

Н. В. БЕЛЯЕВА

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ МУЛЬТИНУТРИЕНТНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ «GRINIZATION»

Донецкий национальный медицинский университет

Обследовано 64 больных хроническим билиарным панкреатитом и ожирением, причём у подавляющего большинства диагностирован также неалкогольный стеатогепатит. Показано, что при сочетанной патологии регистрируется атерогенный липидный профиль крови, нарушается функциональное состояние печени, регистрируются сонографические изменения поджелудочной железы, печени, жёлчного пузыря. Включение в комплексное лечение мультинутриентных комплексов «Grinization» способствовало улучшению результатов сонографии, коррекции показателей липидов крови, устранению биохимических проявлений цитолиза гепатоцитов и холестаза.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, липидный спектр крови, сонография, неалкогольный стеатогепатит, функциональное состояние печени, мультинутриентные функциональные комплексы «Grinization».

Увеличение частоты заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) отмечается как во всём мире, так и в нашей стране [15, 16, 18, 19]. За последнее десятилетие показатели распространённости и заболеваемости ПЖ значительно увеличились, а их удельный вес в общей структуре болезней органов пищеварения (10,5%) определяет клиническое и социальное значение [12].

Основными причинами такой ситуации считают некачественное питание, алиментарную недостаточность по основным нутриентам, злоупотребление спиртными напитками, неадекватное лечение, психологические факторы, стресс, проблемы на работе, снижение жизненного уровня больного, сопутствующие хронические заболевания и др. [1, 3, 11, 12, 14].

Вместе с тем чрезвычайно распространено ожирение [20], которое способствует развитию и отягощает течение ряда заболеваний органов пищеварения, в том числе хронического панкреатита (ХП) [10].

Мы включали в комплексную терапию больных билиарным ХП на фоне ожирения мультинутриентные функциональные комплексы (МНФК) «Grinization». В основу создания МНФК, разработанных компанией «World Grinization System» (Болгария), положены концепция сбалансированного питания, теория функциональных систем, представление об ассимиляции пищи в виде метаболического конвейера, а также наиболее усвояемая форма нутриентов. Эти принципы направлены на достижение максимальной адекватности химического состава, пищевой, биологической и энергетической ценности диеты и всего режима питания не только индивидуальным клинико-патогенетическим особенностям болезни, например ХП, но также и характеру, глубине нарушения обмена веществ с учётом наиболее повреждённого звена метаболического обмена. Отличительная особенность МНФК «Grinization» состоит в использовании экологически чистого сырья и оригинальной технологии, заключающейся в многоступенчатой низкотемпературной ферментативной обработке этого сырья. При этом происходит частичный гидролиз нуклео- и липопротеидных комплексов, белков и трансформация их структуры в глобулярное состояние с полным сохранением функциональных свойств, но с потерей органной специфичности. Совокупность этих факторов обеспечивает повышение усвояемости всех нутриентов, входящих в МНФК [8].

При изучении состава препаратов Грин микс и Грин про в отделе биохимии и коферментов Института биохимии им. А. В. Палладина было показано, что содержание практически всех незаменимых аминокислот в составе многокомпо-

нентных МНФК Грин микс и Грин про составляет соответственно 39 и 43% всех аминокислот, входящих в состав этих препаратов. Заменяемые аминокислоты, выполняющие функцию предшественников при синтезе белков и других биологически активных веществ, составляют 57–60% [5].

Липиды в составе пищевых компонентов являются формой депонирования энергии и формой для её транспортирования. Известно, что биологическая эффективность этих компонентов отражает качество липидного состава пищевых продуктов, определяется соотношением отдельных классов и содержанием полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) семейства омега-3 и омега-6. Липиды МНФК включают длинноцепочечные жирные кислоты и состоят из насыщенных, мононенасыщенных и ПНЖК. Применение длинноцепочечных ПНЖК обеспечивает организм линолевой, α -линолевой, арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК. Высокая биологическая ценность ПНЖК обусловлена тем, что они осуществляют важные функции как структурные блоки мембран и модуляторы различных биохимических процессов, а также участвуют в синтезе эйкозаноидов, простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Соотношение различных классов жирных кислот, в частности ненасыщенных, мононенасыщенных ЖК и ПНЖК, в комплексе Грин микс составляет 23:28:43, в комплексе Грин про – 39:33:24; в обычном пищевом рационе – 25:30:11. Таким образом, в МНФК «Grinization» наиболее важным с точки зрения биологической эффективности липидов является высокое содержание ПНЖК. Так, их суммарное количество в составе МНФК в 2–4 раза выше, чем в обычном пищевом рационе. Соотношение кислот семейств омега-3 и омега-6 в комплексе Грин микс составляет 1:2, в комплексе Грин про – 1:10. Высокое содержание и соотношение ПНЖК в составе липидов МНФК, высокий уровень омега-3 и омега-6 отличают МНФК «Grinization» от обычных пищевых продуктов. Кроме того, МНФК «Grinization» содержат широкий спектр витаминов [5].

МНФК «Grinization» можно использовать и как монотерапию в комплексе с традиционным лечением. Например, применение данных комплексов в лечении больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом способствовало повышению клинической эффективности этого лечения за счёт уменьшения инсулинорезистентности, нормализации ряда показателей гомеостаза, в том числе углеводного и липидного обмена, уменьшения выраженности эндотоксикоза. В результате был обеспечен прирост интегрального показателя – качества жизни больных [6].

Учитывая липотропное действие МНФК «Grinization», а также наличие у больных с ожирением жировой дистрофии печени и ПЖ [17], мы решили изучить возможность включения этих комплексов в лечение сочетанных заболеваний.

Цель исследования – изучить динамику сонографической картины ПЖ, липидного спектра крови, функционального состояния печени у больных билиарным ХП, протекающим на фоне ожирения.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 64 больных ХП в стадии обострения в сочетании с ожирением I–III степени; 56 (87,5%) женщин и 8 (12,5%) мужчин. Возраст обследованных составил от 36 до 64 лет; давность билиарного ХП – от 5 до 21 года. У 49 (76,6%) больных выявлен неалкогольный стеатогепатит с минимальной биохимической активностью, у 15 (23,4%) – неспецифический реактивный гепатит.

Ожирение у всех обследованных имело алиментарно-конституциональный характер. У 36 (56,3%) больных было ожирение I степени, у 22 (34,4%) – ожирение II степени, у 6 (9,3%) больных – ожирение III степени. Степень ожирения оценивали по индексу массы тела [1].

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых в возрасте от 35 до 62 лет; 26 (86,7%) женщин и 4 (13,3%) мужчины. Пол и возраст практически здоровых соответствовали полу и возрасту обследованных больных.

Больным проводили биохимическое исследование крови. Изучали активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной

фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), определяли содержание общего и прямого билирубина, общего белка крови, исследовали протеинограмму, липидный спектр крови (общие липиды, общий холестерин, α -холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой – ЛПВП, низкой – ЛПНП и очень низкой – ЛПОНП плотности, индекс атерогенности). Биохимическое исследование крови и копроскопию проводили до и после лечения в стационаре (в 1–2-й день пребывания в клинике и через 20–21 день).

Больных обследовали на вирусные маркёры с помощью иммуноферментного анализа (изучали маркёры вирусов гепатита В и С). При получении положительных результатов больных в исследование не включали.

Сонографию ПЖ, печени, жёлчного пузыря выполняли до и после лечения (аппарат ALOKA SSD-630, Япония). Оценивали размеры ПЖ и её частей (головка, тело, хвост), чёткость контуров, однородность структуры, эхогенность, диаметр протока ПЖ (вирзунгов проток), наличие псевдокист, кальцификатов. Кроме того, проводили ультразвуковую гистографию в области головки ПЖ с оценкой показателя L , показателя однородности (N), гистографического коэффициента K_{gst} [4]. При сонографии выявляли также признаки хронического бескаменного холецистита, жёлчнокаменной болезни, холестероза жёлчного пузыря, обращали внимание на наличие билиарного сладжа в жёлчном пузыре, свободной жидкости в брюшной полости. Оценивали также сонографическую картину печени, селезёнки, диаметр портальной и селезёночной вены. При выявлении свободной жидкости, спленомегалии, расширения портальной и/или селезёночной вены больных в исследование не включали.

Статистическую обработку полученных данных выполняли на компьютере IBM PC Pentium III с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычисляли среднюю величину (M), её ошибку (m). Достоверность полученных данных оценивали с помощью критерия Стьюдента, с учётом которого вероятность (P) составляла не менее 95%. Для выявления однородных групп по определённым признакам применяли кластерный анализ [7, 9].

Лечение больных ХП состояло из диеты (стол №5п по М. И. Певзнеру, а больные сахарным диабетом также придерживались ограничений, предусмотренных столом №9 по М. И. Певзнеру; ограничивали суточное потребление калорий в соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от показателей основного обмена [1]) и лекарственной терапии. Обязательным условием обследования и лечения в клинике был полный отказ от спиртных напитков.

В зависимости от варианта лекарственной терапии больные были разделены на две группы по 32 в каждой. Больные основной группы получали базисную терапию в сочетании с МНФК «Grinization»; группы сравнения – только базисную терапию. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, давности ХП, сопутствующей патологии и степени ожирения.

В базисную терапию входили антибактериальные средства (цефалоспорины II–III поколения 5–7 дней или метронидазол per os или внутривенно 5–7 дней), блокаторы протонной помпы (омепразол или лансопразол 12–15 дней), ферментные препараты (Креон 10 000 или Креон 25 000 в зависимости от наличия и выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ), спазмолитики (Дуспаталин per os, но-шпа per os или внутримышечно, папаверина гидрохлорид внутримышечно, Гастроцепин внутримышечно или per os), инфузионная терапия (Гепасол А, Реосорбилакт и др.). При необходимости (при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) вместо спазмолитических средств назначали гастрокинетики (метоклопрамид per os или внутримышечно, домперидон per os). Кроме того, при интенсивной боли назначали анальгетические средства (Баралгин, Спазган внутримышечно и др.) или неселективные М-холинолитики (атропина сульфат или метацин подкожно). Больным сахарным диабетом назначали метформин (Глюкофаж), дозы которого зависели от показателей гликемии, рекомендовали дозированную физическую нагрузку [1]. Больным с артериальной гипертензией применяли блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (Пре-

стариум), доза которого также зависела от уровня артериального давления [1]. Другие лекарственные средства назначали в общепринятых дозах. Ингибиторы протеаз не применяли. Учитывая наличие стеатогепатита или неспецифического реактивного гепатита, назначали Легалон по 1 капсуле 3 раза в день *per os*.

Больные основной группы, кроме базисной терапии, получали МНФК Грин микс по 50 мл 2 раза в день перед едой и Грин про по 25 г 2 раза в день в течение 3 нед.

Результаты и их обсуждение. При сонографии ПЖ у обследованных больных определялись типичные для обострения ХП изменения. Так, увеличение ПЖ за счёт её головки выявлено у 19 (29,7%) больных. Значительно реже наблюдалось увеличение головки и тела ПЖ – у 6 (9,4%) больных, только хвоста ПЖ – у 2 (3,1%) больных; увеличение всей ПЖ – у 1 (1,6%) больного.

Важным признаком ХП считали неровность и нечёткость контуров ПЖ. Неровный контур железы определялся у 61 (95,3%) больного: зубчатый – у 31 (48,4%), волнистый – у 30 (46,9%). Нечёткий контур ПЖ выявлен у 52 (81,3%) больных. Сочетание неровного и нечёткого контура ПЖ наблюдалось у 49 (76,6%) больных.

У всех обследованных выявлены изменения эхогенности ПЖ. Особенно характерным было повышение эхогенности ткани ПЖ, определяемое у 48 (75%) больных. У остальных 16 (25%) эхогенность ПЖ была преимущественно сниженной.

При сонографии паренхима ПЖ у всех обследованных оказалась неоднородной: мелкозернистой – у 42 (65,6%), крупнозернистой – у 22 (34,4%). Мелкозернистая структура ПЖ с участками паренхимы пониженной или повышенной эхогенностью отмечена у 37 (57,8%) больных, с кальцификатами – у 3 (4,7%) больных. Крупнозернистая эхогенность ПЖ выявлена у 16 (25%) и 2 (3,1%) больных соответственно. Неоднородность структуры ПЖ проявлялась её тяжистостью у 44 (68,8%) больных, тяжистостью с элементами фиброза – у 10 (15,6%).

Проток ПЖ был расширен у 24 (37,5%) больных, хотя кальцинаты в просвете главного протока ПЖ обнаружены только у 2 (3,1%). Расширение протока ПЖ при отсутствии конкрементов в нём, вероятно, объясняется папиллостенозом или выраженной дисфункцией сфинктера Одди из-за сопутствующей билиарной патологии. Общий жёлчный проток оказался расширенным у 5 (7,8%) больных (все больные были проконсультированы хирургом и им рекомендована эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и/или эндоскопическая сонография для дальнейшего решения вопроса об оперативном лечении).

У 8 (12,5%) больных при сонографии ПЖ выявлена псевдокиста диаметром не более 5 см, что не является показанием для оперативного лечения [19].

При выполнении ультразвуковой гистологии в области головки ПЖ выявлено достоверное повышение показателя L до $24,7 \pm 0,4$, снижение показателя N до $(12,42 \pm 0,24)\%$ и K_{est} до $84,6 \pm 9,6$ (при сравнении всех трёх показателей у больных и здоровых $P < 0,05$).

У 12 (18,8%) больных выявлены конкременты в жёлчном пузыре, у 6 (9,4%) проведена холецистэктомия, т. е. жёлчный пузырь при сонографии не определялся. У 37 (57,8%) больных отмечены сонографические признаки хронического бескаменного холецистита, который проявлялся утолщением стенки жёлчного пузыря, её уплотнением и другими симптомами, но ни у одного не было выявлено признаков обострения. У 9 (14,1%) больных диагностирована псевдополипозная форма холестероза жёлчного пузыря. Билиарный сладж в жёлчном пузыре наблюдался у 30 (46,9%) больных.

У 49 (76,6%) больных сонографически подтверждён диагноз стеатогепатита, который проявлялся увеличением печени, повышением её эхогенности. Типичным было угасание эхосигнала к периферии печени – у 47 (73,4%) больных, обеднение её сосудистого рисунка – у 44 (68,8%). У 15 (23,4%) больных печень также была увеличена, но структура её оказалась неоднородной, определялись участки различной эхогенности. Такие изменения позволили диагностировать неспецифический реактивный гепатит, тем более, что после купирования обострения ХП вышеописанные эхографические изменения в печени значительно уменьшались или даже исчезали.

Результаты изучения липидного спектра крови у больных билиарным ХП в стадии обострения на фоне ожирения приведены в табл. 1. Оказалось, что у больных достоверно увеличены показатели общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП в крови. Вместе с тем уровень α -холестерина и ЛПВП в крови был снижен. Эти изменения нашли отражение в формировании атерогенного липидного профиля крови и повышении индекса атерогенности (см. табл. 1). Важно, что этот индекс был достоверно выше по сравнению с контролем как у больных с фоновой жировой дистрофией ПЖ и сопутствующим неалкогольным стеатогепатитом, так и без них. Однако индекс атерогенности был достоверно выше при жировой дистрофии ПЖ; у этих больных он составил $8,10 \pm 0,23$. При отсутствии жировой дистрофии ПЖ индекс атерогенности составил $6,90 \pm 0,27$ ($P < 0,05$).

Наиболее типичным для больных был I тип дислипидемии по Фредериксону, зарегистрированный у 29 (45,3%). Менее характерными были V тип – у 14 (21,9%) больных, IV тип – у 12 (18,8%), II тип – у 7 (10,9%) больных. Реже встречался III тип дислипидемии – у 2 (3,1%) больных.

Таблица 1. Липидный профиль крови у обследованных больных билиарным хроническим панкреатитом в сочетании с ожирением ($M \pm m$)

| Показатель | Больные ($n = 64$) | Здоровые ($n = 30$) |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Общие липиды, г/л | $10,3 \pm 0,4^*$ | $5,7 \pm 0,6$ |
| Общий холестерин, ммоль/л | $10,7 \pm 0,6^*$ | $5,1 \pm 1,4$ |
| α -Холестерин, ммоль/л | $2,96 \pm 0,19^*$ | $1,33 \pm 0,17$ |
| Триглицериды, ммоль/л | $1,01 \pm 0,12^*$ | $1,72 \pm 0,11$ |
| ЛПНП, % | $54,3 \pm 1,4^*$ | $45,8 \pm 1,3$ |
| ЛПОНП, % | $31,8 \pm 0,7^*$ | $26,6 \pm 0,6$ |
| ЛПВП, % | $14,2 \pm 0,8^*$ | $32,4 \pm 0,5$ |
| Индекс атерогенности | $7,52 \pm 0,21^*$ | $3,18 \pm 0,83$ |

* Разница между показателями у больных и здоровых достоверна.

Результаты изучения функционального состояния печени у больных билиарным ХП на фоне ожирения приведены в табл. 2. Как было указано выше, у 49 (76,6%) больных диагностирован неалкогольный стеатогепатит с минимальной биохимической активностью, у 15 (23,4%) – неспецифический реактивный гепатит.

Таблица 2. Функциональное состояние печени у больных билиарным хроническим панкреатитом на фоне ожирения ($M \pm m$)

| Показатель | Больные ($n = 64$) | Здоровые ($n = 30$) |
|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Общий белок, г/л | $58,9 \pm 3,6$ | $68,3 \pm 4,1$ |
| Альбумины, % | $52,7 \pm 2,8$ | $55,1 \pm 3,2$ |
| Глобулины, % | | |
| α_1 | $2,6 \pm 0,3$ | $2,7 \pm 0,6$ |
| α_2 | $6,9 \pm 1,4$ | $7,8 \pm 1,1$ |
| β | $13,4 \pm 1,1$ | $14,6 \pm 0,9$ |
| γ | $24,9 \pm 1,6$ | $21,1 \pm 1,8$ |
| Билирубин, мкмоль/л | | |
| общий | $31,7 \pm 2,2^*$ | $17,1 \pm 1,6$ |
| прямой | $8,1 \pm 0,6^*$ | $2,6 \pm 0,8$ |
| АлАТ, ед./л | $86,3 \pm 2,4^*$ | $28,3 \pm 1,7$ |
| АсАТ, ед./л | $82,6 \pm 2,7^*$ | $24,7 \pm 2,1$ |
| ЩФ, ед./л | $284,7 \pm 8,3^*$ | $173,9 \pm 9,6$ |
| ГГТП, ед./л | $78,4 \pm 2,9^*$ | $41,3 \pm 3,4$ |

* Разница между показателями у больных и здоровых достоверна.

У обсле­до­ван­ных боль­ных был мини­маль­но выра­жен биохимический синдром цитолиза, что нашло отражение в повышении активности АлАТ, АсАТ, ГГТП в крови. Кроме того, выявлено незначительное повышение уровня общего и прямого билирубина крови (см. табл. 2). Учитывая, что у больных также наблюдалось увеличение активности ЩФ крови, то в сочетании с увеличением показателей билирубина можно предположить холестаза.

Уровень общего белка не имел достоверных отличий от показателей здоровых. Показатели протеинограммы также несущественно отличались от данных контрольной группы, хотя наблюдалась тенденция к снижению содержания альбуминов в крови и повышению уровня γ -глобулинов (см. табл. 2).

У обсле­до­ван­ных боль­ных основ­ной груп­пы выяв­ле­ны луч­шие резуль­таты ле­че­ния с вклю­че­нием МНФК «Grinization» в отно­ше­нии влия­ния на по­ка­за­тели липидов крови по сравнению с больными группы сравнения (табл. 3). В частности, у больных основной группы отмечено достоверное уменьшение содержания в крови общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП. Уровень ЛПВП достоверно увеличился под влиянием основного варианта лечения (базисная терапия + «Grinization»). Уровень α -холестерина крови имел недостоверную тенденцию к увеличению, а показатель ЛПОНП – несущественную тенденцию к снижению. Результатом таких изменений липидного профиля крови было достоверное уменьшение индекса атерогенности (см. табл. 3).

В группе сравнения выявлено достоверное уменьшение только показателя общего холестерина крови. В остальных показателях, характеризующих липиды крови, достоверных изменений не отмечено, индекс атерогенности и после лечения остался существенно повышенным (см. табл. 3). Уменьшение содержания общего холестерина в крови, вероятно, связано с соблюдением диеты, содержащей небольшое количество жиров, особенно животного происхождения, а также купированием панкреатического приступа и, вследствие этого, снижением токсического влияния на печень.

Таблица 3. Влияние лечения на липидный профиль крови у больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения ($M \pm m$)

| Показатель | Основная группа ($n = 32$) | | Группа сравнения ($n = 32$) | |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Общие липиды, г/л | 10,6 \pm 0,2 | 6,4 \pm 0,4 ^{*,**} | 10,2 \pm 0,7 | 9,7 \pm 0,3 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 10,8 \pm 0,4 | 6,6 \pm 0,8 [*] | 10,7 \pm 0,7 | 6,9 \pm 0,6 [*] |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,98 \pm 0,21 | 1,54 \pm 0,26 ^{*,**} | 2,95 \pm 0,18 | 2,73 \pm 0,22 |
| α -Холестерин, ммоль/л | 1,01 \pm 0,14 | 1,56 \pm 0,19 | 1,02 \pm 0,09 | 1,30 \pm 0,16 |
| ЛПНП, % | 54,5 \pm 1,2 | 46,2 \pm 0,4 ^{*,**} | 54,2 \pm 1,5 | 51,6 \pm 0,7 |
| ЛПОНП, % | 31,6 \pm 0,8 | 30,4 \pm 0,7 | 32,1 \pm 0,5 | 31,8 \pm 0,4 |
| ЛПВП, % | 13,9 \pm 0,9 | 24,1 \pm 0,7 ^{*,**} | 14,2 \pm 0,8 | 17,1 \pm 1,1 |
| Индекс атерогенности | 7,55 \pm 0,38 | 3,56 \pm 0,41 ^{*,**} | 7,51 \pm 0,43 | 7,13 \pm 0,37 |

* Разница между показателями до и после лечения достоверна.

** Разница между показателями основной группы и группы сравнения после лечения достоверна.

У больных основной группы отмечено существенное снижение и нормализация средних показателей общего и прямого билирубина, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, т. е. полностью устранены биохимические проявления цитолиза и холестаза (табл. 4).

В группе сравнения достоверно снизились только показатели общего билирубина, АлАТ, АсАТ и ГГТП, а активность ЩФ, уровень прямого билирубина в крови оставались достоверно повышенными, хотя и намечалась тенденция к их снижению (см. табл. 4).

Показатели общего белка и протеинограммы до и после лечения не имели достоверных отличий от показателей контрольной группы.

Таблица 4. Динамика функционального состояния печени у обследованных больных на фоне лечения ($M \pm m$)

| Показатель | Основная группа ($n = 32$) | | Группа сравнения ($n = 32$) | |
|---------------------|------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Общий белок, г/л | 58,7±3,8 | 64,3±4,2 | 60,2±3,4 | 62,7±3,9 |
| Альбумины, % | 52,4±2,9 | 54,8±1,8 | 52,9±2,6 | 54,2±1,6 |
| Глобулины, % | | | | |
| α_1 | 2,6±0,2 | 2,8±0,5 | 2,5±0,3 | 2,7±0,6 |
| α_2 | 6,7±1,7 | 7,4±1,3 | 6,9±1,2 | 7,2±1,5 |
| β | 13,6±0,9 | 14,4±0,6 | 13,3±1,3 | 13,9±0,8 |
| γ | 25,1±1,3 | 21,1±1,6 | 24,8±1,8 | 22,5±1,4 |
| Билирубин, мкмоль/л | | | | |
| общий | 31,9±1,9 | 18,7±2,3* | 31,8±2,4 | 22,6±1,7* |
| прямой | 8,3±0,4 | 3,3±0,2* ** | 7,8±0,9 | 6,7±0,4 |
| АлАТ, ед./л | 86,8±2,1 | 30,4±3,7* | 86,1±2,7 | 42,6±3,9* |
| АсАТ, ед./л | 83,1±2,4 | 29,3±3,5* | 82,2±2,9 | 41,8±3,9* |
| ЩФ, ед./л | 285,2±7,8 | 186,7±8,3* ** | 284,1±8,6 | 257,2±8,8 |
| ГГТП, ед./л | 78,7±2,6 | 45,6±3,4* | 78,3±3,1 | 56,9±3,7* |

* Разница между показателями до и после лечения достоверна.

** Разница между показателями основной группы и группы сравнения после лечения достоверна.

После лечения увеличение ПЖ за счёт головки выявлено у 3 (9,4%) больных основной группы и у 6 (18,8%) группы сравнения. Увеличения ПЖ за счёт головки и тела перед выпиской из клиники не определялось ни у одного больного этой группы, но выявлено у 1 (3,1%) больного группы сравнения. Увеличение всей ПЖ и только её хвоста не выявлено ни у одного больного после лечения. Неровность контура ПЖ после проведённой терапии отмечалась у 21 (65,6%) больного основной группы и у 28 (87,5%) группы сравнения; нечёткость контура ПЖ – соответственно у 16 (50%) и у 22 (68,8%) больных. Повышение эхогенности ткани ПЖ после основного варианта лечения сохранялось у 19 (59,4%) больных основной группы и у 22 (68,8%) группы сравнения; снижение эхогенности ПЖ – соответственно у 2 (6,3%) и у 7 (21,%) больных. Итак, частота сниженной эхогенности ПЖ после лечения в основной группе определялась в 3,48 раза реже, чем в группе сравнения. Столь существенные преимущества лечения с включением МНФК «Grinization» в отношении уменьшения частоты низкой эхогенности ткани ПЖ согласуются с угнетением под влиянием такого лечения феномена «уклонения» ферментов в кровь и со снижением частоты верхнего обтурационного типа панкреатической секреции. Неоднородность паренхимы ПЖ перед выпиской из клиники регистрировалась по-прежнему у всех больных.

Расширение протока ПЖ после лечения выявлено у 9 (28,1%) больных основной группы и у 12 (37,5%) группы сравнения, что соответствует несколько меньшей частоте встречаемости нижнего обтурационного типа панкреатической секреции в основной группе. Расширение общего жёлчного протока перед выпиской из клиники определялось с одинаковой частотой в обеих группах – по 2 (6,3%), как и частота псевдокисты – по 4 (12,5%) в каждой группе.

Под влиянием лечения в основной группе произошло достоверное снижение показателя L до $19,1 \pm 0,6$, повышение показателей N до $(15,78 \pm 0,14)\%$ и K_{gst} до $124,7 \pm 9,1$ (по сравнению с исходными данными $P < 0,05$). Существенное уменьшение показателя L , вероятно, можно объяснить уменьшением выраженности жировой дистрофии ПЖ под влиянием лечения с включением МНФК «Grinization». В группе сравнения достоверной динамики показателей L и N не отмечено, однако существенно увеличился K_{gst} до $121,6 \pm 8,2$ ($P < 0,05$).

Частота выявления конкрементов в жёлчном пузыре, сонографических симптомов хронического бескаменного холецистита, псевдополипов жёлчного пузыря вне обострения была такой, как и до лечения. Однако билиарный сладж перед выпиской определялся у 11 (34,4%) больных основной группы и у 15 (46,9%) группы сравнения. Таким образом, частота обнаружения билиарного сладжа была в 1,36 раза меньше в основной группе, чем в группе сравнения, хотя до лечения она была одинаковой. Однако мы считаем преждевременным делать окончательные выводы в этом отношении (необходимо увеличение количества наблюдений).

Сонографические симптомы стеатогепатита после лечения определялись только у 14 (43,8%) больных основной группы, тогда как в группе сравнения – у 24 (75%). Наши данные подтверждают эффективность МНФК «Grinization» при лечении неалкогольного стеатогепатита, что было выявлено ранее другими авторами [4]. Сонографические симптомы неспецифического реактивного гепатита после лечения определялись у 4 (12,5%) больных основной группы и у 7 (21,9%) группы сравнения, что также свидетельствует о более высокой эффективности основного варианта лечения.

Выводы. 1. У 29,7% больных билиарным ХП на фоне ожирения при сонографии выявлено увеличение головки ПЖ; у подавляющего большинства регистрировали неровность и нечёткость контуров железы. Во всех случаях структура железы неоднородная, преимущественно мелкозернистая. 2. У больных билиарным ХП на фоне ожирения наблюдался атерогенный профиль крови и значительно повышенный индекс атерогенности. Наиболее характерен I тип дислипидемии (45,3%). У 76,6% больных сопутствующим заболеванием был неалкогольный стеатогепатит с минимальной биохимической активностью. 3. Под влиянием терапии с использованием МНФК «Grinization» существенно уменьшился индекс атерогенности, улучшилось функциональное состояние печени, снизилась частота сонографических изменений, ультразвуковых симптомов стеатогепатита.

Перспективы исследования состоят в увеличении количества наблюдений для разработки дифференцированного подхода к назначению МНФК «Grinization» больным билиарным ХП с ожирением и сопутствующим неалкогольным стеатогепатитом.

Список литературы

1. Андреева Е. Н., Бабарина М. Б., Бирюкова Е. В. и др. Ожирение: Руководство для врачей / Под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 456 с.
2. Ахмедов В. А., Ширинская Н. В., Шадевский В. М. Патологические и терапевтические аспекты хронического панкреатита: Учеб. пособие. – М.: Анахарсис, 2007. – 120 с.
3. Вахрушев Я. М., Михайлова О. Д., Бульчѳв В. Ф. и др. Хронический панкреатит / Под общ. ред. Я. М. Вахрушева. – Ижевск: Ижевс. гос. мед. академия, 2006. – 220 с.
4. Губергриц Н. Б., Баринова Н. Е., Беляев В. В. и др. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита // Мед. визуализация. – 2002. – №1. – С. 48–58.
5. Донченко Г. В. Біологічні передумови та обґрунтування використання мультинутрієнтного функціонально-пептидного комплексу «Грінізація» в медичній практиці / Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Фундаментальна медицина – практиці охорони здоров'я» (Київ, 5–6 червня 2008 р.). – К.: НМАПО, 2008. – С. 3–9.
6. Игрунова К. Н., Атаманенко О. А. Опыт применения мультинутриентной функциональной композиции «Grinization» у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К.: НМАПО, 2008. – Вип. 17, кн. 3. – С. 191–203.
7. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морин, 2000. – 320 с.
8. Лебская Т., Линник Н. Мультинутриентные функциональные композиции в коррекции метаболических нарушений // Материалы 15-го симпози. IGWT «Global Safety of Commodity and Environment. Quality of Life» (Киев, 12–17 сентября 2006 г.). – Т. 2. – К.: Б. и., 2006. – С. 17–20.

9. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Папченко О. А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Лебедь, 2006. – 214 с.
10. Кач С. М., Передерий В. Г. Гастроэнтерологические последствия избыточной массы тела и ожирения // Здоров'я України. – 2007. – №1. – С. 54–55.
11. Філіппов Ю. О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню // Новості медицини і фармації. – 2008. – №239. – С. 6–7.
12. Філіппов Ю. О., Скурта І. Ю. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997–2007 рр.) // Гастроентерологія: Міжвід. зб. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2008. – Вип. 40. – С. 3–10.
13. Харченко В. В., Анохина Г. А., Пилецкий А. М., Опанасюк Н. Д. Использование функционального питания в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К.: НМАПО, 2008. – Вип. 17, кн. 3. – С. 383–389.
14. Харченко Н. В. На пути серьёзных преобразований гастроэнтерологической службы в Украине // Здоров'я України. – 2008. – №19/1. – С. 7.
15. Христич Т. Н., Кендзерская Т. Б. Хронический панкреатит: что в имени твоём? // Укр. мед. газета. – 2007. – №1. – С. 32–34; №2. – С. 12–14.
16. Ali-El-Wafa A., Maerten P., Ortner M. A. Chronic pancreatitis // Rev. Med. Suisse. – 2007. – Vol. 3, N 95. – P. 224–228, 230.
17. Beger H. G. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery – Malden: Blackwell Publishing, 2008. – 1006 p.
18. Chari S. T. Chronic pancreatitis: classification, relationship to acute pancreatitis, and early diagnosis // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, Suppl. 17. – P. 58–59.
19. Dominguez-Munoz J. E. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. – Oxford: A Blackwell Publ. Co., 2005. – 535 p.
20. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. et al. // Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines Obesity Facts. – 2008. – Vol. 1, N 2. – P. 106–116.

МОЖЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО БІЛІАРНОГО
ПАНКРЕАТИТУ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ МУЛЬТИНУТРИЄНТНИХ
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ «GRINIZATION»

Н. В. Беляева (Донецьк)

Обстежено 64 хворих на хронічний біліарний панкреатит і ожиріння, при цьому у переважній більшості діагностовано також неалкогольний стеатогепатит. Показано, що при поєднаній патології реєструється атерогенний ліпідний профіль крові, порушується функціональний стан печінки, реєструються сонографічні зміни підшлункової залози, печінки, жовчного міхура. Включення до комплексного лікування мультинутрієнтних комплексів «Grinization» сприяло поліпшенню результатів сонографії, корекції показників ліпідів крові, усуненню біохімічних проявів цитолізу гепатоцитів і холестази.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, ліпідний спектр крові, сонографія, неалкогольний стеатогепатит, функціональний стан печінки, мультинутрієнтні функціональні комплекси «Grinization».

CAPABILITIES OF COMPLEX THERAPY OF CHRONIC BILIARY
PANCREATITIS AGAINST BACKGROUND OF OBESITY USING MULTINUTRIENT
FUNCTIONAL COMPLEXES «GRINIZATION»

N. V. Vyelyayeva (Donetsk)

Author studied 64 patients with chronic biliary pancreatitis and obesity. In most cases the observed patients had also a diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. It was shown that in combined pathology there were revealed atherogenic blood lipid profile, disorders of liver functional state, sonographic changes of pancreas, liver, and gallbladder. Inclusion of multinutrient functional complexes “Grinization” in complex therapy improved sonography results, blood lipid levels, and eliminated biochemical manifestations of hepatocytes’ cytolysis and cholestasis.

Key words: chronic pancreatitis, obesity, blood lipid profile, sonography, non-alcoholic steatohepatitis, liver functional state, multinutrient functional complexes “Grinization”.

Г. П. МОСІЄНКО (Київ)

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ У ПІДЛІТКІВ

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології»

Проведено комплексне обстеження 147 підлітків 15–18 років з функціональною дисфункцією. Встановлено, що в класі хвороб системи травлення функціональна диспепсія посідає провідне місце. У всіх хворих з функціональною диспепсією спостерігались різноманітні прояви вегетативних порушень. Встановлено підлітковою гіпоталамічний синдром та гіпофізарну домінанту. Підлітковий дисгормоноз спричинює напруженість функціонування внутрішніх органів та систем, в тому числі травної. Функціональну диспепсію у підлітків слід розцінювати як прояв нейроендокринних порушень, в першу чергу вегетативних розладів.

Ключові слова: підлітки, функціональна диспепсія, нейроендокринна система.

У структурі захворюваності дітей та підлітків хвороби органів травлення стійко посідають друге місце. [1] Погіршення стану навколишнього середовища та якості харчування спричинюють збільшення частоти хронічних захворювань травного каналу [6]. Особливо чутливі до несприятливих факторів навколишнього середовища підлітки [3]. Властивий підлітковому віку дисгормоноз впливає на функцію внутрішніх органів та систем. У цьому віці починають розвиватись ряд хронічних захворювань, в тому числі травного каналу [5, 7].

Фактори, що зумовлюють появу і розвиток функціональних захворювань органів травної системи, вивчені недостатньо. Відсутня єдина точка зору про роль вегетативних дисфункцій, які досить часто супроводжують захворювання травного каналу [2]. Переважна більшість публікацій, присвячених цій проблемі, стосується дітей та дорослих, а щодо підлітків, то це питання висвітлено недостатньо.

Мета дослідження – вивчити роль нейроендокринних порушень у генезі функціональної диспепсії (ФД) у підлітків і обґрунтувати деякі напрями лікування.

Матеріали і методи. Нами проведено поглиблений аналіз 850 індивідуальних карт розвитку дитини. Детальне обстеження виконано у 147 підлітків 15–18 років з ФД. Крім поглибленого клінічного обстеження, використано інструментальний, біохімічний, імуноферментний, статистичний методи дослідження. Обов'язковим було проведення фіброгастроудоденоскопії та визначення кислотоутворювальної функції шлунка. У разі потреби застосовували й інші методи дослідження.

Результати та їх обговорення. Аналіз індивідуальних карт розвитку дитини показав, що питома вага органів травлення становила 13,4%. При цьому на частку функціональних захворювань органів травної системи припадало 49%, серед них найбільш поширеною (38,2%) була ФД.

Для встановлення діагнозу ФД ми використовували Римські критерії III, згідно з якими під ФД розуміють симптомокомплекс, який виникає в гастродуоденальній зоні за умови відсутності будь-яких органічних, системних чи метаболічних захворювань, які б могли пояснити ці скарги [4]. ФД як діагноз внесено до номенклатури МКХ-10 перегляду: диспепсія K30. До дослідження ввійшли випадки функціональних розладів шлунка (як діагноз винятку), які відповідають таким критеріям: наявність постійної чи непостійної диспепсії протягом 12 тиж на рік і більше; відсутність органічних захворювань травного каналу з подібною симптоматикою; відсутність ознак синдрому подразненої кишки.

Основні клінічні симптоми та синдроми у підлітків, хворих з ФД, наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Клінічні симптоми та синдроми при функціональній шлунковій диспепсії у підлітків

| Симптом, синдром | Кількість хворих | |
|--|------------------|------|
| | абс. од. | % |
| Біль у надочеревинній ділянці | 147 | 100 |
| Відчуття дискомфорту в надочеревинній ділянці | 147 | 100 |
| Пов'язані із споживанням їжі | 87 | 59,2 |
| Не пов'язані із споживанням їжі | 60 | 40,8 |
| Відчуття переповнення в надочеревинній ділянці | 94 | 63,9 |
| Раннє насичення | 79 | 53,7 |
| Здуття живота | 74 | 50,3 |
| Нудота | 69 | 46,9 |
| Блювання | 64 | 43,5 |
| Відрижка | 112 | 76,2 |
| Ендоскопічні показники | | |
| підвищення моторики шлунка | 62 | 42,2 |
| зниження моторики шлунка | 73 | 49,7 |
| порушення евакуаторної функції шлунка | 89 | 60,5 |
| Гіперхлоргідрія (рН<2) | 66 | 44,9 |
| Гіпохлоргідрія (рН>4) | 61 | 41,5 |
| Наявність <i>Helicobacter pilory</i> | 6 | 4,1 |
| Вегетативні розлади | 147 | 100 |

Як видно з табл. 1, біль або відчуття дискомфорту в надочеревинній ділянці спостерігались у всіх підлітків з ФД. Біль у животі був раптовим, при цьому частіше не пов'язаний із споживанням їжі (59,2%). Така залежність спостерігалась у 48% хворих. У більшості підлітків біль був інтенсивним, але короткочасним, здебільшого тривав кілька хвилин. У деяких випадках біль мав дифузний характер. Здебільшого біль зменшувався і зникав без прийому лікарських засобів. Разом з тим навіть одноразовий прийом міогенних спазмолітичних засобів зменшував або усував біль. Біль виникав у будь-який час, здебільшого вдень.

У більшості хворих (63,9%) також спостерігалось відчуття переповнення в надочеревинній ділянці. Раннє насичення, здуття живота, нудота, блювання виявляли відповідно у 53,7; 50,3; 46,9 і 43,5% хворих. У двох третин відмічалась відрижка.

