і ліпосарком було по 12 випадків (таблиця 2). Розподіл хворих за стадіями захворювання наведено в таблиці 4.

Методика лікування полягала в передопераційному опроміненні новоутворень на гамма-терапевтичній установці "Рокус" щоденною разовою осередковою дозою по 5 Гр (до сумарної осередкової дози 20-25 Гр) в статичному режимі. Розміри поля опромінення перевищували розміри пухлини на 2-3 см у всіх вимірах. Через 24-48 год після заключного сеансу опромінення до розвитку проявів ранніх променевих ушкоджень проводилось хірургічне втручання в об'ємі висічення пухлини.

II групу склали 37 пацієнтів, котрі отримали лікування, що складалося з неoad'ювантної системної поліхіміотерапії і променевої терапії, хірургічного втручання, ад'ювантних системної поліхіміо- та променевої терапії. В цю групу ввійшли хворі у віці від 16 до 69 років (середній вік склав 44,4 роки). Чоловіків було 18 (48,6 %), жінок – 19 (51,4 %) (таблиця 1). 32 пацієнтам (86,5 %) лікування проводилось з приводу вперше діагностованого захворювання, а 5 осіб лікувались з приводу рецидиву. В таблиці 3 наведено дані про місце розташування пухлинного осередку. Усі пухлини розміщувались під фасцією в товщі м'язів. Характеристика гістологічних варіантів новоутворень, що зустрічалися у хво-

Таблиця 1. Характеристика груп хворих залежно від статі

Стать хворих	Кількість хворих			
	1 група		2 група	
	абсолютна кількість	%%	абсолютна кількість	%%
Чоловіки	35	55,6	18	48,6
Жінки	28	44,4	19	51,4
Всього	63	100,0	37	100,0

Таблиця 2. Характеристика груп хворих залежно від гістологічної структури пухлини

Гістологічна структура пухлини	Кількість хворих			
	1 група		2 група	
	абсолютна кількість	%%	абсолютна кількість	%%
Синовіальна саркома	14	22,2	7	18,9
Рабдоміосаркома	12	19,1	3	8,1
Злоякісна гемангіоперицитом	12	19,1	10	27,1
Фібросаркома	13	20,5	0	0
Лейоміосаркома	0	0	4	10,8
Ліпосаркома	12	19,1	7	18,9
Круглоклітинна саркома	0	0	0	0
Некласифікована саркома	0	0	3	8,1
Злоякісна фіброзна гістіоцитом	0	0	1	2,7
Злоякісна мезенхімом	0	0	1	2,7
Нейросаркома	0	0	1	2,7
Всього	63	100,0	37	100,0

Таблиця 3. Характеристика груп хворих залежно від локалізації пухлини

Локалізація	1 група		2 група	
	абсолютна кількість	%%	абсолютна кількість	%%
Плече	8	12,7	2	5,4
Передпліччя	6	9,5	3	8,1
Тулуб	9	14,35	5	13,5
Стегно	17	27,0	14	37,8
Гомілка	8	12,7	4	10,8
Ступня	3	4,75	2	5,4
Сідниця	12	19,0	7	18,9
Всього	63	100,0	37	100,0

Таблиця 4. Розподіл хворих у групах за стадіями захворювань

Стадії захворювання	Кількість хворих			
	1 група		2 група	
	абсолютна кількість	%%	абсолютна кількість	%%
I	1	2,2	0	0
II A	15	32,6	5	15,6
II B	2	4,35	0	0
III	26	56,5	25	78,2
IV	2	4,35	2	6,2
Всього	46	100,0	32	100,0

рих 2 групи наведено у таблиці 2. Морфологічний аналіз показав, що високодиференційованих форм не виявлено в жодному випадку, помірnodиференційовані форми (G2) зустрілися у 5 випадках (15,6 %), низько- та недиференційовані форми (G2-G3) зустрілися у 27 пацієнтів (78,2 %). У переважній більшості пацієнтів захворювання було діагностовано в III-IV стадіях (таблиця 4). Всім пацієнтам спочатку лікування передувала обов'язкова морфологічна діагностика і підтвердження діагнозу.

Неoad'ювантне лікування починалось з системної поліхіміотерапії під час якої використовувався вінкрістин, доксорубіцин і циклофосфан. Її методика була наступною: в 1 день внутрішньовенно вводився вінкрістин – по 1,5 мг/кв.м; доксорубіцин – 20 мг/кв.м внутрішньовенно в 1,2,3 дні, циклофосфан – 0,5 г/кв.м внутрішньовенно в 1,2,3 дні на фоні антиеметиків і дезінтоксикаційної терапії супрово-

ду. Після завершення системної поліхіміотерапії починалась дистанційна променева терапія на зону пухлини в разовій осередковій дозі 2-2,5 Гр щоденно до сумарної осередкової дози в 30-35 Гр. Межі полів опромінення повинні перевищувати розміри визначеної пухлини на 3-4 см. Хірургічне лікування виконувалося через 3-4 тижні після опромінення, коли проходили місцеві реакції на проведену променевою терапію. В післяопераційний період проводилось два курси системної поліхіміотерапії за наведеною вище схемою з інтервалом в 3 тижні. Лікування переносилось хворими задовільно. Ускладнення у вигляді короткострокової (до 1 тижня) лейкопенії 1-го ступеня спостерігалось у 2 пацієнтів (5,4 %).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ В обох дослідних групах протягом 3-х років вивчено перебіг захворювання у всіх хворих. В 1 групі локальні ре-

цидиву були виявлені у 39 (61,9 %) пацієнтів, віддалені метастази – у 38 (60,3 %), 3-річна загальна виживаність складала 57,9 %. В 2 групі протягом 3-х років спостерігались локальні рецидиви у 7 хворих (18,9 %), віддалені метастази – у 5 (13,5 %), 3-річна загальна виживаність – 87,4 % (таблиця 5).

При гістологічному дослідженні новоутворень, що були видалені під час хірургічних втручань, була проведена морфометрична оцінка об'ємної долі життєспроможної пухлинної тканини (ОДЖПТ). В 1 групі вона дорівнювала в середньому 48 %, а в 2 групі – 15,6 %. Різниця в показниках була статистично достовірною ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Результати лікування хворих на саркому м'яких тканин залежно від методу лікування (M ± m)

Параметри	Групи хворих	
	1 група	2 група
Частота рецидивування	61,9±5,6 %	18,9±7,0 %
Частота метастазування	60,3±5,9 %	13,5±8,6 %
Загальна 3-річна виживаність	57,9±6,2 %	87,4±7,5 %
ОДЖПТ	48,6±8,64 %	15,61±2,93 %

Для клініцистів важливим є те, що в 1 групі неoad'ювантне лікування не впливало на розміри новоутворення. В 2 групі часткова регресія пухлини за критеріями RECIST, 2000 (8) спостерігалась у 15 пацієнтів (40,5 %), прогресування – у 2 (5,4 %), у решти хворих (54,9 %) – стабілізація.

Порівняння отриманих результатів терапії в двох групах показує, що кращі наслідки лікування спостерігались у другій. Достовірно менша ($p < 0,05$) частота локального рецидивування та віддаленого метастазування, що спостерігалась за нашими даними після неoad'ювантної хіміо- та променевої терапії, корелювала з кращими показниками 3-річної загальної виживаності ($p < 0,05$). Також звертає на себе увагу і зв'язок між морфологічною картиною і результатами лікування. Більшим проявам лікувального патоморфозу – меншій долі життєспроможної пухлинної тканини – відповідають кращі наслідки терапії.

Таким чином, неoad'ювантна системна поліхіміотерапія і променева терапія середніми фракціями забезпечують поліпшення віддалених результатів порівняно із неoad'ювантною променевою терапією за інтенсивною методикою.

Оцінюючи одержані результати порівняно з даними літератури, необхідно підкреслити наступне. Неоднорідність розглянутих груп за морфологічними характеристиками, стадіями захворювання утворює певні труднощі при оцінці отриманих результатів. В той же час можна зробити висновок про те, що кращі результати при застосуванні неoad'ювантного і ад'ювантного лікування більш виражені в перший час після лікування і становляться менш очевидними в більш віддалений термін, маючи на увазі 5-річні і, особливо, 10-річні результати. Навряд варто очікувати від порівняно короткочасного курсу лікування повного вирішення всіх проблем, що стоять перед онкологами. Не виправдала очікувань в плані довгострокових результатів і масивна ад'ювантна хіміотерапія, котра не дала достовірного підвищення виживаності, але супроводжувалася високим рівнем ускладнень з боку кровотворної та серцево-

судинної систем. Підвищення частоти ускладнень може бути пояснено переважанням пацієнтів віком більше 50 років із набутою віковою патологією.

ВИСНОВКИ Неoad'ювантна системна поліхіміотерапія та променева терапія середніми фракціями покращують 3-річні результати лікування порівняно з неoad'ювантною променевою терапією за інтенсивною методикою у хворих на саркому м'яких тканин та тулуба.

Запропонована методика комбінованого лікування хворих на саркому м'яких тканин задовільно переноситься пацієнтами і не супроводжується вираженими побічними ефектами.

ЛІТЕРАТУРА

- O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 2235-2241.
- De Vita V., Hellmann S., Rosenberg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition // Published by Lippincott Williams & Wilkins (Copyright), 2001.
- Pollock R.E. *Soft tissue sarcomas* // BC Decker Inc. London, 2002. *Soft tissue sarcomas* // BC Decker Inc. London, 2002.
- Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей // *Практическая онкология*. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 250-255.
- Бохян Б.Ю. Возможности лекарственного лечения локализованных сарком мягких тканей // *Практическая онкология*. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 264-267.
- DeLaney T.F., Spiro I.J., Suit H.D., Gebhardt M.C., Hornicek F.J., Mankin H.D., Rosenberg A.L., Rosenthal D.I., Miryousefi F., Ancukiewicz M., Harmon D.C. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – V. 56, Is. 4. – P. 1117-1127.
- Kraybill W.G., Harris J., Spiro I.J., Ettinger D.S., DeLaney T.F., Blum R.H., Lucas D.R., Harmon D.C., Letson G.D., Eisenberg B. Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of High-Risk, High-Grade, Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Body Wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514 // *J. Clinical Oncology*. – 2006. – V. 24, № 4. – P. 619-625.
- Therisse P., Arbut S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2000. – V. 92, N3. – P. 205-206.

Крочок І.А., Губарева Г.О., Тащів Р.К., Титоренко І.Б., Алексик О.М., Лялькін С.А., Селюченко А.І.
ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ПРИ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ПРИ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ – Як спеціальні методи лікування, так і самі прояви онкологічного захворювання суттєво погіршують стан хворих на злоякісні новоутворення. З метою покращання якості життя онкологічних хворих необхідно застосовувати терапію супроводу спеціального лікування.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ – Как специальные методы лечения, так и проявления собственно онкологического заболевания значительно ухудшают состояние больного со злокачественным новообразованием. С целью улучшения качества жизни онкологических больных необходимо применение терапии сопровождения специального лечения.

THE SUPPORTIVE THERAPY IN THE POLYCHEMOTHERAPY OF NEOPLASMS – Special methods of treatment as well as symptoms of oncologic diseases usually make quality of patient's life worse. For improving the quality of patient's life it is necessary to use supportive medicine during special treatment.

Ключові слова: онкологія, терапія супроводу.

Ключевые слова: онкология, терапия сопровождения.

Key words: oncology, supportive medicine.

Злоякісні новоутворення займають провідне місце в структурі захворюваності та смертності населення всього світу. Загальні світові показники захворюваності на злоякісні новоутворення неухильно ростуть. За даними Національного канцер-реєстру України, в 2007 році кількість первинних хворих на рак склала 162572 особи, а показник захворюваності дорівнював 331,6 випадків на 100000 населення [1].