ФД має декілька клінічних варіантів перебігу – виразковоподібний, дисмоторний та неспецифічний. У хворих з виразковоподібним варіантом ФД (72 підлітки, 48,9%) біль в надочеревинній ділянці був помірної інтенсивності, без іррадіації, мав періодичний характер. Частіше він виникав натще (голодний біль) або вночі (нічний біль). Як правило, біль зникав після споживання їжі і/або прийому антацидних препаратів. Дисмоторний варіант ФД у підлітків (41 хворий, 27,9%) супроводжувався відчуттям раннього перенасичення, при якому відразу після споживання їжі підліток відчував переповнення в шлунку, що не дозволяло доїсти порцію. При цьому характерними були тяжкість, переповнення, здуття в надочеревинній ділянці. Хворі скаржились на відчуття дискомфорту після споживання їжі, відсутність задоволення від неї. Нерідко знижувався апетит, виникала нудота, іноді блювання. При неспецифічному варіанті (34 підлітки; 23,1%) спостерігались ознаки, які важко було віднести до того чи іншого варіанта. Виникало поєднання різних клінічних варіантів у одного хворого.

Слід зазначити, що у підлітків з ФД диспепсичний синдром зникав через 5–7 днів після дієтичного та симптоматичного лікування.

Вирішальне значення при встановленні діагнозу має ендоскопічне дослідження шлунка. Відсутність патологічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки за наявності характерної клінічної картини була підставою для встановлення діагнозу ФД.

При ендоскопічному дослідженні виявлено зниження або підвищення моторики шлунка (відповідно у 49,7 і 42,2%). Порушення евакуаторної функції шлунка спостерігалось у 65% хворих.

Під час дослідження кислотоутворювальної функції шлунка у більшості хворих з ФД (104 підлітки; 70,8%) виявлено її підвищення. Для цих дітей характерна була гіпермоторна функція шлунка. У хворих з нормальною кислотоутворювальною функцією шлунка (18 підлітків; 12,5%) виявлена гіпомоторна дисфункція шлунка та дванадцятипалої кишки, у хворих із зниженою кислотоутворювальною функцією шлунка (25 підлітків; 16,7%) – порушення моторної функції шлунка здебільшого за гіпомоторним типом.

Слід зазначити, що, незалежно від клінічного варіанта ФД, у всіх хворих цієї групи мали місце ті чи інші прояви вегетативних дисфункцій. На основі клінічних та додаткових методів дослідження у 68 (46,3%) хворих з ФД діагностовано вегетовісцеральну дисфункцію, у 32 (21,8%) – нейроциркуляторну, у 20 (13,6%) – вегетосудинну і у 27 (18,4%) – пароксизмальну вегетативну недостатність. У переважній більшості хворих з ФД спостерігались вегетативні розлади середньої тяжкості та тяжкі (у 102 із 147 підлітків; 69,4%). Оціночний бал у них перевищував 35. Основні клінічні прояви вегетативних розладів наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Клінічні симптоми та синдроми у підлітків з функціональною диспепсією на фоні вегетовісцеральної дисфункції

| Симптом, синдром | Кількість хворих | |
|------------------------------|------------------|------|
| | абс. од. | % |
| Диспепсичний | 147 | 100 |
| Колькоподібний біль у животі | 147 | 100 |
| Головний біль | 116 | 79,4 |
| Дисфорія | 104 | 70,6 |
| Метеочутливість | 93 | 63,2 |
| Нейрогенний сечовий міхур | 15 | 10,3 |
| Респіраторний синдром | 13 | 8,8 |
| Енурез | 4 | 2,9 |
| Кардіалгія | 138 | 94,1 |
| Артеріальна гіпертензія | 55 | 37,5 |
| Артеріальна гіпотензія | 60 | 40,6 |
| Порушення терморегуляції | 18 | 12,5 |

Як видно з табл. 2, крім характерних для ФД диспепсичного та больового синдромів, спостерігали головний біль (79,4%), дисфорію (70,6%), метеочутливість (63,2%), кардіалгію (94,1%), респіраторний синдром (8,8%) та інші прояви вегетативних розладів.

Аналіз анкетних даних, результатів клінічного та інструментального дослідження дозволив встановити ваготонію у 34 (50 %) хворих, симпатикотонію – у 26 (38,2%) і нормотонію – у 8 (11,8%) хворих. Вегетативна реактивність проявлялась у гіперсимпатикотонічній реакції у 37 (54,4%) хворих, у асимпатикотонії – у 24 (35,3%).

У всіх хворих з ФД спостерігалась акцентуація особистості за гіпертичним, істероїдним, епілептоїдним типами. Порушення вегетативної регуляції у третини

підлітків з ФД поєднувалось з ендокринопатією. Так, еутиреоїдний зоб виявлено у 26,5%, ожиріння I-II ступеня – у 4,4%, затримку соматостатевого розвитку – у 2,9%, порушення менструального циклу – у 10,3% дівчат.

В нейроендокринній регуляції органів і систем у підлітковому віці особливе значення мають тропні гормони аденогіпофіза, які забезпечують інтенсивний фізичний розвиток. Нами відмічено широкі межі коливань концентрації соматотропіну в плазмі крові, що свідчить про незавершеність фізичного розвитку підлітків. Середній вміст гормону у хворих з ФД мав тенденцію до підвищення – $(1,82 \pm 0,31)$ нг/мл ($P > 0,05$) при нормі $(1,5 \pm 0,4)$ нг/мл. Подібна динаміка змін концентрації відмічена і у вмісті пролактину.

Особливе значення у підлітковому віці має гіпофізарно-гонадна система, порушення функції якої може спричинити розлади нервової, особливо вегетативної, системи, психіки, інших органів та систем, зокрема травного каналу. Формується гіпоталамічний синдром підлітків.

Детальний аналіз концентрації фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у хворих підлітків свідчить про широкі межі коливань цих гормонів, тобто про незавершеність соматостатевого розвитку. Середня концентрація фолікулотропіну у хворих підлітків мала тенденцію до підвищення і становила $(3,88 \pm 0,91)$ мкОД/мл при нормі $(3,36 \pm 1,07)$ мкОД/мл ($P > 0,05$). Подібну динаміку відмічено і в концентрації лютеотропіну. Що стосується вільної фракції тестостерону, то найбільші коливання вмісту гормону були у 15-річних юнаків.

У підлітковому віці в зв'язку з прискореним ростом і розвитком організму підвищується потреба в тиреоїдних гормонах. Внаслідок цього відбувається гіперплазія щитоподібної залози і розвивається її функціональна недостатність. Порушення взаємозв'язку між гонадною та тиреоїдною системами може спричинити розлади вегетативної регуляції.

Комплексне обстеження морфофункціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи у підлітків з ФД свідчить про достовірне збільшення об'єму щитоподібної залози – $(15,92 \pm 0,42)$ см³ ($P < 0,05$), зниження вільної фракції тироксину – $(12,11 \pm 0,43)$ ммоль/л ($P < 0,05$) і тенденцію до збільшення вмісту тиреотропіну – $(2,62 \pm 0,14)$ мкОД/мл ($P > 0,05$). Значна динаміка показників морфофункціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих з ФД свідчить про напруженість її функціонування, а у третини хворих з гіперплазією щитоподібної залози – про субклінічний гіпотиреоз.

Суттєву роль в генезі функціональних захворювань органів травної системи відіграють гормони підшлункової залози. Нами встановлено тенденцію до зниження рівня інсуліну і підвищення концентрації глюкозону в плазмі крові хворих з ФД. Універсальність фізіологічної дії інсуліну дає можливість стверджувати, що інсулін-глюкозонава система впливає на нейроендокринну регуляцію травного каналу.

Заслугове на увагу динаміка деяких гастроінтестинальних гормонів. Так, рівень гастрину достовірно підвищувався у хворих з ФД – $(77,9 \pm 5,8)$ пг/мл ($P < 0,05$) порівняно з практично здоровими однолітками – $(52,7 \pm 6,2)$ пг/мл. У хворих з підвищеною моторною функцією шлунка рівень гастрину в плазмі крові становив $(86,7 \pm 5,2)$ пг/мл ($P < 0,05$), з гіпомоторною функцією – $(41,3 \pm 6,4)$ пг/мл ($P < 0,05$).

Залежно від секреторної функції шлунка також виявлено відповідну закономірність. У хворих з підвищеною секрецією шлунка концентрація гастрину була збільшеною – $(79,4 \pm 6,3)$ пг/мл ($P < 0,05$), з нормальною секреторною функцією – не відрізнялася від показника у практично здорових.

Слід зазначити, що рівень гастрину прямо залежав від ступеня вегетативних розладів, що підтверджує суттєву роль нейроендокринних порушень у генезі ФД. Подібну динаміку відмічено і в концентрації холецистокініну.

Висновки. 1. ФД у підлітків посідає провідне місце в структурі хвороб органів травної системи. 2. Хвороба супроводжується значним симптомокомплексом за відсутності органічних змін у шлунку. 3. У всіх підлітків з ФД мають місце

різноманітні клінічні прояви вегетативних порушень, що дає можливість розцінювати ФД як прояв вегетативних дисфункцій. 4. ФД у підлітків перебігає на фоні підліткового гіпоталамічного синдрому, що спричинює перенапруження гіпофізарно-тиреоїдної, гіпофізарно-гонадної та інших систем. 5. Домінуючі розлади нейроендокринної системи у підлітків з ФД слід враховувати при лікуванні та профілактиці хвороби.

Список літератури

1. *Боярская Л. Н.* Функциональные желудочные диспепсии у детей старшего возраста. – Запорожье, 1999. – 32 с.
2. *Вегетативные* расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А. М. Вейна. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – С. 44–86.
3. *Квашнина Л. В.* Критические периоды развития и пограничные состояния у детей // *Doctor*. – 2002. – №3. – С. 16–21.
4. *Майданник В. Г.* Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2007. – №3. – С. 5–13.
5. *Пархоменко Л. К.* Ювенологія. – Харків, 2004. – 520 с.
6. *Сокольник С. В., Сорокман Т. В., Поліщук Н. І.* Дитяча гастроентерологія. – Чернівці, 2003. – 125 с.
7. *Шептулин А. А.* Актуальные проблемы неязвенной диспепсии // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 1998. – №3. – С. 35–38.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ У ПОДРОСТКОВ

А. П. Мосиенко (Киев)

Проведено комплексное обследование 147 подростков 15–18 лет с функциональной диспепсией (ФД). Установлено, что в классе болезней органов системы пищеварения ФД занимает лидирующее место. У всех больных с ФД наблюдаются различные проявления вегетативных нарушений. Установлено наличие подросткового гипоталамического синдрома и гипофизарной доминанты. Подростковый дисгормоноз обуславливает напряжённость функционирования внутренних органов и систем, в том числе пищеварительной. ФД у подростков следует расценивать как проявление нейроэндокринных нарушений, в первую очередь вегетативных дисфункций.

Ключевые слова: подростки, функциональная диспепсия, нейроэндокринная система.

CLINICAL PECULIARITIES OF THE FUNCTIONAL DYSPEPSIA IN ADOLESCENTS

A. P. Mosyenko (Kiev)

The author has studied clinical peculiarities of the functional dyspepsia in 92 adolescents. It was established that functional dyspepsia takes first place in the list of the digestive system diseases. There were different vegetative disorders in all patients with functional dyspepsia. The hypothalamic syndrome and hypophysis dominant have been established in these patients. Adolescent's dyshormonosis causes tension of functional state of internal organs and systems including the digestive system. So functional dyspepsia should be regard as a display of the neuroendocrine disorders and vegetative disorders in the first place.

Key words: adolescent, functional dyspepsia, neuroendocrine system.

У. А. СУЛТАНОВА, Х. Я. КАРИМОВ, Ж. Д. ХУЖАХМЕДОВ (Ташкент)

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан

Апластическая анемия (АА) в сочетании с поражением печени характеризуется тяжёлым течением, выраженным сдвигом миелограммы, резким изменением картины крови, высокой летальностью, вовлечением в патологический процесс различных органов и систем пищеварения. Результаты ультразвукового и биохимических исследований свидетельствуют о глубоких изменениях в печени, жёлчном пузыре, поджелудочной железе. У больных наблюдается дисбаланс в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты, проявляющийся снижением активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, повышением активности глутатионредуктазы, увеличением содержания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Особенно это проявляется при сочетании АА с поражением печени, поэтому необходим постоянный контроль за этими органами.

Ключевые слова: апластическая анемия, гипоксия, кровь, костный мозг, печень, перекисное окисление липидов, эндогенная интоксикация, антиоксидантная защита.

Апластическая анемия (АА) является одним из наиболее тяжёлых заболеваний кроветворной системы, характеризуется панцитопенией периферической крови, недостаточностью костномозгового кроветворения [1]. Выраженная анемия, прогрессирующий геморрагический синдром и тяжёлые инфекционные осложнения усиливают гипоксию. Развивающаяся гипоксия при АА является пусковым механизмом активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развития эндогенной интоксикации, что, по-видимому, обуславливает вовлечение в патологический процесс различных органов и систем. Применение иммуносупрессивной лекарственной и антибактериальной терапии у больных с АА может вызвать поражение печени, замедление биотрансформации экзо- и эндогенных соединений. Кроме того, может развиваться гепатит вследствие многократной трансфузии эритроцитов и тромбоцитов [7, 9, 10]. Одной из причин накопления липопероксидов может быть снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ), поэтому выяснение механизмов дисбаланса в системе ПОЛ–АОЗ при АА является актуальной проблемой гематологии.

Цель работы – определение продуктов ПОЛ и активности ферментов АОЗ у больных с АА.

Материалы и методы. Обследовано 45 больных, находившихся на лечении в гематологическом отделении НИИ гематологии и переливания крови в 2006–2007 гг. Возраст больных составил 16–40 лет, давность заболевания – от 3 до 26 мес. Диагноз приобретённой АА устанавливали на основании критериев панцитопении: анемии, грануло- и тромбоцитопении в анализах периферической крови и аплазии кроветворения (по результатам трепанобиопсии подвздошной кости – преобладание жирового костного мозга). Степень тяжести АА определяли согласно общепринятым критериям: при гранулоцитопении менее $0,5 \cdot 10^9$ в 1 л и тромбоцитопении менее $20 \cdot 10^9$ в 1 л. Больные были разделены на две группы.

В I группу вошёл 21 больной (12 мужчин и 9 женщин) с АА без поражения печени, во II – 24 больных (13 мужчин, 11 женщин) с АА и поражением печени. Все больные получали заместительную терапию донорскими эритроцитами, тромбоцитами и свежемороженой плазмой крови (СЗП), кортикостероидными и иммуносупрессивными препаратами (сандимун). Контрольную группу составили 20 здоровых (11 мужчин и 9 женщин).

Больным проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. При этом оценивали размеры органов (печень, поджелудочная железа, жёлчный пузырь, селезёнка) и состояние паренхимы. Проводили общепринятое биохимическое исследование сыворотки крови, а также определяли уровень малонового диальдегида (МДА) [2], диеновых конъюгат и диеновых кетонов [4]. В эритроцитах определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [8], каталазы [5], глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) [5]. Выраженность эндотоксемии оценивали по уровню молекул средней массы (МСМ) [3]. Полученные результаты обработаны методом вариационного анализа с использованием программы Excel на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение. Проведённое исследование показало, что гепатит у больных II группы усугублял течение АА. Так, если в I группе были больные с АА средней тяжести, то во II группе у всех больных была тяжёлая форма АА. Подтверждением являются показатели миелограммы (табл.1), что проявилось выраженными анемическим и геморрагическим синдромами. Причём за период наблюдения (2006–2007 гг.) в I группе летальности не отмечено, во II группе из 24 больных выжили 9, т. е. летальность составила 71,5%. В миелограмме у всех больных определялась характерная для АА картина: малоклеточность костного мозга и резкое преобладание жирового костного мозга. В гемограммах больных отмечалась анемия, нейтро- и тромбоцитопения, лимфоцитоз, однако у больных II группы отклонения были более выражены.

Таблица 1. Показатели гемо- и миелограммы у больных с апластической анемией ($M \pm m$)

| Показатель крови | Группа | | |
|--|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | контрольная (n = 20) | I (n = 21) | II (n = 24) |
| | <i>Гемограмма</i> | | |
| Нб, г/л | 115,6±3,6 | 50,30±1,58 ^a | 38,63±2,49 ^{a, б} |
| Эритроциты, · 10 ¹² в 1 л | 4,35±1,25 | 2,10±0,15 ^a | 1,02±0,05 ^{a, б} |
| Тромбоциты, · 10 ⁹ в 1 л | 225,57± 10,00 | 20,20±0,17 ^a | 3,50±0,16 ^{a, б} |
| Лейкоциты, · 10 ⁹ в 1 л | 4,20±1,32 | 1,40±0,03 ^{a, б} | 1,01±0,01 |
| Сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты, % | 59,2±3,2 | 30,70± 4,29 ^a | 20,09±1,88 ^{a, б} |
| Лимфоциты, % | 23,30±0,01 | 60,13±2,62 ^a | 68,91±1,46 ^{a, б} |
| СОЭ, мм/ч | 4,20±0,59 | 28,64±3,91 ^a | 35,18±4,11 ^a |
| | <i>Миелограмма</i> | | |
| Миелоциты, % | 9,6±1,3 | 2,47±0,26 ^a | 0,96±0,09 ^{a, б} |
| метамиелоциты | 11,5±1,5 | 2,32±0,22 ^a | 1,20±0,08 ^{a, б} |
| палочкоядерные | 18,2±1,0 | 5,65±0,35 ^a | 3,07±0,17 ^{a, б} |
| сегментоядерные | 18,6±1,2 | 4,85± 0,33 ^a | 3,55±0,26 ^{a, б} |
| Эритроидные элементы, % | 20,5±2,1 | 7,92±0,64 ^a | 6,02±0,40 ^{a, б} |
| Лимфоциты, % | 9,0±1,1 | 58,5±1,4 ^a | 65,50±1,75 ^{a, б} |
| Плазматические клетки, % | 0,9±1,1 | 2,20±0,23 ^a | 3,07±0,17 ^{a, б} |
| Количество мегакариоцитов, кл./мкл | МКЦ достаточно | МКЦ не обнаружено | МКЦ не обнаружено |

Примечания: ^a – различие между показателями практически здоровых и больных достоверно ($P < 0,05$);
^б – различие между показателями больных I и II группы достоверно ($P < 0,05$).

По данным УЗИ, в контрольной группе изменений со стороны печени, жёлчного пузыря, селезёнки, поджелудочной железы не выявлено, биохимические и

гематологические показатели были в пределах нормы. У больных I группы при УЗИ изменений со стороны жёлчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы также не обнаружено. Печень у всех больных была незначительно увеличена, отмечено мелкоочаговое повышение эхогенности паренхимы, особенно стенок сосудов. У 15 больных II группы определялось утолщение стенок жёлчного пузыря, у 21 больного выявлено повышение эхогенности стенок сосудов паренхимы поджелудочной железы. У 1 больной спленэктомия произведена из-за травмы, у 2 – из-за основной болезни. Печень у всех больных была увеличена, эхогенность её паренхимы повышена за счёт мелких гиперэхогенных участков.

Наиболее выраженные изменения биохимических показателей отмечены у больных II группы, что проявлялось повышением активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, содержания билирубина, холестерина, снижением уровня общего белка и его фракций, соответствующими изменениями в коагулограмме.

Активные формы кислорода, продукты ПОЛ и липопероксиды являются цитотоксическими метаболитами. Накопление продуктов свободнорадикального окисления липидов может приводить к нарушению структуры и функции биомембран, вызывать инактивацию полимерных липид-липидных и липид-белковых комплексов, т. е. оказывать системное повреждающее действие на клетку, что сопровождается изменением метаболизма и нарушением функции органов и систем. Возможно, это действие связано с блокированием SH-групп белков, ингибированием неферментного и ферментного звена АОЗ и выраженной анемией, что обуславливает циркуляторную и гистотоксическую гипоксию различных органов и систем. Проведённое нами исследование показало угнетение активности ферментов АОЗ у больных с АА. Наиболее выраженные изменения были выявлены у больных II группы (табл. 2).

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов, молекул средней массы и активность антиоксидантной защиты в сыворотке крови больных с апластической анемией ($M \pm m$)

| Показатель | Группа | | |
|--|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | контрольная (n = 20) | I (n = 21) | II (n = 24) |
| МДА, нмоль/мг белка | 5,010±0,007 | 10,1±0,1 ^a | 14,01±1,07 ^{a, б} |
| Диеновые кетоны, Δ E234 /мл плазмы крови | 0,181±0,009 | 0,865±0,030 ^a | 0,938±0,010 ^a |
| Диеновые конъюгаты, Δ E234 /мл плазмы крови | 1,120±0,025 | 1,79±0,05 ^a | 2,08±0,09 ^a |
| Средние молекулы, усл.ед. | 0,190±0,007 | 0,289±0,002 ^a | 0,396±0,001 ^{a, б} |
| Активность ферментов | | | |
| СОД, усл. ед./ г Нб | 83,03±0,37 | 33,67±0,59 ^a | 28,70±0,92 ^a |
| ГР, ммоль/г Нб · мин | 2,85±0,11 | 3,49±0,09 ^a | 3,82±0,05 ^a |
| ГП, ммоль/г Нб · мин | 598,0±35,3 | 298,30±1,48 ^a | 211,60±3,41 ^{a, б} |
| каталаза, ммоль/г Нб · мин | 69,80±0,56 | 33,72±0,42 ^a | 28,40±0,99 ^a |

Примечания: ^a – различие между показателями практически здоровых и больных достоверно ($P < 0,05$);
^б – различие между показателями больных I и II группы достоверно ($P < 0,05$).

Активность СОД снизилась в 2,5 и 2,9 раза, ГП – в 2 и 2,8 раза, каталазы – в 2 и 2,4 раза относительно значений в контрольной группе соответственно у больных I и II группы. Это свидетельствует о снижении защитных механизмов, антирадикальной защиты у больных с АА, что обуславливает бесконтрольную её

интенсификацию. Следует отметить, что каждый из этих ферментов действует на определённые звенья антирадикальной защиты, и это, по нашему мнению, определило различную выраженность изменения их активности. Так, СОД блокирует образование свободных радикалов, поэтому при снижении её активности содержание супероксидных радикалов резко увеличивается. Внедряясь в биомембраны и различные макромолекулы, они способствуют нарушению их конформации и разрушению. ГП участвует в обезвреживании перекисных радикалов. Значительное снижение её активности у больных с АА приводит к увеличению содержания диеновых конъюгат и диеновых кетонов, а также МДА. Однако функция ГП тесно связана с концентрацией восстановленного глутатиона, который является коферментом данного фермента. Восстановленный глутатион необходим для обезвреживания не только пероксидных радикалов, но и для детоксикации токсических метаболитов с участием глутатион-S-трансферазы. Поэтому в организме должен постоянно пополняться фонд восстановленного глутатиона, что происходит в основном за счёт регенерации окисленного глутатиона при участии фермента ГР. Так как потребность в восстановленном глутатионе высокая, то, по-видимому, наблюдаемое нами некоторое повышение его активности является адаптивной реакцией организма, направленной на поддержание необходимого уровня восстановленного глутатиона. Более выражено это проявляется у больных II группы с поражением печени.

Поскольку в основном отмечается снижение активности ферментов АОЗ, то естественно можно предположить, что интенсификация ПОЛ проявляется более выражено у больных данной группы. Действительно, содержание диеновых конъюгат и диеновых кетонов увеличивалось в 4,7 и 1,6 раза у больных I группы; в 5,1 и 1,8 раза – II группы; содержание МДА – соответственно в 2 и 2,8 раза. Более выраженная интенсификация ПОЛ у больных II группы может быть связана с токсическим действием свободных радикалов на органы и системы тканей. Вместе с тем в печени происходит интенсивное обезвреживание токсических метаболитов экзо- и эндогенного происхождения. Можно предположить, что снижение детоксикационных свойств печени способствует накоплению токсических радикалов, оказывающих ещё более выраженное негативное действие на макромолекулы. Подтверждением являются высокие значения МСМ у больных II группы, превышающие показатели контрольной и I групп соответственно в 2 и 1,52 раза.

Выводы. 1. АА в сочетании с поражением печени характеризуется тяжёлым течением, более выраженным сдвигом миелограммы, резким изменением картины крови, высокой летальностью, вовлечением в патологический процесс различных органов и систем пищеварения. 2. У больных с АА наблюдается дисбаланс в системе ПОЛ и АОЗ, проявляющийся снижением активности ферментов СОД, ГП и каталазы, увеличением содержания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, что более выражено при сочетании АА с поражением печени. 3. У больных с АА отмечено некоторое повышение активности ГР, направленное на поддержание высокого пула восстановленного глутатиона для глутатион-S-трансферазной реакции.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Абдулкадыров А. М.* Справочник по гематологии. – СПб: Медицина, 2006. – 908 с.
2. *Андреева А. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – №1. – С. 13–17.
3. *Габриэлян Н. И., Дмитриев А. А., Кулакова Г. П.* и др. // Клиническая медицина. – 1981. – №10. – С. 38–42.
4. *Гаврилов В. Б., Бидула М. М., Фурманчук Д. А.* и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – №2. – С. 41–49.
5. *Зайцев В. Г., Закревский В. И.* Методические аспекты исследований свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 1998. – Вып. 54, №4. – С. 49–53.

6. Королюк М. А., Иванова И. Г., Майорова А. И. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
7. Куликова О. В., Масчан А. А., Азраненко В. А и др. Неиммунная рефрактерность к трансфузиям тромбоконцентратов у больных апластическими анемиями и гемобластозами // Гематология и трансфузиология. – 2002. – Т. 47, №3. – С. 24–29.
8. Мхитарян В. Г., Бадалян Г. Е. Определение активности супероксидмутаза // Журн. эксперим. и клин. медицины. – 1978. – №6. – С. 7–12.
9. Vacigalupo A., Bruno B., Sarraco P. et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone and granulocyte colony – stimulating factor for severe aplastic anemia // Blood. – 2000. – Vol. 15, N 95(6). – P. 1931–1934.
10. Young N. S. Immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia and immune-mediated bone marrow failure syndromes // Int. J. Hematol. – 2002. – Vol. 75, N 2. – P. 129–140.

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ З АПЛАСТИЧНОЮ АНЕМІЄЮ

У. А. Султанова, Х. Я. Каримова, Ж. Д. Хужахмедов (Ташкент, Узбекистан)

Апластична анемія (АА) у поєднанні з ураженням печінки характеризується тяжким перебігом, вираженням зрушенням мієлограми, різкими змінами картини крові, високою летальністю, втягненням у патологічний процес різних органів та систем травлення. Результати ультразвукового і біохімічних досліджень свідчать про глибокі зміни в печінці, жовчному міхурі, підшлунковій залозі. У хворих спостерігається дисбаланс в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту, що проявляється у зниженні активності ферментів супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і каталази, підвищенні активності глутатіонредуктази, збільшенні вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ. Особливо це проявляється при поєднанні АА з ураженням печінки, тому необхідний постійний контроль за цими органами.

Ключові слова: апластична анемія, гіпоксія, кров, кістковий мозок, перекисне окислення ліпідів, ендогенна інтоксикація, антиоксидантний захист.

LIPID PEROXIDATION AND ACTIVITY OF ANTIOXIDATIVE PROTECTION ENZYMES IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA

U. A. Sultanova, H. J. Karimlova, Z. D. Huzhahmedov (Tashkent)

Aplastic anaemia (AA) in connection with liver damage is characterized by severe course of the disease, significant shift of the myelogram, considerable changes of blood picture, high lethality, taking in this pathological process various organs and digestion systems.

Results of ultrasonic and biochemical researches show presence of deep changes in the liver, gall bladder and pancreas.

The disbalance of lipid peroxidation and antioxidative protection system have been observed in these patients. It is revealed by decrease in the activity of enzymes of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase, in increase in capacity of intermediate and end-products of POL.

It is especially expressed in combination of AA with liver damage. That's why it is necessary to provide a constant control of these organs

Key words: aplastic anaemia, hypoxia, blood, bone marrow, lipid peroxidation, endogenous intoxication, antioxidative protection.

З. Р. ИБАДУЛЛАЕВ, Г. Б. ШАМУРАТОВА

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ИНСУЛЬТА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ ОЧАГА ПОРАЖЕНИЯ**

Ташкентская медицинская академия

Статья посвящена изучению частоты встречаемости факторов риска инсульта (ФРИ) у больных, перенесших ишемический инсульт, с учётом латерализации очага поражения. Исследования проводили у 322 больных ишемическим инсультом. Выделены две группы: I – 176 больных с инсультом в левом полушарии (ИЛП); II – 146 больных с инсультом в правом полушарии (ИПП). Результаты исследования показали, что при ишемическом инсульте частота встречаемости ФРИ зависит от латерализации очага поражения: ФРИ достоверно чаще встречаются при ИПП, чем при ИЛП. Нами выявлена бóльшая склонность больных с ИПП к курению и злоупотреблению спиртными напитками, тогда как многие больные после ИЛП отказались от этих вредных привычек, а среди больных с ИПП некоторые даже начали курить и злоупотреблять спиртными напитками. Таким образом, ИПП может быть более опасным фактором риска повторного ишемического инсульта, чем ИЛП. Вторичную профилактику церебрального инсульта следует проводить с учётом латерализации очага поражения, что позволит значительно уменьшить количество случаев повторного инсульта.

Ключевые слова: факторы риска, инсульт, латерализация очага поражения.

Изучение распространённости факторов риска инсульта (ФРИ) является актуальной проблемой современной медицины: в каждой популяции они проявляются по-разному, поэтому частота заболеваемости инсультом разная [1, 3, 4]. При этом в проводимых исследованиях частота встречаемости ФРИ не рассматривалась с учётом латерализации очага поражения (ЛОП), что, на наш взгляд, необходимо. Известно, что при инсульте в левом полушарии (ИЛП) больные активно преодолевают двигательные и речевые расстройства, пытаются строго выполнять все предписания врача. При инсульте в правом полушарии (ИПП), из-за оптико-пространственных расстройств и инертности психоэмоциональных реакций, больные остаются равнодушными к собственным неврологическим расстройствам, не отказываются от вредных привычек (курение, злоупотребление спиртными напитками и др.) и после развития инсульта, игнорируют их опасность, чего нельзя сказать о больных, перенесших ИЛП [2]. Поэтому мы считаем, что латерализация инсульта может влиять на распространённость ряда ФРИ у больных, перенесших инсульт в полушарии. Правильное решение этого вопроса позволило бы успешно решить вторичную профилактику инсульта [5–7].

Цель исследования – изучение частоты встречаемости ФРИ у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), с учётом латерализации очага поражения.

Материалы и методы. Исследование проводили у 322 жителей Хорезмской области Узбекистана, перенесших ИИ полушарной локализации, средний возраст – (56,2±3,2) года. Выделены две группы: I – больные, перенесшие ИЛП; II – больные, перенесшие ИПП (таблица).

Распределение больных по группам

| Обследованные | Группа | | | | Всего | |
|---------------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|
| | I | | II | | абс. ед. | % |
| | абс. ед. | % | абс. ед. | % | | |
| Женщины | 86 | 48,86 | 74 | 50,68 | 160 | 49,68 |
| Мужчины | 90 | 51,13 | 72 | 49,31 | 162 | 50,31 |
| Итого | 176 | 100 | 146 | 100 | 322 | 100 |

У всех больных установлен инсульт средней тяжести (41–64 балла по Орггозо); больных с другими органическими и психическими заболеваниями голо-

вного мозга в исследование не включали. Диагноз верифицировали с помощью компьютерно-томографических методов исследования. При определении ФРИ использован Регистр инсульта России [4, 5]. С учётом латерализации очага поражения изучены такие факторы риска, как курение, злоупотребление спиртными напитками, гиподинамия, депрессия. Депрессия и тревожность изучены с помощью шкалы Гамильтона.

Результаты и их обсуждение. Изучение частоты встречаемости ФРИ среди больных показало, что она зависит от латерализации инсульта. В I группе курильщиков было 18%, во II – 38,5% мужчин, т. е. разница составила 2,2 раза ($P < 0,01$). Причём в обеих группах курящих мужчин было в 10 раз больше, чем женщин.

Количество злоупотребляющих спиртными напитками также зависело от латерализации инсульта: во II группе злоупотребляющих спиртными напитками женщин и мужчин было в 3,5 и 2,7 раза больше, чем в I ($P < 0,01$). Соотношение мужчин и женщин при ИЛП составило 10 : 1, при ИПП – 7,6 : 1. Следует отметить, что до развития инсульта показатели курильщиков и злоупотребляющих спиртными напитками в обеих группах статистически не различались. Различие выявлено только после развития инсульта за счёт увеличения частоты вредных привычек среди больных с ИПП.

Таким образом, частота встречаемости таких ФРИ, как курение и злоупотребление спиртными напитками, прямо зависит от латерализации инсульта независимо от пола. Это необходимо учитывать при разработке мероприятий по вторичной профилактике инсульта.

Проблема гиподинамии у больных, перенесших инсульт в полушарие, также актуальна, поскольку возвращение к активной жизни зависит не только от правильно проведённых лечебно-реабилитационных мероприятий, но и от степени участия в них самого больного. Гиподинамия отмечалась у 43,1% больных I группы и у 86% – II ($P < 0,01$), т. е. больных с ИПП было в 2 раза больше. Гиподинамия – малоподвижный образ жизни, однако после развития инсульта её можно охарактеризовать как инертность двигательных реакций из-за расстройства мотиваций к движению. По нашему мнению, это связано со свойственными для ИПП анозогнозией, аутоотогнозией и инертностью психоэмоциональных реакций. Эти расстройства способствуют превращению больных в «пассивных наблюдателей» и даже тех, у которых сохранились двигательные функции. Они не включаются в лечебный процесс, игнорируют предписания врача, неохотно выполняют лечебно-реабилитационные манипуляции, что негативно влияет на восстановление двигательных функций.

Частота встречаемости депрессивно-тревожных расстройств у обследованных больных (мужчин и женщин) зависела от латерализации очага поражения: больные с ИЛП были больше подвержены депрессивно-тревожным расстройствам, чем больные с ИПП ($P < 0,01$). Это можно объяснить тем, что больные с ИЛП осознают тяжесть болезни, глубоко переживают нарушения движения и речи, а это создаёт фон к возникновению депрессивно-тревожных расстройств. Низкая частота встречаемости данных расстройств у больных с ИПП, по-видимому, связана со свойственным для данного полушария чувством ощущения собственного тела, которое нарушается при его поражении [2].

Выводы. У больных, перенесших инсульт в полушарие, частота встречаемости ФРИ зависит от латерализации очага поражения. Большая частота установлена при ИПП. Следовательно, ИПП может быть более опасным фактором риска развития повторного церебрального инсульта, чем ИЛП. Особенно опасна большая склонность больных с ИПП к курению и злоупотреблению спиртными напитками, что следует учитывать при проведении вторичной профилактики церебрального инсульта. При этом многие больные после ИЛП отказались от этих вредных привычек, а среди больных с ИПП, наоборот, некоторые даже начали курить и злоупотреблять спиртными напитками.

Таким образом, вторичную профилактику церебрального инсульта необходимо проводить с учётом латерализации очага поражения, что позволит значительно уменьшить количество случаев повторного инсульта.

Список литературы

1. Ардашев В. Н., Фурсов А. Н., Куличик Т. Д. Лечебно-диагностические алгоритмы профилактики нарушений мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью // Материалы науч.-практ. конф. «Артериальная гипертония и инсульт». – М.: Медицина, 2001. – С. 11.
2. Ибадуллаев З. Р. Межполушарная функциональная асимметрия и нейропсихологические синдромы при церебральных инсультах, пути их коррекции: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2005. – 36 с.
3. Коломец Н. М., Бакиев В. И. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. – М.: Медицина, 2003. – 336 с.
4. Медик В. А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. – М.: Медицина, 2003. – 512 с.
5. Скворцова В. И., Чазова И. Е., Стаховская Л. В. Вторичная профилактика инсульта. – М.: ПАГРИ, 2002. – 120 с.
6. Feigin V. L., Lawes C. M., Bennett D. A., Anderson C. S. Stroke epidemiology: A re-view o popula-tion-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century // Lan-cet. – 2003. – Vol. 2. – P. 43–53.
7. Mac Mahon S., Rodgers A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention // Hypertens Res. – 1994. – Vol. 17 (Suppl. 1). – S. 23–32.

ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ІНСУЛЬТУ
ЗАЛЕЖНО ВІД ЛАТЕРАЛІЗАЦІЇ ВОГНИЩА УРАЖЕННЯ

З. Р. Ибадуллаев, Г. Б. Шамуратова (Ташкент)

Стаття присвячена вивченню частоти виявлення факторів ризику інсульту (ФРІ) у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, з урахуванням латералізації вогнища ураження. Дослідження проводили у 322 хворих з ішемічним інсультом. Виділено дві групи: I – 176 хворих з інсультом у лівій півкулі (ЛІП); II – 146 хворих з інсультом у правій півкулі (ПІП). Результати дослідження показали, що при ішемічному інсульті частота виявлення ФРІ залежить від латералізації вогнища ураження: ФРІ достовірно частіше зустрічалися при ПІП, ніж при ЛІП. Нами виявлена більша схильність хворих з ПІП до куріння й зловживання спиртними напоями, тоді як багато хворих після ЛІП відмовилися від цих шкідливих звичок, а серед хворих з ПІП деякі навіть почали курити й зловживати спиртними напоями. Таким чином, ПІП може бути більш небезпечним фактором ризику повторного ішемічного інсульту, ніж ЛІП. Вторинну профілактику церебрального інсульту слід проводити з урахуванням латералізації вогнища ураження, що дозволить значно зменшити кількість випадків повторного інсульту.

Ключові слова: фактори ризику, інсульт, латералізація вогнища ураження.

THE INCIDENCE OF STROKE RISK FACTORS DEPENDING
ON LATERALIZATION OF DAMAGE FOCUS

Z. P. Ibadullaev, G. B. Shamuratova (Tashkent)

The article devotes to study the incidence of stroke risk factors (SRF) in patients suffered from ischemic stroke taking into consideration the lateralization of damage focus. 322 cases of semispherical ischemic insult have been the study material in Khorezm region of Uzbekistan. There have been compared two groups: first – 176 patients with left semispherical insult (LSI); second – 146 patients with right semispherical insult (RSI). Study results showed that the incidence of SRF depended on lateralization of damage focus in semispherical ischemic insult: SRF occurred more frequently in RSI than in LSI. We revealed much more apt to smoking and alcohol drinks addiction in patients with RSI, at that time many patients gave up their harmful habits after LSI, but the patients with RSI did not refuse their bad habits but even started going on them. Therefore, we concluded that RSI is to be more dangerous risk factor of recurrent ischemic insults than LSI. Thus, secondary prevention of cerebral insult is to carry out with taking into consideration lateralization of damage focus that permits to reduce significantly the number of recurrent insult cases.

Key words: risk factors, stroke, lateralization of damage focus.

В. М. ПАРХОМЕНКО, І. Є. КОЛПАКОВ, Т. С. БРЮЗГІНА, С. М. ПОНА (Київ)

ОЦІНКА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ КОНДЕНСАТУ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ У ДІТЕЙ – ЖИТЕЛІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ

Державна установа «Науковий центр радіаційної медицини АМН України»,
Національний медичний університет

Вивчення жирнокислотного складу ліпідів конденсату видихуваного повітря з використанням газорідинної хроматографії показало, що у дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території, відмічалась активізація процесів перекисного окислення ліпідів на фоні зниження антиоксидантних властивостей сурфактанту легень і порушення метаболізму поліненасичених жирних кислот на етапі утворення біорегуляторів – ейкозаноїдів.

Ключові слова: конденсат, ліпіди, жирні кислоти, діти, метаболізм поліненасичених жирних кислот, радіоактивно забруднена територія.

З позицій концепції про екологічно детерміновану патологію, розробленої за останні десятиріччя [3], при аналізі змін стану здоров'я дітей, постраждалих внаслідок чорнобильської катастрофи, як одне з проявів синдрому екологічної дизадаптації з боку органів дихання можуть бути розглянуті зміни сурфактанту легень.

Біомолекулярний шар фосфоліпідів мембрани легеневого сурфактанту є субстратом для реакцій вільнорадикального окислювання, які постійно в ньому відбуваються і беруть участь як у фізіологічних, так і у патологічних процесах [2, 7, 10, 13]. Стан фосфоліпідів визначає функціональну активність сурфактанту, яка може змінюватись під впливом екзогенних чинників, зокрема радіаційного, в результаті виникнення патологічних процесів в органах дихання внаслідок запалення, дистрофічних і деструктивних змін тощо [7, 8].

До складу фосфоліпідів сурфактанту легень входять насичені і ненасичені жирні кислоти (ЖК), в яких відбуваються вільнорадикальні процеси, що регулюють його різноманітні властивості та функції [2, 10, 11].

Про особливості сурфактанту легень, зокрема його жирнокислотний склад, можна судити за конденсатом відихуваного повітря (КВП) [2, 13, 15]. Проте дотепер стан сурфактантної системи людей, які зазнали радіаційного впливу, залишається недостатньо вивченим. В літературі зустрічаються окремі повідомлення про жирнокислотний спектр ліпідів сурфактанту легень у КВП осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС [6, 8, 9]. Практично не вивчали жирнокислотний склад ліпідного комплексу КВП у дітей, постраждалих внаслідок чорнобильської катастрофи.

Разом з тим визначення жирнокислотного спектра сурфактанту легень у дітей – жителів радіоактивно забруднених територій неінвазивним методом за КВП є важливим для ранньої діагностики патологічних процесів в органах дихання для подальшої розробки патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів, що дозволить мінімізувати вплив чинників чорнобильської катастрофи на здоров'я дітей.

Мета дослідження – оцінити жирнокислотний спектр ліпідів сурфактанту легень за КВП у дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території.

Матеріали і методи. Обстежено 120 дітей основної та контрольної груп. Основну групу становили 46 дітей – жителів радіоактивно забрудненої території

(які народилися від опромінених батьків – жителів зон радіоактивного контролю і постійно там проживають). Території проживання дітей основної групи належать до 2-ї зони (зона обов'язкового відселення) з щільністю забруднення ґрунту ізотопами ^{137}Cs понад 555 кБк/м² або ^{90}Sr – понад 111 кБк/м² і 3-ї зони (зона гарантованого добровільного відселення) з щільністю забруднення ґрунту ізотопами ^{137}Cs від 185 до 555 кБк/м² або ^{90}Sr – від 5,55 до 111 кБк/м². Контрольну групу, порівнянну з основною за віком, статтю та даними клінічного обстеження, становили 74 дитини, які не належать до постраждалого від наслідків чорнобильської катастрофи контингенту.

У обстежених дітей не було патології бронхів, легенів і серцево-судинної системи органічного характеру.

Об'єктом дослідження був конденсат видихуваного повітря. Забір КВП виконували вранці натще за методом В. А. Березовського та співавт. [4].

Досліджуваний матеріал у кількості 2 мл вміщували у пробірку з притертим корком об'ємом 15 мл, підсилювали 2–3 краплями хлористоводородної (соляної) кислоти, потім екстрагували 3 мл хлороформу протягом 1 хв, обережно струшуючи. Нижній хлороформний шар відокремлювали за допомогою піпетки Пастера через 30 хв після витримки у холодильнику (при + 4° С). Для повноти виділення ліпідів з КВП екстракцію повторювали двічі за ідентичних умов. Об'єднані хлороформні екстракти концентрували упарюванням до сухого осаду у потоці азоту при температурі + 45° С на водяній бані. Сухий осад ліпідів КВП піддавали метилюванню за відомим методом К. М. Синяка та співавт. у модифікації В. П. Яценко, Т. С. Брюзгіної [12, 16] для проведення газохроматографічного аналізу. Аналіз метилових ефірів ЖК ліпідів КВП здійснювали на газовому хроматографі серії «Цвет-5000» з полум'яноіонізаційним детектором в ізотермічному режимі на хроматоні N-AW-HMDS (зернистість 0,125–0,16 мм), чутливість шкали 10 А⁻⁷, об'єм проби 5 мкл. Кількісну оцінку спектра ЖК ліпідів конденсату видихуваного повітря проводили методом нормування площ з визначенням частки кислот у відсотках [15].

У жирнокислотному спектрі ліпідів КВП були ідентифіковані такі ЖК: С 14:0 – міристинова, С 16:0 – пальмітинова, С 18:0 – стеаринова, С 18:1 – олеїнова, С 18:2 – лінолева, С 18:3 – ліноленова, С 20:4 – арахідонова.

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК проводили за методом нормування площ шляхом вимірювання площ піків етильованих похідних ЖК і визначення їх вмісту у відсотках. Похибка визначення – ±10% [5].

Результати та їх обговорення. У дітей – жителів радіоактивно забруднених територій, у яких не було бронхолегеневої патології, порівняно з дітьми контрольної групи встановлені достовірні відмінності за насиченістю і ненасиченістю ліпідного комплексу КВП. Так, достовірно підвищена насиченість ліпідів КВП обумовлена у дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території, збільшенням рівня міристинової ЖК – (34,0±3,3)% і (4,50±0,09)% (P<0,001) на фоні достовірно зниженого вмісту пальмітинової ЖК – (23,5±2,7)% і (36,40±0,24)% (P<0,001) та стеаринової ЖК – (8,00±0,64)% і (11,5±0,2)% (P<0,01) (табл. 1). Така зміна насиченості ліпідного комплексу КВП може свідчити про деструкцію лецитинової фракції фосfolіпідів легеневого сурфактанту внаслідок активації процесу ліпідної пероксидації [14]. Крім того, підвищення рівня міристинової ЖК у КВП, на думку С. І. Табачнікова та співавт. [14], може бути відображенням дизадаптаційних змін в організмі.

Під час аналізу змін ненасичених ЖК у дітей – жителів радіоактивно забруднених територій при зіставленні з контролем спостерігалось зменшення рівня олеїнової ЖК – (7,10±0,46)% і (31,30±0,37)% (P<0,001) у КВП, що може свідчити про зниження антиоксидантних властивостей сурфактанту легенів, зокрема резервів антиоксидантної системи, оскільки ця кислота є інгібітором процесів перекисного окислення ліпідів – ПОЛ [4].

У дітей, які проживають на радіоактивно забруднених територіях, сума ПНЖК у КВП достовірно перевищує показник контролю – (22,6±3,6)% і (15,70±0,63)%

($P < 0,05$) за рахунок підвищеного вмісту арахідонової ЖК – ($15,5 \pm 2,7$)% і ($2,50 \pm 0,09$)% ($P < 0,001$). При цьому відмічається зниження вмісту лінолевої ЖК – ($5,10 \pm 0,64$)% і ($12,30 \pm 0,67$)% ($P < 0,001$) і відсутність достовірних відмінностей у рівні лінолевої ЖК – ($2,00 \pm 0,78$)% і ($0,90 \pm 0,06$)% ($P > 0,05$) (табл. 1). Такі зміни співвідношень ПНЖК у КВП свідчать не тільки про активацію процесу ліпідної пероксидації в органах дихання у дітей – жителів радіоактивно забрудненої території, а й про порушення метаболізму есенціальних ЖК на етапі утворення ейкозаноїдів [4]. Як відомо, арахідонова кислота синтезується з лінолевої кислоти і є джерелом продукування переважно прозапальних ейкозаноїдів (простагландинів 2-ї серії, лейкотрієнів 4-ї серії) [10, 11]. Зниження вмісту в КВП лінолевої кислоти як субстрату арахідонату при підвищенні рівня арахідонової ЖК може бути зумовлено підвищеним використанням цього субстрату для синтезу його метаболіту. При цьому збільшення вмісту ПНЖК у КВП відбувається за рахунок метаболічно неактивної арахідонової ЖК (стосовно утворення з неї ейкозаноїдів).

Порівняльна оцінка жирнокислотного спектра ліпідів конденсату видихуваного повітря у дітей – жителів радіоактивно забрудненої території та дітей – жителів «чистих» регіонів, у яких не було бронхолегеневої патології ($X \pm m$)

| Жирна кислота | Вміст жирних кислот у конденсаті видихуваного повітря | | P |
|--------------------------------|---|-------------------------------|--------|
| | Основна група ($n = 46$) | Контрольна група ($n = 74$) | |
| Міристинова С 14:0 | 34,0±3,3 | 4,50±0,09 | <0,001 |
| Пальмітинова С 16:0 | 23,5±2,7 | 36,40±0,24 | <0,001 |
| Стеаринова С 18:0 | 8,00±0,64 | 11,5±0,2 | <0,01 |
| Олеїнова С 18:1 | 7,10±0,46 | 31,30±0,37 | <0,001 |
| Лінолева С 18:2 | 5,10±0,64 | 12,30±0,67 | <0,001 |
| Ліноленова С 18:3 | 2,00±0,78 | 0,90±0,06 | >0,05 |
| Арахідонова С 20:4 | 15,5±2,7 | 2,50±0,09 | <0,001 |
| Сума насичених ЖК (НЖК) | 70,3±3,5 | 53,00±0,34 | <0,001 |
| Сума ненасичених ЖК (ННЖК) | 29,7±3,5 | 47,00±0,34 | <0,001 |
| Сума поліненасичених ЖК (ПНЖК) | 22,6±3,6 | 15,70±0,63 | <0,05 |
| НЖК/ННЖК | 2,50±0,38 | 1,13±0,07 | <0,01 |

Таким чином, у дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території, підвищена насиченість ліпідних показників КВП при зниженні рівня олеїнової ЖК свідчить про активізацію процесів ПОЛ, які відбуваються за ліпоксигеназним типом на фоні зниження антиоксидантних властивостей легеневого сурфактанту. Відносне зниження ненасиченості ліпідних показників КВП у цього контингенту дітей при збільшенні суми ПНЖК може відбуватися за рахунок метаболічно неактивних полієнових ЖК (арахідонової кислоти). Така зміна жирнокислотного складу ліпідів КВП може свідчити про активізацію процесів ПОЛ, які відбуваються за циклогеназним типом (порушення метаболізму есенціальних ЖК на етапі утворення біорегуляторів-ейкозаноїдів).

Висновок. У дітей – жителів радіоактивно забрудненої території порівняно з дітьми – жителями «чистих» регіонів спостерігалися відмінності жирнокислотного складу КВП, які свідчили про активізацію процесів ПОЛ на фоні зниження антиоксидантних властивостей легеневого сурфактанту і порушення метаболізму поліненасичених ЖК на етапі утворення біорегуляторів-ейкозаноїдів.

Список літератури

1. Березовский В. А., Горчаков В. Ю., Богомолец Е. А. Респираторная влаготеря и возможные пути её регуляции // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, №4. – С. 19–23.
2. Бестужева С. В. Современное состояние вопроса о сурфактантной системе лёгких // Терапевт. арх. – 1995. – №3. – С. 50–54.
3. Вельтищев Ю. Е. Экологически детерминированная патология детского возраста // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1996. – №2. – С. 5–12.

4. Дудка П. Ф., Сахарчук І. І., Бичкова Н. Г. та ін. Клініко-патогенетичні аспекти жирнокислотного метаболізму та імунологічної реактивності при хронічному обструктивному бронхіті та бронхіальній астмі // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – №3. – С. 44–47.
5. Коляденко В. Г., Брюзгіна Т. С., Жигулович З. Є. та ін. Оцінка порушень ліпідного метаболізму в організмі за допомогою неінвазивних об'єктів // Буковин. мед. вісн. – 2005. – Т. 9, №2. – С. 129–131.
6. Петренко В. І., Пікас О. Б. Жирнокислотний спектр ліпідів сурфактанту легень у конденсаті видихуваного повітря в умовах помірних доз радіації // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – №2. – С. 302–303.
7. Пікас О. Б. Порушення сурфактанту легень як основа патологічних процесів у легенях // Там само. – 2003. – №4. – С. 45–46.
8. Пікас О. Б. Газохроматографічний аналіз ліпідів конденсату видихуваного повітря у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний бронхіт // Прак. медицина. – 2007. – №1. – С. 64–68.
9. Процюк Р. Г., Брюзгіна Т. С., Пікас О. Б. Изучение показателей липидов в экспирате у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения // Лік. справа. Врачеб. дело. – 1995. – №7–8. – С. 56–59.
10. Путинцева Н. В. Перспективы использования ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для коррекции сурфактантных свойств лёгких у больных хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – №4. – С. 56–59.
11. Путинцева Н. В. Клиническая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в коррекции состояния сурфактанта у больных хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Там же. – 2004. – №2. – С. 60–63.
12. Сняк К. М., Оргель М. Я., Круг В. И. Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования // Лаб. дело. – 1976. – №1. – С. 37–41.
13. Сняченко О. В., Щербаков К. С., Владимирский А. В., Белоконь А. М. Лёгочный сурфактант и новые подходы к его исследованию в клинической практике // Врачеб. практика. – 1999. – №5. – С. 25–30.
14. Табачников С. І., Иванов Д. А., Брюзгіна Т. С., Астапов Ю. Н. Вивчення порушень ліпідного метаболізму крові і поту у військовослужбовців з дезадаптаційними зривами // Доп. НАН України. – 2006. – №1. – С. 189–192.
15. Ходаковская С. П., Брюзгіна Т. С., Рева С. Н. Газохроматографический анализ высших жирных кислот жёлчи // Клини. лаб. диагностика. – 1998. – №6. – С. 17–18.
16. Яценко В. П., Брюзгіна Т. С., Хоменко В. Е. Газохроматографический анализ липидов конденсата выдыхаемого воздуха у детей при бронхолегочной патологии // Клини. лаб. диагностика. – 1997. – №4. – С. 16–17.

ОЦЕНКА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЁННЫХ ТЕРРИТОРИЙ

В. Н. Пархоменко, И. Е. Колпаков, Т. С. Брюзгина, С. М. Пона (Киев)

Изучение жирнокислотного состава липидов конденсата выдыхаемого воздуха с использованием газожидкостной хроматографии показало, что у детей – жителей радиоактивно загрязнённых регионов, наблюдалась активизация процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантных свойств сурфактанта лёгких и нарушения метаболизма полиненасыщенных жирных кислот на этапе образования биорегуляторов-эйкозаноидов.

Ключевые слова: конденсат, липиды, жирные кислоты, дети, метаболизм полиненасыщенных жирных кислот, радиоактивно загрязнённая территория.

ESTIMATION OF LIPID FATTY ACIDS IN CONDENSATE OF EXPIRED AIR IN CHILDREN-RESIDENTS OF RADIOACTIVE CONTAMINATED TERRITORIES

V. N. Parkhomenko, I. Ye. Kolpakov, T. S. Bryushina, S. M. Pona (Kiev)

The study of lipid fatty acid content in the condensate of an expired air by gas liquid chromatography revealed an activation of lipid peroxidation processes against a background of a decrease in the antioxidant properties of pulmonary surfactant and metabolic disorders of polyunsaturated fatty acids at the stage of the bioregulator-eicosanoid formation in children-residents of the radioactive contaminated territories.

Key words: condensate, lipids, fatty acids, children, metabolism, radiation polluted territory.

В. К. СЕРКОВА, Н. В. КУЗЬМІНОВА, ЯСЕР С. Х. АЛШАНТІ

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ
РАЦЕМІЧНОГО АМЛОДИПІНУ І ЙОГО S-ЕНАНТІОМЕРУ
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

Вінницький національний медичний університет

Проведена порівняльна оцінка ефективності та безпеки рацемічного (R+S-) амлодипіну і його лівообертального ізомеру – S(-)амлодипіну бесилату у 63 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), з яких 32 приймали рацемічний амлодипін, 31 – S(-) амлодипіну бесилат. Встановлено ідентичність антигіпертензивного ефекту як за даними вимірювання офісного артеріального тиску (АТ), так і за результатами добового моніторингу АТ, але добова доза S(-)енантіомеру була в 2 рази нижча, ніж доза амлодипіну. Побічні ефекти (головний біль, серцебиття, периферичні набряки) зустрічалися рідше при прийомі S(-)амлодипіну бесилату, що сприяло більш вираженій позитивній динаміці загального клінічного стану хворих цієї групи.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, амлодипін, S(-)амлодипіну бесилат, добове моніторування артеріального тиску.

Серед сучасних антигіпертензивних лікарських засобів одне з перших мість посідають антагоністи кальцію (АК). В основі їх антигіпертензивної дії лежить здатність зменшувати загальний периферичний судинний опір за рахунок інактивації потенціалзалежних кальцієвих каналів у непосмугованій м'язовій тканині стінки артерій і артеріол. Судинорозширювальна дія найбільш виражена в АК дигідропіридинового ряду, серед яких висока вазоселективність більш властива амлодипіну. Особливості фармакокінетики амлодипіну полягають у повільному початку дії, тривалому ефекті, високій біодоступності і відносно малій різниці між вираженістю зниження артеріального тиску (АТ) на піку і наприкінці дії. Період напіввиведення становить 35–50 год, що дає можливість приймати препарат 1 раз на добу і дозволяє уникнути значних коливань антигіпертензивної та антиангінальної дії, а також синдрому відміни.

Пролонгована дія амлодипіну має особливе значення для ефективного лікування артеріальної гіпертензії (АГ) [1, 5]. Амлодипін захищає серце і судини в ранкові години, коли підвищується небезпека виникнення гострих порушень мозкового кровообігу (ОПМК), інфаркту міокарда (ІМ) і життєво небезпечних аритмій серця [8, 13]. Фармакокінетика амлодипіну в значній мірі пояснює незначну частоту побічних ефектів при його застосуванні [10]. Безпечність використання амлодипіну пояснюють зручним поєднанням поступової і значної вазодилатації з відсутністю вираженої негативної інотропної дії та активізації симпатoadреналової системи [4].

У ряді досліджень – PREVENT [9], ELVERA [15] – показано, що амлодипін при тривалості лікування протягом трьох років сприяє зменшенню величини показника товщини інтимо-медіального шару (ТІМ) загальної сонної артерії і виявляє антиатеросклеротичну дію. Ризик інсульту (при зниженні систолічного АТ на 10 мм рт. ст.) на фоні застосування АК знижується на 14% порівняно з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [11].

Проте у разі призначення амлодипіну можливе виникнення небажаних наслідків, пов'язаних з проявами його вазодилатуючої дії. До них належать головний біль, почервоніння шкіри, запаморочення. Амлодипін викликає переважно пре-

капілярну вазодилатацію без пропорційного збільшення посткапілярного кровотоку, в зв'язку з чим виникають периферичні набряки [7].

Амлодипін є рацемічною сумішшю R(+) і S(-) ізомерів у співвідношенні 1:1. S(-) ізомер амлодипіну має в 1000 разів більшу спорідненість до рецепторів кальцієвих каналів, ніж R(+) ізомер. Отже, властивість блокувати повільні кальцієві канали має в основному S(-) ізомер амлодипіну, що і визначає доцільність його використання у клінічній практиці [14]. Першим лівообертальним амлодипіном став S(-)амлодипіну бесилат. У багатоцентровому дослідженні SESA Study (Safety and Efficacy of S-Amlodipine) виявлено значний антигіпертензивний ефект S-енантіомеру амлодипіну і показано, що S(-)амлодипін не модулює прекапілярного вазоконструктивного ефекту і не спричинює розвиток набряків.

Метою дослідження була порівняльна оцінка ефективності та безпечності рацемічного (R-S)-амлодипіну і його S-енантіомеру – S(-)амлодипіну бесилату.

Матеріали і методи. На первинному етапі під спостереженням було 72 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії (45 чоловіків і 27 жінок) віком від 38 до 62 років, середній вік – $(43,4 \pm 3,6)$ року. Середня тривалість АГ становила $(7,2 \pm 3,4)$ року. Початку терапії передували скринінг та одержання інформованої згоди хворого на дослідження. У дослідження не включалися хворі із симптоматичною АГ, перенесеним за останні 6 міс ІМ або гострим порушенням мозкового кровообігу, клапанними вадами серця, з патологією печінки і нирок та порушенням їх функції.

За принципом випадкової вибірки всіх обстежених розподілено на дві групи. До I групи увійшло 38 хворих, яким призначали амлодипін (Норваск[®], фірма «Pfiser») у початковій дозі 5 мг, до II групи – 34 хворих, які одержували S(-) амлодипіну бесилат (Азолекс[®], фірма «Actavis») в початковій дозі 2,5 мг. У зв'язку з вираженістю і давністю АГ всі хворі обох груп приймали додатково гіпотіазид у дозі 12,5 мг/добу. Лікування призначали після 48-годинного періоду «відмивання».

Через 3 тиж лікування після контролю офісного АТ 20 хворим I групи і 17 хворим II групи дози досліджуваних препаратів були збільшені в 2 рази: до 10 мг амлодипіну і до 5 мг S(-)амлодипіну бесилату. Середня доза амлодипіну до завершення дослідження становила $(8,4 \pm 0,9)$ мг, S(-)амлодипіну бесилату – $(4,4 \pm 0,3)$ мг. Тривалість дослідження – 12 тиж. На етапі лікування виключено 6 хворих у зв'язку з появою побічних ефектів (значні периферичні набряки у 4 хворих та інтенсивний головний біль – у 2), а також 3 хворих, які порушували протокол дослідження. Дослідження закінчили 63 хворих: 32 – I і 31 – II груп.

Ефективність терапії оцінювали за такими критеріями: дуже хороший антигіпертензивний ефект – через 3 міс лікування значення АТ не перевищувало 140/90 мм рт. ст.; хороший – наприкінці періоду спостереження систолічний (АТ_с) знижувався на 10 мм рт. ст. і більше, а діастолічний (АТ_д) – на 5 мм рт. ст. і більше, незадовільний – зниження АТ менше ніж на 10 мм рт. ст. і/або зменшення АТ_д – менше ніж на 5 мм рт. ст. [2]. Переносимість препаратів вважали доброю за відсутності побічних ефектів, задовільною – у разі виникнення побічних ефектів, що не потребували відміни препарату, незадовільною – у разі виникнення побічних ефектів, що потребували відміни препарату.

Усім хворим перед призначенням гіпотензивної терапії та після завершення дослідження, а також 30 особам контрольної групи проводили добове моніторування АТ в реальних життєвих умовах з використанням амбулаторної системи моніторингу АТ. Застосовували реєстратор АВРМ-04 (фірма «Медітех», Угорщина). Дослідження проводили протягом 24 год. АТ вимірювали 1 раз на 15 хв в активний і 1 раз на 30 хв в пасивний період. Визначали середні значення АТ_с та АТ_д за добу, активний та пасивний періоди, показник «навантаження тиском» (індекс часу) – відсоток часу, протягом якого величини АТ перевищують критичний («безпечний») рівень – 140/90 мм рт.ст. для денного АТ і 120/80 мм рт. ст. – для нічного [6], варіабельність АТ, підраховували добовий індекс (ступінь нічного зниження АТ) і величину ранкового підвищення АТ. Нормальними

значеннями вважали середній АТ за добу нижче 130/80 мм рт. ст., вдень – нижче 140/90 мм рт. ст. і вночі – нижче 120/70 мм рт.ст.

На початку дослідження та після закінчення терапії визначали рівень глюкози, калію, креатиніну в плазмі крові, активність аланін- (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ).

Результати та їх обговорення. Через 12 тиж терапії у більшості хворих обох груп відмічалась позитивна клінічна динаміка загального стану (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив амлодипіну і його S(-)енантіомеру на клінічний статус хворих на гіпертонічну хворобу

| Симптом | Амлодипін (n = 32) | | S(-)амлодипіну бесилат (n = 31) | | P |
|---------------------------------------|--------------------|-------|---------------------------------|-------|-------|
| | абс. од. | % | абс. од. | % | |
| Покращання загального стану | 26 | 81,25 | 28 | 90,32 | <0,05 |
| Покращання сну | 12 | 37,5 | 12 | 38,71 | нд |
| Зменшення частоти дискомфорту в серці | 11 | 34,37 | 10 | 32,26 | нд |
| Зменшення серцебиття | 6 | 18,75 | 7 | 22,58 | нд |
| Зменшення втомлюваності | 25 | 78,12 | 26 | 83,87 | нд |
| Зниження офісного АТ | 29 | 90,63 | 28 | 90,32 | нд |

Примітка: нд – недостовірно.

У хворих обох груп відмічено поліпшення загального самопочуття, покращання сну, зниження частоти больових відчуттів у ділянці серця, зменшення слабості та втомлюваності. Ступінь зменшення частоти головного болю у хворих, які приймали амлодипін, був меншим, ніж у хворих II групи. Крім того, у 6 хворих I групи відмічено посилення головного болю, що призвело до відміни препарату у 3 хворих.

Антигіпертензивна ефективність препаратів була високою у 57 (90,48%) з 63 хворих, які закінчили лікування, зокрема у 29 хворих I і у 28 – II групи (90,63 і 90,33% відповідно; $P > 0,05$). У 6 (9,52%) хворих ефективність препарату була недостатньою, у зв'язку з чим у подальшому АК були відмінені.

Досліджувані нами препарати не призводили до змін в загальному аналізі крові та сечі, не впливали на рівень глюкози, калію, креатиніну, ліпідів крові, активність АлАТ і АсАТ. Із побічних ефектів у хворих I групи відмічали запаморочення (3), головний біль (6), втомлюваність (3). У 4 (12,5%) хворих спостерігали набряки ніг, у 4 – тахікардію (до 90 за 1 хв), особливо при збільшенні дози препарату на 18–21-й день, яка в процесі терапії зникла. Можливо, поява серцебиття в перші дні лікування обумовлена активацією симпатичної нервової системи, що властиво дигідропіридинам, однак ця активація зустрічалась рідко, була короткочасною і ступінь її вираженості був незначним. Гіперемія шкіри спостерігалась у 6 (18,75%) хворих. За даними ряду авторів, частота подібних явищ незначно відрізнялася від такої в групі плацебо [3, 12]. У жодного хворого побічні ефекти не були розцінені, як серйозні. Добру переносимість препарату можна пояснити поступовим досягненням ефекту вазодилатації, незначними коливаннями концентрації і пролонгованим часом напіввиведення.

У II групі незначні периферичні набряки зустрічалися в 2 рази рідше і спостерігались лише у 2 (6,45%) з 31 хворого. Відмінності в частоті інших побічних ефектів були несуттєвими.

Призначене лікування приводило до поступового зниження АТ. Через 10 днів у I групі офісний АТ знизився для АТ_с на $(4,8 \pm 1,3)$ мм рт. ст., для АТ_д – на $(4,2 \pm 1,5)$ мм рт. ст., через 21 день – відповідно на $(5,7 \pm 1,6)$ мм рт.ст. і на $(4,6 \pm 0,9)$ мм рт. ст.; через 3 міс – відповідно на $(19,3 \pm 1,3)$ мм рт. ст. і на $(13,7 \pm 1,1)$ мм рт.ст. Частота серцевих скорочень після 12-тижневого прийому препарату дещо ($P < 0,05$) збільшувалась – від $(69,1 \pm 2,7)$ до $(75,4 \pm 3,1)$ за 1 хв, однак вираженої тахікардії не відмічалось. У групі хворих, які приймали S(-) амлодипіну бесилат, ступінь зниження АТ був ідентичним.

Аналіз результатів ДМАТ показав (табл. 2), що до початку лікування у обстежених хворих на ГХ II стадії достовірно збільшувались не тільки середні величини АТ за добу, активний і пасивний періоди, але й показники «навантаження тиском» за всі часові проміжки. Виявлено також високу лабільність добового профілю АТ з частими підвищенням та зниженням з високою варіабельністю і високим ранковим підвищенням АТ, що може бути предиктором виникнення гострих серцево-судинних і мозкових катастроф. Ступінь нічного зниження становив для АТ_с (10,8±1,6)%, для АТ_д – (10,9±1,8)%.

Таблиця 2. Вплив амлодипіну та S(-)амлодипіну бесилату на показники добового моніторингу артеріального тиску (M±m)

| Показник | Група | | | | | | P ₁₋₂ |
|-------------------------------------|--------------|-----------------|-------|--------------|-----------------|-------|------------------|
| | I (n = 32) | | | II (n = 31) | | | |
| | до лікування | після лікування | Δ% | до лікування | після лікування | Δ% | |
| АТ _с добовий, мм рт. ст. | 169,9±2,4 | 143,1±5,3* | -15,8 | 171,3±3,1 | 140,4±2,8* | -18,0 | нд |
| АТ _д добовий, мм рт. ст. | 101,3±3,8 | 81,5±2,8* | -19,5 | 100,6±2,7 | 80,3±1,7* | -20,2 | нд |
| АТ _с денний, мм рт. ст. | 172,0±2,5 | 131,7±3,0* | -23,4 | 174,4±2,8 | 129,7±3,2* | -25,6 | нд |
| АТ _д денний, мм рт. ст. | 103,4±1,8 | 84,1±3,7* | -18,7 | 104,3±3,8 | 84,3±2,9* | -19,2 | нд |
| АТ _с нічний, мм рт. ст. | 152,0±1,5 | 129,3±2,4* | -14,9 | 154,1±2,0 | 128,7±3,1* | -16,5 | нд |
| АТ _д нічний, мм рт. ст. | 86,8±1,3 | 79,6±4,1* | -8,3 | 87,4±2,5 | 80,1±2,5* | -8,3 | нд |
| ГЧ АТ _с денний, % | 76,1±3,3 | 23,6±3,7* | -69,0 | 77,4 ±1,9 | 22,5±2,8* | -70,9 | нд |
| ГЧ АТ _д денний, % | 63,8±2,8 | 29,2±3,1* | -54,2 | 62,2±1,9 | 27,0±1,8* | -56,6 | нд |
| ГЧ АТ _с нічний, % | 56,9±2,4 | 27,3±2,8* | -52,0 | 60,1±2,7 | 26,9±3,1* | -55,2 | нд |
| ГЧ АТ _д нічний, % | 55,3±3,1 | 25,8±3,4* | -53,3 | 57,2±3,7 | 26,6±2,8* | -53,5 | нд |
| СНЗ АТ _с , % | 10,8±1,6 | 14,0±2,2 | +37,0 | 9,9±1,4 | 15,4±2,1* | +55,6 | <0,05 |
| СНЗ АТ _д , % | 10,9±1,8 | 13,3±1,5 | +22,0 | 9,7±2,2 | 13,5±3,1 | +39,2 | <0,05 |
| ВРП АТ _с , мм рт. ст. | 38,2±1,4 | 34,3±1,3* | -10,2 | 40,1±2,2 | 34,6±1,9* | -13,7 | нд |
| ВРП АТ _д , мм рт. ст. | 25,9±1,1 | 19,5±1,1* | -24,7 | 27,1±2,0 | 19,2±2,5* | -29,2 | нд |

^ Достовірність різниці показників порівняно із здоровими; P<0,05.* Достовірність різниці показників після лікування. P₁₋₂ – достовірність міжгрупової різниці; нд – недостовірно.

Через 3 міс лікування амлодипіном відмічалось достовірне зниження середніх величин АТ_с як за добу, так і за день та менше за ніч, зниження добового і денного АТ_д, зменшення на 69% індексу часу для АТ_с та на 54,2% для АТ_д в активний період та відповідно на 52% і на 53,3% під час сну, зменшення величини ранкового підвищення АТ на 10,2% для АТ_с і на 24,7% для АТ_д.

Прийом хворими S(-)амлодипіну бесилату сприяв аналогічним змінам показників добового моніторингу АТ без достовірних відмінностей порівняно з показниками у хворих I групи. Виняток становив достовірно більш виражений ступінь нічного зниження АТ_с і АТ_д.

При біохімічному аналізі крові достовірної динаміки вмісту холестерину і тригліцеридів, а також глюкози крові в обох групах не відмічено, що дозволяє дійти висновку про метаболічну інертність рацемічного амлодипіну і його S-енантіомеру.

Висновки. Проведене дослідження дозволяє дійти висновку, що амлодипін і його S-енантіомер є достатньо ефективними антигіпертензивними препаратами, які не тільки в однаковій мірі знижують офісний АТ, але й покращують показники його добового профілю. Зниження нічного АТ і зменшення ранкового підвищення АТ під впливом амлодипіну і його S-енантіомеру запобігають ураженню органів-мішеней і знижують ризик виникнення ускладнень.

Ефективна доза S(-)амлодипіну бесилату в 2 рази нижча, ніж рацемічного амлодипіну, що сприяє зниженню частоти побічних ефектів препарату, пов'язаних з його вазодилатуючою дією.

Застосування S-енантіомеру амлодипіну значно рідше спричинює периферичні набряки, оскільки їх виникнення переважно обумовлене негативною дією правообертального енантіомеру на прекапілярну вазодилатацію.

С п и с о к л и т е р а т у р и

1. Бильченко А. В. Артериальная гипертензия. Выбор оптимального подхода к терапии // Ліки України. – 2008. – Вып. 119, №3. – С. 64–66.
2. Дзяк Г. В., Хатюков А. А., Кошка Т. А. Опыт использования антагониста кальция пролонгированного действия «стамло» и статина «атокор» в комплексном лечении больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Укр. терапевт. журн. – 2008. – №2. – С. 60–63.
3. Жарінов О. Й. Фармакологічні властивості та клінічне застосування амлодипіну з позицій доказової медицини // Укр. кардіол. журн. – 2003. – №1 (додаток). – С. 45–49.
4. Маколкин В. И. Антагонисты кальция – препараты выбора при лечении артериальной гипертензии // Внутрішня медицина. – 2007. – №5. – С. 98–100.
5. Нетьяженко В. З., Барна О. М., Бичко М. В. Дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця: місце нормодипіну // Мистецтво лікування. – 2003. – №4. – С. 54–58.
6. Ольбинская Л. И., Мартынов А. И., Хапаев Б. А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. – М.: Медицина, 1998. – 100 с.
7. Свищенко Е. П., Коваленко В. Н. Артериальная гипертензия: Практ. руководство. – К.: Морисон, 2001. – 528 с.
8. Сиренко Ю. Н., Селюк М. Н. Стратегия профилактики инсультов у пациентов с артериальной гипертензией: ведущая роль блокаторов кальциевых каналов // Внутрішня медицина. – 2008. – №1 (7). – С. 11–14.
9. Byington R. P., Miller M. E., Herrington D. et al. Rationale, design and baseline characteristics of the prospective randomized evaluation of the vascular effects of Norvasc trial (PREVENT) // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 1087–1090.
10. Grimm R. H. Jr., Flack J. M., Grandus G. A. et al. Long-term effects on plasma-lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1549–1556.
11. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J. of Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
12. Ohtsuka S., Yamazaki A., Oyake Y., Yamaguchi I. Amlodipine improves vascular function in patients with moderate to severe hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacology. – 2003. – Vol. 42. – P. 296–303.
13. Pitt B., Byington R. P., Futberg C. D. et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1503–1510.
14. Safety and Efficacy of S-Amlodipine // JAMA. – 2003. – Vol. 2, N 8. – С. 25–28.
15. Terpstra W. J., May J. F., Smit A. J. Effect of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1563–1569.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЦЕМИЧЕСКОГО АМЛОДИПИНА И ЕГО S(–)ЭНАНТИОМЕРА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В. К. Серкова, Н. В. Кузьминова, Ясер С. Х. Аlishantti (Винница)

Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности рацемического (R+S–) амлодипина и его левовращающего изомера – S(–)амлодипина бесилата у 63 больных гипертонической болезнью, из которых 32 принимали рацемический амлодипин, 31 – S(–)амлодипина бесилат. Установлена идентичность антигипертензивного эффекта как по данным измерения офисного артериального давления (АД), так и по результатам суточного мониторинга АД, однако суточная доза S(–)энантиомера была в 2 раза ниже, чем доза рацемического амлодипина. Побочные эффекты (головная боль, сердцебиение, периферические отёки) встречались реже при приёме S(–)амлодипина бесилата, что способствовало более выраженной положительной динамике общего клинического состояния больных этой группы.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, амлодипин, S(–)амлодипина бесилат, суточное мониторирование артериального давления.

COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFICIENCY AND SAFETY OF RACEMIC AMLODIPINE AND S-ENANTIOMER IN HYPERTENSIVE PATIENTS

V. K. Serkova, N. V. Kuzminova, S. Ch. Yaser Alshamy (Vinnitsa)

The authors conducted comparative estimation of efficiency and safety of racemic (R+S-) AMLODIPINE and sinistrorotatory isomer – S(-)AMLODIPINE besylate in 63 hypertensive patients from which 32 patients were administered (R+S-) amlodipine and 31 – S(-)amlodipine besylate. It was established identity of antihypertensive effect according daily monitoring of blood pressure and monitoring of blood pressure in the office. However, daily dose of S(-)enantiomer was two times less than the dose of (R+S-) amlodipine. Adverse effects (headache, excessive heartbeat, peripheral edema) were less in patients who have received S(-)AMLODIPINE besylate that contributed to more expressed positive clinical dynamic of the state of patients of this group.

Key words: hypertension, amlodipine, S (-) amlodipine besylate, daily monitoring of blood pressure.

УДК 616.33-002.616.72-002.77-085-08

Поступила 14.12.2008

П. С. ЗУФАРОВ, А. В. ЯКУБОВ, Д. Т. САЛАЕВА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОМЕПРАЗОЛА И ПАНТОПРАЗОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Кафедра клинической фармакологии Ташкентской медицинской академии

Изучена эффективность омепразола и пантопразола, при гастропатии, вызванной приёмом нестероидных противовоспалительных средств. Установлено, что при лечении гастропатии более эффективен пантопразол по сравнению с омепразолом. Пантопразол больше, чем омепразол, укорачивает сроки исчезновения клинических симптомов гастропатии, улучшает состояние слизистого барьера желудка и увеличивает частоту исчезновения гастродуоденальных повреждений.

Ключевые слова: гастропатия, ревматоидный артрит, омепразол, пантопразол.

Гастропатия является одним из наиболее распространённых тяжёлых осложнений терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Ранняя диагностика, лечение и профилактика гастропатии, индуцированной приёмом НПВС, – одна из актуальных проблем, значение которой определяется частым развитием данной патологии, возникающей при этом осложнении, в первую очередь желудочным кровотечением, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с этим НПВС-индуцированная гастропатия часто является основной причиной прекращения терапии и назначения лекарственных средств, направленных на лечение гастропатии [1, 8].

Известно, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) в настоящее время являются основными препаратами в лечении НПВС-гастропатии. Препараты этой группы по эффективности превосходят ингибиторы H_2 -гистаминовых рецепторов и синтетические простагландины. В литературе отмечается эффективность всех представителей ИПП при гастропатии [3]. Однако практически отсутствуют исследования, посвящённые их сравнительному изучению. Нет рекомендаций, касающихся преимущественного использования какого-либо из них. Вопросы сравнительного изучения воздействия ИПП на состояние защитных механизмов в слизистой ткани гастродуоденальной зоны при гастропатии остаются невыясненными [6].