Підвищення ефективності лікування онкологічних хворих – одне з пріоритетних напрямків розвитку охорони здоров'я в усьому світі.

На сучасному етапі розвитку онкології комплексне та комбіноване лікування займають провідне місце в боротьбі із злоякісними новоутвореннями.

Поряд з протипухлинною терапією в досягненні та збереженні позитивних результатів лікування онкологічних хворих важливу роль відіграє своєчасно використана та адекватна терапія супроводу, або, як її називають "підтримуюча терапія". Терапія супроводу направлена на попередження, зниження ступеня або усунення ускладнень протипухлинної терапії, що сприяє покращанню якості життя та загального стану хворих на злоякісні новоутворення.

При проведенні хіміотерапії у онкологічних хворих найчастіше спостерігається порушення гемопоєзу. Тому використання ефективних засобів боротьби з порушеннями гемопоєзу є найактуальнішими. З метою профілактики та лікування глибокої та фебрильної нейтропенії, яка розвивається у понад 20 % хворих, необхідне застосування колонієстимулюючих факторів (КСФ) – граноцит, нейпоген тощо.

Анемічний синдром, як наслідок хіміотерапії, можна розділити на дві групи: 1) що розвивається в результаті пригнічення кровотворення, 2) як наслідок важкого геморагічного синдрому. Активна цитостатична терапія не викликає повної зупинки еритропоєзу, разом з тим є сильним додатковим чинником анемізації цих пацієнтів. Основною терапією анемії при злоякісному новоутворенні на сьогодні є призначення еритропоєтину [2], проведення замісних трансфузій еритроцитарної маси.

Тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів нижче $150 \times 10^9/\text{л}$) під час проведення хіміотерапії виникає як в результаті зниженої продукції тромбоцитів, так і підвищеного їх руйнування [3]. Мішенню для дії цитостатиків є клітини-попередники тромбоцитопоезу. Перш за все лікарські засоби, що можуть призвести до тромбоцитопенії чи порушувати функцію тромбоцитів, повинні бути

відмінені, якщо можливо, або замінені аналогами. У випадках вираженої тромбоцитопенії доцільна трансфузія тромбоцитів.

Тромбоемболічні ускладнення (венозні, артеріальні тромбоемболії та синдром ДВЗ) посідають друге місце серед причин смертності у хворих онкологічного профілю. При проведенні хіміотерапії цитостатики руйнують пухлинні клітини, що призводить до виходу прокоагуляційних субстанцій у кровотік. Окрім цього, хіміопрепарати пошкоджують ендотелій судин, що супроводжується зниженням продукції антикоагулянтів і звільненням таких субендотеліальних структур, як колагену та еластину, які активують тромбоцити і білки згортання крові. В основі неспецифічних методів лежить зменшення об'єму периферичного венозного русла і підвищення тонуусу венозної мускулатури (електростимуляція м'язів гомілки, їх еластичне бинтування, пневмокомпресія). До специфічних методів належить медикаментозна профілактика, де широко використовують антикоагулянти прямої (гепарини, гірудин, синтетичні антитромбіни) і непрямі (антивітаміни К – варфарин, кумарин) дії, низькомолекулярні декстрини і дезагреганти (трентал, курантил, ацетилсаліцилова кислота, дипіридамол) [4]. У зв'язку з недоліками гепарину, широкої популярності набули його низькомолекулярні похідні – еноксапарин, надропарин, дальтепарин, бемипарин.

У пацієнтів, що отримують хіміотерапію, ризик виникнення важкої інфекції внаслідок нейтропенії значно вище, ніж у хворих, що знаходяться на іншому лікуванні. По-друге, залежно від локалізації пухлини можуть порушуватися сечовипускання, нормальна моторика шлунково-кишкового тракту, легенева вентиляція за рахунок бронхообструкції, цілісність шкіри та слизових оболонок, що сприяє генералізації інфекції. Через те, що особливо важкий перебіг при нейтропенії має грамнегативна інфекція, а її основний резервуар в організмі – це кишечник, доцільним є призначення антибіотиків, які активні відносно цієї групи мікроорганізмів. Перевагу надають фторхінолонам, в першу чергу ципрофлоксацину в таблетованій формі. Взагалі розроблено багато схем емпіричної антибіотикотерапії, але жодна з них не є універсальною. Пацієнти, що мають низький ризик ускладнень, можуть отримувати антибіотики регос, наприклад амоксицилін/клавулонат + ципрофлоксацин. При цьому оцінюється, чи є показання до призначення ванкомицину. При відсутності показань до ванкомицину можна застосувати β -лактамний антибіотик з антисиньогнійною активністю як монотерапію або в сполученні з аміноглікозидом. При наявності показань до ванкомицину він комбінується з β -лактамом із антисиньогнійною активністю (+/- аміноглікозид). Якщо зберігається підвищена температура тіла, треба продовжувати діагностичний пошук і одночасно призначати антибіотики, що діють на збудників, що не чутливі до застосованих препаратів. Треба оцінити можливість інфікування аспергілою, не чутливою до флуконазолу, хламідією, мікоплазмою, пневмоцистою, цитомегаловірусом.

Останнім часом збільшилася захворюваність на системні мікози, що спонукало шукати шляхи профілактики цих інфекцій. У численних дослідженнях продемонстровано зниження частоти інвазивних інфекцій грибами роду *Candida* при профілактичному використанні флуконазолу й інших протигрибкових препаратів [5]. За умови інвазивного аспергильозу в анамнезі профілактику слід проводити амфотерицином.

При імунодепресії після агресивної хіміотерапії та при лікуванні моноклональними антитілами (алетузумаб) може відбуватися реактивація деяких вірусів (простого герпесу, *H. Zoster*, цитомегаловірусу). Призначення ацикловіру попереджає розвиток інфекції, що викликана вірусом.

Під час проведення хіміотерапії у більшості хворих виникає нудота та блювання, внаслідок чого розвиваються дегідратація та порушення водно-електролітної рівноваги. В таких випадках, враховуючи різноманітний механізм розвитку блювотного рефлексу, доцільно застосовувати різні фармакологічні групи препаратів, тобто нейролептики, холіноміметики, антигістамінні препарати тощо. В даний час в клінічній практиці широко використовують три препарати групи антагоністів 5-НТЗ-рецепторів: гранісетрон (китрил), ондасетрон (зофран, латран) і тропісетрон (навобан). Як протиблювотні засоби широко застосовують також кортикостероїди, здатні підвищити ефективність останніх на 25-30 %.

Кардіотоксичність виникає, в основному, при лікуванні антрациклінами, рідше при використанні інших цитостатиків: циклофосфамід, етопозид, паклітаксел, герцептин. Додатковими факторами ризику виникнення кардіотоксичності є вік старше 60 років, наявність серцево-судинної патології, опромінення легень або середостіння в анамнезі. Основним засобом профілактики є додержання граничноприпустимих сумарних доз препарату (доксорубіцин 550 мг/м², епірубіцин – 1000 мг/м²). Можливість підвищення кардіотоксичності повинно бути враховано при комбінованій хіміотерапії. Препаратом, що використовується для попередження кардіотоксичності антрациклінів, є кардіоксан.

Найбільш пульмотоксичним препаратом є блеоміцин. Додатковими факторами ризику є літній вік, супутня легенева патологія, одночасна або послідовна променева та цитостатична терапія. З метою попередження цього ускладнення для ряду препаратів небажано перевищувати рекомендовані сумарні дози: блеоміцин – 330 мг/м², кармусти – 1000 мг/м², мітоміцин – 250 мг/м².

Більшість цитостатиків виділяється нирками, деякі з них (тіотекс, метотрексат, блеоміцин, цисплатин) метаболізуються в них. Для профілактики та лікування ниркової токсичності створюють стан форсованого діурезу. При застосуванні циклофосфаміду у високих дозах можливе виникнення геморагічного циститу, для профілактики якого рекомендують призначати адекватну кількість рідини та уропротектори (уромітексан).

Гепатотоксичні реакції можуть спостерігатися при використанні практично всіх груп цитостатиків. Лікування гепатотоксичності відповідає дієтологічним принципам та фармакотерапії гепатитів.

Нейротоксичність є одним з системних специфічних ускладнень протипухлинної терапії, яка характерна не лише для давно застосовуваних, а і для найбільш сучасних препаратів. Нейротоксичність характерна для похідних платини (цисплатин, оксалиплатин), таксанів (паклітаксел, доцетаксел), вінкаалкалоїдів (вінкристин, вінорельбін), метотрексату, іфосфаміду, L-аспарагінази. Цисплатин, паклітаксел, вінкрисдин, іфосфамід і метотрексат можуть викликати незворотні неврологічні порушення. Симптоматичне лікування включає ноотропні та судинні препарати, засоби, що покращують тканевий обмін, блокатори кальцієвих каналів. При болях варто призначати ненаркотичні анальгетики і антидепресанти [6]. При явищах центральної нейротоксичності за показаннями призначають кортикостероїди, протисудомні, психотропні, гіпотензивні і сечогінні препарати, а також β-блокатори. При своєчасно розпочатому коригуючому лікуванні симптоми нейротоксичності, як правило, зворотні.

Також одним із проявів токсичної дії хіміопрепаратів є загострення супутньої патології. Тому необхідна перед призначенням лікування обов'язкова консультація спеціалі-

ста, що спостерігає хворого з приводу супутньої патології щодо можливості проведення хіміотерапії та рекомендацій щодо лікування останньої.

У програмі ВООЗ одним із пріоритетних напрямків паліативної допомоги онкологічним хворим є підвищення ефективності лікування хронічного болю. Найпоширеніший і безпечний метод лікування болю – фармакотерапія. Сучасна медицина має в своєму розпорядженні різноманітні методи лікування хронічного больового синдрому, вибір яких визначається характером і інтенсивністю болю, локалізацією пухлини і безліччю індивідуальних чинників. Принципову основу фармакотерапії, за рекомендацією ВООЗ, становить призначення неінвазивних форм лікарських препаратів, підбір анальгетиків “по висхідній”, тобто “по сходях”, від слабкішого препарату до сильнішого, індивідуальний підбір доз анальгетиків, прийом “за годинами”, а не “на вимогу” хворого.

Перша сходинка лікування хронічного болю слабкої та середньої інтенсивності – застосування ненаркотичних анальгетиків. При слабкому болі призначають ацетилсаліцилової кислоти, парацетамол, саліцилати, численні анальгетики – антипіретики і нестероїдні протизапальні засоби. Побічні ефекти аспірину добре відомі – вираженість шлунково-кишкової виразки, зниження згортання крові, алергічні реакції. До цих проявів найбільш схильні особи літнього віку. Парацетамол, на відміну від аспірину, безпечний щодо побічних ефектів, проте у випадках застосування великих доз може розвиватися гепатотоксичність, що примушує обережно підходити до призначення хворим із порушенням функції печінки.

При посиленні болю до рівня помірного додатково призначають кодеїновмісні препарати (пенталгін, седалгін та ін.) або слабкі опіоїди: трамадол, промедол. Особливу популярність має трамадол. Найбільшою уваги заслуговує саме цей препарат через зручність його застосування, особливо в домашніх умовах, оскільки випускається у вигляді капсул, крапель, свічок і в ампулах. Препарат високоефективний при лікуванні болю середньої, іноді великої інтенсивності.

При сильному болі (друга сходинка) призначають синтетичний опіоїд бупренорфін (нопан, ендок). При використанні бупренорфіну в дозах понад добову у пацієнтів виявляється “ефект стелі”, тобто збільшення дози препарату не зменшує біль, а лише посилює побічні ефекти. Для лікування сильного болю застосовують також сильні опіоїди (морфін, фентаніл). Механізми дії опіоїдів зумовлені їх здатністю зв'язуватися із специфічними опіоїдними рецепторами центральної нервової системи.