Целью исследования было сравнительное изучение эффективности омепразола и пантопразола при лечении НПВС-гастропатии у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Исследования проведены у 76 больных с суставной формой РА, поступивших в клинику с жалобами и симптомами гастропатии, вызванными приёмом НПВС. Мужчин было 7, женщин – 69. Возраст больных составил 22–55 лет, давность заболевания (РА) – от 1 года до 20 лет. Диагноз НПВС-гастропатии устанавливали на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и данных эзогастроудоденофиброскопии (ЭГДФС). Все больные постоянно принимали как базисную терапию метотрексат по 7,5–10 мг в неделю, из группы НПВС – в основном диклофенак-натрия и индометацин. Больные были разделены на две группы: I группа – 34 больных, которым на фоне проводимой терапии РА для лечения гастропатии назначали омепразол по 40 мг/сут в течение 10 дней; II группа – 42 больных, принимавших как антисекреторное средство пантопразол по 40 мг/сут в течение 10 дней. В обеих группах изучали динамику наиболее часто встречающихся симптомов гастропатии: боль в надчревьe, снижение аппетита, изжога. Состояние слизистого барьера изучали определением содержания нерастворимого слизистого геля (НСГ) в базальной порции желудочного сока по методу А. А. Фишера и соавт. [5]. ЭГДФС проводили эндоскопом фирмы «Olympus» (Япония) при поступлении и через 10 дней после лечения.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 приведены результаты изучения динамики клинических симптомов гастропатии в исследуемых группах. Как видно из табл. 1, в I группе большинство больных отмечали исчезновение боли в надчревьe на 7–9-е сутки, тогда как во II группе – на 5–7-е сутки. При расчёте средних сроков исчезновения боли в надчревьe обнаружено, что в группе больных, лечённых омепразолом, средний срок исчезновения болевого синдрома составил $(7,85 \pm 0,24)$ дня, а в группе больных, принимавших пантопразол, – $(5,86 \pm 0,21)$ дня ($P < 0,001$).

Таблица 1. Влияние омепразола и пантопразола на частоту исчезновения клинических симптомов гастропатии у больных ревматоидным артритом

| Группа | Исчезновение клинических симптомов на день лечения | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| | 1-й | 2-й | 3-й | 4-й | 5-й | 6-й | 7-й | 8-й | 9-й | 10-й | 11-й | |
| <i>Боль в надчревьe</i> | | | | | | | | | | | | |
| I (n = 34) | | | | | | | | | | | | |
| абс. ед. | – | – | – | 1 | 1 | 3 | 6 | 12 | 8 | 3 | – | |
| % | | | | 2,9 | 2,9 | 8,8 | 17 | 35,2 | 23,5 | 8,8 | | |
| II (n = 42) | | | | | | | | | | | | |
| абс. ед. | – | 1 | 1 | 4 | 8 | 15 | 10 | 2 | 1 | – | – | |
| % | | 2,4 | 2,4 | 9,5 | 19 | 35,7 | 23,8 | 4,7 | 2,4 | | | |
| <i>Снижение аппетита</i> | | | | | | | | | | | | |
| I (n = 34) | | | | | | | | | | | | |
| абс. ед. | – | – | – | – | – | 1 | 4 | 8 | 14 | 16 | 1 | |
| % | | | | | | 2,9 | 11,7 | 23,5 | 47,7 | 18,7 | 2,9 | |
| II (n = 42) | | | | | | | | | | | | |
| абс. ед. | – | – | – | 4 | 6 | 7 | 15 | 8 | 1 | 1 | – | |
| % | | | | 9,5 | 14,3 | 16,7 | 35,7 | 19,9 | 2,4 | 2,4 | | |
| <i>Изжога</i> | | | | | | | | | | | | |
| I (n = 34) | | | | | | | | | | | | |
| абс. ед. | – | – | 2 | 4 | 8 | 5 | 2 | 1 | – | – | – | |
| % | | | 9,09 | 18,1 | 36,3 | 22,7 | 9,09 | 4,5 | | | | |
| II (n = 42) | | | | | | | | | | | | |
| абс. ед. | – | 5 | 8 | 10 | 3 | 2 | 1 | – | – | – | – | |
| % | | 17,2 | 27,6 | 34,5 | 10,3 | 6,9 | 3,4 | | | | | |

Подавляющее большинство больных I группы (94,1%) отмечали улучшение аппетита на 7–10-е сутки лечения, тогда как 97,6% больных II группы – на 4–8-е сутки. При этом средний срок улучшения аппетита у больных, принимавших омепразол, составил ($8,68 \pm 0,19$) дня, а у больных, получавших пантопразол, – ($6,57 \pm 0,22$) дня (разница высокодостоверна – $P < 0,001$).

Как видно из табл. 1, изжогу отмечали 22 (64,7%) больных I группы и 29 (69%) II группы, что указывает на отсутствие существенных различий в частоте встречаемости этого симптома между группами. Среди больных, лечённых омепразолом, 86,2% отмечали исчезновение изжоги на 3–6-е сутки лечения; у большинства (36,3%) изжога исчезла на 5-е сутки. Средний срок исчезновения изжоги составил ($5,80 \pm 0,27$) дня. В группе сравнения наибольшее количество больных (89,6%) отмечали исчезновение изжоги на 2–5-е сутки лечения, из них большинство – на 3–4-е сутки. При этом средний срок составил ($3,72 \pm 0,24$) дня ($P < 0,001$).

Проведённый анализ полученных данных показал, что по влиянию на частоту исчезновения клинических симптомов гастропатии эффективность пантопразола превосходила эффективность омепразола.

В табл. 2 приведены результаты сравнительного изучения влияния омепразола и пантопразола на содержание НСГ в базальной порции желудочного сока у больных. Как видно из табл. 2, у больных РА с гастропатией в желудочном соке почти в 3 раза увеличилось содержание НСГ, что свидетельствует об отрицательном влиянии НПВС на механизмы синтеза и реологические свойства слизистого барьера желудка. Омепразол оказывал положительное влияние на содержание НСГ. Однако в этой группе в результате проводимой терапии содержание НСГ снизилось всего лишь на 21,1% по сравнению с исходными данными и оставалось довольно высоким по сравнению с контрольной группой. В группе больных, лечённых пантопразолом, наблюдалось снижение содержания НСГ на 42,3% по сравнению с показателем до лечения. Эти данные свидетельствуют о более эффективном действии пантопразола по сравнению с омепразолом, на механизмы синтеза и выработки слизистого барьера.

Таблица 2. Влияние омепразола и пантопразола на содержание нерастворимого слизистого геля в базальной порции желудочного сока у больных ревматоидным артритом с гастропатией ($M \pm m$)

| Группа | Нерастворимый слизистый гель, мг/мл | |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | до лечения | после лечения |
| Контрольная ($n = 8$) | $21,72 \pm 0,89$ | – |
| I ($n = 30$) | $62,63 \pm 1,67^*$ | $49,46 \pm 1,51^{*,a}$ |
| II ($n = 39$) | $59,94 \pm 1,08^*$ | $34,58 \pm 0,84^{*,a}$ |

* $P < 0,05$ с показателем контрольной группы. ^a $P < 0,05$ с исходным показателем этой же группы.

В табл. 3 приведены результаты влияния омепразола и пантопразола на частоту эндоскопически выявленных изменений в гастродуоденальной зоне при гастропатии у больных РА. Как видно из табл. 3, в обеих группах больных при поступлении частота поражений гастродуоденальной зоны в виде гастрита, дуоденита, гастродуоденита, эрозий и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки была практически одинаковой. Однако результат проводимой терапии в исследуемых группах оказался различным. В группе больных, лечённых пантопразолом, частота эндоскопических изменений гастродуоденальной зоны была меньше, чем в группе лиц, лечённых омепразолом, что свидетельствует о большей эффективности пантопразола по сравнению с омепразолом. Так, в группе больных, лечённых омепразолом, при повторной ЭГДФС исчезновение симптомов гастрита наблюдалось у 77,8%, дуоденита – у 80%, гастродуоденита – у 71,3%, эрозии желудка – у 62,3%, эрозии двенадцатиперстной кишки – у 80%, язвы желудка – у 37,5% и язвы двенадцатиперстной кишки – у 33,4% больных. Вместе с тем в группе

больных, получавших пантопризол, положительная динамика гастрита наблюдалась у 91% больных, дуоденита – у 100%, гастродуоденита – у 90,5%, эрозии желудка – у 85%, эрозии двенадцатиперстной кишки – у 83,4%, язвы желудка – у 70% и язвы двенадцатиперстной кишки – у 66,7% больных.

Таблица 3. Влияние омепразола и пантопризола на частоту эндоскопически выявленных изменений в гастродуоденальной зоне у больных ревматоидным артритом с гастропатией

| Изменения при ЭГДФС | I группа (n = 30) | | II (n = 39) | |
|---------------------------------|-------------------|---------------|-------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Гастрит | | | | |
| абс. ед. | 9 | 2 | 11 | 1 |
| % | 30 | 6,6 | 28,2 | 2,56 |
| Дуоденит | | | | |
| абс. ед. | 5 | 1 | 7 | 0 |
| % | 16,6 | 3,3 | 17,9 | 0 |
| Гастродуоденит | | | | |
| абс. ед. | 16 | 3 | 21 | 2 |
| % | 53,3 | 10 | 53,8 | 5,1 |
| Эрозии желудка | | | | |
| абс. ед. | 18 | 5 | 20 | 3 |
| % | 60 | 16,6 | 51,3 | 7,69 |
| Эрозии двенадцатиперстной кишки | | | | |
| абс. ед. | 5 | 1 | 6 | 1 |
| % | 16,6 | 3,3 | 15,4 | 2,56 |
| Язва желудка | | | | |
| абс. ед. | 8 | 5 | 10 | 3 |
| % | 26,6 | 16,6 | 25,6 | 7,7 |
| Язва двенадцатиперстной кишки | | | | |
| абс. ед. | 3 | 2 | 3 | 1 |
| % | 10 | 6,6 | 7,7 | 2,56 |

Мы оценивали эффективность омепразола и пантопризола после 10-дневной терапии, основываясь на рекомендации А. Е. Каратеева и соавт. [4]. Как утверждают авторы, эффективность ИПП при лечении НПВС-индуцированной гастропатии обычно определяют после 4-недельного курса терапии. Однако в реальных условиях ревматологической клиники необходимо получить чёткий эффект противоязвенной терапии в течение первых 10–14 дней от начала лечения. Именно этот период позволяет обеспечить пероральное лечение основного заболевания и НПВС-индуцированной гастропатии с выработкой полного терапевтического комплекса без существенного увеличения продолжительности госпитализации. Полученные нами результаты являются аргументированным решением вопроса, какой ИПП наиболее эффективен при НПВС-гастропатии. Более высокая эффективность пантопризола, возможно, обусловлена несколькими механизмами. Как известно, пантопризол отличается от предшественников только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [3]. Тем не менее данное химическое строение препарата обуславливает несколько иные свойства пантопризола, который более стабилен при значениях pH, близких к нейтральным. Показано, что при более широком диапазоне значений pH может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку при более стабильном соединении меньше шансов прореагировать с теольными группами белков вне париетальной клетки [9]. Следует предположить, что пантопризол оказывает положительное влияние и на механизмы синтеза слизистого барьера. Это предположение подтверждается полученными нами результатами при изучении содержания НСГ в желудочном соке. Как известно, отработанный или отделившийся от поверхности водонерастворимый гель постоянно

обнаруживается в виде белых хлопьев в желудочном соке, количество которых зависит от упругости, вязкости и толщины слизистого геля. При снижении реологических свойств геля из-за вымывающего эффекта желудочного сока и муколитического действия пепсина количество хлопьев геля в соке увеличивается [2, 5]. Поэтому определение НСГ в желудочном соке является информативным и достоверным методом для оценки состояния слизистого барьера желудка [7]. По-видимому, пантопразол более эффективно влияет на механизмы синтеза водонерастворимого слизистого геля из растворимого, что способствует увеличению вязкости и упругости слизистого геля. В свою очередь, это приводит к уменьшению количества геля в желудочном соке. Более высокая эффективность пантопразола в отношении механизмов цитопротекции подтверждают и полученные нами результаты изучения динамики эндоскопических изменений в гастродуоденальной зоне.

Выводы. 1. Одной из причин развития гастропатии у больных РА является отрицательное влияние НПВС на функциональную полноценность слизистого барьера желудка. 2. При лечении гастропатии более оправдано применение пантопразола, чем омепразола. 3. Пантопразол более выражено, чем омепразол, укорачивает сроки исчезновения клинических симптомов гастропатии, улучшает состояние слизистого барьера желудка и увеличивает частоту исчезновения гастродуоденальных повреждений.

Список литературы

1. Дроздов В. Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение // *Consilium medicum*. – 2005. – Прил. 1. – С. 3–7.
2. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А., Уголев А. В. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. – Л.: Медицина, 1990. – 302 с.
3. Исаков В. А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. – М.: Академкнига, 2001. – 304 с.
4. Каратеев А. Е., Муравьев Ю. В. Омепразол и мизопрастал при НПВП-индуцированных гастропатиях: сравнительная эффективность короткого курса лечения // *Клин. медицина*. – 2001. – №5. – С. 48–50.
5. Фишер А. А., Борисов Ю. Ю. Методика исследования реологических свойств желудочной слизи и ее диагностическая информативность // *Лаб. дело*. – 1989. – №5. – С. 29–32.
6. Шептулин А. А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии // *РЖГГК*. – 2006. – №1. – С. 15–19.
7. Bell A. E., Sellers L.A., Allen A., Cunliff W.J. Properties of gastric and duodenal mucus: Effect of protivolizis disulfide reduction, bibe, acid, ethanol, and hypertonicity on mucus gel structure // *Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 88, N 1. – P. 269–280.
8. Chan F. K., Graham D. Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19, N 10. – P. 1051–1061.
9. Fitton A. Pantaprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // *Drugs*. – 1996. – Vol. 51, N 3. – P. 460–482.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ОМЕПРАЗОЛУ І ПАНТОПРАЗОЛУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГАСТРОПАТІЇ, ВИКЛИКАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ, У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

П. С. Зуфаров, А. В. Якубов, Д. Т. Салаева (Ташкент)

Вивчена ефективність омепразолу й пантопразолу при гастропатії, викликаній прийомом нестероїдних протизапальних засобів. Встановлено, що при лікуванні гастропатії більш ефективний пантопразол, ніж омепразол. Пантопразол більше, ніж омепразол, сприяє зменшенню строків зникнення клінічних симптомів гастропатії, поліпшує стан слизового бар'єра шлунка й збільшує частоту зникнення гастродуоденальних ушкоджень.

Ключові слова: гастропатія, ревматоїдний артрит, омепразол, пантопразол.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE OMEPRASOL
AND PANTOPRASOL EFFICACY IN TREATMENT OF GASTROPATHY
INDUCED BY NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS
IN THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

P. S. Zufarov, A. V. Yakubov, D. T. Salaeva (Tashkent)

The efficacy of omeprazol and pantoprasol was studied during treatment of gastropathy induced by non-steroid anti-inflammatory drugs. It was found that in treatment of gastropathy the pantoprasol seems to be more effective than omeprazol. Pantoprasol was more active for shortening the time of clinical symptoms disappearance, improves the state of the gastric mucous barrier and increases the rate of gastroduodenal lesion healing.

Key words: gastropathy, rheumatoid arthritis, omeprazol, pantoprasol.

УДК 617. 583 – 089. 872

Поступила 13.03.2009

В. А. ПОПОВ, В. И. БОНДАРЧУК (Киев)

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИСУСТАВНЫМИ
ПЕРЕЛОМАМИ ПРОКСИМАЛЬНОГО
КОНЦА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

Кафедра ортопедии и травматологии 2 (зав.– проф. Н. Л. Анкин)
Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика

В статье приведены биомеханически обоснованные способы оперативного лечения 136 больных с внутрисуставными переломами проксимального конца большеберцовой кости, отмечены основные периоды восстановительного лечения. Классификация переломов проведена согласно универсальной классификации переломов Швейцарской ассоциации остеосинтеза, оценка результатов оперативного лечения – согласно модифицированной балльной системе, разработанной В. А. Поповым. Удельный вес ближайших положительных исходов составляет 93%, отдалённых – 89% .

Ключевые слова: внутрисуставные переломы, оперативное лечение, реабилитация, результаты лечения.

Внутрисуставные переломы проксимального конца (ПК) большеберцовой кости (ББК) относятся к тяжёлым повреждениям аппарата движения и опоры и составляют 10 – 20% переломов костей скелета. Лечение больных с переломами ПК ББК является одной из самых актуальных проблем современной травматологии и ортопедии [2, 3].

Хотя проблеме лечения этих переломов посвящены многочисленные работы как отечественных, так и зарубежных авторов [5, 12, 14], она далека от своего решения.

Традиционные способы оперативного лечения внутрисуставных переломов ПК ББК весьма разнообразны, но в большинстве случаев они не обеспечивают восстановления анатомической формы верхней суставной поверхности ББК, прочности фиксации отломков, проведения раннего восстановительного лечения, что приводит к вторичному смещению отломков с последующим развитием осевой деформации нижней конечности, нестабильности коленного сустава [11].

Неудовлетворительные исходы лечения внутрисуставных переломов ПК ББК достигают 27%, вторичные дегенеративно-дистрофические изменения в коленном суставе в отдалённые сроки развиваются в 58% случаев [1, 13]. В структуре инвалидности из-за травмы сустава внутрисуставные повреждения коленного сустава занимают первое место [4, 10]. По данным С. Г. Тинчуриной и соавт. [9], к прежней работе возвращаются лишь 28,3% пострадавших, 6,1% получают группу инвалидности.

Приведённые данные свидетельствуют о том, что лечение больных с внутрисуставными переломами ПК ББК имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение и требует комплексного подхода к решению данной проблемы, чтобы наряду с применением биомеханически обоснованного способа остеосинтеза проводились ранние реабилитационные мероприятия [6].

Цель работы – повышение эффективности оперативного и восстановительного лечения больных с внутрисуставными переломами ПК ББК путём проведения биомеханически обоснованного остеосинтеза, ранней мобилизации коленного сустава, активизации больного.

Материалы и методы. Работа основана на результатах клинического и рентгенологического исследования 136 больных, которым проведено оперативное лечение по поводу внутрисуставного перелома ПК ББК. Возраст больных составил 16–76 лет, средний возраст – 46 лет. Мы использовали универсальную классификацию Швейцарской ассоциации остеосинтеза [15]. Оценку ближайших результатов лечения проводили через 1,5 года, отдалённых – через 3 года после операции согласно модифицированной нами балльной системе, разработанной В. А. Поповым [7, 8].

Результаты и их обсуждение. Неполные внутрисуставные переломы распределены следующим образом: группа 41–А1 (межмышцелкового возвышения) – у 6 (4%) больных; группа 41–В1 (раскалывающий) – у 36 (27%); группа 41–В2 (компрессионный) – у 20 (15%); группа 41–В3 (сочетание компрессии и раскалывания) – у 25 (18%) больных.

Полные внутрисуставные переломы распределены следующим образом: группа 41–С1 (раскалывающий простой эпифизарный и метафизарный) – у 11 (8%) больных; группа 41–С2 (раскалывающий эпифизарный простой, метафизарный оскольчатый) – у 14 (10%); группа 41–С3 (перелом с оскольчатой компрессией) – у 4 (18%) больных.

Фиксацию отломка при изолированном переломе межмышцелкового возвышения ББК (подгруппа 41–А1.3) осуществляли лавсановой нитью.

У больных с раскалывающим переломом латерального (подгруппа 41–В1.1) и медиального (подгруппа 41–В1.2) мыщелков ББК, у которых площадь отломка составляла около 1/3 площади суставной поверхности мыщелка, выполняли межфрагментарный остеосинтез двумя спонгиозными винтами с шайбой. При площади суставной поверхности фрагмента более 1/3 площади суставной поверхности мыщелка фиксацию дополняли межфрагментарной компрессией кортикальным винтом на уровне метадиафизарной зоны. У больных с косым раскалывающим переломом мыщелков ББК и вовлечением межмышцелкового возвышения (подгруппа 41–В1.3) остеосинтез выполняли с использованием модулированной Т- или Г-образной металлической пластины. При данном типе перелома костной пластики, как правило, не требуется.

Способ остеосинтеза отломков при неполном компрессионном переломе (группа 41–В2) зависел от топографической и морфологической характеристики перелома. У больных с локальной компрессией латерального (подгруппа 41–В2.2) или медиального (подгруппа 41–В2.3) мыщелка ББК репозицию суставной поверхности осуществляли через трепанационное отверстие диаметром 1,5–2 см на уровне метафиза под визуальным контролем до уровня неповреждённой части верхней суставной поверхности ББК. Образовавшийся дефект в метафизе мыщелка заполняли спонгиозным костным аутооттрансплантатом из гребня крыла подвздошной кости или КЕРГАПом, что создавало основу для поднятой суставной поверхности ББК. Остеосинтез осуществляли двумя спонгиозными винтами с шайбой.

При тотальной компрессии латерального (подгруппа 41–В2.1) или медиального (подгруппа 41–В2.3) мыщелка ББК вдавленный мыщелок приподнимали по линии перелома коркового вещества метафиза до уровня неповреждённой верхней суставной поверхности ББК. Образовавшийся дефект спонгиозной костной ткани метафиза плотно заполняли аутооттрансплантатом. Остеосинтез выполняли опорной Т- или Г-образной металлической пластиной, предварительно тщательно

отмоделированной к поверхности мыщелка ББК. Использование пластин с фиксирующими кортикальными и спонгиозными винтами создает внешнюю опору для повреждённой кортикальной пластины ПК ББК.

Характерной особенностью для неполных переломов мыщелков ББК группы 41–В3 является сочетание компрессии и раскалывания, что определяет особенности хирургического подхода. Так, при переломе с сочетанием компрессии и раскалывания латерального (подгруппа 41–В3.1) или медиального (подгруппа 41–В3.2) мыщелка ББК, латерального мыщелка с повреждением межмышцелкового возвышения (подгруппа 41–В3.3) проводили открытую репозицию, осуществляли элевацию суставного хряща с субхондральной костной тканью до уровня неповреждённой части суставной поверхности мыщелка ББК. Образовавшийся дефект плотно заполняли костным губчатым аутогранулятом или КЕРГАПом. Остеосинтез латерального мыщелка осуществляли Г-, а медиального – Т-образной опорной пластиной.

При переломе подгруппы 41–С1.1 с небольшим смещением и тенденцией к увеличению смещения проводили открытую репозицию и остеосинтез отломков Г-образной пластиной, установленной и фиксированной винтами к латеральной поверхности ББК.

Больным с переломом подгруппы 41–С1.2 осуществляли открытую репозицию, временную фиксацию отломков спицами, ревизию коленного сустава с восстановлением повреждённых структур, остеосинтез отломков – опорной Т- или Г-образной металлической пластиной.

При смещении обоих мыщелков (подгруппа 41–С1.3) проводили ревизию коленного сустава, при восстановлении повреждённых структур осуществляли остеосинтез отломков длинной Г-образной металлической пластиной.

У больных с переломом подгруппы 41–С2.1 (интактный метафизарный клиновидный отломок) и подгруппы 41–С2.2 (фрагментированный метафизарный клиновидный отломок) после выполнения открытой репозиции отломков остеосинтез проводили опорной моделированной пластиной. Для предотвращения изменения оси голени и возникновения диастаза у больных с переломом подгруппы 41–С2.3 применяли с контралатеральной стороны метафиза короткую полутрубчатую или прямую узкую пластину, которую фиксировали кортикальными винтами.

Группа полных внутрисуставных переломов характеризуется оскольчатой компрессией латерального (подгруппа 41–С3.1) или медиального мыщелка (подгруппа 41–С3.2) или оскольчатой компрессией обоих мыщелков (подгруппа 41–С3.3).

Тактику лечения определяли морфологическими особенностями перелома и степенью повреждения мягких тканей. У больных с переломами подгруппы 41–С3.1, 41–С3.3 и повреждением кожи и подкожной основы III и IV степени применяли стержневой аппарат, перекрывающий сустав. Через 14–19 дней проводили открытую репозицию с восстановлением суставной поверхности мыщелков и остеосинтез. Открытую репозицию и остеосинтез выполняли в следующей последовательности: элевация и репозиция отломков суставной поверхности, вдавленных в губчатое вещество метафиза, временная фиксация металлическими спицами; пластика дефекта метафиза спонгиозным аутогранулятом или КЕРГАПом. Отломки синтезировали опорной Т- или Г-образной пластиной. При значительной зоне оскольчатой компрессии дополнительно к опорной пластине с контралатеральной стороны метафиза использовали узкую прямую пластину.

Основными принципами восстановительного лечения больных были поэтапность в разработке вначале пассивных, а затем активных движений, их полная безболезненность, систематичность использования средств лечебной физкультуры, применение массажа, физиотерапевтического лечения в соответствии с течением репаративных процессов. После оперативного лечения восстановительную терапию подразделяли на три периода и проводили по принципу ранняя функция – поздняя нагрузка.

Первый период – послеоперационный покой (3–5 дней). Больным рекомендовали постельный или полупостельный режим, вставать разрешалось без осевой нагрузки на оперированную конечность.

Конечности, согнутой в коленном суставе под углом 45° , в голеностопном – 90° , придавали возвышенное положение на шине Беллера, покрытой мягким поролоном, с упором стопы в поролоновую подушку. Для профилактики пневмонии больные выполняли дыхательную гимнастику статического типа. Проводили массаж мышц здоровой конечности и спины.

Со 2–3-го дня в течение дня рекомендовали 5–6 раз менять положение оперированной конечности, снимая её с шины. Больные проводили идеомоторную гимнастику для тазобедренного и голеностопного суставов. Выполняли упражнения для всех суставов здоровой конечности.

Лечебную гимнастику проводили в динамическом и изометрическом режиме: сгибание и разгибание в голеностопном суставе по 20–25 раз – 2 раза в день. Изометрические упражнения четырёхглавой мышцы бедра оперированной конечности выполняли путём её сокращения по 10–15 раз с экспозицией 2–3 с и 5–7 с, что позволяло обеспечить поддержание её тонуса и сохранение сгибательно-разгибательных движений, безболезненную опорность повреждённой конечности. Для коррекции крово- и лимфообращения в оперированной конечности назначали магнитотерапию 1 раз в день по 15 мин, курс – 10 сеансов. Для уменьшения отёка, рассасывания гематом, улучшения микроциркуляции больным назначали Вобензим® до 10 драже в сутки. По мере уменьшения болевого синдрома в оперированном суставе, улучшения общего состояния больных с переломом группы 41–А1, 41–В1, 41–С1 на 5-е сутки проводили статические упражнения – удержание конечности 10–15 с в приподнятом положении (10–15 раз) с обязательными паузами для отдыха, во время которых выполнялись дыхательные упражнения.

Разработку коленного сустава начинали с пассивных движений – разгибание от среднефизиологического положения.

Второй период – мобилизация. Начинаясь с 5–7-го дня после операции и продолжаясь до консолидации кости. Больному разрешалось стоять у кровати, опираясь на костыли, осуществляя плавные активные движения во всех суставах оперированной конечности, ходить с помощью костылей без осевой нагрузки на оперированную конечность. Через 2–3 нед больные приступали к разработке коленного сустава, проводя активные дозированные движения в нём до полного восстановления функции.

При положительной динамике консолидации кости через 4–6 нед больные переходят от динамических свободных движений повреждённой конечностью к выполнению динамических упражнений с сопротивлением, что позволяло восстановить силу мышц. Частичную, постепенно возрастающую нагрузку на оперированную конечность рекомендовали в зависимости от типа перелома и способа остеосинтеза. Полную нагрузку на оперированную конечность разрешали через 12–16 нед.

Третий период реабилитации – период восстановления бытовых и профессиональных навыков при полной консолидации костных отломков.

Для объективной оценки функциональных результатов лечения осуществляли систематический динамический контроль за больными. Ближайшие результаты лечения изучены у 136 больных, отдалённые – у 128. Удельный вес ближайших положительных исходов составил 93%, отдалённых – 89%.

Выводы. Применение биомеханически обоснованного способа остеосинтеза отломков у больных с внутрисуставными переломами ПК ББК строго по показаниям, в зависимости от типа перелома и в ближайшие сутки после травмы, с проведением пластики дефектов в метафизе мыщелка, которые плотно заполнялись спонгиозным костным аутооттрансплантатом из гребня крыла подвздошной кости или КЕРГАПом, что создавало основу для поднятой суставной поверхности ББК, а также активное ведение больных в послеоперационном периоде обеспечивают совмещение периода консолидации кости с периодом восстановления функции коленного сустава, ранней активизацией и реабилитацией больных.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Витюгов И. А., Степанов В. С., Запрудин М. В., Кочкин В. В. Внутрисуставные переломы коленного сустава и деформирующий артроз // Повреждения и заболевания коленного сустава. – Л., 1981. – Вып. 8. – С. 20 – 23.

2. *Гиршин С. Г.* Оперативное лечение повреждений колennого сустава в остром периоде травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 27 с.
3. *Заворыкин Д. И.* Оперативное лечение переломов плато большеберцовой кости // Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2003. – С. 117–118.
4. *Косинская Н. С.* Травматические повреждения костно-суставного аппарата конечностей как причина инвалидности. – Л.: Медицина, 1970. – С. 153–217.
5. *Оганесян О. В., Кесян Г. А., Берченко Г. Н.* и др. Использование биоимплантатов и целестрекса в комплексном лечении деформирующего гонартроза // Материалы II Всерос. симпозиума с международным участием «Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий». – Самара, 2004. – С. 98–99.
6. *Поливода А. Н.* Комплексное лечение больных с внутрисуставными переломами костей нижних конечностей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1993. – 35 с.
7. *Попов В. А., Бондарчук В. И.* Результаты оперативного лечения больных с внутрисуставными переломами проксимального конца большеберцовой кости // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2002. – Вип. 11. – Кн. 1. – С. 424–434.
8. *Попов В. А.* Хирургическое лечение деформирующего артроза колennого сустава: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1987. – 34 с.
9. *Тинчурина С. Г., Каралин А. Н., Сергеев В. М.* и др. Восстановление трудоспособности и инвалидности при внутрисуставных переломах нижней конечности // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1973. – №3. – С. 58–61.
10. *Шаварин Б. В., Шленский Г. Л., Шарин Х. А.* Внутрисуставные повреждения как причина инвалидности // Там же. – 1980. – №8. – С. 41–45.
11. *Шестаков Д. Ю.* Лечение переломов плато большеберцовой кости методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – С. 28.
12. *Duwelius P. J., Rangitsch M. R., Colville M. R.* et al. Treatment of tibial plateau fractures by limited internal fixation // Clin. Orthop. – 1997. – N 339. – P. 47–57.
13. *Honkonen S. E.* Degenerative arthritis after tibial plateau fractures // J. Orthop. Trauma. – 1995. – N 9. – P. 273–277.
14. *Koval K. J., Sanders R., Borrelli J.* et al. Indirect reduction and percutaneous screw fixation of displaced tibial plateau fractures // Ibid. – 1992. – N 6. – P. 340–346.
15. *Muller M. E., Allgover M., Schneider R., Willenegger H.* Manual of Internal Fixation / Third edition. – Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1990. – 750 p.

РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ З ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ПРОКСИМАЛЬНОГО КІНЦЯ ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ

В. А. Попов, В. І. Бондарчук (Київ)

У статті наведені біомеханічно обґрунтовані способи оперативного лікування 136 хворих з внутрішньосуглобовими переломами проксимального кінця великогомілкової кістки, відмічені основні періоди післяопераційного лікування. Класифікація переломів проведена згідно з універсальною класифікацією переломів Швейцарської асоціації остеосинтезу, оцінка результатів оперативного лікування – згідно з модифікованою бальною системою, розробленою В. А. Поповим. Питома вага найближчих позитивних результатів становить 93%, віддалених – 89%.

Ключові слова: внутрішньосуглобові переломи, оперативне лікування, реабілітація, результати лікування.

REABILITATION PATIENTS WITH INTRAARTICULAR FRACTURES OF THE TIBIAL PROXIMAL END

V. A. Popov, V. I. Bondarchuk (Kiev)

The work is devoted to questions of optimization results of surgical treatment of patients with intraarticular fractures of the tibial proximal end.

Active and passive mobilization of knee joint was carried out from the first days after operation. As of the result use of improved and develop systems for diagnosis and surgical treatment of 136 patients with intra-articular fractures of the proximal tibia end the specific weight positive immediate results has come up to 93%, that of long-term results – to 89%.

Key words: intraarticular fractures, surgical treatment, rehabilitation, results treatment.

А. В. САМОХІН, О. А. БУР'ЯНОВ, В. В. КОТЮК, І. П. КОТЮК

МЕТОДИКА ТЕРМОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СУГЛОБІВ КИСТІ

Київська міська клінічна лікарня № 12,
міський центр ургентної спеціалізованої ортопедо-травматологічної допомоги,
кафедра травматології та ортопедії Національного медичного університету

У статті описано розроблену методика оцінки термограм кисті в нормі та у хворих з ураженням суглобів кисті. Також наведено та проаналізовано результати термографічного дослідження кистей без патологічних змін (94 особи). Запропоновано методи використання одержаних даних для діагностики уражень суглобів кисті.

Ключові слова: термографія, кисть, методика дослідження.

Сучасна медицина неможлива без інструментальних методів дослідження. Розробляється та постійно вдосконалюється нове діагностичне обладнання, вдосконалюються і методики проведення досліджень – магніторезонансна (МРТ), комп'ютерна (КТ) томографія, ультразвукове дослідження (УЗД) тощо. Розробка нових цифрових термографів та збільшення їх роздільної здатності й чутливості дозволяють більш точно та з меншими витратами проводити дослідження хворих. У багатьох випадках термографія є єдиним допоміжним інструментальним методом дослідження. Так, перевагами термографічного дослідження є відносно низька вартість, відсутність іонізуючого випромінювання чи електромагнітних полів, абсолютна неінвазивність, безпечність, відсутність протипоказань, можливість діагностування та об'єктивізації скарг пацієнта на ранніх стадіях захворювання до появи рентгенологічних або УЗД змін тощо. Цей метод можна широко застосовувати як допоміжний або скринінговий при обстеженні вагітних і дітей, його можна використовувати в осіб з металофіксаторами, водієм ритму серця тощо [8]. Велике значення має метод при виявленні захворювань на ранніх стадіях та об'єктивізації скарг хворих, не підтверджених іншими інструментальними методами дослідження, при експертизі працездатності, обстеженні призовників тощо.

Кисть через відсутність товстого шару підшкірної клітковини, який може згладжувати термографічну картину та приховувати незначні зміни температури в глибших шарах, є оптимальним об'єктом для термографічного дослідження [3, 5]. Так, майже в усіх працях з термографії оцінка термограм є переважно якісною, можливо, придатною для великих структур, коли топографічні орієнтири не викликають сумнівів. Але при оцінці термограм кисті, в якій структури, що оцінюються, досить дрібні та розташовані дуже близько одна від одної, необхідний уніфікований кількісний підхід, що ґрунтується на прецизійній точності визначення локалізації ділянки гіпер- або гіпотермії.

Можливо, єдиною методикою кількісної оцінки термографії кисті є метод, розроблений G. F. Pistolesi та співавт. [6]. Однак цей метод більше підходить для оцінки уражень судин і нервів кисті та передпліччя, ніж запальних уражень суглобів, оскільки має суттєвий недолік – неможливість визначення локалізації дрібних суглобів кисті на термограмі через відсутність орієнтирів. Інші дослідження термографічної картини кисті в нормі та при патології оцінюють температурний розподіл переважно якісно [1, 7].

З урахуванням наведених даних ми провели дослідження з виявлення закономірностей термографічних параметрів кисті в нормі. В літературі ми не знайшли подібних досліджень. В працях, присвячених тепловізійному дослідженню кисті, переважно описана лише термоасиметрія без урахування певних стандартних орієнтирів (точок вимірювання температури) або наведено термограми кисті із зазначенням на них «гарячих» зон без обґрунтованого кількісного аналізу змін [3, 5].

Мета статті – стандартизувати методику термографічного дослідження кисті та визначити параметри термограм кисті в нормі.

Матеріали та методи. Для визначення нормальних параметрів термографії кисті ми обстежили 94 особи (164 кисті, 118 долонних проекцій, 132 тильні проекції), у яких на момент дослідження не було скарг стосовно кисті, не виявлено будь-яких захворювань кисті під час огляду та в анамнезі, не було суттєвих травм, що могли б мати віддалені наслідки. Дослідження проводили на цифровому термографі розробки Інституту фізики напівпровідників ім. В. Є. Вашкарева НАН України, Інституту монокристалів НАН України та фірми «Електрон-Оптронік» (Росія). Фоточутлива матриця пристрою складалась з 256×290 елементів; розміри кожного елементу – 50 мкм × 9,6 мкм. Окремо досліджували термограми кисті з тильної та долонної поверхні. Досліджуваним параметром був градієнт температури в обраних, клінічно значимих точках. Також градієнт температур вимірювали між найтеплішими точками кисті та сусідніми стандартними обраними точками. У разі виявлення найбільш теплих ділянок поза обраними стандартними точками, що переважно відповідають ділянкам проекції суглобів, визначали можливе анатомічне утворення, що проектується в даній ділянці.

Визначали основні типи термографічного рисунка (плямистий, вогнищевий, зниження температури до кінчиків пальців, підвищення температури до кінчиків пальців, термоампутація). Отже, для стандартизації обстеження градієнт температур вимірювали таким чином: визначали температуру в 16 точках (відповідають суглобам пальців кисті та променево-зап'ястковому суглобу) та за необхідності в додаткових точках і зіставляли її із середньою температурою дистальної третини передпліччя. Градієнт температури є величиною, обернено пропорційною температурі в досліджуваних точках (суглобах пальців кисті). Градієнт температури $< 0^{\circ}\text{C}$ вказує, на скільки температура в даному суглобі кисті нижча, ніж температура дистальної третини передпліччя; градієнт температури $> 0^{\circ}\text{C}$ – на скільки температура в даному суглобі кисті вища, ніж температура дистальної третини передпліччя. При дослідженні тильної поверхні кисті зіставляли її температуру з температурою задньої поверхні передпліччя, при дослідженні долонної – з передньою. Температуру в дистальній третині передпліччя вимірювали таким чином: визначали середню арифметичну температуру в трьох точках, розташованих через рівні проміжки на лінії (Сх1), що знаходиться на ширину зап'ястка пацієнта проксимальніше найтоншої ділянки зап'ястка (См), і розділяли її на чотири рівні відрізки.

Для визначення топографії суглобів пальців кисті ми визначали співвідношення довжин фаланг та п'ясткових кісток з урахуванням м'яких тканин подушечки нігтьової фаланги, оскільки в літературі ми не знайшли інформації, що відповідає меті дослідження [2, 4]. Для наближення отриманих даних для практичного застосування ми округлили відсотки до таких, що є більш зручними при дослідженні суглобів кисті на практиці (табл. 1).

Локалізацію точок вимірювання температури за термограмою (рисунок див. на І с. обкладинки) проводили за допомогою інтерактивної лінійки (програми MB-Ruler, wRuler 1.08, Screen Calipers, JRuler Pro). Статистичну обробку даних виконували за програмою StatSoft. Statistica 7.

Таблиця 1. Локалізація суглобів пальців кисті на термограмах

| Відносна відстань до суглобів пальців, % | Палець кисті | | | | |
|--|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | I | II | III | IV | V |
| X_1 | 50 | 30 | 25 | 30 | 33,3 |
| X_1+X_2 | – | 60 | 60 | 60 | 66,6 |
| X_3 | 3–4 мм проксимальніше 1-го міжпальцевого проміжку | 15 (або 10 мм) | 15 (або 12 мм) | 20 (або 12 мм) | 25 (або 14 мм) |

Примітки: X_1 – відстань від кінчика пальця до дистального міжфалангового суглоба у відсотках довжини пальця; X_2 – відстань від кінчика пальця до проксимального міжфалангового суглоба у відсотках довжини пальця; X_3 – відстань від міжпальцевого проміжку до п'ястково-фалангового суглоба у відсотках довжини пальця.