На 3-й сходинці (нестерпний біль) застосовують сильні опіоїди, які не мають “ефекту стелі”. До них належать ін'єкційний розчин морфіну гідрохлориду та пігулки морфіну пролонгованої дії, новий препарат фентанілу дюроегік. Опіоїдні анальгетики слід поєднувати з ад'ювантними засобами: периферичними анальгетиками, протисудомними препаратами, глюкокортикоїдами, антидепресантами, транквілізаторами. В процесі терапії хронічного больового синдрому ад'ювантні препарати застосовують для посилення дії анальгетиків.

Хворі, які пройшли радикальне лікування з приводу раку і не мають рецидивів та метастазів, а також серйозних функціональних порушень з боку внутрішніх органів, можуть направлятися на курорти, в санаторії (а інколи – і в будинки відпочинку) бажано в тій місцевості, де вони постійно проживають.

Слід уникати направлення вилікуваних від пухлин хворих на південні курорти у весняно-літній період, перед усім через надмірну сонячну радіацію та неминучу акліматизацію, що в таких випадках шкідлива. Хворі на злякисні пухлини в давніх стадіях не підлягають направленню на курорти, в санаторії та в будинки відпочинку.

Таким чином, терапія супроводу повинна бути спрямованою не тільки на профілактику та лікування ускладнень спеціальної протипухлинної терапії, а бути комплексною і враховувати наявність супутньої патології, проявів самої "хвороби" та реабілітаційні заходи. Такий підхід дозволить, якщо не подовжити життя онкологічного хворого, то значно підвищити його якість.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2006-2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: [Бюлетень національного канцер-реєст-

ру України] / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох та ін. – К.: Національний інститут раку, 2008. – № 9. – 100 с.

2. Жуков Н.В., Миненко С.В., Птушкин В.В. Рекордон в лечении анемий у онкологических больных. – Ж.Фарматека, 2008. – С. 54-59.

3. Румянцев А.Г., Агаренко В.А. Клінічна трансфузіологія. – М. – 1997.

4. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis/ D. Scarvelis, P.S. Wells // CMAJ. – 2006. – Vol. 175, № 9. – P. 1087-1092. (Review. Erratum in: CMAJ. – 2007. – Vol. –177, № 11. – P. 1392.

5. Румянцев А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. – М. – 2006.

6. Левин О.С. Болевой синдром при полиневропатиях: подходы к лечению. Consilium medicum. – Т. 8. – № 12. – 2006.

УДК 615.28:539.211:616.62-006.6

Костюк О.Г.

РАЦІОНАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ ПОВЕРХНЕВОМУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

РАЦІОНАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ ПОВЕРХНЕВОМУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА – У роботі наводяться дані лікування 26 хворих на поверхневий рак сечового міхура при застосуванні хіміотерапії без доступу сечі у порожнину сечового міхура. Даний спосіб дав можливість значно скоротити кількість рецидивів пухлини у ранній післяопераційний період до одного року.

РАЦІОНАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ ПРИ ПОВЕРХНОСТНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – В работе приводятся данные о лечении 26 пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря при применении химиотерапии без доступа мочи в полость мочевого пузыря. Данный способ дал возможность значительно сократить количество рецидивов опухоли в раннем послеоперационном периоде до одного года.

RATIONAL CHEMOTHERAPY OF SUPERFICIAL CANCER OF URINARY BLADDER – In-process cited data about treatment of 26 patients with superficial cancer of urinary bladder at application of chemotherapy without access of urine into the cavity of urinary bladder are represented. This method enabled to avoid relapse of tumors in an early period after operation to one year.

Ключові слова: поверхневий рак сечового міхура, лікування.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, лечение.

Key words: superficial cancer of urinary bladder, treatment.

ВСТУП За даним різних вітчизняних та зарубіжних авторів, рецидиви після ТУР (трансуретральна резекція) складають від 50 % до 80 %. Особливу увагу вченні всього світу сконцентрували на те, щоб не допустити повторних захворювань на поверхневий рак сечового міхура (ПРСМ), а саме: на підвищення дієвості внутрішньоміхурової хіміотерапії шляхом пошуку оптимальних термінів для інстиляцій, кількості введення хіміопрепаратів та тривалості їх перебування у сечовому міхурі (СМ), зміненню фармакокінетики препаратів, підвищенню всмоктування препарату слизовою оболонкою СМ, комбінуванню декількох препаратів[2].

За даним літератури, імунотерапія вакциною БЦЖ залишається найбільш ефективним способом внутрішньоміхурової хіміотерапії, застосування якої при ПРСМ попереджає про рецидиви та прогресію пухлини [3,4,5]. Проведення даної терапії рекомендують особливо при високому ризику розвитку рецидиву папілярної пухлини T1 G3 та карциноми in situ [6]. Введення вакцини БЦЖ часто ускладнюється непередбаченими місцевими та загальними проявами, що обмежує застосування даного препарату.

З метою підвищення ефективності та зменшення ризику розвитку рецидиву в деяких дослідженнях рекомендують збільшити тривалість інстиляції. Такий підхід до лікування ПРСМ багатьма вченими був відхилений, тому що наслідком був гострий цистит зі всіма негативними про-

гнозами у майбутньому. Тому Європейська асоціація урологів при ПРСМ рекомендує ранню одноразову інстиляцію хіміотерапевтичного препарату протягом 6-ти год після ТУР, як терапія вибору при пухлинах високого ступеня ризику виникнення рецидиву, так як і початкова терапія при пухлинах низького ступеня [6].

Тривалість лікування на сьогодні є також предметом обговорення. Крім того, значну кількість робіт присвячено дилуції препарату в порожнині сечового міхура. Дане питання, на наш погляд, пов'язане з двома моментами: 1-й – з кожною хвилиною відбувається розведення протипухлинного препарату поступаючою сечею. Для зменшення розведення сечі запропоновано значну кількість методик, направлених на затримку секретії та ескреції сечі, проте всі вони є малоефективні, а деякі і небезпечні – концентрація сечі в кінцевому підсумку не є стабільною; 2-й – пацієнти повинні зберігати інстиляційний розчин у СМ максимально довго (не менше 1 год, що пов'язано з незручностями хворого). Загальновідомо, що зменшення концентрації препарату значно знижує його ефективність. Тому пошук нових способів у лікуванні ПРСМ є перспективним, а основне і необхідним.

Мета роботи: пропонується новий спосіб у лікуванні ПРСМ із завданням збереження постійної концентрації препарату в порожнині СМ шляхом виключення доступу сечі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Спосіб здійснюється двома шляхами: після відкритої операції на СМ та після ТУР [1].

Варіант 1. Після етапу "відкритої" резекції пухлини сечового міхура виконують катетеризацію сечоводів (правого і лівого) катетерами №6 на висоту 20-22 см (рівень мисок нирок). Катетери виводять через операційну рану назовні і залишають для евакуації сечі із нирок протягом 1 год, після чого отримують стан "сухого" сечового міхура. По дренажній трубці (надлонній чи уретральній) в міхур вводять протипухлинний препарат, розведений в 100 мл фізіологічного розчину. Після експозиції хіміотерапевтичного препарату протягом 1 год в сечовому міхурі, розчин евакуують із нього. Видаляють сечовідні катетери.

Варіант №2. Після закінчення етапу трансуретральної резекції пухлини сечового міхура, проводять катетеризацію сечоводів катетерами № 6 (правого і лівого) до рівня мисок нирок і катетери залишають. Резектоскоп видаляють. Паралельно сечовідним катетерам у сечовий міхур по уретрі вводять катетер Фолі №18 (20) і хворого переводять в палату, де після виключення ознак кровотечі вводять внут-

рішньоміхурово визначену концентрацію хіміопрепарату, розведеного в 100 мл фізіологічного розчину на 1 год. Після експозиції хіміотерапевтичного препарату в сечовому міхурі, розчин евакуюють із нього. Видаляють сечовідні катетери.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У клінічних умовах дану методику проведення внутрішньоміхурової хіміотерапії пухлин у пацієнтів на ПРСМ протягом трьох років (до 2009 року) було застосовано у 9-ти хворих після відкритого хірургічного втручання і у 17-ти хворих після ТУР. У всіх пацієнтів встановлено наявність ПРСМ в стадії T_а, T₁ з різними ступенями атипії G₁-G₃. 16 пацієнтів мали вперше виявлений ПРСМ, а у 10-ти хворих лікування проведено з приводу рецидиву у кількості від 1 до 8. Жінок у загальній кількості було 4 і у 3-х із них лікування проводилось з приводу рецидиву ПРСМ. Значну увагу в наших дослідженнях було звернуто на передопераційну діагностику захворювання. У цьому питанні велике значення було приділено цитологічному дослідженні сечі. У 21 хворого за 1-2 тижні до операції було встановлено наявність у їх сечі епітеліальних клітин з деструктивними змінами та в стані дисплазії. У 5-х хворих при дослідженні сечі був виявлений перехідно-клітинний рак. Значну увагу також при виявленні захворювання на ПРСМ було звернуто на позитивну реакцію сечі, на приховану кров. Із 26 хворих вона була позитивною у 15. УЗД та цистоскопія, які є обов'язковими у діагностиці ПРСМ, підтвердили наявність пухлини СМ. Слід зауважити, що УЗД у 2-х хворих не виявило наявності пухлини у СМ.

Таким чином, проведений комплекс обстеження хворих у доопераційному періоді виправдав себе. Одна засторога – дослідження сечі на атипові клітини і приховану кров бажано проводити 2-3 рази при першому зверненні хворих з інтервалом у 2-3 доби, що значно мінімізує кількість помилок, та допоможе у виробленні правильної тактики дообстеження та подальшого лікування.

Хірургічне лікування – ТУР було проведено без ускладнень. Хіміопрепарат у порожнині СМ сталої концентрації знаходився протягом однієї години. При видаленні сечовідних катетерів, значних ускладнень у всіх хворих не спостерігалось. У пізній післяопераційний період у 14-ти хворих біль у надлобковій ділянці та при сечовипусканні не відмічався, хоча протягом 3-6 діб у 12-ти хворих біль відмічався при пальпації у вищевідміченій ділянці. Клінічні прояви, які характерні для циститу, спостерігались у 4-х хворих протягом 7-10 діб. У одного із них дані прояви

було зафіксовано до 21 доби. Слід зауважити, що за даним різними авторів, цистит, як ускладнення, є частим наслідком ТУР із подальшою неодноразовою хіміотерапією.

Із 26 хворих лише у 2-х через 12 місяців було виявлено рецидив захворювання, яким ТУР в комбінації з "сухим сечовим міхуром" виконувався вперше. Відсутність рецидиву, термін спостереження якого перевищив 2 роки, відмічено у 9 хворих, в інших він дорівнює 18-20 місяців.

Значних коливань у показниках крові та її біохімічних даних до оперативного втручання та після нього не відмічалось. Зниження показників АЛТ та АСТ спостерігалось у перші 2-3 доби після запропонованого нами лікування ПРСМ, їх нормалізація відбувалась протягом 2 тижнів після операції. Хворі у післяопераційний період через 3, 6 та 12 місяців, а у подальшому один раз на 6 місяців проходили обстеження у онкоуролога з обов'язковим дослідженням: цистоскопію, УЗД, цитологічне дослідження сечі, а також на приховану кров.

ВИСНОВКИ Лікування хворих на ПРСМ за запропонованим нами способом дав можливість значно зменшити кількість рецидивів пухлин у ранній післяопераційний період до 1 року. Подальші дослідження дадуть можливість удосконалити методи лікування ПРСМ та покращать якість життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патент 24666 Україна, МПК А 61К 17/00. Спосіб лікування поверхневого раку сечового міхура / О.Г. Костюк, М.П. Кавка // заявка 200702031 ; заявл. 26.02.2007; опубл. 10.07.2007, бюл. №10.
2. Kurth K.H. Treatment of superficial bladder tumors: achievements and needs / K.H. Kurth, C. Bouffieux, R. Sylvester [et al.] // Eur. Urol. – 2000. – Vol. 37. – P. 1-9.
3. Bohle A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity / A. Bohle, D. Jocham, P.R. Bock // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 90-95.
4. Bohle A. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression / A. Bohle, P.R. Bock // Urology. – 2004. – Vol. 63. – P. 682-686.
5. Sylvester R.J. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials / R.J. Sylvester, A. Van der Meijden, D.L. Lamm // J. Urol. – 2002. – Vol. 168. – P. 1964-1970.
6. van der Meijden A.P. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ / A.P. van der Meijden, R. Sylvester, W. Oosterlinck [et al.] // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 363-371.

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ КАЛЬЦІЮ ЯК ТЕРАПІЯ СУПРОВОДЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ХІМІОТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Донецький обласний протипухлинний центр

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ КАЛЬЦІЮ ЯК ТЕРАПІЯ СУПРОВОДЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ХІМІОТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ – При сприятливому варіанті перебігу пухлинної хвороби зареєстровано зниження кількості нуклеїнових кислот (НК) у лейкоцитах і ріст концентрації одониткових НК в сироватці крові. Уперше продемонстровано здатність мембрани еритроцитів фіксувати нуклеосоми при наявності глюконату кальцію. При проведенні хіміотерапії у сполученні з глюконатом кальцію вірогідно відзначається зниження ступеня вираження гематологічної, неврологічної, гастроінтестинальної токсичності. Загальний стан хворих, оцінений за шкалою ECOG, у групі дослідження вірогідно поліпшується на фоні терапії супроводження глюконатом кальцію.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ – При благоприятном варианте течения опухолевой болезни зарегистрировано снижение количества нуклеиновых кислот (НК) в лейкоцитах и рост концентрации одонитевых НК в сыворотке крови. Впервые продемонстрирована способность мембраны эритроцитов фиксировать нуклеосоми в присутствии глюконата кальция. При проведении химиотерапии в сочетании с глюконатом кальция достоверно отмечается снижение степени выраженности гематологической, неврологической, гастроинтестинальной токсичности. Общее состояние больных, оцененное по шкале ECOG, в группе исследования достоверно улучшается на фоне терапии сопровождения глюконатом кальция.

USAGE OF CALCIUM PREPARATIONS AS MEANS OF ACCOMPANIMENT THERAPY AT APPLICATION OF CHEMOTHERAPY IN ONCOLOGICAL PATIENTS – At favourable variant of the course of oncological disease was registered the lowering of amount of nucleic acids (NA) in leukocytes and growth of concentration of uni-filament NA in blood serum. It was shown for the first time the ability of erythrocytes membrane to fix nucleosomes in presence calcium gluconate. At performance of chemotherapy in combination with calcium gluconate is marked the lowering of level of hematological, neurological, gastro-intestinal toxicity. The common condition of patients, estimated by ECOG scale, in the group of research reliably improves against a background of therapy of accompaniment with calcium gluconate.

Ключові слова: новоутворення, нуклеїнові кислоти, фосфатидилсерин, терапія супроводження.

Ключевые слова: новообразование, нуклеиновые кислоты, фосфатидилсерин, терапия сопровождения.

Key words: tumors, nucleic acids, phosphatidyl serin, therapy of accompaniment.

*Движения планет и музыка сфер будут
на время забыты, и мы с восхищением
застынем перед тонкой вязью, образуемой
орбитами невидимых глазом частиц*
Ван-дер Ваальс, 1873

ВСТУП Слідом за відкриттями 20 століття в ядерній фізиці, які показали людству динамічну рівновагу процесів, що відбуваються в атомному ядрі, гіпотеза про нестабільність ядер у 21 столітті перекочувала в науку про живе і набула форми генетичної нестабільності. На відміну від існуючих раніше уявлень про непохитність і стабільність ядерного матеріалу в клітинах живих систем, відкриття апоптозу і визначення первинної структури генома деяких про- та еукаріот дозволило сформулювати ряд питань, частковій відповіді на які дозволяють осмислити значення і фізіологічну сутність генетичної нестабільності.

Наявність нуклеїнових кислот у сироватці крові хворих на злоякісні пухлини є біологічним феноменом, значення якого не оцінено повною мірою.

Клініцистами відзначено, що пухлинна хвороба супроводжується синдромом інтоксикації. Вираження даного синдрому корелює, як правило, зі ступенем розповсюдження злоякісної пухлини. Слід зазначити, що так звані се-

редні молекули плазми, які зумовлюють інтоксикаційний синдром, рееструються в тій же зоні ультрафіолетового спектра, що й нуклеїнові кислоти – у діапазоні 260-280 нм. Результатом проведення успішної хіміотерапії є загибель пухлинних клітин за механізмом некрозу або апоптозу. Наслідком цього є посилення і без того вираженого інтоксикаційного синдрому, який зумовлений наявністю нуклеїнових кислот у міжклітинній рідині та плазмі крові.

Метою роботи стало обґрунтування застосування препаратів кальцію як терапії супроводження при проведенні хіміотерапії онкологічними хворими. Першим етапом була досліджена динаміка концентрації нуклеїнових кислот у плазмі і лейкоцитах хворих у процесі проведення хіміотерапії. Другим етапом стало дослідження *in vitro* впливу глюконату кальцію на зв'язування нуклеосоми еритроцитами. На третьому етапі здійснена порівняльна оцінка вираження інтоксикації при проведенні хіміотерапії у хворих, які одержували глюконат кальцію до і після проведення хіміотерапії, та порівняння показників токсичності у групах хворих, які одержували та не одержували даний препарат.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 65 хворих на злоякісні пухлини жіночої репродуктивної системи III-IV стадій, з них 41 – на рак молочної залози ($T_3N_2M_0$), 13 – на рак яєчників ($T_3N_0M_0$), 11 – на рак шийки матки ($T_3N_1M_0$). Залежно від тривалості життя, ретроспективно хворі розділені на дві групи. До першої групи увійшли хворі зі сприятливим перебігом захворювання, з тривалістю безрецидивного періоду не менше 1,5 року, до другої – особи, що померли протягом 1,5 року від початку захворювання. Усім хворим проводили ендолімфатичну хіміотерапію за загальноприйнятими схемами у середній курсовій дозі циклофосфану – 4 г, метотрексату – 100 мг, фтор урацилу – 4-8 г, цисплатину – 100-150 мг за методикою, розробленою в Донецькому протипухлинному центрі. Кров для дослідження забирали з літкової вени натще до початку та наприкінці курсу хіміотерапії. Сироватку і лейкоцити виділяли за стандартними методиками. Кількість нуклеїнових кислот визначали спектрофотометричним методом за Цаневим-Марковим [1]. Даний метод обраний у зв'язку з мінімальними втратами досліджуваних речовин у процесі прободіготовки. У порівнюваних групах визначали однорідність, значення середніх величин, помилку середніх. Вірогідність розходжень між групами оцінювали за допомогою *t*-критерію Стьюдента.

Для оцінки зв'язування нуклеосоми форменими елементами крові плазму 8-ми хворих, що містить нуклеосоми, змішували з відмитими аутоеритроцитами. До контрольної проби додавали фізрозчин, до дослідної – глюконат кальцію. Здійснювали підрахунок еритроцитів, адсорбованих на мембрані нуклеосоми, та "вільних" еритроцитів у дослідній і контрольній пробі. Підраховували відсоток "навантажених" нуклеосомами еритроцитів у досліді і контролі. Вірогідність розходжень оцінювали за допомогою критерію Вілконсона [2].

Шкала оцінки ступеня пухлинної інтоксикації до сьогоденного моменту не розроблена, тому ми використали шкалу ECOG, рекомендовану ВООЗ для оцінки загального стану пацієнта, і шкалу загальної токсичності. Враховували ступінь неврологічної, гематологічної та гастроінтестинальної токсичності. Дослідну групу, в якій хворі на фоні проведення хіміотерапії одержували глюконат кальцію, склали 89 осіб на злоякісні новоутворення різних локалізацій.

До контрольної групи увійшли 26 пацієнтів. Вірогідність розходжень двох сполучених сукупностей оцінювали за допомогою критерію знаків [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ З метою нівелювання фактора вихідного розкиду даних, нами запропонована похідна величина, що визначається як різниця між рівнем показника до і після проведення хіміотерапії. Так, у хворих першої групи зареєстровано виразне зниження кількості двониткових НК у лейкоцитах периферичної крові (різниця між 1 і 2 дорівнює 137+74), у той час як у хворих другої групи даний показник зростає (різниця між 3 і 4 зі знаком -25+39). Аналогічна тенденція простежується і при зіставленні концентрації одноститкових НК у лейкоцитах периферичної крові: зниження показника у хворих першої групи (різниця між 1 і 2 дорівнює 76+27), тоді як у хворих другої групи реєструється ріст параметра (різниця між 3 і 4 зі знаком -78+117). Вихідна кількість двониткових НК у сироватці крові в обох групах практично ідентична, значення показника знижується після проведення курсу хіміотерапії в обох групах на порівнянну величину: 46+16 у першій групі й 43+35 у другій. Протилежні тенденції у групах спостерігаються при аналізі концентрації одноститкових НК у сироватці крові хворих. В осіб першої групи реєструється значний ріст показника (різниця між 1 і 2 -291 +129), у той час як у другій групі значення параметра знижується (різниця між 3 і 4 242+220). У результаті проведеної ендолімфатичної хіміотерапії при сприятливому варіанті перебігу захворювання ми зареєстрували зниження кількості НК у лейкоцитах периферичної крові та ріст концентрації одноститкових НК у сироватці. Абсолютно протилежна тенденція спостерігається у хворих з несприятливим варіантом перебігу захворювання – ріст кількості НК у лейкоцитах периферичної крові та зниження концентрації одноститкових НК у сироватці.