Точка для п'ястково-фалангового суглоба I пальця знаходиться на 2–3 мм проксимальніше місця перетину серединної лінії I пальця з перпендикуляром до неї, опущеним з проксимальнішої точки першого міжпальцевого проміжку.

Точки для міжфалангового суглоба I пальця та проксимальних міжфалангових суглобів II – V пальців знаходяться на середніх їх лініях на відстані 50, 60, 60, 60 та 66,6% (або на 2/3) довжини відповідного пальця проксимальніше його кінчика.

Точки для дистальних міжфалангових суглобів II–V пальців знаходяться на середніх їх лініях на відстані 30, 25, 30 та 33,3% (або на 1/3) довжини відповідного пальця проксимальніше його кінчика. Точка для променево-зап'ясткового суглоба – середина лінії (*Ст*), проведеної через найвужчу ділянку зап'ястка.

Результати та їх обговорення. Результати обчислення градієнта температури між стандартизованими точками дистальної третини передпліччя та стандартними точками, що відповідають суглобам пальців кисті (для долонної та тильної поверхонь) в нормі, наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Результати термографії кисті у здорових

| Точки вимірювання градієнта температури | Градієнт температури, °С | Середнє квадратичне відхилення, °С | Розмах варіаційного ряду | | 95% довірчий інтервал | |
|---|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------|-----------------------|------|
| | | | мін. | макс. | –95% | +95% |
| <i>Долонна поверхня</i> | | | | | | |
| 1Cx1-MP | 0,95 | 1,38 | –1,76 | 5,45 | 0,69 | 1,20 |
| 1Cx1-DIP | 1,65 | 2,015 | –2,1 | 8,24 | 1,28 | 2,01 |
| Cx1-Cm | 0,32 | 0,81 | –1,70 | 3,21 | 0,17 | 0,46 |
| 2Cx1-MP | 1,33 | 1,56 | –2,01 | 5,29 | 1,05 | 1,62 |
| 2Cx1-PIP | 1,95 | 1,98 | –1,93 | 6,98 | 1,59 | 2,31 |
| 2Cx1-DIP | 2,24 | 2,16 | –1,93 | 8,46 | 1,84 | 2,63 |
| 3Cx1-MP | 1,35 | 1,61 | –1,38 | 5,46 | 1,06 | 1,65 |
| 3Cx1-PIP | 1,98 | 1,98 | –1,75 | 7,39 | 1,62 | 2,35 |
| 3Cx1-DIP | 2,28 | 2,22 | –1,93 | 8,77 | 1,88 | 2,69 |
| 4Cx1-MP | 1,46 | 1,65 | –1,77 | 5,77 | 1,16 | 1,76 |
| 4Cx1-PIP | 2,14 | 2,09 | –1,69 | 8,94 | 1,76 | 2,52 |
| 4Cx1-DIP | 2,47 | 2,26 | –2,10 | 9,36 | 2,069 | 2,88 |
| 5Cx1-MP | 1,8 | 1,84 | –2,00 | 6,82 | 1,48 | 2,15 |
| 5Cx1-PIP | 2,32 | 2,19 | –2,41 | 9,36 | 1,92 | 2,72 |
| 5Cx1-DIP | 2,62 | 2,35 | –2,00 | 9,36 | 2,19 | 3,05 |
| <i>Тильна поверхня</i> | | | | | | |
| 1Cx1-MP | 0,37 | 1,37 | –3,76 | 5,45 | 0,13 | 0,60 |
| 1Cx1-IP | 1,08 | 2,07 | –3,79 | 8,24 | 0,72 | 1,43 |
| Cx1-Cm | 0,29 | 0,84 | –1,93 | 3,45 | 0,14 | 0,43 |
| 2Cx1-MP | 1,27 | 1,67 | –2,41 | 7,38 | 0,98 | 1,55 |
| 2Cx1-PIP | 1,78 | 2,30 | –4,07 | 8,04 | 1,39 | 2,18 |
| 2Cx1-DIP | 1,95 | 2,52 | –4,27 | 8,26 | 1,51 | 2,38 |
| 3Cx1-MP | 1,16 | 1,72 | –2,48 | 7,38 | 0,86 | 1,46 |
| 3Cx1-PIP | 1,67 | 2,38 | –4,27 | 8,56 | 1,27 | 2,08 |
| 3Cx1-DIP | 1,96 | 2,53 | –3,52 | 8,84 | 1,53 | 2,40 |
| 4Cx1-MP | 1,02 | 1,79 | –2,62 | 8,04 | 0,71 | 1,33 |
| 4Cx1-PIP | 1,64 | 2,40 | –5,17 | 8,04 | 1,22 | 2,05 |
| 4Cx1-DIP | 1,92 | 2,53 | –5,00 | 8,31 | 1,48 | 2,35 |
| 5Cx1-MP | 1,18 | 1,81 | –3,79 | 8,04 | 0,87 | 1,49 |
| 5Cx1-PIP | 1,84 | 2,27 | –3,55 | 8,04 | 1,45 | 2,23 |
| 5Cx1-DIP | 2,14 | 2,51 | –4,34 | 8,84 | 1,70 | 2,57 |

Примітка. Cx1 – середня арифметична температура у трьох точках, розташованих через рівні проміжки на лінії, що знаходиться на ширину зап'ястка пацієнта проксимальніше найтоншої ділянки зап'ястка, і розділяють її на чотири рівні відрізки; *Ст* – середня арифметична температура найтоншої ділянки зап'ястка; DIP та PIP – дистальний та проксимальний міжфалангові суглоби відповідно; MP – п'ястково-фаланговий суглоб.

Висновки. Одержані дані нормальної термографічної картини кисти та методика термографічного дослідження її суглобів можуть бути використані для верифікації діагнозу при запальних ураженнях суглобів кисти. Підвищення температури суглобів кисти може бути одним з додаткових підтверджень захворювання за відсутності або сумнівності клінічних проявів та змін лабораторних показників, за необхідності документального підтвердження діагнозу на дорентгенологічній стадії (зокрема, у призводників або при експертизі непрацездатності) або в осіб, яким протипоказано проведення рентгенологічного дослідження (вагітні).

С п и с о к л і т е р а т у р и

1. Малова М. Н., Минаев А. Ф., Эськин Н. А. Термографические исследования при ревматоидном полиартрите до и после оперативного лечения // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1983. – №9. – С. 28–31.
2. Сороковиков В. А., Сотниченко Б. А., Золотов А. С., Золотова Ю. А. Относительные размеры фаланг пальцев кисти и особенности иммобилизации дистального межфалангового сустава // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2006. – №1. – С. 92–94.
3. Cole R. P., Jones S. G., Shakespeare P. G. Thermographic assessment of hand burns // Burns. – 1990. – Vol. 16, Issue 1. – P. 60–63.
4. Hamilton R., Dunsmuir R. A. Radiographic assessment of the relative lengths of the bones of the fingers of the human hand // J. of Hand Surgery (British and European Volume). – 2002. – Vol. 27B, N 6. – P. 546–548.
5. Ming Z., Zaproudina N., Siivola J. et al/Sympathetic pathology evidenced by hand thermal anomalies in carpal tunnel syndrome // Pathophysiol. – 2005. – N 12. – P. 137–141.
6. Pistolesi G. F., Acciarri L., Nogarin L., Cugola L. The thermographic hand // Interior design. – 1979. – Vol. 62, N 1. – P. 17–28.
7. Ring E. F. J. A thermographic index for the assessment of ischemia // Acta Thermographica. – 1980. – Vol. 5. – P. 35–38.
8. Ring E. F. J. The historical development of thermal Imaging in medicine // Rheumatol. – 2004. – Vol. 43, N 6. – P. 800–802.

МЕТОДИКА ТЕРМОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СУСТАВОВ КИСТИ

А. В. Самохин, А. А. Бурьянов, В. В. Котюк, И. П. Котюк (Киев)

Описана разработанная методика оценки термограмм кисти в норме и у больных с поражением суставов кисти. Также приведены и проанализированы результаты термографического исследования кистей без патологических изменений (94 чел.). Предложены методы использования полученных данных для диагностики поражений суставов кисти.

Ключевые слова: термография, кисть, методика исследования.

METHOD OF THERMOGRAPHIC STUDY OF HAND ARTICULATIONS

A. V. Samokhin, O. A. Buryanov, V. V. Kotiuk, I. P. Kotiuk (Kiev)

The article presents developed technique of assessment of hand thermograms in healthy volunteers and patients with disorders of hand articulations. The authors have also presented analysis of the results of thermography of hands of 94 healthy person. Methods of practical use of obtained data in medicine to diagnose complicated hand articulations were presented.

Key words: thermography, hand, assessment method.

М. А. РАСУЛОВ, А. Б. САИДОВ

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У СТУДЕНТОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ АДАПТАЦИИ ВО ВРЕМЯ ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Кафедра нормальной и патологической физиологии, патанатомии
(зав. – проф. Р. И. Исраилов) Ташкентской медицинской академии

Изменения психофизиологического состояния у студентов с разной степенью адаптации к экзаменационному стрессу различны. У студентов с низкой степенью адаптации экзаменационный стресс приводит к повышению реакции на фоне снижения внимания. Наименьшие изменения в изучаемых показателях наблюдались у студентов со средней степенью адаптации. У них оказалось несколько сниженным внимание, что можно объяснить усталостью после экзаменов. У студентов с высокой степенью адаптации также наблюдались статистически значимые изменения как до, так и после экзаменов. Крайние значения психической адаптации не стабильны, что и приводит к некоторым изменениям в психофизиологическом статусе студентов при стрессовых ситуациях.

Ключевые слова: внимание, психическая адаптация, психофизиологическое состояние, студенты, сенсомоторная реакция, экзаменационный стресс.

Одной из актуальных задач прикладной физиологии является поиск методических приёмов оценки и прогнозирования функционального состояния человека в случаях, когда его работа связана с большой информативной нагрузкой и выполняется на фоне значительного эмоционального напряжения. Необходима комплексная оценка психофизиологического статуса. В большинстве работ, посвящённых этим вопросам, описываются стационарные процессы и не учитываются связи между основными функциями высшей нервной деятельности и динамикой перехода от одного состояния к другому [4, 6, 9]. Поэтому целесообразно для более глубокого изучения принципов регуляции высших психических и жизненно важных соматических функций использовать методы исследований, включающие одновременную регистрацию психофизиологических показателей и вегетативных параметров. Применение автоматизированных систем обработки физиологической информации позволяет использовать показатели сердечного ритма для оценки не только функционального состояния сердечно-сосудистой системы, но и организма в целом [5].

Ряд авторов считают, что на появление сдвигов физиологических показателей оказывают влияние малоподвижный образ жизни студентов, неправильный режим питания, большая нагрузка, нерационально составленное расписание занятий [1, 2, 8, 10]. Вместе с тем недостаточно изученными и требующими научного теоретического обоснования являются вопросы адаптации студентов начальных курсов и мониторинга изменения психического состояния их организма в процессе обучения в высших учебных заведениях Республики Узбекистан.

В современной литературе обсуждается необходимость комплексного использования психологических и физиологических методов при исследовании механизмов адаптации человека к изменяющимся условиям окружающей среды [3, 7, 9]. Одним из фрагментов данного направления является проблема психофизиологической адаптации студентов к учебному процессу.

Целью исследования была оценка психосоматического состояния студентов-медиков начальных курсов во время экзаменационного периода.

Материалы и методы. Объектом исследования были 300 студентов (юноши и девушки) 2-го курса Ташкентской медицинской академии. Исследования проводили в начале учебного года и во время экзамена (до и после). По степени психической адаптации студенты разделены на три группы: высокая, средняя и

низкая [11]. Остальные исследования были проведены с учётом степени адаптации. Для исследования психофизиологического состояния использовали психофизиологический комплекс (ПФК). Психофизиологическое состояние оценивали по пяти психофизиологическим тестам: «Корректирующая проба» (КП), по которой оценивали показатели концентрации внимания, степень сосредоточенности и быстроту переключения; «Память на числа» (ПНЧ), по которой оценивали зрительную память; «Арифметические вычисления» (АВ), по которым определяли способность переключения внимания за короткие интервалы времени; «Сложная сенсомоторная реакция» (ССР), по которой исследовали латентное и моторное время реакции; «Простая сенсомоторная реакция» (СМР), по которой определяли время простой двигательной реакции. Цифровые данные были обработаны статистическим методом Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. В начале учебного года в группе студентов с низкой степенью адаптации показатель кратковременной памяти на числа установлен в пределах 63–65% (табл. 1). Время арифметического вычисления у студентов и студенток статистически значимо не различалось. Показатель внимания у юношей был на уровне (1601 ± 79) м/с, тогда как у девушек – (1869 ± 103) м/с. Разница, как и показатель СМР, оказалась статистически значимой ($P < 0,05$). В группе студентов со средней степенью адаптации большинство показателей психофизиологического состояния существенно не отличалось от выявленных в группе студентов с низкой степенью адаптации. Только значение ССР оказалось статистически значимо выше на 28,4% по сравнению с таковым у юношей с низкой степенью адаптации. Значение ССР у девушек было статистически значимо на 23,6% по сравнению с аналогичным показателем у юношей. Установлено также статистически значимое различие в показателе КП. В группе студентов с высокой степенью адаптации отмечены статистически значимые различия по сравнению с группой студентов с низкой степенью адаптации в таких показателях, как ССР, КП и АВ только у юношей. Таким образом, установлено, что у студентов с высокой степенью адаптации все показатели изучаемых психофизиологических критериев несколько выше, чем у студентов с низкой степенью адаптации.

Таблица 1. Психофизиологическое состояние у студентов с разной степенью адаптации в начале учебного года ($M \pm m$)

| Показатель | Степень адаптации | | |
|------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|
| | низкая | средняя | высокая |
| ПНЧ, % | | | |
| юноши | 65±3 | 60,0±5,4 | 67,5±4,1 |
| девушки | 63±2 | 62,5±6,5 | 61,5±3,2 |
| ССР, мс | | | |
| юноши | 612±11 | 786±82 ^a | 719,4±43,3 ^a |
| девушки | 634±39 | 600,3±28,4* | 708,3±58,3 |
| СМР, мс | | | |
| юноши | 213±11 | 215,1±20,9 | 265,7±33,5 |
| девушки | 281±29* | 220,5±39,6 | 281,3±21,2 |
| КП, мс | | | |
| юноши | 1601±79 | 1596,9±94,6 | 1952,4±137,0 ^{a,6} |
| девушки | 1869±103* | 1922,1±178,1* | 1820,5±98,6 |
| АВ, мс | | | |
| юноши | 1581±73 | 1784,9±145,8 | 1966,9±135,2 ^a |
| девушки | 1559±84 | 1810,9±131,8 | 1905±93 ^a |

Примечание. ^a $P < 0,05$ по сравнению с показателями группы с низкой степенью адаптации; ⁶ $P < 0,05$ по сравнению с показателями группы со средней степенью адаптации; * $P < 0,05$ по сравнению с показателями у юношей.

Результаты исследования экзаменационного периода показали, что у студентов с низкой степенью адаптации до экзамена наблюдалось снижение значения ПНЧ на 26,2% и увеличение КП на 43,2%. Реакция студенток оказалась аналогичной: значение ПНЧ снижалось на 28,6%, КП увеличивалось на 37% (табл. 2). В остальных показателях статистически значимых изменений не выявлено. После экзаменов у студентов наблюдалось резкое увеличение ССР (на 53,4%) и СМР (на 59,6%) на фоне снижения АВ на 17,7%. У студенток наблюдалось увеличение ССР на 50%, увеличение СМР на 34,5% за счёт большого разброса среднего значения оказалось статистически незначимым. АВ было снижено на 18%. В группе студентов со средней степенью адаптации все изученные показатели как у юношей, так и у девушек до экзамена статистически значимо не отличались от исходных значений (см. табл. 2). После экзамена у юношей и девушек наблюдалось снижение только значения АВ по сравнению с исходными показателями на 21,5 и 23% соответственно. У студентов с высокой степенью адаптации независимо от пола до и после экзамена выявлены незначительные сдвиги в изученных показателях психофизиологического состояния. Так, до экзамена отмечено снижение показателей СМР и АВ на 31,4 и 19,6% соответственно у девушек и АВ на 37% у юношей (см. табл. 2). После экзамена наблюдалось снижение показателя КП по сравнению с началом учебного года и до экзамена у юношей на 16 и 10, 4% соответственно. У девушек отмечено снижение КП на 10% и повышение АВ на 22,7% по сравнению с аналогичными значениями до экзамена.

Таблица 2. Психофизиологическое состояние у студентов во время экзаменационного периода

| Показатель | Время исследования | | |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| | начало учебного года | экзамен | |
| | | до | после |
| <i>Низкая степень адаптации</i> | | | |
| ПНЧ, % | | | |
| юноши | 65±3 | 48±3 ^a | 61±6 |
| девушки | 63±2 | 45±2 ^a | 59±6 ^b |
| ССР, мс | | | |
| юноши | 612±11 | 664±56 | 939±70 ^{a, б} |
| девушки | 634±39 | 686±56 | 951±70 ^{a, б} |
| СМР, мс | | | |
| юноши | 213,0±11,0 | 183±27 | 340±59 ^{a, б} |
| девушки | 281±29 [*] | 251±27 | 378±71 |
| КП, мс | | | |
| юноши | 1601±79 | 2292±194 ^a | 1862±120 |
| девушки | 1869±103 | 2560±194 ^a | 2130±120 |
| АВ, мс | | | |
| юноши | 1581±73 | 1410±71 | 1301±51 ^a |
| девушки | 1559±84 | 1378±71 | 1279±51 ^a |
| <i>Средняя степень адаптации</i> | | | |
| ПНЧ, % | | | |
| юноши | 60,0±5,4 | 68±5 | 57±2 |
| девушки | 62,5±6,5 | 64±5 | 53±2 |
| ССР, мс | | | |
| юноши | 786±82 | 674±36 | 656±35 |
| девушки | 600,3±28,4 [*] | 659±35 | 641±36 |
| СМР, мс | | | |
| юноши | 215,1±20,9 | 253±23 | 300±36 |
| девушки | 220,5±39,6 | 249±21 | 296±35 |

Окончание табл. 2

| Показатель | Время исследования | | |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | начало учебного года | экзамен | |
| | | до | после |
| КП, мс | | | |
| юноши | 1596,9±94,6 | 1443±88 | 1405±78 |
| девушки | 1922,1±178,1 * | 1732±86 * | 1694±76 * |
| АВ, мс | | | |
| юноши | 1784,9±145,8 | 1823±120 | 1401±78 ^{а,б} |
| девушки | 1810,9±131,8 | 1810±118 | 1388±76 ^{а,б} |
| <i>Высокая степень адаптации</i> | | | |
| ПНЧ, % | | | |
| юноши | 67,5±4,1 | 74±3 | 66±3 |
| девушки | 61,5±3,2 | 68±3 | 60±2 ^б |
| ССР, мс | | | |
| юноши | 719,4±43,3 | 699±6 | 714±8 |
| девушки | 708,3±58,3 | 644±6 * | 659±8 * |
| СМР, мс | | | |
| юноши | 265,7±33,5 | 190±14 ^а | 214±15 |
| девушки | 281,3±21,2 | 193±14 ^а | 217±15 |
| КП, мс | | | |
| юноши | 1952,4±137,0 | 1831±85 | 1640±29 ^{а,б} |
| девушки | 1820,5±98,6 | 1902±86 | 1711±29 ^б |
| АВ, мс | | | |
| юноши | 1966,9±135,2 | 1240±75 ^а | 1488±127 |
| девушки | 1905±93 | 1532±75 ^{а,*} | 1880±126 ^{б,*} |

Примечание. ^а P<0,05 по сравнению с показателями группы с низкой степенью адаптации; ^б P<0,05 по сравнению с показателями группы со средней степенью адаптации; * P<0,05 по сравнению с показателями у юношей.

Выводы. Таким образом, полученные результаты показали, что изменения психофизиологического состояния у студентов с разной степенью адаптации в условиях экзаменационного стресса различны. У студентов с низкой степенью адаптации экзаменационный стресс способствовал повышению реакции на фоне снижения внимания. Наименьшие изменения в изученных показателях наблюдались у студентов со средней степенью адаптации. У них оказалось несколько сниженным внимание, что можно объяснить усталостью после экзаменов. У студентов с высокой степенью адаптации также отмечались статистически значимые изменения как до, так и после экзаменов.

Следовательно, крайние значения психической адаптации не имеют стабильности, что и приводит к некоторым изменениям в психофизиологическом статусе студентов при стрессовой ситуации.

Список литературы

1. Агаджанян Н. А. Здоровье студентов. – М.: РУДН, 1997. – 199 с.
2. Батуев А. С. Психофизиология как наука о поведении // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, №2. – С. 220–223.
3. Башкиров А. А. Исследование психофизиологического состояния здоровья, заболеваемости, факторов риска и успеваемости студентов экологического факультета на разных этапах обучения / Междунар. конф. ICSEC'96: Тез. докл. – М., 1996. – №2. – С. 365–367.
4. Каазик А-Т. М. Психосоматическое состояние студентов и функциональные изменения в их организме в течение экзаменационной сессии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тарту, 1990. – С. 30–34.

5. Казин Э. М., Рифтин А. Д., Федоров А. И. Автоматизированные системы и комплексная оценка здоровья и адаптивных возможностей человека // Физиология человека. – 1990. – Т. 85, №3. – С. 94–99.
6. Кирюшин В. Л., Лобанов С. П., Стунеева Г. И. Динамика психофизиологических показателей у студентов // Гигиена и санитария. – 2003. – № 1. – С. 47–51.
7. Кузьмина В. М. Особенности социально-психологической адаптации студентов в вузе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2006. – С. 21–22.
8. Малхазов О. Р. Психофизиологические механизмы управления двигательной деятельностью: Автореф. дис. ... д-ра психол. наук. – К., 2003. – С. 31–34.
9. Меньшикова М. В. Психофизиологические особенности адаптации студентов к учёбе в медицинском вузе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Архангельск, 2003. – 21 с.
10. Пшенникова М. Г. Феномен стресса: эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиология. – 2000. – №3. – С. 20–26.
11. Фролов Б. С. Системы оценки и прогнозирования психического здоровья при массовых психопрофилактических обследованиях. – Горький: Воен.-мед. акад., 1982. – 61 с.

ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У СТУДЕНТІВ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ АДАПТАЦІЇ ПІД ЧАС ЕКЗАМЕНАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

М. А. Расулов, А. Б. Саидов (Ташкент, Узбекистан)

Зміни психофізіологічного стану у студентів з різним ступенем адаптації до екзаменаційного стресу різні. У студентів з низьким ступенем адаптації екзаменаційний стрес призводить до підвищення реакції на фоні зниження уваги. Найменші зміни в досліджуваних показниках спостерігалися у студентів із середнім ступенем адаптації. У них виявилася трохи знижена увага, що можна пояснити втомою після іспитів. У студентів з високим ступенем адаптації також спостерігалися статистично значимі зміни як до, так і після іспитів. Крайні значення психічної адаптації нестабільні, що й призводить до деяких змін у психофізіологічному статусі студентів при стресових ситуаціях.

Ключові слова: увага, психічна адаптація, психофізіологічний стан, студенти, сенсомоторна реакція, екзаменаційний стрес.

PSYCHOPHYSIOLOGIC INDICATIONS IN THE STUDENTS WITH DIFFERENT ADAPTATION GRADE DURING EXAMINATION PERIOD

M. A. Rasulov, A. B. Saidov (Tashkent, Uzbekistan)

There are different changes in psychophysiological behavior of the students with different adaptation grade to examination stress. Examination stress in the students with a low adaptation grade resulted in increase of response against a background of reduction of attention. The lowest changes in the indications studied have been observed in a group of students with an average adaptation degree. They demonstrated a reduced attention due to tiredness after their examinations. Statistically significant changes of these parameters have been also observed in the students with a high adaptation grade both before and after examinations. The extreme indexes of the psychic adaptation grade did not manifest their stability that leads to some changes in the psycho-physiologic state of the students in stress situations.

Key words: attention, mental adaptation, psychophysiological state, students, sensomotor reaction, examination stress.

В. В. ХАЗИЕВ, С. А. ШТАНДЕЛЬ, И. Р. БАРИЛЯК (Харьков, Киев)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии
им. В. Я. Данилевского АМН Украины»,
Научный центр радиационной медицины АМН Украины

Для выделения факторов риска рака щитовидной железы (РЩЖ) у 39 больных РЩЖ и у 149 больных с узловым зобом изучено семейное накопление РЩЖ, злокачественных новообразований и заболеваний ЩЖ. В 50 образцах новообразований ЩЖ проведена идентификация мутации T1796A BRAF-гена. Показано, что наличие РЩЖ и других злокачественных новообразований у родственников является фактором риска развития РЩЖ. Мутация T1796A BRAF-гена встречается в 27% образцов папиллярного РЩЖ, что позволяет использовать её идентификацию как фактор риска этого варианта течения РЩЖ.

Ключевые слова: факторы риска, злокачественные новообразования, щитовидная железа, рак щитовидной железы.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – злокачественная опухоль с различными вариантами клинического течения. Ему свойственно определённое разнообразие гистологических вариантов с медленным прогрессированием при высокодифференцированной карциноме и агрессивным течением при анапластической карциноме. Промежуточное место занимает форма с относительно агрессивным клиническим течением фолликулярного РЩЖ [3].

В настоящее время общепринятым считается тот факт, что в основе злокачественных новообразований лежит повреждение генетического аппарата в половых или соматических клетках, что делает эти клетки чувствительными к воздействию канцерогенных факторов, способных активизировать процесс малигнизации [1]. Показано семейное накопление РЩЖ среди родственников 1-й степени родства [15]. Максимальный риск развития РЩЖ отмечен при наличии этого заболевания у обоих родителей [20]. Наследственный характер РЩЖ подтверждён и данными близнецового анализа [1]. Также отмечены раковые семьи, когда наряду с опухолью молочной железы, кишок, желудка, эндометрия и других органов у нескольких членов одной семьи выявляли тот или иной вид РЩЖ [18]. В большинстве описанных семейных случаев папиллярного РЩЖ обнаружена ассоциация с аутосомно-доминантным наследованием какого-то гена с низкой пенетрантностью. Вероятнее всего речь идёт о сложном взаимодействии генетической составляющей заболевания, а также взаимодействии генотипа и факторов окружающей среды [5]. В настоящее время ведётся активный поиск локализации генов–кандидатов семейных форм РЩЖ, но отсутствует единое мнение о целесообразности активного обследования ближайших родственников больных РЩЖ. Согласно имеющимся данным, риск развития рака или доброкачественных заболеваний ЩЖ у членов семьи аналогичен или несколько превышает популяционный [4].

В 2002 г. описана мутация *BRAF*, которая является ключевым онкогеном при опухолях ЩЖ [6–9, 11, 14, 17]. Мутация в гене *BRAF* происходит почти исключительно в кодоне 600, при этом, как правило, происходит замена валина на глутамат (V600E). Мутация V600E в гене *BRAF*, вероятно, приводит к структурной активации RAF-киназы, при этом *in vitro* было показано, что в результате клеточная трансформация происходит эффективнее, чем при воздействии неизменённого (дикого) типа *BRAF* [12, 21]. Мутацию V600E в гене *BRAF* расценивают как наиболее распространённый молекулярный дефект (39–69%) при спорадическом папиллярном РЩЖ и, напротив, редкий – при радиационно-индуцированном папиллярном РЩЖ [6, 7, 10, 13, 14, 16, 17].

Цель исследования – оценить особенности семейного накопления онкологической патологии и наличие мутации V600E в гене *BRAF* как факторы риска развития РЩЖ.

Материалы и методы. Семейное накопление РЩЖ, узлового зоба (УЗ) и онкологической патологии у родственников 1-й и 2-й степени родства было изучено у 39 больных РЩЖ и у 149 больных с УЗ (табл. 1), находившихся на лечении в клинике ГУ ИПЭП.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

| Заболевание | Количество обследованных больных | | | Средний возраст начала заболевания ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$) | | | Средний возраст пробанда ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$) | | |
|-----------------------|----------------------------------|---------|-------|--|------------|------------|--|------------|------------|
| | мужчины | женщины | всего | мужчины | женщины | всего | мужчины | женщины | всего |
| Рак щитовидной железы | 1 | 38 | 39 | 53 | 39,0±1,68 | 39,37±1,68 | 57 | 47,54±1,55 | 47,97±1,55 |
| Узловой зоб | 16 | 133 | 149 | 49,71±2,79 | 44,22±1,18 | 44,73±1,11 | 51,60±2,35 | 51,01±1,06 | 51,07±0,98 |

Сведения о распространённости РЩЖ и общей численности населения Харьковской области получены из статистических сборников Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины за 2007 г. [2].

Исследование полиморфизма T1796A *BRAF*-гена было проведено у 15 больных с УЗ, у 11 больных папиллярным РЩЖ, у 3 больных фолликулярным РЩЖ, у 3 – папиллярно-фолликулярным РЩЖ и у 17 больных аденомой ЩЖ.

Для анализа мутации T1796A *BRAF*-гена использовали примерно 100 ng геномной ДНК, выделенной из ткани ЩЖ при помощи набора ДНК-сорб-В (Российская Федерация). Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) 15-го экзона *BRAF*-гена использовали следующие праймеры: прямой – TCATAATGCTTGCTCTGATAGGA и обратный – GGCCAAAAATTGAATCAGTGGA. Амплификацию 15-го экзона *BRAF*-гена проводили в 25 мл смеси, содержащей 10 ммоль Tris-HCl, 50 ммоль KCl, 1,5 ммоль MgCl₂ (pH 8,3), 0,2 ммоль dNTP, 8 pmol праймеров и 1 U Taq DNA полимеразы (фирма «Сибэнзим», Российская Федерация). Амплификацию проводили в следующих условиях: первоначальная денатурация – 5 мин при 94° С, последующие шаги – 94° С 30 с, 60° С 30 с, 72° С 60 с (40 циклов) и 1 цикл 72° С 5 мин. Полученный ПЦР-продукт содержал 224bp.

Идентификацию полиморфизма T1796A *BRAF*-гена проводили при помощи рестриктного анализа. Использовали *TspRI* рестриктазу (фирма «New England Biolabs», Великобритания); 5 мл ПЦР-продукта инкубировали с 10 U/мл *TspRI* рестриктазы при 65° С 16 ч. В результате рестрикции мутантный аллель состоял из фрагментов 212bp, нормальный – из фрагментов 125bp, 87bp и 12bp [19].

Статистическую оценку достоверности различий в сравниваемых группах проводили при помощи критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты исследований свидетельствуют о значительной роли наследственных факторов в развитии РЩЖ [1, 15, 20] и позволяют использовать особенности семейного накопления заболевания для прогнозирования его развития. Данные семейного накопления РЩЖ по классам родственников у больных РЩЖ приведены в табл. 2.

Таблица 2. Частота рака щитовидной железы среди родственников пробандов и в популяции

| Класс родственников | Общее количество | Больные РЩЖ | |
|---------------------|------------------|-------------|--------------------|
| | | абс. ед. | ($x \pm S_x$), % |
| Сибсы | 42 | 0 | 0,00±2,33 |
| Родители | 77 | 0 | 0,00±1,28 |
| Дети | 60 | 0 | 0,00±1,64 |
| Родители + дети | 137 | 0 | 0,00±0,72 |

Окончание табл. 2

| Класс родственников | Общее количество | Больные РЩЖ | |
|--|------------------|-------------|--------------------|
| | | абс. ед. | ($x \pm S_x$), % |
| Дедушки (бабушки) | 45 | 0 | 0,00±2,17 |
| Дяди (тёти) | 96 | 1 | 1,04±1,04 |
| Родственники 1-й и 2-й степени родства | 320 | 1 | 0,31±0,31 |
| Популяция | | 0,057% | |

Учитывая, что РЩЖ является возрастзависимым заболеванием, целесообразно было изучить семейное накопление у тех классов родственников, представители которых дожили до среднего возраста манифестации патологии (старше 30 лет).

Анализ генеалогических данных показал семейное накопление РЩЖ. У обследованных больных частота выявления больных РЩЖ среди родственников 1-й и 2-й степени родства составила (0,31±0,31)% и в 4,9 раза превышала распространённость заболевания в популяции Харьковской области, которая составляла 0,057%. У родственников 2-й степени родства (дяди и тёти) отмечалось семейное накопление заболевания – процент больных родственниками 2-й степени родства в 18,25 раза выше, чем среди населения в целом (1,04% среди дядей, тётей, $P < 0,01$).

Таким образом, полученные данные подтверждают наследственный характер РЩЖ. Учитывая более высокую частоту родственников с РЩЖ среди больных с этой патологией, чем средние показатели в популяции, можно утверждать, что данные семейного накопления следует использовать как фактор риска развития заболевания.

Сравнение частоты родственников, больных УЗ, РЩЖ и онкологической патологией, у больных РЩЖ и УЗ, показало (табл. 3) статистически значимые различия в семейном накоплении онкологической патологии среди родственников 1-й и 2-й степени родства. У больных РЩЖ отмечалась бóльшая по сравнению с больными с УЗ частота родственников, у которых были злокачественные новообразования. Следовательно, наличие в родословной больных родственников с онкологической патологией является фактором риска развития РЩЖ у больных с УЗ.

Таблица 3. Семейное накопление рака щитовидной железы, узлового зоба и онкологической патологии у больных раком щитовидной железы и с узловым зобом, % ($x \pm S_x$)

| Заболевание у родственников | Класс родственников | Заболевание у индивида | |
|-----------------------------|--|------------------------|------------------------|
| | | РЩЖ | УЗ |
| Рак щитовидной железы | Сибсы | 0,00±2,33 | 0,00±0,44 |
| | Родители | 0,00±1,28 | 0,68±0,48 |
| | Дети | 0,00±1,64 | 0,00±0,46 |
| | Дедушки (бабушки) | 0,00±2,17 | 0,52±0,52 |
| | Дяди (тёти) | 1,04±1,04 | 0,00±0,26 |
| | Родственники 1-й и 2-й степени родства | 0,31±0,31 | 0,23±0,13 |
| Узловой зоб | Сибсы | 2,38±2,38 | 2,63±1,06 |
| | Родители | 2,60±1,83 | 3,72±1,10 |
| | Дети | 5,00±2,84 | 0,92±0,65 |
| | Дедушки (бабушки) | 0,00±2,17 | 2,08±1,03 |
| | Дяди (тёти) | 1,04±1,04 | 2,92±0,87 |
| | Родственники 1-й и 2-й степени родства | 2,19±0,82 | 2,59±0,44 |
| Онкологическое заболевание | Сибсы | 7,14±4,02 | 3,07±1,14 |
| | Родители | 16,88±4,30 | 10,14±1,76 |
| | Дети | 0,00±1,64 | 0,46±0,46 |
| | Дедушки (бабушки) | 15,56±5,46 | 6,25±1,75 |
| | Дяди (тёти) | 8,33±2,84 | 6,10±1,23 |
| | Родственники 1-й и 2-й степени родства | 9,69±1,66 | 5,57±0,63 ¹ |

¹ Достоверность различий показателей между УЗ и РЩЖ ($P < 0,01$).

Из 49 исследованных образцов новообразований ЩЖ соматическая мутация T1796A *BRAF*-гена была идентифицирована только в 27,3% образцах папиллярного РЩЖ (табл. 4). Ни в образцах УЗ, ни аденомы ЩЖ, ни в образцах фолликулярного или папиллярно-фолликулярного РЩЖ эта мутация идентифицирована не была. Полученные данные соответствуют уже опубликованным ранее результатам изучения мутации T1796A *BRAF*-гена при различных злокачественных новообразованиях ЩЖ 24,6–69% [6, 8, 14, 17].

Таблица 4. Наличие мутации T1796A *BRAF*-гена у больных с новообразованиями

| Заболевание | Общее количество больных | Наличие мутации T1796A <i>BRAF</i> -гена | |
|---------------------------|--------------------------|--|--------------------|
| | | абс. ед. | ($x \pm S_x$), % |
| Узловой зоб | 15 | 0 | 0,00±6,25 |
| Рак щитовидной железы | | | |
| папиллярный | 11 | 3 | 27,27±14,08 |
| фолликулярный | 3 | 0 | 0±25 |
| папиллярно-фолликулярный | 3 | 0 | 0±25 |
| Аденома щитовидной железы | 17 | 0 | 0,00±5,56 |

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать мутацию T1796A *BRAF*-гена как фактор риска папиллярного варианта течения РЩЖ.

Выводы. 1. Наличие у индивида родственников, больных РЩЖ, является фактором риска развития у него этой патологии. 2. Фактором риска развития РЩЖ у больных с УЗ может быть наличие в его родословной родственников, больных злокачественными новообразованиями. 3. Мутация T1796A *BRAF*-гена встречается в 27,3% образцов папиллярного РЩЖ, что позволяет использовать её идентификацию как фактор риска развития этого варианта течения заболевания.

Список литературы

1. Гарькавцева Р. Ф., Казубская Т. П., Леснянский И. Е. и др. Генетические аспекты рака щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 2002. – Т. 48, №4. – С. 16–20.
2. Тронько М. Д., Чернобровий А. Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2007 рік. – К., 2008. – 31 табл.
3. Шах Дж. П. Органозберігаючий хірургічний підхід до лікування раку щитоподібної залози // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2003. – № 3(4). – С. 81–82.
4. Шлумбергер М. Наследственные формы рака щитовидной железы // Thyroid international. – 2000. – № 4. – www.voed.ru/nasl_form_sh_zhel_cancer.htm
5. Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson S. J. et al. Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of the thyroid // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 345–348.
6. Fagin J. A. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics – role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 4264–4266.
7. Giordano T. J., Kuick R., Thomas D. G. et al. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis // Oncogene. – 2005.
8. Kimura E. T., Nikiforova M. N., Zhu Z. et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RASBRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 1454–1457.
9. Kumagai A., Namba H., Saenko V.A. et al. Low frequency of BRAFT1796A mutations in childhood thyroid carcinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 4280–4284.
10. Lima J., Trovisco V., Soares P. et al. BRAF mutations are not a major event in post-Chernobyl childhood thyroid carcinomas // Ibid. – 2004. – Vol. 89. – P. 4267–4271.
11. Melillo R. M., Castellone M. D., Guarino V. et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 1068–1081.

12. *Mitsutake N., Miyagishi M., Mitsutake S.* et al. BRAF mediates RET/PTC-induced MAPK activation in thyroid cells: functional support for requirement of the RET/PTC-RAS-BRAF pathway in papillary thyroid carcinogenesis // *Endocrinology*. – 2005.
13. *Mudher A., Chapman S., Richardson J.* et al. Dishevelled regulates the metabolism of amyloid precursor protein via protein kinase C/mitogen-activated protein kinase and c-Jun terminal kinase // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21. – P. 4987–4995.
14. *Namba H., Nakashima M., Hayashi T.* et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4393–4397.
15. *Nemec J., Soumar J., Zamrazil V.* et al. Familial occurrence of differentiated (non-medullary) thyroid cancer // *Oncology*. – 1975. – Vol. 32, N 3–4. – P. 151–157.
16. *Nikiforova M. N., Ciampi R., Salvatore G.* et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 209. – P. 1–6.
17. *Nikiforova M. N., Kimura E. T., Gandhi M.* et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5399–5404.
18. *Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y.* et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients // *Science*. – 1991. – Vol. 253. – P. 665–669.
19. *Salvatore G., Giannini R., Faviana P.* et al. Analysis of BRAF Point Mutation and RET/PTC Rearrangement Refines the Fine-Needle Aspiration Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 89. – P. 5175–5180.
20. *Sturgeson C., Clark O. H.* Familial Nonmedullary Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15. – №6. – P. 588–593.
21. *Wan P. T., Garnett M. J., Roe S. M., Lee S.* et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF // *Cell*. – 2004. – Vol. 116. – P. 855–867.