Збільшення концентрації одноститкових нуклеїнових кислот у сироватці крові диктує вибір препаратів супроводження при проведенні хіміотерапії. Очевидно, більший внесок в інтоксикацію вносять вільні нуклеїнові кислоти, які утворюються внаслідок некрозу пухлинних клітин. Нуклеїнові кислоти у формі апоптотичних тілець упаковані в мембрану з інверсією фосфатиділсерину, який полегшує фагоцитоз нуклеосом [3]. Наявність катіонів двовалентних металів, у тому числі й іонів кальцію, сприяє зв'язуванню нуклеїнових кислот з поверхнею клітинних мембран. Взаємодія здійснюється за допомогою зв'язування залишків фосфорної кислоти нуклеїнових кислот з фосфоліпідами через двовалентні катіони металів [4]. Очевидно, фосфатиділсерин нуклеосом також зв'язується з клітинною мембраною еритроцитів при наявності іонів кальцію. Взаємодія фосфорних залишків фосфатиділсеринів нуклеосом та ери-

троцита здійснюється за допомогою двовалентного катіона кальцію, і забезпечує адгезію нуклеосом на мембрані еритроцитів. На рис. 1 (збільшення в 400 разів, забарвлення метиленовим синім) представлена плазма крові хворої Б., котра містить велику кількість нуклеосом. При наявності глюконату кальцію кількість еритроцитів, котрі несуть на мембрані нуклеосом, зростає до 89 % (рис. 2) (порівняно з 26 % у контрольній групі). Використання критерію Вілксона для оцінки вірогідності розходжень двох сполучених сукупностей показало наявність достовірного підвищення здатності мембрани еритроцитів фіксувати нуклеосом при наявності глюконату кальцію. Подальша доля еритроцитів, навантажених нуклеосомами, вимагає пильної уваги і є предметом подальшого вивчення. Можна припустити, що еритроцити беруть участь у презентації антигенів лімфоцитам шляхом формування імуногенної оболонки з нуклеосом на своїй поверхні. Іншим припущенням є можливість виведення нуклеосом, пов'язаних з еритроцитами, з макроорганізму шляхом їхньої деградації в селезінці з подальшим виділенням з жовчю і далі у зовнішнє середовище. Раніше ми показали, що нуклеосоми здатні пов'язувати хіміопрепарат і висловлене припущення про участь апоптотичних тілець у транспорті хіміопрепаратів у пухлинну тканину [5]. Нуклеосоми, асоційовані з еритроцитами, можуть краще, ніж вільні нуклеосоми, переборювати гематотканинний бар'єр і вибірково транспортувати апоптотичні тіляця у тканину-мішень. Висунуте припущення узгоджується з давно відомими клінічними даними про кореляцію ефекту від хіміотерапії зі ступенем оксигенації тканини-мішені.

Динаміка загального стану хворих, оціненого за шкалою ECOG у групі дослідження (табл. 1), демонструє достовірне поліпшення загального стану пацієнтів (ріст частки з 0 і 1 балами, у той час як кількість 2 і 3 знижується). У контрольній групі (табл. 2) реєструється ріст кількості пацієнтів з оцінкою 2 за бальною шкалою, у той час як кількість хворих, стан яких оцінено 0 і 1 балами, знижується.

При використанні глюконату кальцію в плані препарату супроводження при проведенні хіміотерапії і реабілітації після її закінчення відзначається достовірне зниження ступеня вираження неврологічної токсичності (табл. 3). У вираженні гематологічної токсичності також превалює ріст кількості хворих з 0 ступенем, зниження питомої кількості пацієнтів з 1 і 2 ступенем інтоксикації. У той же час, у 2 хворих після проведення хіміотерапії зареєстровано гематологічну токсичність – 3 ступеня і в 1 хворій – 4 ступеня. Динаміка вираження гастроінтестинальної інтоксикації також демонструє ріст питомої ваги хворих з 0 ступенем, тоді як кількість хворих з 1, 2, 3, 4 ступенем токсичності знижується після лікування.

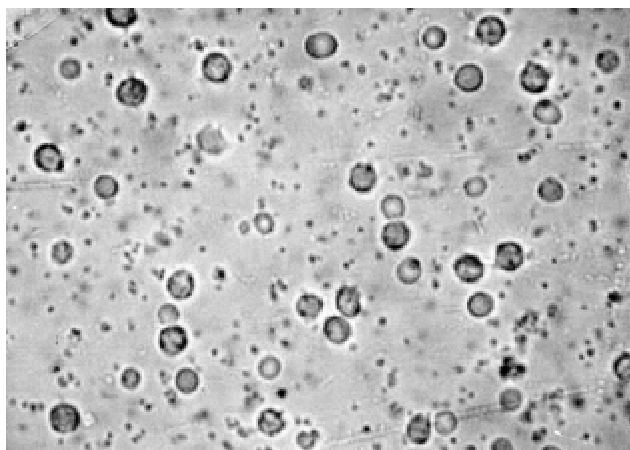


Рис. 1.

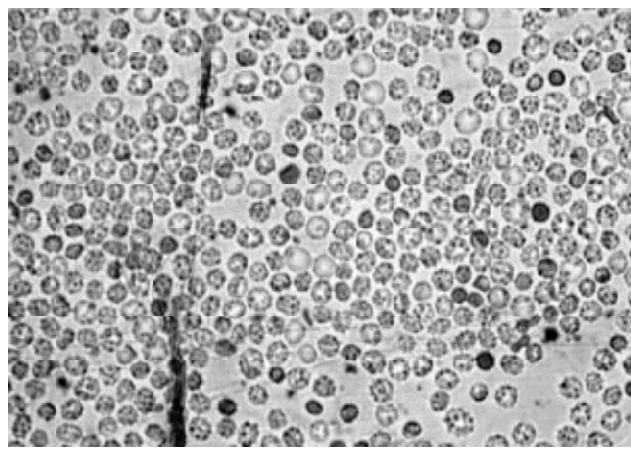


Рис. 2.

Таблиця 1. Динаміка загального стану хворих за шкалою ECOG під час проведення хіміотерапії на фоні терапії супроводження глюконатом кальцію

Час оцінки	ECOG, бали									
	0 абс.	0,%	1 абс.	1,%	2 абс.	2,%	3 абс.	3,%	4 абс.	4,%
До лікування	19	21,35	35	39,33	28	31,46	7	7,86	0	0
Після лікування	39	43,83	40	44,94	8	8,98	2	2,25	0	0

Таблиця 2. Динаміка загального стану хворих за шкалою ECOG під час проведення хіміотерапії без терапії супроводження глюконатом кальцію (контрольна група)

Час оцінки	ECOG, бали									
	0 абс.	0,%	1 абс.	1,%	2 абс.	2,%	3 абс.	3,%	4 абс.	4,%
До лікування	8	30,76	12	46,15	6	23,09	0	0	0	0
Після лікування	5	19,23	9	34,62	12	46,15	0	0	0	0

Таблиця 3. Вираження пухлинної інтоксикації при проведенні хіміотерапії на фоні терапії супроводження глюконатом кальцію

Ступінь інтоксикації	0		1		2		3		4	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вид токсичності										
Неврологічна до лікування	55	61,80	22	24,72	11	12,36	1	1,12	0	0
Неврологічна після лікування	75	84,27	10	11,24	4	4,49	0	0	0	0
Гематологічна до лікування	37	41,57	37	41,57	15	16,86	0	0	0	0
Гематологічна після лікування	58	65,17	25	28,09	3	3,37	2	2,25	1	1,12
Гастроінтестинальна до лікування	3	3,37	60	67,42	11	12,36	13	14,60	2	2,25
Гастроінтестинальна після лікування	65	73,03	19	21,35	3	3,37	2	2,25	0	0

Таблиця 4. Вираження пухлинної інтоксикації при проведенні хіміотерапії без терапії супроводження глюконатом кальцію (контрольна група)

Ступінь інтоксикації	0		1		2		3		4	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вид токсичності										
Неврологічна до лікування	18	69,22	6	23,68	1	3,85	1	3,85	0	0
Неврологічна після лікування	10	38,46	9	34,62	5	19,23	1	3,85	1	3,85
Гематологічна до лікування	23	88,46	3	11,54	0	0	0	0	0	0
Гематологічна після лікування	14	53,85	6	23,08	4	15,38	2	7,69	0	0
Гастроінтестинальна до лікування	11	42,31	15	57,69	0	0	0	0	0	0
Гастроінтестинальна після лікування	6	23,08	15	57,69	5	19,23	0	0	0	0

Хочеться відзначити ще один передбачуваний позитивний аспект впливу глюконату кальцію як терапії супроводження при проведенні хіміотерапії. Це пов'язано з феноменом РНК-інтерференції. За даними літератури, профіль мікро-РНК у клітині визначає ступінь її диференціювання. Функціонування життєво необхідних генів, таких як Р-53, пов'язано з наявністю мікро-РНК (mi-34) [6]. Для того, щоб мікроРНК з первинного транскрипту набула функціонально активної форми, необхідна її взаємодія з ендонуклеазами типу 111 (Drosha, Pasha Dicer) [7]. Коферментом ендонуклеаз є іони магнію і кальцію, тому недостатність даних іонів опосередковано може гальмувати диференціювання. Так як хіміопрепарати не вибірково впливають на пухлинні клітини і засвоюються також усіма швидко відновлюваними тканинами, для успішного проведення хіміотерапії дуже важливе посилення темпу регенерації нормальних тканин. Ми припускаємо, що зниження рівня усіх трьох видів досліджуваної токсичності на фоні проведення терапії супроводження глюконатом кальцію може бути опосередковано також впливом іонів кальцію на процес РНК-інтерференції та більш адекватного диференціювання нормальних тканин.

ВИСНОВКИ 1. У результаті проведеної ендолімфатичної хіміотерапії при сприятливому варіанті перебігу захворювання ми зареєстрували зниження кількості НК у лейкоцитах периферичної крові і ріст концентрації одониткових НК у сироватці. Абсолютно протилежна тенденція спостері-

гається у хворих з несприятливим варіантом перебігу захворювання – ріст кількості НК у лейкоцитах периферичної крові і зниження концентрації одониткових НК у сироватці.

2. Уперше продемонстровано наявність достовірного підвищення здатності мембрани еритроцитів фіксувати нуклеосоми при наявності глюконату кальцію. Взаємодія фосфорних залишків фосфатиділсеринів нуклеосоми й еритроцита із двовалентним катіоном кальцію забезпечує адгезію нуклеосом на мембрані еритроцитів.

3. При використанні глюконату кальцію в плані препарату супроводження при проведенні хіміотерапії та реабілітації після її закінчення відзначається достовірне зниження ступеня вираження неврологічної, гематологічної, гастроінтестинальної токсичності.

4. Загальний стан хворих, оцінений за шкалою ECOG, у групі дослідження вірогідно поліпшується на фоні терапії супроводження глюконатом кальцію, у той час як у контрольній групі після проведення хіміотерапії реєструється ріст кількості пацієнтів з більш тяжким загальним станом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Цанев Р.Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновой кислоты / Р.Г. Цанев, Г.Г. Марков – Биохимия, 1960. – Т. 25, В. 1. – С. 151-159.
2. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов – Киев: "Вища школа", 1982. – 159 с.
3. Фільченков О.О. Апоптоз і рак: від теорії до практики / О.О. Фільченков, Р.С. Стойка – "Укрмедкнига", 2006. – 523 с.

4. Тамкович С.Н. Циркулирующие ДНК крови и их использование в медицинской диагностике / С.Н. Тамкович, В.В. Власов, П.П. Лактионов – Молекулярная биология, 2008. – Т. 42, № 1. – С. 12-23.
 5. Апоптотические тельца как переносчики химиопрепарата в ткань-мишень / [Кайряк О.В., Семикоз Н.Г., Лисовская Н.Ю. и др.]. – Новоу-

ворення, 2007. – № 2. – С. 129-134.

6. Heico Hermeking. P53 Enters the MicroRNA World. – Cancer cell., 2007. – № 12. – P. 414-418.

7. Sassen S. MicroRNA-implications for cancer / S. Sassen, E.A. Miska, C. Caldas // Virchows Arch. – 2008. – V. 452. – P. 1-10.

УДК 616-006+616.379-008.64]-036

Галайчук І.Й., Крайничин Н.Я.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ОНКОХВОРИХ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ОНКОХВОРИХ – У 32 пацієнтів, в яких поєднувалось два захворювання – рак і цукровий діабет (ЦД), було простежено динаміку гіперглікемії у часі від 3-х до 7 років. Встановлено швидке лінійне зростання рівня глюкози в крові у тих хворих, які певний період не отримували гіпоглікемічних препаратів. Під час протипухлинного лікування у хворих на цукровий діабет відмічалась тенденція до постійного «каскадоподібного» підвищення концентрації глюкози в крові.

Після радикального хірургічного видалення пухлини концентрація глюкози в крові суттєво знижується у більшості хворих. З часом у процесі протипухлинного лікування або у зв'язку із пролонгацією злоякісного захворювання у значній частині хворих було відмічено прогресування ЦД. Середній ступінь тяжкості перебігу ЦД склали усі хворі з ЦД легкого ступеня, а тяжкий ступінь – 70,5 % хворих, у яких був ЦД середнього ступеня. При лікуванні ЦД у хворих на рак треба готуватись до того, що гіперглікемія буде резистентною, і відповідно доброї компенсації ЦД добитись буде важко, а сама компенсація не буде тривалою. Невпинне зростання концентрації глюкози призводить до швидшого застосування інсуліну і відмови від таблетованих цукрознижуючих препаратів.

Для контролю перебігу цукрового діабету, оцінки ризику його ускладнень, своєчасного переходу на іншу схему терапії слід застосовувати тест на визначення глікозованого гемоглобіну HbA1c. Під час диспансерного спостереження за онкохворими потрібно визначати рівень інсуліну і глюкози натще, як можливі прогностичні критерії своєчасного виявлення рецидиву злоякісної пухлини.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ОНКОБОЛЬНЫХ – у 32 больных, у которых сочетались два заболевания – рак и сахарный диабет (СД), была прослежена динамика гипергликемии от 3-х до 7 лет. Определено линейную зависимость увеличения уровня глюкозы в крови у тех больных, которые не получали гипогликемических препаратов. В процессе противоопухолевого лечения у больных СД была отмечена тенденция к постоянному «каскадообразному» повышению концентрации глюкозы в крови.

После радикального хирургического удаления опухоли концентрация глюкозы в крови значительно уменьшается. Но со временем, на фоне противоопухолевого лечения или в связи с пролонгацией рака, у большинства больных сахарный диабет прогрессировал. В среднюю степень тяжести были переведены все больные с диабетом легкой степени, 70,5 % больных с диабетом средней тяжести были переведены в тяжелую степень. Постоянное увеличение концентрации глюкозы приводит к раннему применению инсулина, а затем к развитию инсулиновой резистентности.

Для оценки течения СД, коррекции лечения и прогнозирования осложнений необходимо периодически определять гликозированный гемоглобин HbA1c. У онкобольных уровень инсулина и концентрация глюкозы в крови могут служить прогностическими критериями рецидива злокачественной опухоли.

PECULIARITIES OF DIABETES MELLITUS COURSE IN CANCER PATIENTS – Hyperglycemia dynamics was observed during 3-7 years in 32 patients that had combination of two diseases: cancer and diabetes mellitus (DM). Fast linear growth of glucose level in blood of cases when patients did not receive antihyperglycemic agents was determined. Tendency of continuous “cascade-like” increase of glucose concentration in blood secondary to anticancer treatment was noticed.

In treatment of DM in cancer patients it is necessary to be prepared for resistant hyperglycemia, and, accordingly, it will be hard to achieve good DM compensation, and compensation itself will not be prolonged. Increasing growth of glucose concentration leads to fast usage of insulin and rejection of antihyperglycemic drugs in form of pills.

It is necessary to use test to measure glycosated hemoglobin HbA1c for monitoring of diabetes mellitus, evaluation of its complication risk, timely transfer to other therapeutic regimen. It is necessary to determine fasting insulin and glucose level, as possible prognostic criteria of timely cancer recurrence detection.

Ключові слова: рак, цукровий діабет, гіперглікемія.

Ключевые слова: рак, сахарный диабет, гипергликемия.

Key words: cancer, diabetes mellitus, hyperglycemia.

ВСТУП Епідеміологічна статистика свідчить, що у розвинутих країнах світу цукровий діабет другого типу (ЦД-2) уражає майже 7 % дорослого населення, а серед них приблизно 15 % людей віком старше 60 років. Одночасно понад 20 % населення цих же країн страждає від ожиріння [1, 2]. Ожиріння, старший вік, ЦД-2 і рак молочної залози (РМЗ) з врахуванням генетичної схильності вважаються взаємопов'язаними факторами ризику. Порівняльні епідеміологічні дослідження показали, що ЦД-2 асоціюється з 10-20 % ризиком виникнення РМЗ, а майже 16 % хворих на РМЗ у похилому віці страждають від ЦД-2 [2-5]. Подібно до ЦД-2 захворюваність на РМЗ збільшується у кожній віковій декаді. За даними канцер-реєстру України, у жінок 40-44 років захворюваність на РМЗ становить 61,8 випадку на 100 тис. жіночого населення, цей показник значно зростає у віці 65-69 років – 152,0/100000 [6].

Не менше чотирьох спільних патофізіологічних механізмів можуть об'єднувати ЦД-2 і РМЗ: активація рецепторів інсуліну в тканині молочної залози, активація інсуліноподібних факторів росту (IGF-1), зміни регуляції ендогенних статевих гормонів та активація адипоцитокінів жирової тканини [2, 5, 7].

Гіперінсулінемія, асоційована з інсулінорезистентністю, може селективно впливати на мітотичну активність злоякісних клітин через гіперактивацію інсулінових рецепторів у пухлині [8-10]. Очевидно, що утримання тривалої нормоглікемії та редукція інсулінової резистентності в онкохворих може покращити результати їх лікування шляхом зниження як загальних діабетичних, так і місцевих проліферативних процесів у злоякісній пухлині.

Мета: вивчити динаміку гіперглікемії для оптимізації лікування цукрового діабету у хворих на злоякісні пухлини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У клінічному дослідженні брали участь 32 пацієнтів, у яких поєднувалось два захворювання: рак і цукровий діабет. Серед них, у 13 пацієнтів (40,7 %) був рак молочної залози (T1-2N0-2M0), у 8 (25,0 %) – рак шийки матки, у 2-х (6,25 %) – рак тіла матки, в інших хворих – рак прямої кишки (2), рак підшлункової залози (2), рак легень (2), по одному хворому – на рак гортані, рак сечового міхура і рак нирки. Жінок було 23 (72,0 %), чоловіків – 9 (28,0 %), вік хворих від 45 до 77 років, у середньому: (58,0±6,5) років.

Залежно від стадії і локалізації пухлинного процесу всі хворі отримували комбіноване або комплексне лікування, яке полягало в застосуванні циклів хіміо-, променевої терапії, радикального хірургічного втручання, гормонотерапії тощо. Ендокринолог здійснював динамічне спостереження за хворими від 3 до 7 років.

Цукровий діабет легкого ступеня було діагностовано у 11 (34,4 %) хворих, середнього ступеня – у 17 (53,1 %) і тяжкого – у 4 (12,5 %) хворих.

Концентрацію глюкози в крові визначали за глюкозооксидазним методом (норма: 3,89-5,83 ммоль/л), інсулін в плазмі крові визначали за імунохемілюмінесцентним методом (1,9-23,0 мкМО/мл), глюкозований гемоглобін (HbA1c) – за методом хроматографії (4,8-5,9 %) [11].

Для оцінки результатів дослідження використовували методи описативної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 22 (68,8 %) хворих спочатку було виявлено онкозахворювання, а через певний проміжок часу (від 4-6 місяців до чотирьох років) діагностовано цукровий діабет. У 10 (31,2 %) хворих злаякісна пухлина виникала на фоні цукрового діабету через 2-5 років антидіабетичної терапії. Усім пацієнтам було поставлено діагноз: цукровий діабет другого типу.

При поєднанні цукрового діабету і раку, незалежно від локалізації пухлини і ступеня її морфологічної диференціації, спостерігалось швидке лінійне зростання рівня глюкози в крові у тих випадках, коли хворі певний час не отримували гіпоглікемічних препаратів.

Під час протипухлинного лікування у хворих на цукровий діабет відмічалась тенденція до постійного поступового підвищення концентрації глюкози в крові. "Каскадоподібну криву" залежності рівня гіперглікемії від часу тривалості цукрового діабету і раку представлено на рис. 1.

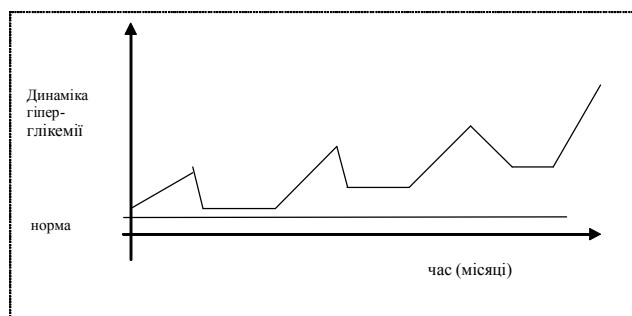


Рисунок 1. Динаміка концентрації глюкози в крові у хворих на цукровий діабет і рак під час антидіабетичної та антинеопластичної терапії.

Антидіабетичне лікування, починаючи з дієти № 9 і відварів цукрознижуючих трав, та переходячи до таблетованих цукрознижуючих препаратів, а пізніше до інсуліну, або при ЦД-2 до комбінації інсуліну з таблетками, не дозволяло досягти стійкої і тривалої компенсації в онкохворих. Після короточасного зниження (нормалізації) рівня глюкози, її концентрація знову починала наростати і тоді потрібно було збільшувати дозу препарату або призначати інший. Однак не завжди це можливо: наприклад, збільшення дози бігуанідів підвищує ризик виникнення кетоацетодитичних станів, що й примушує застосовувати інсулін. У зв'язку з тим, що інсулін вже неможливо нічим замінити, залишалось лише збільшувати його дозу. Інколи добова доза інсуліну у таких пацієнтів перевищувала 100-150 од., що вказувало на інсулінорезистентність.

Перед початком лікування необхідно враховувати конституцію хворого, індекс маси тіла (ступінь ожиріння), вік, функціональний стан нирок (кліренс креатиніну), пізніше – контролювали ефективність вибраної схеми антидіабетич-

ного лікування, тобто досягнення рівня компенсації ЦД протягом 1-3 місяців.

Після радикального хірургічного видалення пухлини концентрація глюкози в крові суттєво знижується у більшості хворих. З часом у процесі протипухлинного лікування (хіміо-, променева-, гормонотерапія) або у зв'язку із пролонгацією злаякісного захворювання у значній частині хворих було відмічено прогресування ЦД-2. Середній ступінь тяжкості становили усі хворі, в яких був ЦД-2 легкого ступеня, відповідно тяжкий ступінь склали 12 (70,5 %) хворих, у яких був ЦД-2 середнього ступеня.

Клінічний приклад. Хворий С., 51 рік, було діагностовано вперше (у 2003 році) цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості. Лікування: сіофор 850 (Берлін-Хемі) по 1 табл. 2 рази на день. Протягом трьох років цієї дози вистачало для задовільної компенсації ЦД-2 (HbA1c 7,2 %). У 2006 році було відмічено значне збільшення концентрації глюкози (16,3 ммоль/л) в крові, після чого змінено схему лікування: амарил (Санofi-Авентіс) 4 мг/добу в поєднанні з сіофором 1000 по 1,5 табл. двічі на добу, яка дозволила досягти компенсації (HbA1c 7,5 %). Однак компенсація ЦД-2 тривала не більше 12-14 місяців, після чого знову була проведена корекція антидіабетичної терапії. У 2008 році (через п'ять років після виявлення діабету) у хворої було діагностовано рак лівої молочної залози (T2N0M0). Супутній діагноз: цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості, некомпенсований, діабетична периферична полінейропатія. Лікування: передопераційна променева терапія на ліву молочну залозу (37,1 Гр.-екв.) і на зони регіонарного лімфовідтоку (лімфовузли пахові і підключичні зліва: 31,0-37,4 Гр.-екв.; гамма-апарат "Рокус"), операція – радикальна лівобічна мастектомія за Пейті. Патогістологічний висновок – інфільтруюча протокова карцинома, pT2pN0. У післяопераційний період хворій було призначено променеву терапію на ретростеральні лімфовузли та шийно-надключичну зону зліва (по 36,0 Гр.-екв.) і чотири цикли поліхіміотерапії за схемою CMF (циклофосфан, 5-ФУ, метотрексат). Тамоксифен було призначено з моменту встановлення онкодіагнозу. Увесь період протипухлинного лікування (майже 6 місяців) хвора отримувала інсулін короткої дії "Хумодар Р" (ЗАТ "Індар"): перед сніданком – 8 од., перед обідом – 10 од., перед вечерею – 4-6 од., о 24 год. – 4-6 од. (добова доза 26-30 од.), що дозволяло утримувати концентрацію глюкози в крові на рівні 7,5-6,7 ммоль/л.