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

В. В. Хазієв, С. А. Штандель, І. Р. Баріляк (Харків, Київ)

Для виділення факторів ризику розвитку раку щитоподібної залози (РЩЗ) у 39 хворих на РЩЗ та у 149 хворих з вузловим зобом було вивчено родинне накопичення раку ЩЗ, злоякісних новоутворень та захворювань ЩЗ. У 50 зразках новоутворень ЩЗ було проведено ідентифікацію мутації Т1796А BRAF-гена. Показано, що наявність РЩЗ, інших злоякісних новоутворень у родичів є фактором ризику розвитку РЩЗ. Мутація Т1796А BRAF-гена зустрічалась у 27% зразків папілярного РЩЗ, що дозволяє використовувати її ідентифікацію як фактор ризику цього варіанта перебігу РЩЗ.

Ключові слова: фактори ризику, злоякісні новоутворення, щитоподібна залоза, рак щитоподібної залози.

RISK FACTORS OF THYROID CANCER

V. V. Khaziev, S. A. Shtandel, I. R. Barilyak (Kharkov, Kiev)

The authors observed 149 patients with nodal goiter and 39 patients with thyroid cancer for determination of thyroid cancer risk factors. Frequency of thyroid cancer, malignancies and thyroid gland diseases was studied in the families of the observed patients. BRAF T1796A gene mutation was identified in 50 tissue samples of thyroid cancer of the patients. It has been shown, presence in relatives thyroid cancer and malignant new growths is thyroid cancer risk factor. BRAF T1796A mutation was identified in 27% of papillary thyroid cancer samples and its identification may be used to determine this risk factor of the development of papillary thyroid cancer clinical form.

Key words: risk factors, malignancies, thyroid gland, thyroid cancer.

Л. А. САФРОНОВА, А. И. ОСАДЧАЯ, Л. В. АВДЕЕВА, В. М. ИЛЯШ (Киев)

**ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ
НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ
ШТАММОВ *BACILLUS SUBTILIS***

Институт микробиологии и вирусологии НАН Украины

*Изучено влияние фитокомпозиций на основе кремнезёма и лекарственных растений на рост и биологическую активность пробиотических штаммов *Bacillus subtilis* и некоторых представителей облигатной микрофлоры кишок. Показана биосовместимость с изучаемыми штаммами бактерий как чистого аэросила, так и фитокомпозиций на его основе. Предполагается, что фитокомпозиции можно рассматривать как компоненты для создания комплексных пробиотических препаратов из бацилл с целью повышения их терапевтической эффективности.*

Ключевые слова: пробиотики, *Bacillus subtilis*, фитокомпозиции, аэросил.

Пробиотики – препараты на основе живых микробных культур, которые впервые начали применять в медицинской практике для коррекции нарушений в составе нормальной микрофлоры кишок. Как показали исследования последних лет, их клиническая эффективность основана также на иммуномодулирующих функциях и участии в обмене веществ. В настоящее время для медицины и ветеринарии предлагается ряд пробиотиков, в состав которых входят микроорганизмы – представители разных таксономических групп, в том числе и аэробные спорообразующие бактерии рода *Bacillus*. Сфера применения пробиотиков постоянно расширяется и не ограничивается лечением только дисбактериоза. Однако многие препараты оказываются малоэффективными и не обеспечивают колонизации слизистой оболочки кишок нормальными симбионтами. Установлено, что только 10% общего количества вводимых в организм пробиотических микроорганизмов приживаются в кишечнике и способны выполнять физиологическую функцию [12].

Поэтому актуальной остаётся проблема создания новых эффективных препаратов, способных воздействовать на все патогенетические звенья заболевания.

Одним из путей решения этой проблемы является разработка комбинированных препаратов, в состав которых входят пробиотические штаммы и экстракты лекарственных растений в виде фитокомпозиций с определённым терапевтическим действием. Показано, что растительные экстракты способны стимулировать рост и активность симбиотической микрофлоры кишечника – лакто- и бифидобактерий, эшерихий и проявлять антимикробное действие по отношению к патогенным энтеробактериям, бактериям рода *Pseudomonas*, стафилококкам и грибам рода *Candida* [3, 9, 11]. Установлен эффект интенсивного прироста биомассы и повышения антагонистической активности пробиотических штаммов бацилл, входящих в состав биоспорина, при их культивировании на средах с некоторыми фитоотварами [5].

Известно также, что лекарственные растения оказывают на организм комплексное воздействие: снижают метаболизм канцерогенов, проявляют антиоксидантную активность, оказывают иммуномодулирующее действие, способствуют повышению скорости элиминации возбудителей из организма больного, обогащают организм биологически активными веществами [1, 8]. Поэтому растительные препараты активно включают в схему лечения различных заболеваний.

При лечении дисбиотических нарушений кишок часто возникает необходимость дополнительного применения сорбционных средств, способных очищать организм от токсинов. К таким энтеросорбентам относится высокодисперсный пирогенный кремнезём аэросил А-300 [6]. Сотрудниками Института разведения и генетики животных Украинской академии аграрных наук разработан ряд фитокомпозиций с сорбционной активностью на основе иммобилизованных биологически активных веществ лекарственных растений и аэросила (серия «Фитосил») [2].

Цель работы – исследование влияния различных фитокомпозиций на рост и активность пробиотических штаммов бактерий *Bacillus (B.) subtilis* и некоторых представителей облигатной микрофлоры кишок для изучения возможности создания комплексного биопрепарата из аэробных бацилл.

Материалы и методы. Объектом исследования были штаммы бактерий *B. subtilis* 39 и 51 из коллекции живых культур микроорганизмов отдела антибиотиков Института микробиологии и вирусологии НАН Украины, являющиеся основой пробиотика эндоспорина [10], культуры молочнокислых бактерий – *Lactobacillus (L.) plantarum* 49, *L. fermentum* 71, *L. plantarum* 25 – облигатные представители микробиоценоза кишечника, а также энтеропатогенные штаммы *Escherichia (E.) coli* 8К, *E. coli* 12К, выделенные из кишечника человека.

Бактерии выращивали в глубинных условиях при + 37° С в течение 24 ч на следующих средах: *B. subtilis* и *E. coli* – на синтетической среде, включающей в качестве источника углерода глюкозу [8], молочнокислые бактерии – на среде МРС и оптимизированной для них среде [13].

В качестве возможного компонента для создания комплексного препарата исследованы четыре вида фитокомпозиций под общим названием «Фитосил» (ТУ У 1589805533.001-2001), в состав которых вошли иммобилизованные на сорбенте экстракты различных лекарственных растений: фитогастрил – айра, эхинацеи, зверобоя, софоры, шиповника, мяты и др., всего одиннадцать растений; спасатель – эхинацеи; гепанорм-2 – айра, эхинацеи, кукурузных рылец, шиповника, тысячелистника; гепанорм-3 – чаги, календулы, девясила, шиповника, кукурузных рылец [2]. Все фитокомпозиции содержали 84% аэросила А-300.

В среды для культивирования бактерий фитокомпозиции вносили в концентрации 0,05–3%.

Количество живых микробных клеток в культуральной жидкости определяли высеванием соответствующих разведений на питательные среды: МПА – для определения *B. subtilis* и *E. coli*, лактобакагар (НПО «Питательные среды») – для определения бактерий рода *Lactobacillus*. Микроорганизмы вносили в среду культивирования в количестве 10^6 – 10^7 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл).

Кислотообразование определяли методом титрования 10 мл культуральной жидкости 0,1 N раствором NaOH.

При исследовании влияния фитокомпозиций на рост бактерий использовали показатель индекса стимуляции (ИС) [4]:

$$\text{ИС} = G_{\text{опыт}} / G_{\text{контр}},$$

где $G_{\text{опыт}}$ и $G_{\text{контр}}$ – относительный прирост численности бактерий в опыте (с фитокомпозицией) и контроле ($G = N_{24}/N_0$, где N_0 и N_{24} – исходная и конечная (через 24 ч роста) концентрации клеток микроорганизма).

Антагонистическую активность бацилл определяли методом отсроченного антагонизма на плотной питательной среде Гаузе по зоне задержки роста тест-культур. Как тест-культуры использовали: *Staphylococcus aureus* 209, *Salmonella typhi* 11, *Shigella flexneri* 36/39, *E. coli* 028, *Proteus vulgaris* U-8 и 72, *Candida albicans* 690, *Pseudomonas aeruginosa* 4141. Для определения антимикробного действия исследуемых штаммов бактерий рода *Lactobacillus* использовали метод агаровых блоков.

Опыты проводили в трёх повторностях. Результаты статистически обрабатывали с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 97.

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения биосовместимости одной из фитокомпозиций – фитогастрила, используемого на практике для лечения и профилактики заболеваний пищеварительного канала [2], и пробиотических штаммов бацилл показали позитивное влияние фитопрепарата на ростовые свойства *B. subtilis*. Наиболее оптимальной концентрацией фитогастрила для стимуляции роста изучаемых бактерий является 0,1%, что в 5 раз меньше концентрации чистого аэросила (0,5%), при которой наблюдался самый высокий уровень накопления биомассы клеток (табл. 1). Показатель относительного прироста численности клеток бактерий при такой концентрации фитопрепарата в среде составил для *B. subtilis* 39 – 215,2±5,2, для *B. subtilis* 51 – 179,0±25,8.

Таблица 1. Влияние фитогастрила на рост бактерий *B. subtilis* при выращивании в глубинных условиях (через 24 ч роста)

| Концентрация фитогастрила в среде, % | <i>B. subtilis</i> 39 | | | <i>B. subtilis</i> 51 | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|---|-------------------------|
| | Концентрация клеток, КОЕ/мл | Относительный прирост количества клеток | Индекс стимуляции роста | Концентрация клеток, КОЕ/мл | Относительный прирост количества клеток | Индекс стимуляции роста |
| 0,05 | (1,70±0,51) · 10 ⁹ | 81±20 | 0,59 | (1,10±0,09) · 10 ⁹ | 91,6±8,0 | 0,74 |
| 0,1 | (4,52±0,10) · 10 ⁹ | 215,2±5,2 | 1,57 | (2,15±0,31) · 10 ⁹ | 179,0±25,8 | 1,44 |
| 0,3 | (3,20±0,05) · 10 ⁹ | 152±5 | 1,11 | (1,46±0,10) · 10 ⁹ | 121,7±10,0 | 0,98 |
| 0,5 | (3,0±0,1) · 10 ⁹ | 144±6 | 1,05 | (1,3±0,5) · 10 ⁸ | 108±5 | 0,87 |
| 1 | (2,30±0,15) · 10 ⁹ | 110±6 | 0,8 | (7,60±0,25) · 10 ⁸ | 63±5 | 0,51 |
| 2 | (1,90±0,04) · 10 ⁹ | 92,8±5,0 | 0,68 | (6,0±0,2) · 10 ⁹ | 50±5 | 0,4 |
| Контрольная среда | (2,88±0,55) · 10 ⁹ | 137,1±25,2 | 1 | (1,49±0,31) · 10 ⁹ | 124,2±20,0 | 1 |
| Среда с аэросилом (0,5%) | (3,20±0,61) · 10 ⁹ | 152,8±27,0 | 1,11 | (1,70±0,15) · 10 ⁹ | 148,3±12,5 | 1,19 |

Индекс стимуляции роста при этом был максимальным и составил для *B. subtilis* 39 1,57 и для *B. subtilis* 51 – 1,44, т. е. на 41,4 и 21% выше, чем при выращивании на среде с аэросилом без лекарственных растений (1,11 и 1,19% соответственно). На контрольной среде (без фитокомпозиции и аэросила) индекс стимуляции был принят за единицу.

Таким образом, наиболее выраженная стимуляция роста изучаемых бактерий *B. subtilis* отмечена при выращивании их на среде с фитогастрилом в концентрации 0,1%. Более высокий эффект интенсификации роста при меньшей концентрации фитопрепарата, чем в случае с чистым сорбентом (0,5 %), можно объяснить, по-видимому, положительным влиянием входящей в его состав растительной основы. Известно, что растительные экстракты содержат витамины, углеводы, алкалоиды и другие биологически активные вещества, которые могут служить дополнительным источником для стимуляции роста и развития бактерий.

При культивировании бацилл на средах с другими фитокомпозициями (спасатель, гепанорм-2, гепанорм-3) в концентрации 0,1% наблюдалась высокая ростовая активность штамма *B. subtilis* 51. Интенсивность прироста биомассы во всех случаях была выше, чем в контроле, хотя показатель индекса стимуляции несколько отличался и колебался в пределах 1,21–1,68 (табл. 2). Такое различие во влиянии фитопрепаратов на рост бактерий, очевидно, зависело от состава их растительной основы. Штамм *B. subtilis* 39 оказался менее активным, показатели его роста сравнимы с таковыми на среде с аэросилом. Возможно, для более значимого их повышения необходимы другие концентрации фитокомпозиций.

Таблица 2. Влияние различных фитокомпозиций на рост бактерий *B. subtilis* при глубинном культивировании (через 24 ч роста)

| Добавлено в среду | Концентрация препарата в среде, % | <i>B. subtilis</i> 39 | | | <i>B. subtilis</i> 51 | | |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|---|-------------------------|------------------------------|---|-------------------------|
| | | Титр клеток, КОЕ/мл | Относительный прирост количества клеток | Индекс стимуляции роста | Титр клеток, КОЕ/мл | Относительный прирост количества клеток | Индекс стимуляции роста |
| Спасатель | 0,1 | $(3,2 \pm 0,3) \cdot 10^9$ | $152,4 \pm 14,2$ | 1,11 | $(2,50 \pm 0,21) \cdot 10^9$ | $208,3 \pm 17,5$ | 1,68 |
| Фитогастрил | 0,1 | $(4,52 \pm 0,10) \cdot 10^9$ | $215,2 \pm 5,2$ | 1,57 | $(2,15 \pm 0,31) \cdot 10^9$ | $179,0 \pm 25,8$ | 1,44 |
| Гепанорм-3 | 0,1 | $(2,92 \pm 0,21) \cdot 10^9$ | 139 ± 10 | 1,17 | $(1,80 \pm 0,45) \cdot 10^9$ | $158,3 \pm 35,0$ | 1,27 |
| Гепанорм-2 | 0,1 | $(2,70 \pm 0,25) \cdot 10^9$ | $128,6 \pm 12,0$ | 1,14 | $(1,57 \pm 0,27) \cdot 10^9$ | $155,8 \pm 20,0$ | 1,21 |
| A-300 | 0,5 | $(2,88 \pm 0,55) \cdot 10^9$ | $152,8 \pm 27,0$ | 1,11 | $(1,78 \pm 0,15) \cdot 10^9$ | $148,3 \pm 12,5$ | 1,19 |

Изучение антагонистической активности штаммов бактерий *B. subtilis*, выращенных на средах и с фитосорбентами, и с чистым аэросилом, показало, что изучаемые бактерии в обоих случаях проявляют высокую степень антагонизма к различным условно-патогенным микроорганизмам, характерную для исследуемых бацилл (табл. 3). Стабильность данного свойства особенно важна для пробиотических штаммов, так как одним из основных критериев отбора культур для создания эффективных биопрепаратов является их выраженная способность угнетать рост патогенной микрофлоры. Также в условиях производства, при выпуске препарата, оценка качества готового продукта осуществляется прежде всего по определению его специфической активности (количеству живых микробных клеток в одной дозе и антагонистической активности препарата).

Таблица 3. Антагонистическая активность бактерий *B. subtilis*, выращенных на среде с фитопрепаратами

| Культура микроорганизма | Зона задержки роста тест-культур, мм | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|
| | <i>S. aureus</i> 209 | <i>S. typhi</i> 11 | <i>S. flexneri</i> 36/39 | <i>E. coli</i> 028 | <i>P. vulgaris</i> И-8 | <i>P. vulgaris</i> 72 | <i>C. albicans</i> 690 | <i>P. aeruginosa</i> 4141 |
| <i>B. subtilis</i> 39 | 20 | 18 | 28 | 18 | 20 | 23 | 31 | 0 |
| <i>B. subtilis</i> 51 | 1 | 6 | 30 | 20 | 22 | 16 | 30 | 10 |

Таким образом, полученные результаты показали биосовместимость с изучаемыми штаммами бактерий *B. subtilis* как чистого аэросила, так и фитокомпозиций, созданных на его основе. Поэтому исследованные фитосорбенты можно рассматривать как перспективные компоненты для разработки комбинированных препаратов, содержащих пробиотические штаммы, растительную основу и аэросил. Такие биопрепараты могут быть эффективными при лечении дисбактериоза, кишечных инфекций, пищевой интоксикации и других нарушений пищеварительного канала. Они способны оказывать на организм комплексное позитивное воздействие: бациллы и растения обладают выраженным антимикробным и иммуномодулирующим эффектом, а многие из используемых растений характеризуются желчегонным, гепатопротекторным, противовоспалительным и противогельминтным действием, улучшают регенерацию слизистой оболочки кишок. Аэросил, являясь важным компонентом биокомплекса, способен осуществлять детоксикацию и энтеросорбцию патогенных микробов и их метаболитов из организма больного. При этом он не всасывается в кровь, не повреждает слизистой

оболочки кишок и хорошо выводится из организма.

Так как пробиотики и комплексные препараты на их основе предназначены в первую очередь для коррекции нарушений в составе микробиоценоза кишечника, в дальнейшем было изучено влияние фитокомпозиций на рост и активность облигатных представителей данного биотопа – молочнокислых бактерий, а также выделенных от больного энтеропатогенных штаммов кишечной палочки.

После культивирования изучаемых штаммов молочнокислых бактерий на разных средах, в которые вносили фитопрепараты, прирост биомассы был выше на 0,9–19,1% по сравнению со средой с аэросилом (в зависимости от штамма и вида бактерий) (табл. 4). Показатели кислотообразования лактобацилл в обоих случаях регистрировали на уровне контроля (МРС или оптимизированная синтетическая среда), а антимикробную активность – не ниже, чем на общепринятых средах (табл. 5).

При выращивании энтеропатогенных штаммов *E. coli* и на средах с фитокомпозициями, и с аэросилом без фитоосновы накопление биомассы было ниже, чем в контроле, на 49,5–35,7% и 41,9–31,6% для *E. coli* 8К и *E. coli* 12К соответственно. Однако при внесении в среду фитоосновы, которая может способствовать стимуляции ростовых свойств бактерий, концентрация клеток несколько увеличивалась (табл. 6).

Выводы. Таким образом, изученные фитокомпозиции способствуют повышению ростовой активности пробиотических штаммов *B. subtilis*, являющихся основой препарата эндоспорина, и некоторых представителей облигатной микрофлоры кишок – молочнокислых бактерий и не снижают антагонистической активности этих микроорганизмов. Показано угнетение роста энтеропатогенных штаммов *E. coli*, выращенных при наличии фитопрепаратов и аэросила.

Таблиця 4. Влияние фитогастрила на рост и кислотообразование молочнокислых бактерий при глубинном культивировании

| Среда культивирования | Концентрация фитогастрила, % | <i>L. plantarum</i> 49 | | | <i>L. fermentum</i> 71 | | | <i>L. plantarum</i> 25 | | |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------------------|
| | | Концентрация клеток | | Титруемая кислотность, T ₀ | Концентрация клеток | | Титруемая кислотность, T ₀ | Концентрация клеток | | Титруемая кислотность, T ₀ |
| | | КОЕ /мл | % конт-роля | | КОЕ /мл | % конт-роля | | КОЕ /мл | % конт-роля | |
| МРС (контроль) | – | (3,50±0,07) · 10 ⁹ | 100 | 165±20 | (1,30±0,07) · 10 ⁸ | 100 | 105±20 | (3,10±0,30) · 10 ⁹ | 100 | 160±17 |
| МРС + аэросил | 0,5 | (3,95±0,09) · 10 ⁹ | 112,8 | 180±10 | (1,70±0,11) · 10 ⁸ | 130,8 | 110±30 | (3,30±0,09) · 10 ⁹ | 106,4 | 145±20 |
| МРС + фитогастрин | 0,1 | (4,7±0,5) · 10 ⁹ | 134,3 | 175±17 | (2,47±0,21) · 10 ⁸ | 190 | 111±25 | (3,49±0,11) · 10 ⁹ | 112,6 | 120±4 |
| Синтетическая среда (контроль) | – | (2,55±0,11) · 10 ⁹ | 100 | 120±25 | – | – | – | – | – | – |
| Синтетическая среда + аэросил | 0,5 | (2,70±0,09) · 10 ⁹ | 105,5 | 125±28 | – | – | – | – | – | – |
| Синтетическая среда + фитогастрин | 0,1 | (2,89±0,02) · 10 ⁹ | 113,3 | 135±15 | – | – | – | – | – | – |

«→» Опыты не проводили.

Таблица 5. Атагонистическая активность молочнокислых бактерий, выращенных на различных средах

| Микро-организм | Внесено в среду | Зона задержки роста тест-культур, мм | | | | | | | |
|------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|
| | | <i>S. aureus</i> 209 | <i>S. typhi</i> 11 | <i>S. flexneri</i> 36/39 | <i>E. coli</i> 0.28 | <i>P. vulgaris</i> И-8 | <i>P. vulgaris</i> 72 | <i>C. albicans</i> 690 | <i>P. aeruginosa</i> 4141 |
| <i>L. plantarum</i> 49 | Среда без добавок (контроль) | 14 | 18 | 21 | 23 | 23 | 24 | 0 | 21 |
| | Аэросил | 15 | 20 | 24 | 19 | 24 | 26 | 2 | 23 |
| | Фитогастрил | 14 | 18 | 20 | 25 | 20 | 21 | 0 | 19 |
| <i>L. fermentum</i> 71 | Среда без добавок (контроль) | 22 | 26 | 21 | 16 | 18 | 19 | 1 | 23 |
| | Аэросил | 20 | 21 | 21 | 14 | 16 | 22 | 0 | 22 |
| | Фитогастрил | 18 | 26 | 25 | 15 | 20 | 25 | 2 | 23 |

Таблица 6. Зависимость ростовой активности штаммов *E. coli* от состава среды культивирования

| Добавлено в среду | Концентрация в среде, % | <i>E. coli</i> 8К | | <i>E. coli</i> 12К | |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|
| | | Титр, КОЕ/мл | % контроля | Титр, КОЕ/мл | % контроля |
| Аэросил А-300 | 0,5 | $(5,10 \pm 0,21) \cdot 10^8$ | 50,5 | $(4,50 \pm 0,32) \cdot 10^9$ | 58,1 |
| Фитогастрил | 0,1 | $(6,50 \pm 0,35) \cdot 10^8$ | 64,3 | $(5,30 \pm 0,41) \cdot 10^9$ | 68,4 |
| Среда без добавок (контроль) | – | $(1,01 \pm 0,90) \cdot 10^9$ | 100 | $(7,75 \pm 0,53) \cdot 10^9$ | 100 |

Полученные данные позволяют рассматривать фитокомпозиции как перспективные компоненты для создания комплексных пробиотических препаратов из бактерий с целью повышения их терапевтической эффективности.

Авторы выражают искреннюю признательность сотруднику Института разведения и генетики животных УААН Людмиле Алексеевне Бегме за предоставленные для исследований образцы фитопрепаратов.

Список литературы

1. Белоногова В. Д., Корепанова Н. С., Олешко Г. И. и др. Некоторые аспекты изучения биологически активных веществ и фармакологических свойств лекарственных растений // Вопр. биол. медицины и фармацевт. химии. – 2003. – №4. – С. 16–20.
2. Буркат В. П., Бегма Л. А., Шаповал В. Н., Бегма Д. А. Фитопрепараты пролонгированного действия: технологические аспекты получения и использования // Ветеринарна медицина: Міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2004. – Вип. 84. – С. 144–149.
3. Варганов А. И., Перминова О. А., Журавлев Д. М. и др. Комплексный препарат пеносепт при мастите и эндометрите коров // Ветеринар. – 2003. – №11. – С. 37–38.
4. Вахитов Т. Я., Яшина О. Ю., Петров Л. Н., Королюк А. М. Действие препарата аутоstimуляторов роста *Escherichia coli* М-17 (актофлор) на рост чистых и смешанных культур бактерий // Журн. микробиологии. – 2000. – №3. – С. 20–24.
5. Дикий Б. М., Матейко Г. Б., Грижак І. Г., Воронова В. Ю. Вплив умов культивування на інтенсивність росту та антагоністичні властивості деяких пробіотиків // Арх. клін. медицини. – 2002. – №1. – С. 39–40.
6. Знаменский В. А., Возианов А. Ф., Возианова Ж. М. и др. Применение лечебно-профилактических препаратов, изготовленных на основе кремнийорганических адсорбентов: Метод. рекомендации. – К., 1994. – 14 с.
7. Мізюк Р. М., Куцик Р. В. Протимікробна активність біологічно активних речовин, отриманих з лікарських рослин // Тези Х з'їзду тов-ва мікробіологів України (Одеса, 15–17 вер. 2004 р.). – Одеса, 2004. – С. 135.

8. *Осадчая А. И., Кудрявцев В. А., Сафронова Л. А.* и др. Стимуляция роста и спорообразования *Bacillus subtilis* с оптимизацией углеводного питания при глубинном культивировании // Приклад. биохимия и микробиология. – 1997. – Т. 33, № 3. – С. 321–324.
9. *Овод А. С.* Направленное формирование бактериоценоза кишечника // Ветеринар. – 2003. – №2. – С. 23–26.
10. *Патент 14569* Україна. Біопрепарат ендоспорин для лікування і профілактики ендометритів тварин / В. В. Смірнов, В. О. Кудрявцев, А. І. Осадча, Г. М. Калиновський, Л. А. Сафронова, С. Р. Резнік. – Опубл.20.01.97 р.
11. *Сильванова Н. Н., Пугачёва В. Ф.* Новый продукт лечебного питания на основе овощных соков, заквашенных лактобациллами, и его применение в онкологической клинике / Аутофлора человека в норме и при патологии и её коррекция. – Горький, 1988. – С. 92–97.
12. *Смирнов В. В., Резник С. Р., Вьюницкая В. А.* и др. Современные представления о механизмах действия пробиотиков из бактерий рода *Bacillus* // Микробиол. журн. – 1993. – №4. – С. 92–112.
13. *Сорокулова И. Б., Осадчая А. И., Хилько Т. В.* Разработка питательной среды для культивирования *Lactobacillus plantarum* 8R-A3 // Микробиол. журн. – 2003. – Т. 65, №3. – С. 39–46.

ВПЛИВ ФІТОКОМПОЗИЦІЙ НА БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИЧНИХ ШТАМІВ *BACILLUS SUBTILIS*

Л. А. Сафронова, А. І. Осадча, Л. В. Авдеева, В. М. Іляш (Київ)

Вивчено вплив фітокомпозицій на основі кремнезему та лікарських рослин на ріст і біологічну активність пробіотичних штамів *B. subtilis* і деяких представників облигатної мікрофлори кишок.

Виявлена біосумісність з досліджуваними штамми бактерій як чистого аеросилу, так і фітопрепаратів на його основі. Припускається, що ці композиції можна розглядати як компоненти для створення комплексних пробіотичних препаратів з бацил з метою підвищення їх терапевтичної ефективності.

Ключові слова: пробіотики, *Bacillus subtilis*, фітокомпозиції, аеросил.

INFLUENCE OF PHYTOCOMPOSITIONS ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF PROBIOTIC STRAINS OF *BACILLUS SUBTILIS*

L. A. Safronova, A. I. Osadchaja, L. V. Avdeeva, V. M. Ilyash (Kiev)

Influence of phytocompositions containing silica and medical herbs on growth and biological activity of probiotic strains of *Bacillus subtilis* and some representatives of obligate microflorae of intestine has been studied.

Biocompatibility of studied strains with both pure aerosil bacteria, and its phytocompositions has been shown in the article. It is supposed that phytocompositions can be considered as components for creation of complex probiotic preparations from bacilli for the purpose to increase their therapeutic efficiency.

Key words: probiotics, *Bacillus subtilis*, phytocompositions, aerosil.

Т. К. ЗНАМЕНСЬКА, В. І. ПОХИЛЬКО, О. М. КОВАЛЬОВА,
Т. Д. ЗАДОРЖНА, Т. М. АРЧАКОВА, К. В. РОЗОВА (Київ, Полтава)

ЗМІНИ НЕЙРОЦИТІВ СТОВБУРА ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРЯТ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ГІПОКСІЇ ТА ПРИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНИЙ КОРЕКЦІЇ

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України,
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»,
Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Досліджено морфологічні та імуногістохімічні особливості структур мозку щурят в умовах експериментальної моделі гіпоксії та при застосуванні Цереброкуруину®. Встановлено, що найбільш виражені зміни у вигляді перичелюлярного та периваскулярного набряку, спонгіозних вогнищ і вогнищ некрозу, з явищами апоптозу й апоневрозу спостерігались при тяжкій гіпоксії. Застосування Цереброкуруину® у щурят, які перенесли помірну гіпоксію, приводить до зменшення патологічних змін в структурах головного мозку та наближення рівня експресії генів CD95 APO-1/Fas і Bcl-2 до їх рівня у інтактних тварин.

Ключові слова: гіпоксія, щурята, стовбур головного мозку, імуногістохімічний метод, нейропротекторна корекція, Цереброкуруин®.

При порушенні когнітивних та асоціативних функцій в умовах церебральної патології відбуваються виражені структурні зміни тканини мозку за рахунок пригнічення процесів біоенергетики, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, гіперпродукції токсичних форм кисню, зниження активності антиоксидантних систем, що призводить до розвитку апоптозу [6, 10, 22, 25]. Апоптоз спостерігається при будь-яких ураженнях нервової тканини, в тому числі гіпоксичного, ішемічного та травматичного характеру. Тобто нині існує поняття нейроапоптозу, що тлумачать як новий патобіохімічний механізм нейродегенеративних розладів широкого спектра [1, 9, 10, 12, 30].

Загибель клітин відіграє велику роль в ембріон- та морфогенезі органів, підтримці клітинного і тканинного гомеостазу. Апоптоз є однією з форм загибелі клітин, що характеризується специфічною фрагментацією ДНК, конденсацією цитоплазми, блебінгом цитоплазматичної мембрани та мітохондріальною дисфункцією. Відомо, що апоптоз – генетично контрольований та енергозалежний процес, реалізація якого здійснюється за участю специфічних протеаз і нуклеаз [13].

Крім природних факторів, що контролюють запуск та реалізацію програми апоптозу, існує безліч екзогенних модуляторів, активація яких призводить до порушення балансу між процесами клітинної смерті, росту та диференціюванням клітин [29]. Поліетіологічність апоптозу асоціюється з багатьма патологічними станами, такими як гіпоксія, ішемія та інфекції. Питання про роль апоптозу в умовах ішемії мозку залишається суперечливим, однак дедалі більше фактів свідчать про його значення [11, 15]. Некроз клітини, на відміну від апоптозу, – більш грубе руйнування, що супроводжується вакуолізацією, різким набуханням мембран і лізисом клітини та виходом клітинного вмісту в міжклітинний простір. При цьому спостерігається посилення синтезу запальних інтерлейкінів та цитокінів, розвивається запалення. У неушкодженій клітині процес апоптозу знаходиться під суворим генетичним контролем. Зокрема, при апоптозі спостерігається експресія відповідних генів та трансляція відповідних білків. За даними літератури, саме гіпоксія та ішемія запускають включення генів, що індукують розвиток апоптозу. Серед генів, які відповідають за розвиток апоптозу в мозку, найвідоміші індуктор CD95 APO-1/Fas та інгібітор апоптозу Bcl-2 [13]. Нині протеїни p 53, Bcl-2, Вах, MDM, CD95 APO-1/Fas, цитокіни роз-

глядають як ключові фактори генетичної програми клітинної смерті, які можна використовувати для оцінки апоптозу та його основних механізмів. Запуск апоптозу шляхом активації індуктора CD95 APO-1/Fas відбувається під дією різних факторів:

- фізіологічних (цитокінів, нейротрансмітерів, кальцію; втрати контакту клітин одна з одною, з матриксом; оксидантного стресу тощо);
- ушкоджувальних агентів (температури, вірусів, бактеріальних токсинів, вільних радикалів, гормонів, моноклонарних антитіл тощо);
- лікарських засобів [23].

Нині основним методом виявлення апоптотичних змін є імуногістохімічний з використанням високочутливих та високоспецифічних моно- й поліклональних антитіл, які функціонують на фіксованому в формаліні матеріалі та парафінових зрізах [2].

У запуску програми апоптозу важливу роль відіграє розташований на клітинній мембрані специфічний рецептор CD95 APO-1/Fas, утворений комплексом трансмембранних протеїнів, що входять до суперсімейства цитокінів. CD95 APO-1/Fas-рецептори функціонують тільки за умови поєднання трьох факторів: специфічного сигналу, експресії антигена CD95 APO-1/Fas та функціонуючого внутрішньоклітинного шляху апоптозу [19].

Ген Bcl-2, відкритий у 1985 р., одержав назву від В-клітинної лімфоми/лейкемії (B-cell lymphoma/leukemia), під час перебігу якої спостерігається його гіперекспресія [27]. У людини Bcl-2 локалізований у 18-й хромосомі в ділянці 18q21 та може транслокуватися з частотою $1 \cdot 10^6$ в 14-ту – у хромосому в ділянці 14q32, в якій знаходяться сильнодіючі інхансерні елементи генів важких ланцюгів IgH. Ген Bcl-2 належить до протеїнів, що блокують wtp53, і є головним інгібітором апоптозу. Він локалізований у зовнішній мембрані мітохондрій, стабілізує її, керує транспортом іонів, утворюючи іонні пори, перешкоджає виходу факторів, які індукують апоптоз (цитохром С, АІФ тощо) [8, 21, 24, 26]. Саме мембранна локалізація Bcl-2 пояснює велику втрату Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму, що проходить перед апоптотичною загибеллю клітин. Відомо, що наявність Bcl-2 у мітохондріальній мембрані зумовлює значну його роль у процесах окислювального фосфорилування. Так, клітини з надлишком Bcl-2 стійкіші до дії різних індукторів апоптозу, таких як р53. Крім того, спостерігається підвищення потенціалу мітохондріальної мембрани, хоча не відомо, чим воно викликане – змінами вмісту АТФ чи поглинанням кисню. Bcl-2 може діяти синергічно з іншими білками, підсилюючи їх дію щодо інгібування апоптозу та контролюючи шляхи передачі регуляторних сигналів всередину клітин-мішеней [31, 33–35]. Вважають, що цей білок починає діяти після репарації пошкодженої ДНК. Можливо, саме у випадку пошкодження ДНК Bcl-2 перешкоджає транскрипції генів, які беруть участь в апоптозі. Можливо також, що він блокує дію продуктів цих генів [16].

Зважаючи на значущість апоптозу в морфогенезі клітини, зокрема нейронів, перспективним напрямом є пошук препаратів, які могли б впливати на апоптоз та експресію генів раннього реагування. Нашу увагу привернув препарат нейропротекторної дії Цереброкурин®. Цей нейропептид вільно проникає через гематоенцефалічний бар'єр та діє багатфакторно на центральну нервову систему (ЦНС), що супроводжується високою ефективністю та вираженою спрямованістю його дії при дуже низькій концентрації в організмі [14].

Цереброкурин® – препарат, який містить комплекс вільних амінокислот, пептидів та низькомолекулярних продуктів контрольованого протеолізу білків головного мозку ембріонів великої рогатої худоби, генотип яких індіферентний для генотипу реципієнта-людини. Цереброкурин® містить пептиди, які мають програму аналізу стану і формування ЦНС, тобто механізми дії та точки дотику Цереброкурину® принципово відрізняються від інших препаратів нейропептидної природи, зокрема від церебраліну [32].

Захисні ефекти Цереброкуруину® на тканину мозку полягають в оптимізації енергетичного метаболізму мозку; оптимізації гомеостазу кальцію; стимуляції внутрішньоклітинного синтезу білка; в уповільненні процесів глутаматкальцієвого каскаду та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Разом з тим препарат має виражений нейротрофічний ефект. В експериментальних дослідженнях, проведених останніми роками, встановлена здатність Цереброкуруину® підвищувати експресію гена – транспортера глюкози (GLUT-1) через гематоенцефалічний бар'єр і таким чином збільшувати її транспорт до головного мозку в умовах гіпоксії [20, 36]. Крім того, Цереброкуруин® захищає цитоскелет нейронів шляхом інгібування кальційзалежних протеаз, у тому числі кальпаїну, та збільшує експресію мікротубулярного кислого протеїну 2 (MAP2). В експериментальних дослідженнях виявлена здатність Цереброкуруину® запобігати гіперактивації мікроглії й знижувати продукцію ІЛ-1 α та інших протизапальних цитокінів, що відображає вплив препарату на вираження місцевої запальної реакції і процесів оксидантного стресу в зоні ураження мозку. В праці І. Ф. Беленічева та співавт. [5, 7, 17] показано, що Цереброкуруин® при гострій церебральній ішемії сприяє кращому виживанню нейронів у зоні ішемічної напівтіні та гальмує відстрочену загибель нейронів. Крім того, в експериментальних дослідженнях показано достатньо високу активність нейропептидів (Цереброкуруину®) впливати на експресію генів раннього реагування c-fos та пов'язаного з нею процесу апоптотичної загибелі нейронів. Слід також відмітити, що при ішемічному ушкодженні мозку введення нейропептидів приводить не до гіперекспресії генів, а до їх нормалізації [4]. Саме Цереброкуруин® був високоефективним при фармакологічній корекції нейродеструктивних захворювань, які є актуальною проблемою медицини та фармакології [13].

Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що своєчасне фармакологічне втручання в каскад ініційованих гіпоксією процесів може в ряді випадків запобігти ушкодженню клітин нервової тканини, обмежити вогнище ураження та поліпшити неврологічний статус [28]. Дуже важливо враховувати проміжок часу, тобто «терапевтичне вікно», впродовж якого фармакологічне втручання з церебропротекторною, метаболічною метою може бути ефективним. За даними літератури, цей проміжок часу коливається від 6 год до 3 діб [37, 38].

Мета роботи – дослідити морфологічні та імуногістохімічні особливості структур мозку щурят в умовах експериментальної моделі гіпоксії та при застосуванні Цереброкуруину®.

Матеріали і методи. Нами була відтворена експериментальна модель гіпоксії за методикою, адаптованою у відділі вивчення гіпоксичних станів (за рівнем P_aO_2 крові) Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України [18]. Помірну гіпоксію викликали шляхом утримання щурів з 15–17-го дня вагітності, щоденно до пологів, по 2 год в камері з газовою сумішшю O_2+N_2 , яка містила 12% кисню з поглинанням вуглекислого газу; тяжку гіпоксію – при застосуванні суміші O_2+N_2 , яка містила 7% кисню. Тварин утримували з 12-годинним освітленням (з 8.00 по 20.00 – світло, з 20.00 по 8.00 – темрява). Для мікроскопічного дослідження стану нейронів ідентичні шматочки тканини стовбура головного мозку щурят брали від тварин, які зазнавали дії гіпоксії. Апоптоз у нейронах стовбура головного мозку щурів в умовах експериментальної моделі гіпоксії вивчали за імуногістохімічним методом визначення експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2.

Відразу після забору частину біопсійного матеріалу (стовбур мозку щурят) фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах та заливали в парафінові блоки. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізоном. Мікроскопічні дослідження проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа «Olimpus» ВН-2 (Японія).

Протокол забарвлення здійснювали таким чином: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3% розчином пероксиду

водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% бичачого сироваткового антигена (BSA), промивання у фосфатному буфері рН 7,4 (PBS), обробка зрізів у цитратному буфері рН 6,0 в мікрохвильовій печі, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигена Vcl-2 (фірма ДАКО, Данія) на 1 год; потім промивання в PBS-буфері і нанесення вторинних антитіл на 30 хв. Промивання в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація протягом 30 хв, промивання і нанесення АЕС-хромогенрозчину – інкубація від 5 до 20 хв до появи коричнево-червоного забарвлення з наступним дозabarвленням гематоксиліном Майєра.

Інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом у балах – від 0 до 3: 0 балів – немає забарвлення; 1 бал – слабе забарвлення; 2 бали – помірне забарвлення; 3 бали – виражене забарвлення.

З метою кількісної оцінки експресії генів CD95 APO-1/Fas та Vcl-2 в структурах головного мозку щурят на декількох ділянках, що в сумі становило не менше 300 клітин, підраховували кількість нейронів з позитивно забарвленою цитоплазмою та виражали у відсотковому еквіваленті за формулою

$$\text{Кількість нейронів} = \frac{\text{кількість позитивно забарвлених клітин} \cdot 100 \%}{300}$$

Дослідження проведено на 9 щурах (самиці) та їх 56 щурятах масою тіла 30–35 г. Тварин розподілено на порівняльну (I) та дослідну (II) групи. Порівняльну (I) групу ($n = 20$) було розподілено на три підгрупи: I а ($n = 8$) – інтактні тварини; I б ($n = 6$) – щурята, які зазнали дії помірної гіпоксії; I в ($n = 6$) – щурята, які зазнали дії тяжкої гіпоксії (табл. 1). Дослідну (II) групу ($n = 12$) було розподілено на дві підгрупи: II а ($n = 6$) – щурята, які зазнали дії помірної гіпоксії та отримували Цереброкурин®; II б ($n = 6$) – щурята, які зазнали дії тяжкої гіпоксії та отримували Цереброкурин®. Препарат щурята одержували у місячно-му віці, 3 рази через 1 день, внутрішньом'язово по 0,001 мл на тварину.

Результати та їх обговорення. При гістологічному дослідженні стовбура головного мозку в інтактних тварин (I а підгрупа) виявлено незмінну структуру судин із збереженням епітеліальної вистилки (рис. 1).

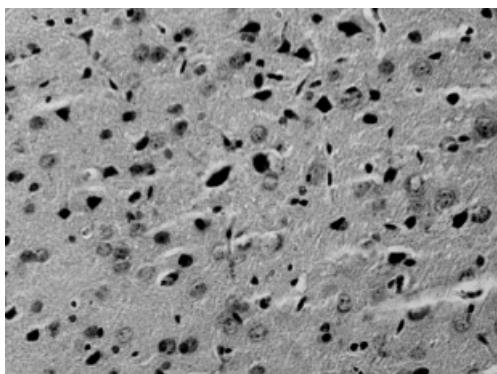


Рис. 1. Мікрофотографія. Структура судин стовбура головного мозку в інтактних щурів (I а підгрупа). Забарвлення за Ван-Гізеном. Ок. 10; об. 40

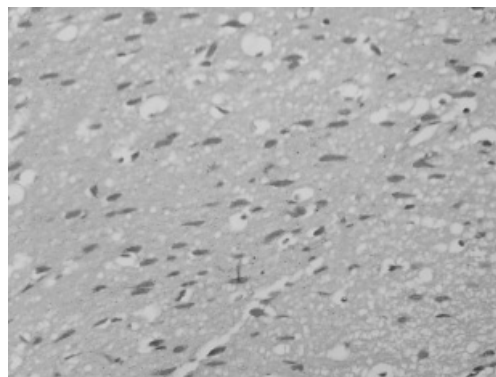


Рис. 2. Мікрофотографія. Стовбур головного мозку щурят при помірній гіпоксії (I б підгрупа). Перичелюлярний набряк. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10; Об. 40

У тварин за умови перенесеної помірної гіпоксії спостерігався перивентрикулярний та перичелюлярний набряк тканин стовбура мозку (рис. 2).

У стовбурі мозку щурят, які перенесли тяжку гіпоксію (I в підгрупа), також мав місце перичелюлярний набряк (рис. 3, а). Крім того, в тканинах стовбура

головного мозку цих тварин спостерігалися різні фази апоптозу й апонекрозу та спонгіозні вогнища. В частині нейронів відмічалось набухання аксонів та наявність дендритів, які спостерігалися на великому проміжку (рис. 3, б). При тяжкій гіпоксії в тканинах стовбура мозку експериментальних тварин відмічалось вогнища некрозу, тоді як у щурят з помірною гіпоксією цих явищ не виявлено.

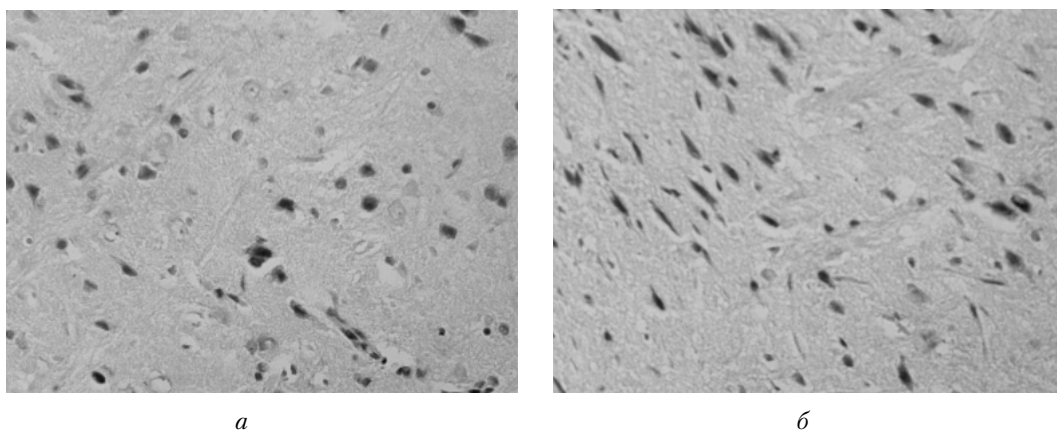


Рис. 3. Мікрофотографія. Стівбур головного мозку щурят при тяжкій гіпоксії (I в підгрупа). Забарвлення за Ван-Гізоном. Ок. 10; об. 40:
a – перичелюлярний набряк; *б* – набухання аксонів

У щурят, які перенесли помірну гіпоксію та одержували Цереброкурин[®], морфологічне дослідження показало відсутність набряку аксонів та значно менший перичелюлярний набряк порівняно з тваринами, які зазнали дії помірної гіпоксії та не одержували цього препарату (рис. 4, *a*). У дослідних тварин також покращився стан нейронів за рахунок зменшення набряку клітин (рис. 4, *б*).

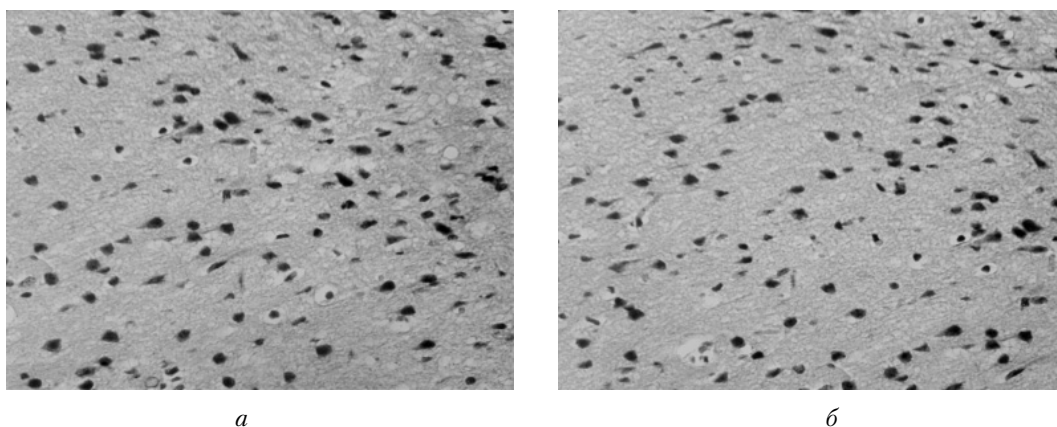


Рис. 4. Мікрофотографія. Стівбур головного мозку щурят, які перенесли помірну гіпоксію та одержували Цереброкурин[®] (II а підгрупа). Забарвлення за Ван-Гізоном. Ок. 10; об. 40:
a – зменшення набряку аксонів; *б* – зменшення набряку клітин

У тварин II б підгрупи (тварини, які зазнали дії тяжкої гіпоксії та одержували Цереброкурин[®]) спостерігався виражений спонгіозний набряк нейронів (рис. 5), тобто введення Цереброкуруну[®] експериментальним тваринам при тяжкій гіпоксії не покращило стан астроцитів стовбура головного мозку.

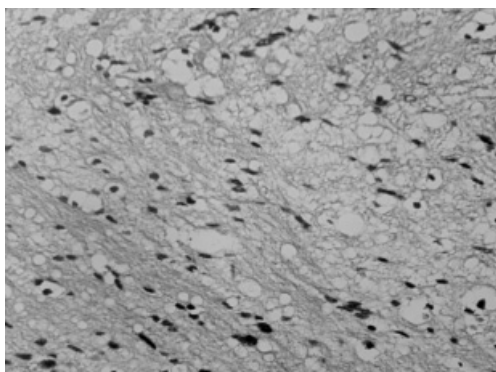


Рис. 5. Мікрофотографія. Стовбур головного мозку щурят, які перенесли тяжку гіпоксію та одержували Цереброкурин® (ІІ б підгрупа). Спонгіозний набряк. Забарвлення за Ван-Гізоном. Ок. 10; об. 40

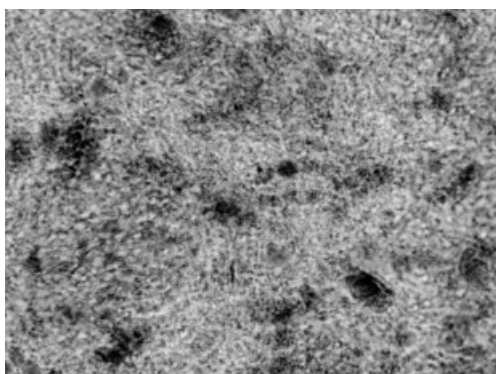
Особливості експресії маркерів апоптозу генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у нейронах щурят за умови експериментальної моделі гіпоксії наведені в таблиці.

Особливості експресії маркерів апоптозу генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 в нейронах щурят за умови експериментальної моделі гіпоксії, % (M±m)

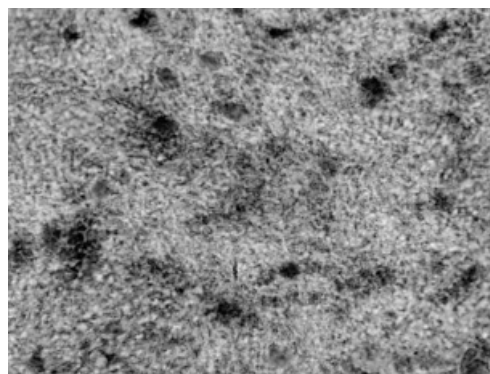
| Підгрупа | CD95 APO-1/Fas | Bcl-2 |
|---|----------------|---------------|
| <i>I – порівняльна група</i> | | |
| I а – інтактні тварини (n = 8) | 10,3±0,3 | 8,9±0,3 |
| I б – тварини, які зазнали дії помірної гіпоксії (n = 6) | 14,2±0,4* | 4,6±0,1* |
| I в – тварини, які зазнали дії тяжкої гіпоксії (n = 6) | 6,2±0,2*. ** | 14,4±0,4*. ** |
| <i>II – дослідна група</i> | | |
| II а – тварини, які зазнали дії помірної гіпоксії та одержували Цереброкурин® (n = 6) | 11,2±0,3** | 9,4±0,3** |
| II б – тварини, які зазнали дії тяжкої гіпоксії та одержували Цереброкурин® (n = 6) | 8,1±0,2 *** | 15,9±0,5* |

* P<0,05 відносно показників у щурят I а підгрупи. ** P<0,05 відносно показників у щурят I б підгрупи. *** P<0,05 відносно показників у щурят I в підгрупи.

При імуногістохімічному вивченні експресії генів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у нейронах стовбура мозку інтактних щурят інтенсивність реакцій в цитоплазмі, які ми оцінювали напівкількісним методом, становила 2–3 бали (рис. 6).



a



б

Рис. 6. Мікрофотографія. Стовбур головного мозку інтактних щурят. Ок. 10; об. 40: *a* – виражена експресія гена CD95 APO-1/Fas в нейронах; імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії гена CD95 APO-1/Fas; *б* – виражена експресія гена Bcl-2 в нейронах; імуногістохімічна реакція, непрямої стрептовідин – пероксидазний метод виявлення експресії гена Bcl-2

Одержані результати свідчили про достовірно більший рівень експресії генів CD95 APO-1/Fas при помірній гіпоксії, ніж у тварин з тяжкою гіпоксією (відповідно $14,2 \pm 0,4$; $6,20 \pm 0,24$; $P < 0,05$). Разом з тим рівень експресії гена Bcl-2 у тварин I а підгрупи був достовірно нижчий, ніж в I в підгрупі ($4,6 \pm 0,1$ та $14,4 \pm 0,4$ відповідно; $P < 0,05$). Інтенсивність імуногістохімічної реакції в цитоплазмі в цих випадках становила 2–3 бали (рис. 7).

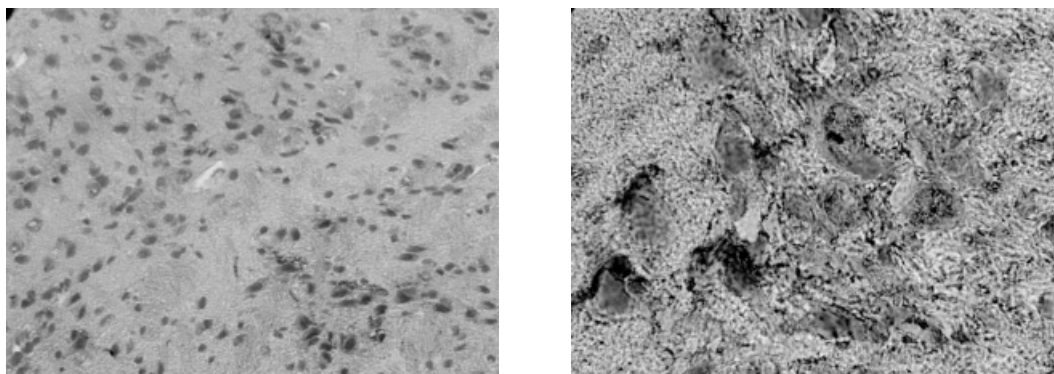


Рис. 7. Мікрофотографія. Стовбур головного мозку щурят, які зазнали дії тяжкої гіпоксії (I група). Ок. 10; об. 40:

a – слабка експресія (1 бал) проапоптотичного рецептора CD95 APO-1/Fas в цитоплазмі поодиноких нейронів; імуногістохімічна реакція, непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії CD95 APO-1/Fas; *б* – збільшення експресії гена Bcl-2 (3 бали) в цитоплазмі нейронів; імуногістохімічна реакція, непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії Bcl-2

У щурят, які зазнали дії помірної асфіксії, на фоні застосування Цереброкуруину® констатовано достовірно менший рівень експресії CD95 APO-1/Fas, ніж у тварин I а підгрупи (відповідно $11,2 \pm 0,3$ та $14,2 \pm 0,4$; $P < 0,005$). Разом з тим спостерігався достовірно більший рівень експресії гена Bcl-2 ($9,4 \pm 0,3$ проти $4,6 \pm 0,1$ у тварин I а підгрупи; $P < 0,05$). Слід зазначити, що як рівень експресії гена CD95 APO-1/Fas, так і рівень експресії гена Bcl-2 на фоні застосування Цереброкуруину® наблизився до рівня експресії вищезазначених генів інтактних тварин, які не зазнали дії помірної асфіксії ($P \geq 0,05$). На нашу думку, одержані результати дають підставу припустити, що застосування Цереброкуруину® у тварин, які зазнали дії помірної асфіксії, нормалізує та оптимізує процеси апоптозу в нейронах стовбура мозку.

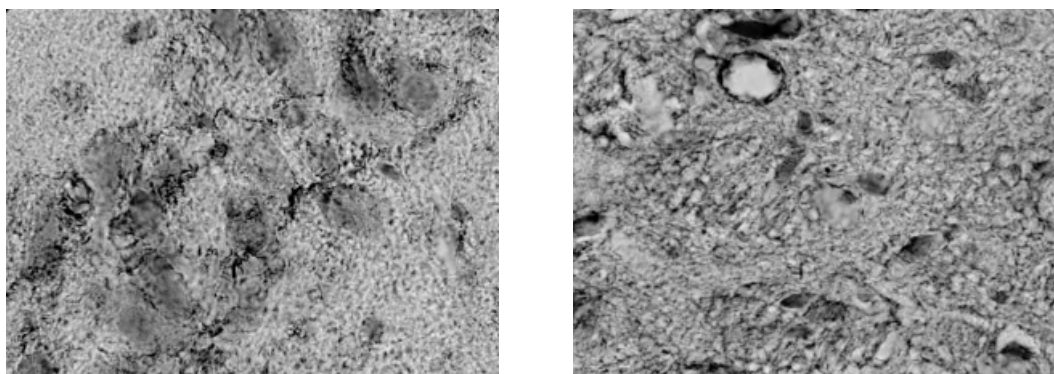


Рис. 8. Мікрофотографія. Стовбур головного мозку щурят, які зазнали дії тяжкої гіпоксії та одержували Цереброкуруин®. Ок. 10; об. 40:

a – виражена експресія гена Bcl-2 (2–3 бали) в цитоплазмі нейронів; імуногістохімічна реакція, непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії Bcl-2; *б* – слабка експресія (1 бал) гена CD95 APO-1/Fas в цитоплазмі нейронів; імуногістохімічна реакція, непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії CD95 APO-1/Fas

Ген кодування антиапоптотичного протеїну Bcl-2 (рис. 8, а) у тварин з тяжкою асфіксією на фоні застосування Цереброкуруину® зберігався на тому самому рівні, що й у тварин з тяжкою гіпоксією без застосування препарату (відповідно $15,9\pm 0,5\%$ проти $14,4\pm 0,4\%$), та був у 2 рази вищим, ніж в інтактних тварин (відповідно $15,9\pm 0,5\%$ проти $8,9\pm 0,3\%$; $P < 0,05$). Рівень експресії гена CD95 APO-1/Fas був низьким, як і у тварин без застосування Цереброкуруину®, але значення його наближалось до показників інтактної групи (відповідно $8,1\pm 0,2$ проти $10,3\pm 0,3$) (рис. 8, б), тобто застосування Цереброкуруину® не змінювало співвідношення активності експресії генів різноспрямованої дії у тварин з тяжкою гіпоксією (рис. 9). На нашу думку, одержані дані свідчать, що застосування Цереброкуруину® у щурят з тяжкою гіпоксією знижує процеси апоптозу в нейронах стовбура головного мозку.

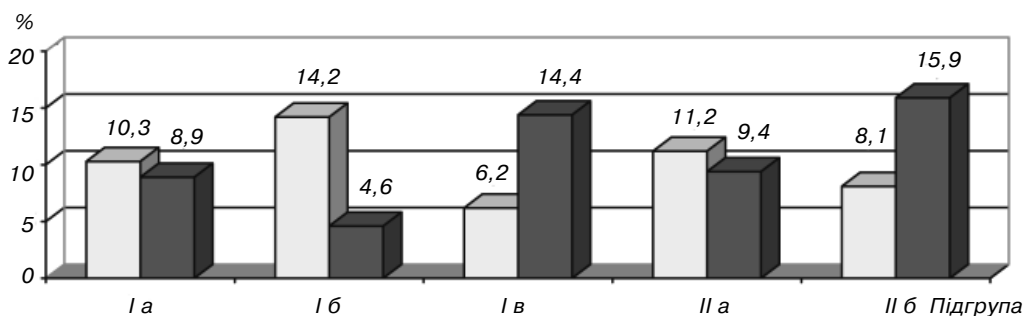


Рис. 9. Показники рівнів CD95 APO-1/Fas та Bcl-2 у тварин дослідних груп:

□ – CD95 APO-1/Fas; ■ – Bcl-2

Висновки. 1. Застосування Цереброкуруину® у щурів, які перенесли помірну гіпоксію (II а підгрупа), приводить до зменшення патологічних змін в структурах головного мозку та наближення рівня експресії генів CD95 APO-1/Fas і Bcl-2 до їх рівня в інтактних тварин. 2. У щурят, які перенесли тяжку гіпоксію із застосуванням Цереброкуруину® (II б підгрупа), при імуногістохімічному аналізі встановлено достовірне збільшення експресії гена Bcl-2 і зниження експресії гена CD95 APO-1/Fas. Рівень експресії гена CD95 APO-1/Fas був низьким, як і у тварин без застосування Цереброкуруину®, але його значення наближалось до показників інтактної групи.

Список літератури

1. Александров Ю. И., Греченко Т. Н., Гаврилов В. В. и др. Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // ЖВНД. – 1997. – Т. 1, №2. – С. 34–45.
2. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Рос. онкол. журн. – 1996. – №1. – С. 58–61.
3. Беленичев И. Ф., Ганчева О. В. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций // Патология. – 2004. – Т. 1, №1. – С. 4–9.
4. Беленичев И. Ф., Горбачева С. В., Дунаев В. В., Бухтиярова Н. В. Фармакологическая коррекция поврежденных нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения // Эксперим. и клин. фармакология. – 2007. – Т. 70, №6. – С. 13–16.
5. Беленичев И. Ф., Дунаев В. В., Губский Ю. И. и др. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, связанных с токсическим действием кислородных радикалов // Современ. проблемы токсикологии. – 2004. – №1. – С. 33–39.
6. Беленичев И. Ф., Левицкий Е. Л., Губский Ю. И. Антиоксидантная система защиты организма // Там само. – 2002. – №4. – С. 9–14.
7. Беленичев И. Ф., Павлов С. В., Губский Ю. И. и др. Влияние производного хиназолина на экспрессию генов раннего реагирования, процессы свободнорадикального окисления в тка-

- нях головного мозга при хроническом иммобилизационном стрессе // Там же. – 2007. – №2. – С. 41–44.
8. *Белушкина Н. Н., Северин С. Е.* Роль апоптоза в патогенезе заболеваний. [WWW document]. URL [http:// sciencefaculty.net.ru/lek/ apoptosis. htm.](http://sciencefaculty.net.ru/lek/apoptosis.htm) (2001).
 9. *Болдырев А. А.* Дискриминация между апоптозом и некрозом нейронов под влиянием окислительного стресса // Биохимия. – 2000. – Т. 65, №7. – С. 981–990.
 10. *Болдырев А. А.* Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, №3. – С. 21–34.
 11. *Владимирская Е. В.* Механизмы апоптической гибели клеток // Гематология и трансфузиология. – 2002. – Т. 47, №2. – С. 35–40.
 12. *Губский Ю. И.* Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. – 2001. – №4. – С. 8–11.
 13. *Губский Ю. И., Левицкий Е. Л., Беленичев И. Ф.* и др. Роль гена раннего реагирования С-FOS в норме и при нейродеструктивной патологии и возможности фармакокоррекции нейропептидными лекарственными средствами // Новости медицины и фармации. – 2008. – №9 (244). – С. 16–19.
 14. *Динзбург А. Л., Чирков А. М., Чиркова С. К.* Стресспротективный эффект нейропептидов у обезьян // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1995. – Вып. 1. – С. 19–21.
 15. *Завалишин И. А., Захарова М. Н.* Гибель нейрона – кардинальная проблема неврологии и психиатрии // Вестн. РАМН. – 1999. – №1. – С. 28 – 33.
 16. *Задорожна Т. Д., Березенко Т. С., Пасечник Е. А.* Иммуногистохимические и ультраструктурные особенности регуляторов апоптоза и экспрессии калогенов у детей с хроническими вирусными гепатитами // Буков. мед. вісн. – 2004 – №3–4. – С. 164–167.
 17. *Копти С., Баролин Г. С.* Применение церебролизина в терапии ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии. – 1998. – №10. – С. 30–34.
 18. *Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии* / Под ред. М. М. Середенко. – К.: Наук. думка, 1987. – 200 с.
 19. *Полосухина Е. Р., Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В.* Исследование экспрессии Fas (APO-1/CD95), опосредующего апоптоз, с помощью моноклонарных антител ІСО при гемобластозах // Гематол. трансфузиология. – 2000. – №4. – С. 3–6.
 20. *Рыбников В. Ю., Закуцкий Н. Г.* Пептидная регуляция функций мозга. – СПб: Стела, 2000. – 24 с.
 21. *Самуилов В. Д., Олексин А. В., Лагунова Е. М.* Программируемая клеточная смерть [www document]. URL [http:// cellsmm.bio.msu.ru/edocs/samuilov-2html](http://cellsmm.bio.msu.ru/edocs/samuilov-2html) (20 августа 2001).
 22. *Скворцова В. И.* Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция // Вестн. РАМН. – 2003. – №11. – С. 74–81.
 23. *Тайхлин Н. Т., Райхлин А. Н.* Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях // Вопр. онкологии. – 2002. – Т. 48, №2. – С. 159–170.
 24. *Фильченко А. А., Стойка Р. С.* Апоптоз и рак. – К.: Морион, 1999. – 184 с.
 25. *Хижняк А. А., Курсов С. В.* Участие возбуждающих аминокислотных трансмиттеров в механизмах нейродеструкции и перспективные методы патогенетической коррекции // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2003. – №1. – С. 43–51.
 26. *Ярилин А. А.* Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. – 1996. – №6. – С. 10–22.
 27. *Clery V. L., Sklar J.* Nucleotide sequence of t(14;18) chromosomal breakpoint in follicular lymphoma and demonstration of a breakpoint cluster region near transcriptional active locus on chromosome 18 // Proc. Nat. Acad. Sci USA. – 1985. – Vol. 82. – P. 7439–7443.
 28. *Colgreave L. A., Schuppe I., Moldeus P.* The biological antioxidant defence network: 20 Nord. Congr. Physiol. And Pharmacol. Copenhagen. Aug.16-19 1992 // Acta physiol. scand. – 1992. – Vol. 146, N 608. – P. 30.
 29. *Devreker F., Englert Y.* In vitro development and metabolism of the human embryo up to the blastocyst stage // Eur. J. Obstet. Gynecol. Repord. Biol. – 2000. – Vol. 92. – P. 51–56.
 30. *Dhar-Mascareno M., Sacramo J. M.* Hypoxia – reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in humsn endothelial cells // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38, N 10. – P. 1548–1554.
 31. *Gaulard P., Agay M. F., Peuchmaur M. et al.* Expression of the Bcl-2 gene product in follicular lymphoma // Am. J. Pathol. – 1992. – Vol. 140. – P. 1089 – 1095.
 32. *Hartbauer M., HutterPaier B., Skofitsch G., Windisch M.* Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // J. Neural. Transm. – 2001. – Vol. 108. – P. 459–473.

33. Hockenbery D., Nunes G., Milliman C. et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death // *Nature*. – 1990. – Vol. 348. – P. 334–336.
34. Kondo E., Nakamura S., Borger P. et al. Detection of bcl-2 protein and bcl-2 messenger RNA in normal and neoplastic lymphoid tissues by immunohistochemistry and in situ hybridization // *Blood*. – 1992. – Vol. 80. – P. 2044–2051.
35. Korsmeyer S.J., Shutter J. R., Veis D.J. et al. Bcl-2/Bax a rheostat that regulates an antioxidant pathway and cell death // *Semin. Biol.* – 1993. – Vol. 4, N 6. – P. 327–332.
36. Satou T., Imano M., Akai F. et al. Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultured neural cells // *Adv. Biosci.* – 1993. – Vol. 87. – P. 195–196.
37. Volpe J. J. *Neurology of the Newborn*. 4-rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. – 267 p.
38. Yossi Gilgan –Sherki, Beksac M., Ozcan M., Кос Н. Antioxidant therapy in Acute Central Nervous System Injury: Carrent State // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – Vol. 54. – P. 271–284.

ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОЦИТОВ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА
У КРЫСЯТ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ГИПОКСИИ
И ПРИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ КОРРЕКЦИИ

*Т. К. Знаменская, В. И. Похилько, Е. М. Ковалёва, Т. Д. Задорожная,
Т. Н. Арчакова, Е. В. Розова (Киев, Полтава)*

Исследованы морфологические и иммуногистохимические особенности структур головного мозга крысят в условиях экспериментальной модели гипоксии и при применении Цереброкурина®. Установлено, что наиболее выраженные изменения в виде перичеллюлярного и периваскулярного отёка, спонгиозных очагов и очагов некроза с явлениями апоптоза и апонекроза наблюдались при тяжёлой гипоксии. Применение Цереброкурина® у крысят, перенесших умеренную гипоксию, приводит к уменьшению патологических нарушений в структурах головного мозга и приближению уровня экспрессии генов CD95 APO-1/FAS и Bcl-2 к их уровню у интактных животных.

Ключевые слова: гипоксия, крысята, ствол головного мозга, иммуногистохимический метод, нейропротекторная коррекция, Цереброкурин®.

CHANGES OF NEUROCYTES OF CEREBRUM BARREL OF BABY RATS
IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MODEL OF HYPOXIA
AND AT APPLICATION OF NEUROPROTECTIVE CORRECTION

*Т. К. Znamenska, V. I. Pokhylko, O. M. Kovalyova, T. D. Zadorozhnaya,
T. N. Archakova, O. V. Rozova (Kiev, Poltava)*

The work includes a research of morphological and immune-histochemical specifics of baby rats' cerebral structures in the conditions of experimental hypoxia model and with the administration of Cerebrocurin®. It was ascertained that the most pronounced changes in the form of pericellular and perivascular edema, spongiform loci and loci of necrosis, with the phenomena of apoptosis and aponeuroses, occurred during severe hypoxia. Administration of Cerebrocurin® in baby rats, which experienced moderate hypoxia, causes a decrease in pathological changes in cerebral structures and the approximation of the level of CD95 APO-1/Fas and Bcl-21 gene expression to their level in intact animals.

Key words: hypoxia, baby rats, brainstem, immune-histochemical method, neuroprotection correction, Cerebrocurin®.

А. В. ЯКУБОВ, М. Х. ПАТТАХОВА

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ И НЕКОТОРЫХ СХЕМ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ ТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ТКАНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Ташкентская медицинская академия

На модели экспериментальной язвы желудка у крыс изучено влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы (МОС) в ткани слизистой оболочки (СО) желудка. Установлено, что среди компонентов противоязвенной терапии омепразол, кларитромицин и метронидазол ингибируют содержание и активность ферментов МОС. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на функцию МОС. Рифампицин и пантопразол индуцируют ферментную систему монооксигеназ. При тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом ингибирующий эффект препаратов на МОС потенцируется, что приводит к угнетению цитопротекции СО гастродуоденальной зоны. Для стимуляции защитных механизмов эффективной является тройная терапия язвенной болезни пантопразолом, рифампицином и азитромицином.

Ключевые слова: экспериментальная язва, противоязвенная терапия, монооксигеназная система.

За последние 10 лет принципы и подходы к лечению язвенной болезни (ЯБ) кардинально изменились, причиной чего стало открытие *Helicobacter (H.) pylori* и его патогенной роли в развитии хронического гастрита и ЯБ. Однако в настоящее время нельзя оспаривать тот факт, что только часть больных, инфицированных *H. pylori*, заболевают ЯБ, и это подтверждает постулат о многофакторности её патогенеза. Поэтому успех в лечении больных ЯБ может быть достигнут лишь при одновременном воздействии на все основные факторы патогенеза. В настоящее время используются более двадцати схем тройной терапии на основании ингибиторов протонной помпы (ИПП) и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, среди которых вариантом первой линии является тройная терапия на основе ИПП. Однако анализ данных литературы показал, что эффективность этих схем изучена только в отношении угнетения секреции и эрадикации *H. pylori* при лечении больных ЯБ [2, 8]. Практически не освещены вопросы влияния компонентов тройной терапии на состояние факторов цитопротекции.

В последнее время в литературе появились данные о том, что компоненты тройной терапии могут отрицательно влиять на защитные механизмы в гастродуоденальной зоне. Как утверждают И. М. Белова и соавт. [3], эрадикационная антимикробная терапия задерживает репарацию язвенных дефектов слизистой оболочки (СО). По данным А. В. Канонова и соавт. [6], при эрадикационной терапии хронического гастрита повышается индекс апоптоза. На отрицательное влияние некоторых схем терапии на защитные механизмы в СО гастродуоденальной зоны указывают и другие авторы [9].

Учитывая изложенное, полагаем, что изучение влияния компонентов и схем противоязвенной терапии на состояние защитных механизмов гастродуоденальной зоны и разработка оптимальных схем лечения являются актуальной задачей.

Цель работы – изучение влияния компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы (МОС) в ткани СО желудка при экспериментальной язве (ЭЯ).

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводили на 104 белых крысах-самцах смешанной популяции массой тела к началу эксперимента

140–200 г. Исследования проводили в тринадцати группах животных, в каждой по 8 особей. Для моделирования ЭЯ мы использовали методику, предложенную В. А. Вертелкиным и соавт. в модификации Н. А. Лосева и соавт. [4].

После моделирования животных разделили на следующие группы: I – интактные; II – с ЭЯ; III – с ЭЯ + H₂O; IV – с ЭЯ + метронидазол; V – с ЭЯ + тинидазол; VI – с ЭЯ + амоксициллин; VII – с ЭЯ + кларитромицин; VIII – с ЭЯ + азитромицин; IX – с ЭЯ + рифампицин; X – с ЭЯ + омепразол; XI – с ЭЯ + пантопразол; XII – с ЭЯ + омепразол, кларитромицин, метронидазол; XIII – с ЭЯ + пантопразол, рифампицин, азитромицин. Все препараты, кроме азитромицина, вводили *per os* в виде водной суспензии в течение 7 дней, азитромицин – в течение 3 дней.

Препараты вводили в следующих дозах: метронидазол – по 50 мг/кг, тинидазол – по 30 мг/кг, амоксициллин – по 40 мг/кг, кларитромицин – по 50 мг/кг, азитромицин – по 10 мг/кг, рифампицин – по 50 мг/кг, омепразол – по 50 мг/кг, пантопразол – по 30 мг/кг. При выборе дозы препарата ориентировались на данные экспериментальных исследований, проведённых на крысах. Интактную группу составили ложнооперированные животные. Для проведения биохимических исследований животных забивали декапитацией. Извлекали желудок, очищали, промывали холодным изотоническим раствором натрия хлорида, удаляли преджелудок и взвешивали. Состояние МОС оценивали определением содержания цитохрома P-450, активности амидопирин-N-деметилазы и НАДФН-цитохром-с-редуктазы в микросомально-цитозольной фракции гомогената СО желудка. Содержание цитохрома P-450 определяли в микросомальной фракции гомогената СО желудка [5] по методу, описанному Т. Омуга и соавт. [12]. В надосадочной жидкости гомогената ткани желудка определяли активность амидопирин-N-деметилазы по методу П. Попова [13]. Каталитическую активность НАДФН-цитохром-с-редуктазы определяли по методу С. Н. Williams и соавт. [14].

Полученные результаты обрабатывали с использованием *t*-критерия Стьюдента стандартным пакетом Microsoft Excel. Различия считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Как видно из данных таблицы, при ЭЯ значительно снижаются содержание и активность ферментов, в частности содержание цитохрома P-450 почти в 1,5 раза, активность ферментов амидопирин-N-деметилазы и НАДФН-цитохром-с-редуктазы – более чем в 1,5 раза. Эти изменения сохранялись и в процессе течения ЭЯ. Полученные результаты в группе без лечения практически не отличались от исходных данных.

Влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы в ткани слизистой оболочки желудка при экспериментальной язве у крыс ($M \pm m$)

| Группа животных | Цитохром P-450, нмоль/мг | Амидопирин- N-деметилаза, нмоль HCOH/(мин · мг) | НАДФН-цитохром- с-редуктаза, нмоль/(мин · мг) |
|-------------------------------|-----------------------------|---|---|
| I – интактная | 0,112±0,002 | 1,450±0,087 | 15,810±0,542 |
| II – с ЭЯ | 0,078±0,001 | 0,799±0,022 | 8,550±0,228 |
| III – с ЭЯ + H ₂ O | 0,082±0,002 | 0,830±0,062 | 9,060±0,526 |
| IV – с ЭЯ + метронидазол | 0,057±0,002* | 0,596±0,022* | 6,120±0,341* |
| V – с ЭЯ + тинидазол | 0,084±0,003 | 0,835±0,020 | 8,780±0,227 |
| VI – с ЭЯ + амоксициллин | 0,076±0,002 | 0,770±0,019 | 8,450±0,208 |
| VII – с ЭЯ + азитромицин | 0,079±0,002 | 0,889±0,024 | 9,23±0,38 |
| VIII – с ЭЯ + кларитромицин | 0,062±0,002* | 0,623±0,022* | 6,510±0,212* |
| IX – с ЭЯ + рифампицин | 0,110±0,003* | 1,410±0,085* | 16,870±0,271* |
| X – с ЭЯ + омепразол | 0,062±0,002* | 0,640±0,019* | 6,380±0,207* |

Окончание таблицы

| Группа животных | Цитохром Р-450, нмоль/мг | Амидопирин- N-деметилаза, нмоль НСОН/(мин · мг) | НАДФН-цитохром- с-редуктаза, нмоль/(мин · мг) |
|---|-----------------------------|---|---|
| XI – с ЭЯ + пантопразол | 0,093±0,001* | 0,948±0,027 | 10,050±0,313 |
| XII – с ЭЯ + омепразол, кларитромицин, метронидазол | 0,042±0,002* | 0,40±0,02* | 4,450±0,356* |
| XIII – с ЭЯ + пантопразол, рифампицин, азитромицин | 0,098±0,005* | 1,55±0,05* | 17,97±0,43* |

* Достоверность относительно показателя в группе без лечения.

Результаты изучения влияния компонентов противоязвенной терапии на содержание и активность этих ферментов показали, что данные препараты по-разному влияют на ферменты МОС. В группе животных, лечённых метронидазолом, наблюдался ингибирующий эффект препарата: содержание цитохрома Р-450 снижалось на 30,5%, активность ферментов амидопирин-N-деметилазы и НАДФН-цитохром-с-редуктазы – почти в 1,5 раза. В группах, лечённых тинидазолом, амоксициллином и азитромицином, полученные результаты практически не отличались от таковых в группе без лечения.

Кларитромицин угнетает ферменты МОС. В этой группе наблюдалось снижение содержания цитохрома Р-450 на 24,4%, активности амидопирин-N-деметилазы и НАДФН-цитохром-с-редуктазы на 25 и 28,2% соответственно.

Среди изучаемых антибактериальных препаратов по влиянию на ферменты МОС особенно отличались результаты, полученные в группе крыс, лечённых рифампицином. Препарат оказывал мощное индуктивное влияние на ферменты МОС. Содержание цитохрома Р-450 увеличилось на 34,1%, активность амидопирин-N-деметилазы – на 69,8% и НАДФН-цитохром-с-редуктазы – на 86,2%. Полученные результаты в этой группе практически не отличались от результатов интактных животных.

Наблюдался заметный ингибирующий эффект омепразола и индуктивный эффект пантопразола. В группе животных, лечённых омепразолом, достоверно снижались содержание и активность всех ферментов, в группе лечённых пантопразолом отмечалось достоверное увеличение содержания цитохрома Р-450 по сравнению с показателем группы без лечения. Некоторое увеличение активности амидопирин-N-деметилазы и НАДФН-цитохром-с-редуктазы было статистически незначимым.