Через рік після операції добова доза інсуліну "Хумодар Р" у хворої становила 46 од. При контрольному визначенні HbA1c становив 9,1%, що вказувало на недостатню компенсацію ЦД-2 і необхідність збільшення дози інсуліну. Під час клінічного та інструментальних методів обстеження хворої ознак рецидиву або метастазів злаякісної пухлини на той момент не було виявлено.

Знаючи особливість невинного зростання глікемії при поєднанні цукрового діабету і раку, можна запідозрити і почати діагностичний пошук онкопатології у діабетика. З іншого боку, коли у хворого на цукровий діабет виявлена ще й онкопатологія, то треба готуватись до того, що гіперглікемія буде резистентною, і відповідно доброї компенсації ЦД добитися буде важко, а сама компенсація не буде тривалою. Крім того, у онкохворих на фоні резистентної гіперглікемії швидше розвиваються різні ускладнення ЦД.

Для хворих на діабет характерні гормонально-метаболічні зміни, пригнічення імунологічної реактивності, додаткова коморбідність, включаючи серцево-судинну і ниркову патології (діабетичні ангіопатії та ін.). У діабетичних пацієнтів наявні субклінічні зміни у більшості органів і систем. Ожиріння, гіперінсулінемія інсулінової резистентності – важливі фактори неінсулінзалежного цукрового діабету (ЦД-2), які асоціюючись із метаболічними і кардіоваскулярними порушеннями (дисліпідемія, гіпертензія), створюють загальну клінічну картину так званого "метабо-

лічного синдрому". Епідеміологічні дані свідчать, що цукровий діабет на фоні метаболічного синдрому є незалежним індикатором смертності щодо раку товстої кишки, підшлункової і молочної залози, печінки і раку сечового міхура [1, 3, 4, 12].

Цукровий діабет може мати прямий біологічний вплив як фактор ризику на патофізіологічні механізми розвитку та клінічні прояви РМЗ. Механізм зв'язку постменопаузального раку молочної залози і ожиріння полягає у зміні регуляції естрогену й активації адипоцитокінів на фоні підвищеного синтезу інсуліну. Інсулін, як гормон росту, може сприяти проліферації пухлин шляхом активації естрогенних рецепторів або завдяки тому, що у багатьох пухлинах містяться інсулінові та інсуліноподібні рецептори [7, 8, 10]. Незважаючи на фізіологічно короткий період півжиття інсуліну, необхідно намагатись утримувати низький його рівень в крові для того, щоб мінімізувати ризик стимулюючого росту інсуліну на "дрімаючі" клітини злоякісної пухлини [13, 14].

Численні дослідження показують, що підвищення рівня таких прозапальних маркерів, як С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, TNF- α та ін. асоціюються із інсуліновою резистентністю [2, 3, 5]. А підвищений рівень окремих прозапальних цитокінів (VEGF, С-реактивний протеїн) є факторами несприятливого прогнозу у хворих на рак [4, 12]. У той же час гіперінсулінемія, як результат інсулінової резистентності, може сприяти ангіогенезу в пухлині. Інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) стимулює ангіогенез шляхом підвищення синтезу раковими клітинами судинного ендотеліального фактора росту [2, 8, 10].

Для корекції вуглеводного та ліпідного обмінів на фоні різних варіантів ад'ювантної протиракової терапії важливим є застосування засобів (медикаментів) метаболічної реабілітації (бігуанідів, статинів та ін.). Сучасний підхід вимагає досягнення нормоглікемії, що забезпечує оптимізацію результатів лікування онкохворих. З іншого боку, тривала інсулінотерапія діабету може опосередковано сприяти розвитку пухлини [9, 14]. Доведено, що гіперінсулінемія, як маркер інсулінорезистентності, при тій же локалізації пухлини підвищує ризик рецидиву і смерті при 5-річному проспективному спостереженні [15].

При відсутності декомпенсації діабету немає потреби змінювати режими протипухлинної хіміотерапії. Однак діабет створює серйозні обмеження, навіть, при відсутності декомпенсації, головним чином завдяки його ускладненням – діабетичній кардіо-, нефро- і нейропатії [9, 12]. Більшість цитостатиків та їх метаболіти виділяються нирками і можуть впливати додатково, поглиблюючи діабетичну нефропатію (похідні платини), мають кардіотоксичну дію (антрацикліни: доксорубіцин, епірубіцин), спричиняють нейропатію (платина, таксани, вінкристин). При зменшенні дози цитостатиків слід очікувати погіршення результатів у лікуванні онкохворого. З іншого боку, якщо під час хіміопротерапії не врахувати зміни в органах і системах, спричинених цукровим діабетом, то може бути загострення діабетичних ускладнень, які перебували на субклінічному рівні. Після інтенсивної хіміотерапії із застосуванням високих доз кортикостероїдів нерідко вперше діагностується стероїдний діабет. Гамма-терапія є потенційним модифікатором вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2. Це необхідно враховувати при одночасному застосуванні хіміопротерапії. У свою чергу, окремі антидіабетичні препарати, ймовірно, мають опосередковану, а можливо й пряму протиракову активність [2, 3, 13].

Таким чином, цукровий діабет і рак – два захворювання, які на певному етапі свого розвитку тісно переплітаються спільними патогенетичними механізмами. Строгий контроль гіперглікемічного статусу, інсулінової резистент-

ності є необхідною умовою подовження тривалості життя онкохворих на фоні метаболічних і функціональних змін, спричинених цукровим діабетом.

ВИСНОВКИ Лікування ЦД-2 у хворих на рак при невідповідному зростанні гіперглікемії призводить до швидшого застосування інсулінотерапії і відмови від таблетованих цукрознижуючих препаратів.

У лікуванні хворих на рак, асоційований з ЦД-2, доцільно на початку підбирати адекватну дозу бігуанідів, які стабілізують розвиток ЦД-2 і сприяють тривалішій ремісії злоякісного захворювання. Для контролю перебігу цукрового діабету, оцінки ризику його ускладнень, своєчасного переходу на іншу схему терапії слід застосовувати тест на визначення глікозованого гемоглобіну HbA1c.

У хворих на рак молочної залози і ЦД-2 з метаболічним синдромом необхідно визначати рецепторно-гормональний статус пухлини молочної залози для вибору адекватної схеми лікування ЦД і гормонотерапії РМЗ.

В процесі диспансерного спостереження за онкохворими потрібно визначати рівень інсуліну і глюкози натще, як можливі прогностичні критерії своєчасного виявлення рецидиву злоякісної пухлини.

У перспективі подальші дослідження будуть спрямовані на в'яснення механізмів інсулінорезистентності з метою ефективної корекції гіперглікемії у діабетиків, хворих на рак.

ЛІТЕРАТУРА

1. Coughlin S.S., Calle E.E., Teras L.R. et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1160-1167.
2. Wolf I., Rubinek T. Diabetes Mellitus and Breast Cancer // *Front Diabetes.* – 2008. – Vol. 19. – P. 97-113.
3. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Цырлина Е.Б., Бояркина М.П. и соавт. Сахарный диабет у онкологических больных: как это влияет на их лечение и его результаты? // X российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. – М., 2006. – С. 32-35.
4. Семиглазов В.Ф., Берштейн Л.М., Семенова Н.В., Карпова И.А., Мерабишвили В.М. Новые доказательства связи онкопатологии с сахарным диабетом // *Мед. акад. журн.* – 2008. – Т. 8 (1). – С. 139-144.
5. Rose D.P., Komninou D., Stephenson G.D. Obesity, adipocytokines and insulin resistance in breast cancer // *Obes Rev.* – 2004. – Vol. 5. – P. 153-165.
6. Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 8. – К., 2007. – 94 с.
7. Surmacz E., Bartucci M. Role of estrogen receptor alpha in modulating IGF-I receptor signaling and function in breast cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 23(3). – P. 385-394.
8. Augustin L.S., Dal Maso L., Franceschi S. et al. Association between components of the insulin-like growth factor system and endometrial cancer risk // *Oncology.* – 2004. – Vol. 67. – P. 54-59.
9. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 254-258.
10. Yang Y.X., Hennessy S., Lewis J.D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 12. – P. 1044-1050.
11. Лабораторные тесты (клинические исследования). Справочник врача. Мед. лаб. «Дила». – К.: ТОВ Доктор-Медіа, 2008. – 288 с.
12. Richardson L.C., Pollack L.A. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // *Nature Clin. Pract. Oncol.* – 2005. – Vol. 2. – P. 48-53.
13. Берштейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей // VIII российский онкологический конгресс. – М., 2004. – С. 106-108.
14. Zanker K.S., Erxleben-Neis J., Gottschalk G., Schweig N. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer – a Nutrition-oriented Intervention Study // *Deutsche Zeitschrift für Onkologie.* – 2005. – Vol. 37. – P. 114-121.
15. Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I. et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 42-51.

**Жулкевич І.В., Домбрович М.І., Шкробот Л.В., Кміта Г.Г., Скакун Л.М., Куцин М.Ф.
ВМІСТ МІНЕРАЛІВ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ЛІМФОЛЕЙКОЗІ ТА ЛІМФОМАХ**

**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Тернопільська комунальна обласна клінічна лікарня
Тернопільський обласний комунальний клінічний онкологічний диспансер**

ВМІСТ МІНЕРАЛІВ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЛІМФОЛЕЙКОЗІ ТА ЛІМФОМАХ – На основі проведеного дослідження встановлено, що розповсюдження зменшеної кісткової маси серед хворих з хронічним лімфолейкозом та лімфомаю значно більше, ніж у дорослій популяції чоловіків і жінок в Україні. Комплексне моделювання стану кісткової тканини залежно від вмісту мінералів у хребцях поперекового відділу хребта та стадії захворювання вказує на можливу наявність інших вагомих факторів, які впливають на стан кісткової тканини при хронічному лімфолейкозі та лімфомі, що потребує подальших досліджень.

СОДЕРЖИМОЕ МИНЕРАЛОВ В КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ И ЛИМФОМАХ – На основе проведенного исследования установлено, что распространение сниженной костной массы среди больных хроническим лимфолейкозом и лимфомами значительно больше, чем во взрослой популяции мужчин и женщин в Украине. Комплексное моделирование состояния костной ткани в зависимости от содержания минералов в позвонках поясничного отдела позвоночника и стадии заболевания указывает на возможное наличие других весомых факторов, которые влияют на состояние костной ткани при хроническом лимфолейкозе и лимфоме.

CONTENT BONE MINERAL LUMBAR SPINE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND LYMPHOMAS – It is set on the basis of the conducted research, that distribution of bone mass among patients from chronic limfoleucosis and lymphomas considerably anymore, than in grown of men and women in Ukraine. Complex design of the state of bone fabric depending on content of minerals in the vertebrae of lumbar department of spine and stage of disease and specifies on the possible presence of other factors, which influence on the state of chronic limfoleucosis and to the lymphoma.

Ключові слова: остеопороз, вміст мінералів, мінеральна щільність кісткової тканини, хронічний лімфолейкоз, лімфома.

Ключевые слова: остеопороз, содержание минералов, минеральная плотность костной ткани, хронический лимфолейкоз, лимфома.

Key words: osteoporosis, bone mineral content, bone mineral density, chronic lymphocytic leukaemia, lymphoma.

ВСТУП У наших попередніх дослідженнях було показано зростання ризику хребцевих деформацій при гематологічних захворюваннях та ураженні різних паростків гемопоезу і вплив глибини такого ураження на стан кісткової тканини (КТ) [1]. Вміст мінералів (ВМ) в КТ при ураженні лімфопоезу в науковій літературі фактично не освітлено: нам не вдалося знайти повідомлень про стан мінерального обміну в КТ у хворих на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) і лімфоми (Л) та вплив на нього стадії розвитку захворювання і віку хворих.

Метою роботи було дослідження ВМ у КТ поперекового відділу хребта (ПВХ) та спроба статистичного встановлення ступеня впливу віку хворих та стадії розвитку захворювання на ВМ та мінеральну щільність КТ (МЩКТ) у хребцях (L₁-L₄) ПВХ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 39 пацієнтів, хворих на ХЛЛ, та 26 хворих на Л, що знаходились на лікуванні у гематологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні та Тернопільському обласному онкодиспансері. В хворих на ХЛЛ діагноз та стадія захворювання (СЗ) встановлювались на підставі критеріїв [2] за даними мієлограми та загальноклінічними методами дослідження. В групі хворих на Л (В-клітинна лімфома) діагноз встановлювався на основі гістологічних досліджень.

У пацієнтів, хворих на ХЛЛ, ВМ, що на 95 % зумовлений солями кальцію, у хребцях ПВХ вивчали методом двofотонної рентгенівської абсорбціометрії на остеоденситометрії DPX-A виробництва "Lunar Corporation" (США). Контролем служила реферативна база фірми "Lunar Corporation" і результати наших попередніх досліджень [3, 4].

В групі хворих на Л (В-клітинна лімфома) стан мінеральної щільності кісткової тканини вивчали за методом комп'ютерної томографії і визначали в одиницях Хаусфільда, що відповідає загальній практиці комп'ютерної томографії. Критерієм змін (D) досліджуваного показника обрано різницю між нижньою межею норми та отриманим при аналізі даних комп'ютерної томографії показником в хребцях ПВХ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Основні дані антропометричного та остеоденситометричного обстеження хворих на ХЛЛ наведені в таблиці 1.

За отриманими даними не виявлено достовірної різниці за більшістю показників між статевими групами, що свідчить про гомогенність основних отриманих антропометричних та остеоденситометричних даних. Відмінність між статевими групами за зростом відображає загальнопопуляційні тенденції; це підтверджується і аналізом ВМ у хребцях ПВХ, маса яких у чоловіків вища, ніж у жінок [3, 4]. Аналіз стану КТ (за денситометричними критеріями ВООЗ)

Таблиця 1. Основні дані антропометричного та денситометричного дослідження обстежених хворих на ХЛЛ

Стадія	Антропометричні показники			Показники денситометрії в регіоні L ₁ -L ₄		
	вік (роки)	вага (кг)	зріст (см)	МЩКТ (г/см ²)	ВМ (г)	належний віковий ВМ (г)
ХЛЛ, жінки (n=13)						
II ст.	45,33±11,45	65,83±7,52	160,00±4,77	1,20±0,11	64,64±10,0	63,37±7,84
III ст.	59,57±7,81 ^{3*}	74,71±9,14	164,71±1,80	0,89±0,11 ^{3*}	48,47±8,79 ^{3*}	63,74±5,88
ХЛЛ, чоловіки (n=26)						
I ст.	51,43±9,80	74,71±9,01	173,29±3,50	1,17±0,09	75,54±9,21	78,68±5,76
II ст.	55,25±4,69 ^{3*}	71,67±6,53	167,67±5,10	1,16±0,11	70,66±12,54	73,80±7,62
III ст.	66,29±4,27 ^{15*}	67,71±7,43	166,86±8,40	0,96±0,10 ^{5*}	57,91±10,24	72,91±7,28

Примітки: ^{1*} – достовірна різниця між групами чоловіків і жінок за критерієм Левена-Брауна-Форсайта; ^{2*} – достовірна різниця між I та II стадіями за критерієм Левена-Брауна-Форсайта; ^{3*} – достовірна різниця між II та III стадіями за критерієм Левена-Брауна-Форсайта; ^{4*} – достовірна різниця між I та III стадіями за критерієм Левена-Брауна-Форсайта.

дозволив виявити відмінності у статевих групах при ХЛЛ та Л і стверджувати, що зміни в стані КТ у вигляді низької кісткової маси зустрічаються серед хворих на ХЛЛ та Л, частіше порівняно з загальною дорослою популяцією чоловіків і жінок в Україні [3, 4].

Була здійснена спроба математичного моделювання стану КТ (який оцінювався в балах: низька кісткова маса – 0, нормальна кісткова маса – 1) у досліджуваних хворих залежно від віку. З отриманих рівнянь (табл. 2) випливає, що на стан МЩКТ та ВМ у ПВХ зростання віку хворих впливає негативно і призводить до зниження вищезазначених показників. Так, це явище особливо яскраво простежувалось у загальній групі хворих та у групі жінок, хворих на

ХЛЛ. Подібний висновок можна зробити стосовно ВМ у ПВХ у чоловіків та МЩКТ у жінок, хворих на Л.

Для вирішення питання впливу СЗ на стан КТ були вивчені кореляційні зв'язки між станом КТ та СЗ, ВМ, а також між ВМ та СЗ (табл. 3). З отриманих даних випливає: стан КТ при ХЛЛ та лімфомах зумовлений ВМ, а зростання СЗ вносить у цей зв'язок негативний зсув, що найбільше реалізується у хворих на Л, проте розгляд кожного окремого показника і ступеня впливу його на стан КТ не дає можливості зробити подібний висновок стосовно групи хворих на ХЛЛ. Останнє спонукало нас до побудови математичної моделі, яка б пояснювала вплив обох показників (СЗ та ВМ) на стан КТ (табл. 4).

Таблиця 2. Рівняння лінійної регресії, що відображують віковозалежні взаємозв'язки стану кісткової тканини у досліджуваних хворих

У загальній групі хворих на ХЛЛ		
Мінеральна щільність КТ $L_1-L_4=1,61 - 0,09 \cdot \text{вік}$	$r=-0,58$	$p=0,001$
Вміст мінералів $L_1-L_4=91,10 - 0,47 \cdot \text{вік}$	$r=-0,33$	$p=0,035$
У чоловіків, хворих на ХЛЛ		
Мінеральна щільність КТ $L_1-L_4=1,52-0,008 \cdot \text{вік}$	$r=-0,51$	$p=0,060$
Вміст мінералів $L_1-L_4=107,14 - 0,67 \cdot \text{вік}$	$r=-0,44$	$p=0,022$
У жінок, хворих на ХЛЛ		
Мінеральна щільність КТ $L_1-L_4=1,72 - 0,01 \cdot \text{вік}$	$r=-0,80$	$p=0,001$
Вміст мінералів $L_1-L_4=87,14 - 0,58 \cdot \text{вік}$	$r=-0,56$	$p=0,043$
У загальній групі хворих на лімфоми Д		
Д НУ КТ $L_1-L_4=1,12 - 0,001 \cdot \text{вік}$	$r=-0,17$	$p=0,615$
У чоловіків, хворих на лімфоми		
Д НУ КТ $L_1-L_4=1,005 - 0,002 \cdot \text{вік}$	$r=-0,14$	$p=0,168$
У жінок, хворих на лімфоми		
Д НУ КТ $L_1-L_4=1,53 - 0,003 \cdot \text{вік}$	$r=-0,21$	$p=0,001$

Таблиця 3. Кореляційний зв'язок між станом КТ, стадією захворювання та вмістом мінералів у L_1-L_4 у обстежених хворих

Групи обстежених хворих	Стан КТ		ВМ та СЗ
	СЗ	ВМ L_1-L_4	
Загальна група, ХЛЛ	-0,05	0,62*	-0,09
Група чоловіків, ХЛЛ	-0,14	0,56*	0,10
Група жінок, ХЛЛ	0,01	0,76*	0,38
Загальна група, Л	-0,74*	0,88*	-0,59*
Група чоловіків, Л	-0,67*	0,66	-0,35
Група жінок, Л	-0,57*	0,95*	0,82*

Примітка. * – коефіцієнти кореляції достовірні ($p<0,05$) за критерієм Фішера.

Таблиця 4. Регресійний аналіз впливу стадії захворювання і вмісту мінералів у L_1-L_4 на стан кісткової тканини

Модель	R^2
У загальній групі хворих на ХЛЛ	
Стан КТ= $-0,21 \cdot \text{стадію} - 0,014\text{ВМ}$	63,94
У чоловіків, хворих на ХЛЛ	
Стан КТ= $-0,33 \cdot \text{стадію} - 0,017\text{ВМ}$	68,34
У жінок, хворих на ХЛЛ	
Стан КТ= $-0,23 \cdot \text{стадію} - 0,018\text{ВМ}$	55,93
У загальній групі хворих на Л	
Стан КТ= $-0,31 \cdot \text{стадію} - 0,017\text{ВМ}$	81,26
У чоловіків, хворих на Л	
Стан КТ= $-0,45 \cdot \text{стадію} - 0,022\text{ВМ}$	80,45
У жінок, хворих на Л	
Стан КТ= $-0,26 \cdot \text{стадію} - 0,015\text{ВМ}$	88,65

Примітка. Всі наведені моделі достовірні за критерієм Фішера*.

Усі побудовані математичні моделі були статистично значимі та мали високий рівень предикативності. Детальний аналіз коефіцієнтів детермінації змушує нас зро-

бити висновок про негативний вплив СЗ на стан КТ, а комплексне дослідження побудованих математичних моделей вказує про можливу наявність інших вагомих

факторів, що впливають на стан КТ у досліджуваних хворих, що особливо реалізується серед хворих на ХЛЛ ($55,93 < R^2 < 68,34$).

ВИСНОВКИ 1. Розповсюдження низької кісткової маси серед хворих з ХЛЛ та Л значно більше, ніж у дорослій популяції чоловіків і жінок в Україні.

2. МЩКТ та VM в ПВХ із зростанням віку хворих на ХЛЛ знижується.

3. Стан КТ при ХЛЛ та Л зумовлюється вмістом мінералів у КТ, а прогресування захворювання призводить до погіршення стану КТ, що найбільше реалізується у хворих на Л.

4. Комплексне моделювання стану КТ залежно від вмісту мінералів у хребцях ПВХ та стадії захворювання та вказує на можливу наявність інших вагомих факторів, які впли-

вають на стан КТ при ХЛЛ та Л, що потребує подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жулкевич І.В. Вплив ураження системи кровотворення на стан мінеральної щільності кісткової тканини // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 4. – С.30-34.

2. Руководство по гематологии // Под ред. Воробьева А.И. // М. "Медицина". – 1985. – Т.1. – С.448.

3. Сміян С.І., Масик О.М., Жулкевич І.В. Показники мінеральної щільності кісткової тканини здорових чоловіків за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії // Проблеми остеології. – 2002. – № 2. – С. 9-16.

4. Показники мінеральної щільності кісткової тканини у здорових жителів України (на прикладі Тернопільської області) за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії. Повідомлення І: жіноче населення / Сміян С.І., Жулкевич І.В., Масик О.М., Корильчук Н.І., Бабінець Л.С. // Проблеми остеології. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 9-16.