Изучение влияния комбинированного применения препаратов на ферменты МОС показало, что традиционная тройная терапия омепразолом, кларитромицином и метронидазолом нецелесообразна с точки зрения влияния этих препаратов на патогенетические механизмы защиты, так как они оказывают ингибирующий эффект на ферменты МОС и при комбинированном применении отрицательное их влияние на МОС потенцируется. При применении данной схемы наблюдалось двухкратное снижение содержания цитохрома Р-450 и снижение активности амидопирин-N-деметилазы, НАДФН-цитохром-с-редуктазы более чем в 2 раза.

При тройной терапии пантопразолом, рифампицином и азитромицином индуктивное влияние препаратов не изменялось. Отмечалось достоверное увеличение содержания цитохрома Р-450, увеличение активности амидопирин-N-деметилазы и НАДФН-цитохром-с-редуктазы почти в 2 раза.

Как показали исследования ряда авторов, МОС, особенно цитохром Р-450 и некоторые его изоформы, играют особенно важную роль в синтезе нерастворимых гликопротеинов слизистого барьера. Этой системе свойственна роль синтеза белковых цепей в эндоплазматическом ретикулуме с дальнейшим присоединением их к углеводным компонентам и последующим переходом в нерастворимую форму в аппарате пластинчатого комплекса (аппарат Гольджи) [1].

С. Е. Cooke и соавт. [10] показали, что метронидазол оказывает ингибирующий эффект на изоформы цитохрома P-450, что может негативно влиять при антихеликобактерной терапии ЯБ.

В наших исследованиях выявлено ингибирующее влияние кларитромицина и омепразола на ферменты МОС клеток СО желудка. В литературе имеются сведения, указывающие на ингибирующий эффект этих препаратов относительно ферментов печени и почек [7]. К сожалению, нет сведений, посвященных изучению влияния этих препаратов на ферменты МОС желудка.

Монотерапия амоксициллином, азитромицином и тинидазолом не влияла на состояние МОС, что свидетельствует об инертности этих препаратов на механизмы цитопротекции.

В последнее время появилось достаточное количество работ, указывающих на высокую эффективность рифампицина в отношении *H. pylori*, в связи с чем препарат применяют в схемах тройной терапии при резистентности к другим антибиотикам. Кроме того, известно, что рифампицин является индуктором МОС печени [11]. В наших исследованиях выявлено индуктивное влияние препарата и на ферменты МОС СО желудка. Можно считать, что двунаправленность действия рифампицина – эрадикация *H. pylori* и стимуляция защитных механизмов – является характерным при лечении ЯБ. Предполагаем, что индуктивный эффект рифампицина относительно монооксигеназной ферментной системы ткани СО обусловлен известными механизмами, свойственными другим индукторам.

Известно, что пантопразол не взаимодействует с системой цитохрома P-450 и даже индуцирует некоторые его изоформы [7]. Необходимо отметить, что это свойство препарата является аргументированным для включения его в схемы противоязвенной терапии. Об этом свидетельствуют полученные нами результаты в группе животных, леченых пантопразолом, рифампицином и азитромицином. Считаем, что тройная терапия на основе омепразола, особенно в комбинации с метронидазолом и кларитромицином, нецелесообразна, так как все её компоненты имеют ингибирующий эффект относительно ферментов МОС и это, несомненно, может отрицательно влиять на механизмы цитопротекции.

Выводы. 1. Среди компонентов противоязвенной терапии омепразол, метронидазол и кларитромицин ингибируют содержание и активность ферментов МОС. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на функцию МОС. Рифампицин и пантопразол индуцируют ферментную систему монооксигеназ. 2. При тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом ингибирующий эффект препаратов относительно системы МОС потенцируется, что приводит к угнетению цитопротекции СО гастродуоденальной зоны. 3. Для стимуляции защитных механизмов эффективной является тройная терапия ЯБ пантопразолом, рифампицином и азитромицином.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Алмазов В. А., Андреев Н. А., Белоусов Ю. Б. и др. Цитопротективные средства – альтернатива блокаторам желудочной секреции // Клин. фармакология и терапия. – 1993. – №2. – С. 13.
2. Бабак О. Я. Стандартная антихеликобактерная терапия (Maastricht 2-2000 consensus): насколько она актуальна сегодня? // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №2 (22). – С. 4–7.
3. Белова И. М., Белова О. Л. Фармакотерапевтическая эффективность антисекреторных и эрадикационных схем в лечении язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Клин. фармакология в России: достижения и перспективы. Материалы науч.-практ. конф. – М., 2004. – С. 23–25.
4. Вертелкин В. А., Голофеевский В. Ю., Стефанюк Н. Ф. и др. Криогенный способ формирования экспериментальной язвы желудка // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1987. – №2. – С. 77–78.
5. Комарин А. С. Способ выделения микросом из ткани желудка экспериментального животного // Авторское свидетельство № 1624318 от 10.10.90 г.

6. Кононов А. В., Мозговой С. И., Ливзан М. А. и др. Морфология поверхностного и атрофического хронического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori* // Арх. патологии – 2005. – Т. 67, №3. – С. 17–20.
7. Передерий В. Г., Ткач С. М. Эффективность контролока в процессе лечения гастродуоденальной патологии // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №3. – С. 64–67.
8. Пиманов С. И., Попов С. А., Макаренко Е. В. Мета-анализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол–кларитромицин–амоксициллин» // Consilium medicum. – 2003. – Прилож., вып. №2. – С. 11–13.
9. Хамраев А. А. Состояние слизистого барьера желудка при тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом при экспериментальной язве // Бюл. ассоциации врачей Узбекистана. – 2005. – №2. – С. 78–80.
10. Cooke C. E, Sklar G. E, Nappi G. M. Possible pharmacokinetics interaction with quinidine: ciprofloxacin or metronidazole? // Ann. Pharmacother. – 1996. – Vol. 30, N 4. – P. 364–366.
11. Gillum J. G, Israel D. S, Polk R. E. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents // Clin. Pharmacokinet. – 1993. – Vol. 25. – P. 450–482.
12. Omura T., Sato R. The carbon monoxide – binding pigment of liver microsomes: Evidence for its hemoprotein nature // J. Biol. Chem. – 1964. – Vol. 239, N 7. – P. 2370–2378.
13. Попов Р. Определяне на пирамидоновата N-деметилаза в черния дроб на плъхове // Экспер. медицина. – 1973. – Т. 12, N 3. – С. 130–135.
14. Williams C. H., Kamin H. Microsomal triphosphopyridine nucleotide – cytochrome c-reductase of liver // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 237, N 2. – P. 587–595.

ВПЛИВ КОМПОНЕНТІВ І ДЕЯКИХ СХЕМ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ТЕРАПІЇ НА ВМІСТ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ МОНООКСИГЕНАЗНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ

А. В. Якубов, М. Х. Паттахова (Ташкент)

На моделі експериментальної виразки шлунка у щурів вивчено вплив компонентів і деяких схем противиразкової терапії на вміст і активність ферментів монооксигеназної системи (МОС) у тканині слизової оболонки (СО) шлунка. Встановлено, що серед компонентів противиразкової терапії омепразол, кларитромицин і метронидазол інгібують вміст і активність ферментів МОС. Тинідазол, амоксицилін і азитромицин не впливають на функцію МОС. Рифампіцин і пантопразол індукують ферментну систему монооксигеназ. При потрійній терапії омепразолом, кларитромицином і метронидазолом інгібуючий ефект препаратів на МОС посилюється, що призводить до пригнічення цитопротекції СО гастродуоденальної зони. Для стимуляції захисних механізмів ефективною є терапія виразкової хвороби пантопразолом, рифампіцином і азитромицином.

Ключові слова: експериментальна виразка, противиразкова терапія, монооксигеназна система.

THE INFLUENCE OF COMPONENTS AND SOME SCHEMATA OF ANTIULCEROUS THERAPY ON CONTENT AND ACTIVITY OF MONOOXIGENASE SYSTEM'S ENZYMES IN MUCOUS MEMBRANE OF STOMACH IN EXPERIMENTAL STOMACH ULCER

A. V. Yakubov, M. H. Pattakhova (Tashkent, Uzbekistan)

The influence of components and some schemata of antiulcerous therapy on content and activity of monooxygenase system's enzymes in mucous membrane of stomach are studied on the model of experimental stomach ulcer in rats. It is established, that among components of antiulcerous therapy such as omeprazole, clarithromycin and metronidazole inhibit content and activity of MOS enzymes. Tinidazol, amoxicillin and azithromycin do not affect the function of MOS. Rifampicin and pantoprazole induce enzyme system of monooxygenase. In triple therapy with omeprazole, clarithromycin and metronidazole the inhibit effect of preparations to system of MOS is exponentiated and it leads to suppression of mucous cytoprotection of gastro duodenal zone. Triple therapy of ulcerous disease with pantoprazole, rifampicin and azithromycin is effective planning to stimulate defense mechanisms of the organism.

Key words: experimental stomach ulcer, antiulcer therapy, monooxygenase system.

К. Л. ЧУРПІЙ, І. К. ЧУРПІЙ

НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ВТОРИННОМУ І ТРЕТИННОМУ РІВНІ З ЕКОНОМІЧНОЇ ТОЧКИ ЗОРУ

Маловисківська центральна районна лікарня Кіровоградської області,
Івано-Франківський медичний університет

Розглянуто питання економічних проблем з надання медичної допомоги на вторинному і третинному рівні та деякі шляхи їх вирішення.

Ключові слова: економіка в охороні здоров'я, економічний ефект, рівень надання допомоги.

Розглядаючи питання економіки та економії в охороні здоров'я, необхідно враховувати та дотримувати перш за все принципу етапності надання медичної допомоги. Велика кількість стаціонарних ліжок використовується не раціонально – госпіталізують хворих з нозологіями, які можна лікувати в амбулаторних умовах, денних стаціонарах, в лікувально-профілактичних установах (ЛПУ) середньої ланки за умови покращання їх технічного оснащення [2]. Те саме стосується і використання стаціонарних ліжок в лікувальних установах вищого рівня та спеціалізованих установах. Так, недоцільно оперувати хворого з грижою в обласній лікарні, тоді як це можна виконати в центральній районній або міській, в яких ліжко-день значно дешевший, ніж в обласній лікарні. Щоб не порушувати права пацієнта – ст. 34 і ст. 38 закону України «Основи Законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.92 р. [1] на вибір лікаря і ЛПУ за його бажанням оперуватися в обласній лікарні, доцільно було б хворому оплачувати це лікування з власних коштів, а в обласній лікарні надавати допомогу, яку неможливо надати на рівні району чи міста. Аналогічно недоцільно проводити і прийом первинних хворих в поліклініці обласної лікарні, в якій надається консультативна допомога, а не первинна. Тому прийом у поліклініці обласної лікарні повинен бути лише за направленням з ЛПУ нижчого рівня.

На нашу думку, обласна лікарня нині не виконує в економічному плані своєї функції з точки зору економічних законів. Завдання обласної лікарні – надання висококваліфікованої медичної та консультативної допомоги, яку не можна надати на другому рівні, тобто на рівні центральної районної лікарні (ЦРЛ) і лікування хворих з патологією.

Якщо проаналізувати склад хворих, яких лікують в стаціонарах обласної лікарні, то значний їх відсоток можна було лікувати в ЦРЛ. Поліклініка і стаціонар обласних лікарень необгрунтовано перевантажені, а в ЦРЛ недовантажені на ту кількість хворих, яким надається необгрунтована з економічної точки зору медична допомога в обласній лікарні без відповідних на те показань. А це економічний ефект, якого можна досягти завдяки раціональному розподілу потоку хворих між ЛПУ різного рівня.

Поряд з економією коштів існує моральна сторона даної проблеми. Професійний рівень лікарів ЦРЛ не може зростати, оскільки хворих, яких необхідно лікувати в ЦРЛ, лікують в обласній лікарні. Не реалізувавши себе, лікарі шукають місце роботи, де є перспектива росту і реалізації своїх можливостей. Уже тепер в деяких ЦРЛ в областях, в яких немає медичних вузів, існує значний дефіцит хірургів, урологів, акушерів-гінекологів і лікарів інших спеціальностей. А якщо врахувати віковий ценз лікарів ЦРЛ, то проблема загострюється з кожним роком і потребує негайного вирішення.

На особливу увагу заслуговує проблема укомплектування обласних установ охорони здоров'я лікарськими кадрами. Чи доцільно після інтернатури направляти на роботу молодих фахівців до обласної лікарні без відповідного стажу і досвіду роботи? Питання неоднозначне. Якщо це стосується вузьких спеціалістів – нейрохірургів, кардіохірургів, то відповідь позитивна. Але чи може консультивати лікар обласної лікарні відразу після закінчення інтернатури лікарів з району, які мають 10–20 років стажу, першу або вищу категорію і чи мають вони на це моральне право? Чи одержить лікар ЦРЛ, який направив на консультацію хворого до обласної лікарні, відповідні рекомендації, якщо консультант не знає умов роботи лікарні нижчого рівня?

Нині актуальне питання сімейного лікаря, але підняття його престижу є завданням не лише його одного, а всієї системи. А це означає, що надання допомоги на різних рівнях повинно бути чітко визначеним і кожен громадянин може лікуватися безкоштовно в установі вищого рівня лише за направленням з установи нижчого рівня. У разі відсутності направлення від лікаря первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) вищий рівень, в даному випадку ЦРЛ, підміняє нижчий і виконує не властиву їй функцію. Іншими словами, надання аналогічної допомоги в ЦРЛ, коли таку можна було надати на рівні ПМСД, відбувається з більшими витратами. Тому кількість кадрів та ліжок в установах вищого рівня повинна бути приведена до необхідної кількості з урахуванням аналізу захворюваності.

Слід відмітити, що ПМСД в установах вищого рівня можна надавати в якійсь мірі навіть краще, ніж на рівні амбулаторії сімейного лікаря. Але разом з тим це можна розглядати як дискредитацію первинної ланки, що не сприятиме пропаганді впровадження сімейної медицини, бо сімейний лікар не матиме відповідного авторитету серед населення, достовірних статистичних даних про захворюваність, поширеність хвороб, можливість проводити профілактичну роботу серед населення. Втрачаються засади профілактики та запобігання захворюванням, диспансеризації, що є основою і метою роботи первинної медичної ланки.

Разом з тим розширенню роботи обласних лікарень може сприяти відкриття кардіохірургічного відділення, відділення мікрохірургії ока, малоінвазивної хірургії, а також постають питання пластичної, естетичної та реконструктивної хірургії.

Фінансування установ охорони здоров'я слід проводити з урахуванням складності надання медичної допомоги. Тобто, якщо на рівні обласної лікарні в основному виконуються рутинні обстеження та маніпуляції, що відповідають рівню міської та районної лікарень, то і фінансування необхідно проводити аналогічно. Це повинно активізувати керівників до укомплектування штату висококваліфікованими спеціалістами з тривалим досвідом роботи в даній галузі. Разом з тим і держава повинна сприяти наданню якісних медичних послуг, створювати належну матеріально-технічну базу на всіх рівнях.

Висновки. 1. Правильний розподіл потоку хворих по різних рівнях ЛПУ буде сприяти більш ефективній зайнятості лікарів, їхньому професійному росту, раціональному використанню коштів, збільшенню заробітної плати медичному персоналу. 2. Надання медичної допомоги на різних рівнях повинно бути чітко регламентоване відповідними документами. 3. Для підняття престижу сімейних лікарів, закріплення кадрів в лікувально-профілактичних установах ПМСД, надання медичної допомоги у ЛПУ вищого рівня доцільно проводити лише за направленням з ЛПУ нижчого рівня. 4. Фінансування ЛПУ слід проводити прямо пропорційно складності наданої допомоги.

Список літератури

1. Закон України «Основи Законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.92 р. К2801–XII.
2. Подоляка В. Л., Слабкий Г. О. Нормативна база як причина нераціонального використання ресурсів галузі охорони здоров'я // Ювілейний з'їзд ВУЛТ. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 450–451.

ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ВТОРИЧНОМ И ТРЕТИЧНОМ УРОВНЕ С ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

К. Л. Чурпий, И. К. Чурпий (Мала Виска Кировоградской области, Ивано-Франковск)

Рассмотрены вопросы экономических проблем по оказанию медицинской помощи на вторичном и третичном уровне и некоторые пути их решения.

Ключевые слова: экономика в здравоохранении, экономический эффект, уровень оказания помощи.

EDICAL CARE AT SECOND AND TERTIARY LEVEL FROM ECONOMIC POINT OF VIEW

K. L. Churpiy, I. K. Churpiy (Mala Viska, Kirowograd region, Ivano-Frankivsk)

Economical issues related to medical care at second and tertiary level and some ways of their resolution were discussed in the article.

Key words: economical questions in medical care, economic effect, level of medical care.

УДК 612. 017. 1 – 053. 2

Поступила 22.12.2008

Л. В. БОГДАНОВИЧ, С. Г. ПОГРЕБНЯК (Киев)

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ ПРИ ПОМОЩИ БАЗОВОЙ СТАТИСТИКИ

Научный центр экомониторинга и биоразнообразия мегаполиса НАН Украины, Зоологический музей ННПМ НАН Украины

С помощью методов базовой статистики проанализировано состояние фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов у детей, проживающих на экологически загрязнённой территории. Установлен характер изменений неспецифического иммунитета обследованных: повышенное количество сенсibilизированных клеток и сниженное содержание в них частичек латекса. Это свидетельствует о стойком неспецифическом изменении в клеточном иммунном статусе обследованных.

Ключевые слова: фагоцитарная активность, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, иммунологическая реактивность.

Антибактериальная резистентность организма определяется полиморфноядерными нейтрофилоцитами крови – основным действующим звеном в системе неспецифической резистентности, являющейся более древней и автономной по отношению к системе клеточного иммунитета [1]. Нейтрофилоциты осуществляют фагоцитоз и переваривание бактерий.

Антибактериальную функцию нейтрофилов рассматривают как ряд клеточных реакций, включающих хемотаксис, адгезию, фагоцитоз бактерий, перестройку метаболических процессов, секрецию биологически активных веществ, умерщвление и переваривание бактерий [2]. В организме эти процессы происходят одновременно. Активизация нейтрофилов связана с наличием на поверхности клеток рецепторов, с помощью которых происходит передача сигнала от внешнего фактора на внутренние функциональные структуры клеток.

Нейтрофилоциты могут иметь генетически детерминированные и обусловленные хроническими заболеваниями, тяжёлыми инфекциями, побочным действием лекарственных средств и ионизирующим излучением дефекты.

Исследование фагоцитарной активности нейтрофилоцитов у лиц с генетическими дефектами, проживающих в экологически неблагоприятных зонах, представляет медицинский и научный интерес. Довольно обширный клинический материал позволил выявить следующие тенденции в проявлении фагоцитарной активности нейтрофилоцитов периферической крови человека: повышенное количество клеток и поглощённых ими частиц, сниженное количество частиц и поглотивших их клеток, незначительное количество клеток, участвующих в процессе фагоцитоза с большим количеством включений. Рутинные клинические исследования не предполагают исследование поверхностных антигенов нейтрофилоцитов для выявления причин сниженной адгезии клеток или нарушения клеточного механизма фагоцитоза.

Цель исследования – с помощью математических методов выявить массовую тенденцию характера изменения процесса активизации нейтрофилоцитов с дальнейшей экстраполяцией их на конкретные биологические процессы в клетках.

Материалы и методы. Исследована фагоцитарная активность нейтрофилоцитов периферической крови 2000 детей и подростков обоего пола в возрасте 7–17 лет, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Украины. Все они были пациентами отделений врождённой патологии и радиационной педиатрии Научного центра радиационной медицины НАН Украины. Венозная гепаринизированная кровь 100 мкл была инкубирована с 100 мкл суспензии латекса (Санкт-Петербург, $\cdot 10^5$ в 1 мл) 40 мин. Через 15 мин после окончания инкубации сделаны мазки, высушены, зафиксированы в метиловом спирте 10 мин и окрашены сафранином. Световую микроскопию осуществляли при увеличении 900 раз. Подсчёт активированных нейтрофилоцитов проводили на 100 клетках. В расчётах использованы показатели фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса; для статистической обработки данных – пакет программ Statistica.

Результаты и их обсуждение. Из общего количества полученных данных были сформированы таблицы для анализа распределения частот показателей неспецифической резистентности, возраста и пола пациентов. При визуализации частот выявлены следующие закономерности распределения по году рождения. Обследованных мужского пола 1988–1992 гг. рождения больше статистически ожидаемого на 28, 33, 20, 17 и 13% соответственно (рис. 1, а). Обследованных женского пола 1987–1992 гг. рождения больше статистически ожидаемого на 26, 51, 26, 38, 7 и 16% соответственно (рис. 1, б). Выявленная отрицательная асимметрия в распределениях по году рождения поясняет существенную положительную асимметрию в распределении по возрасту (рис. 2), так как это группы пациентов, рождённых после катастрофы на ЧАЭС. Пациенты были направлены на обследование с диагнозом вторичных иммунодефицитных состояний и врождёнными дефектами внутренних органов, что исключает искусственность выбора возрастной группы 1987–1992 гг. рождения.

Наибольшие отклонения от нормальных значений (показатель фагоцитарного индекса 50–60% и фагоцитарного числа 5–7 включений на клетку) были отмечены в группах детей как мужского, так и женского пола 1987–1988 и 1991 гг. рождения. После разделения пациентов на группы в зависимости от пола и года рождения выявлены определённые различия в распределении частот изучаемых показателей (рис. 3, 4). Графики подтверждают тенденцию к увеличению количества клеток, вовлечённых в процесс фагоцитоза, и вместе с тем сниженную способность клеток к поглощению инородного агента у пациентов вышеупомянутых годов рождения. Однако для пациентов мужского пола 1986–1992 гг. рождения характерны меньшие отклонения и большая стабильность показателей, в то время как у пациентов женского пола наблюдался пик для показателя фагоцитоза 70%. В группах пациентов 1992–2005 гг. рождения отклонения от нормы у лиц обоего пола практически совпадают по частотному распределению, формируя выраженный пик на значении фагоцитарного индекса 70% (см. рис. 3). Уменьшение фагоцитарного числа лиц обоего пола формирует практически одинаковую диаграмму распределения частот с пиком, приходящимся на 2–3 поглощённые

частицы. Однако для этого показателя характерен более концентрированный сдвиг к пику в возрастной категории 1986–1992 гг. рождения (см. рис. 4), что означает большее количество пациентов с пиковым значением показателя.

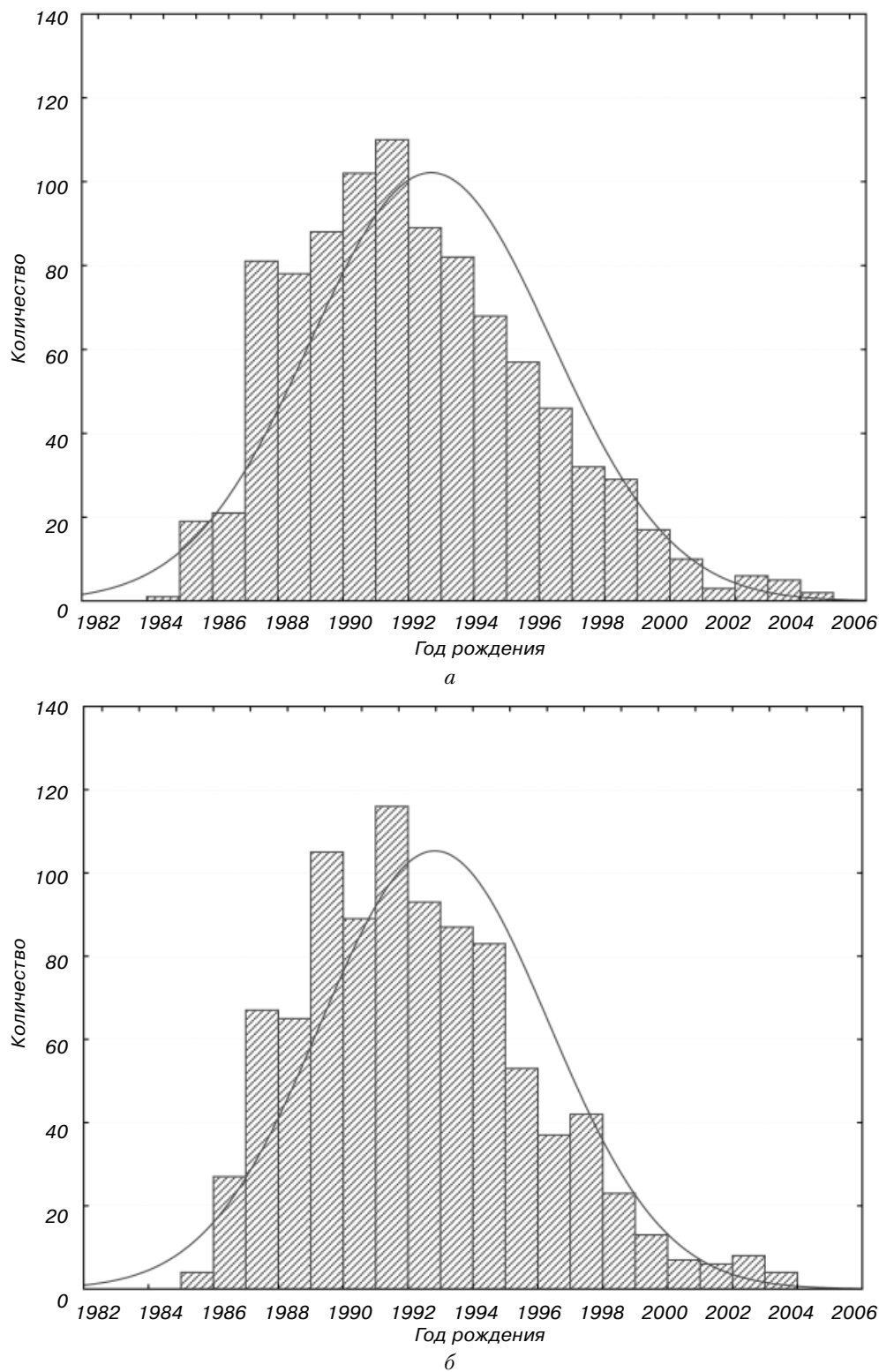


Рис. 1. Распределение обследованных детей и подростков мужского (а) и женского (б) пола по году рождения

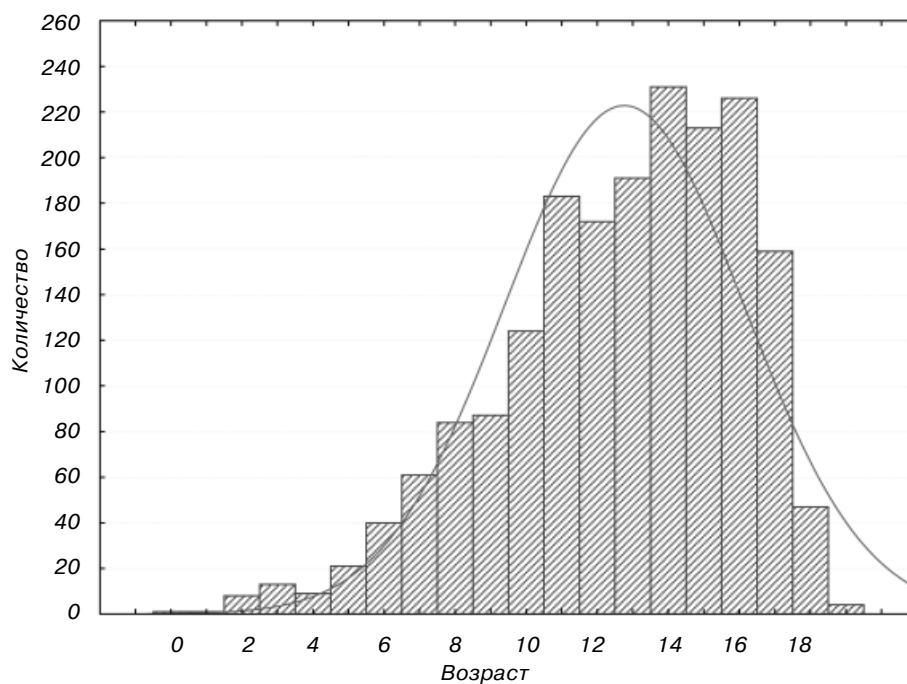


Рис. 2. Распределение обследованных детей и подростков обоих полов по возрасту

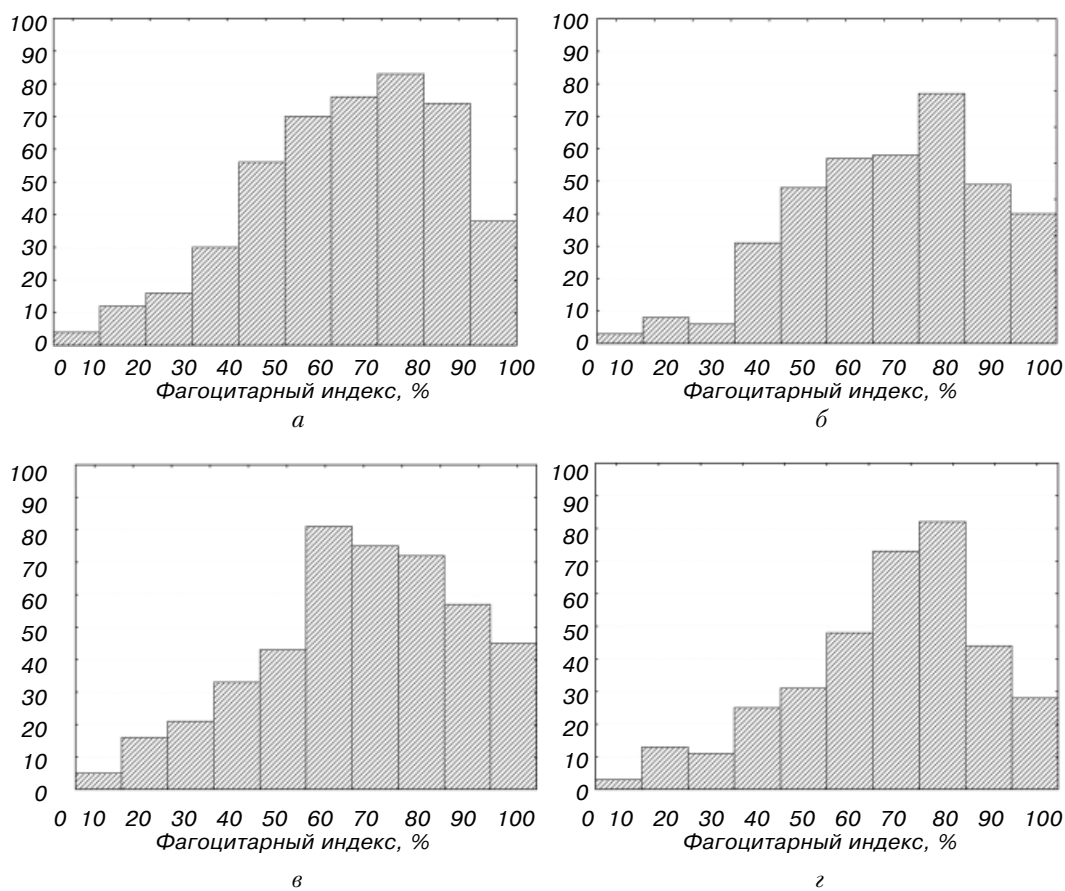


Рис. 3. Распределение обследованных по показателю фагоцитарного индекса для женского пола 1987–1992 гг. (а) и 1993–2004 (б) гг. рождения и для мужского пола 1987–1992 гг. (в) и 1993–2005 (г) гг. рождения

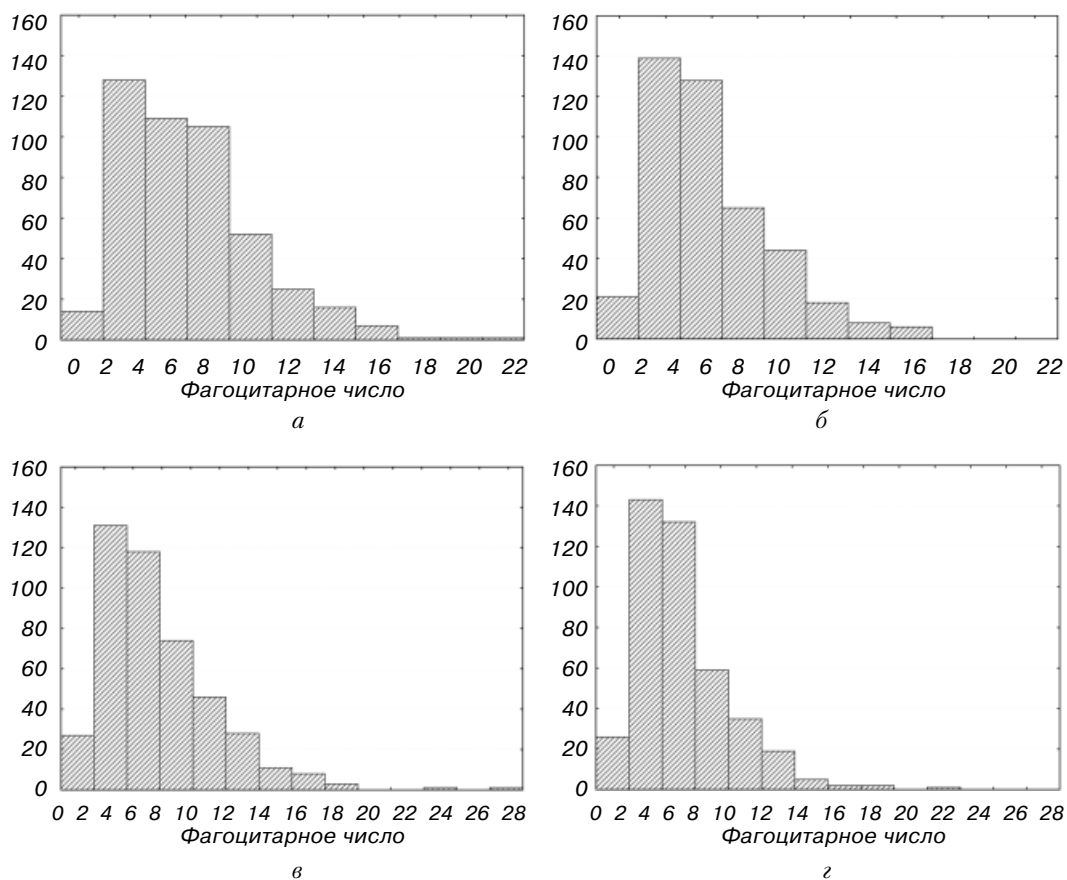


Рис. 4. Распределение обследованных по фагоцитарному числу для женского пола 1987–1992 гг. (а) и 1993–2004 (б) гг. рождения и для мужского пола 1987–1992 гг. (в) и 1993–2005 (г) гг. рождения

Анализ изменения показателей неспецифического иммунитета за период исследования с 2004 по 2008 г. для всей выборки пациентов показал тенденцию к увеличению фагоцитарного индекса и уменьшению фагоцитарного числа (рис. 5).

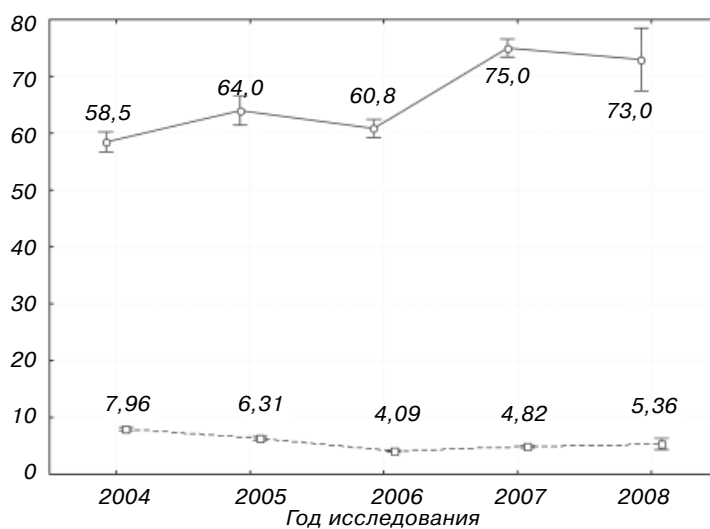


Рис. 5. Средние и доверительный интервалы на 95% уровне значимости для фагоцитарного индекса (верхние значения) и фагоцитарного числа (нижние значения) за период 2004–2008 гг.

Выводы. 1. Из общего количества обследованных выше статистически ожидаемого уровня оказалось количество лиц в группах пациентов обоего пола 1988–1992 гг. рождения. 2. Наибольшее отклонение частоты в сторону увеличения от статистически ожидаемого уровня выявлено в группе пациентов обоего пола 1988–1989 гг. рождения. 3. У лиц мужского пола 1988–1992 гг. рождения отмечены показатели наиболее низкой неспецифической резистентности нейтрофилов. 4. У лиц женского пола 1988–1992 гг. рождения выявлена аналогичная, но менее выраженная тенденция. 5. Изменение неспецифического иммунитета у обследованных выражено в увеличении фагоцитарного индекса и уменьшении фагоцитарного числа.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Иммунологические методы*: Пер. с нем. / Под ред. Г. Фреммеля. – М.: Медицина, 1987. – С. 378–380.
2. *Маянский А. И., Маянский Д. Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1983. – 256 с.

АНАЛІЗ ЗМІН СТАНУ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ ЗА ДОПОМОГОЮ БАЗОВОЇ СТАТИСТИКИ

Л. В. Богданович, С. Г. Погребняк (Київ)

За допомогою методів базової статистики проаналізовано стан фагоцитарної активності сегментоядерних нейтрофілоцитів у дітей, які проживають на екологічно забруднених територіях. Встановлено характер змін неспецифічного імунітету досліджуваних: підвищення кількості сенсibilізованих клітин та зменшення вмісту в них часток латексу. Цей факт свідчить про стійкі неефективні зміни клітинного імунного статусу обстежених.

Ключові слова: фагоцитарна активність, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс, імунологічна реактивність.

ANALYSIS OF HUMAN IMMUNE SYSTEM NON-SPECIFIC RESISTANCE CHANGES BY BASIC STATISTIC

L. V. Bogdanovich, S. G. Pogrebniak (Kiev)

Using the basic statistics methods the state of neutrophils phagocytic activity of children living in the contaminated territory was fulfilled. Some changes of nonspecific immunity surveyed: increased number of sensibilized cells and decrease the content of the latex particles. This facts show the persistent nonspecific changes in the cellular immune status of the surveyed.

Key words: phagocyte activity, phagocyte number, phagocyte index, immune reactivity.

В. П. МЕГЕДЬ (Київ)

ЛОГІСТИКА ЯК ІНСТРУМЕНТ РЕГУЛЮВАННЯ ТА РОЗВИТКУ ПОТЕНЦІАЛУ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДЕРЖАВНОЇ ПРИКОРДОННОЇ СЛУЖБИ УКРАЇНИ

Адміністрація Державної прикордонної служби України

*Ти ніколи не вирішиш проблему,
якщо будеш думати так само,
як ті, хто її створив*

Альберт Ейнштейн

*Керівники займаються багато чим, крім того, що приймають рішення.
Але тільки керівники приймають рішення. Тому найголовнішим
умінням керівника є здатність приймати ефективні рішення*

Пітер Дрюкер

У статті розглядаються питання впровадження принципів логістики в регулювання та розвиток потенціалу системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України.

Ключові слова: принципи логістики, функції логістики, впровадження, розвиток, Державна прикордонна служба України, система охорони здоров'я.

Вступ. Важливим напрямом соціальної політики цивілізованої держави є охорона здоров'я населення. Трансформаційні процеси в українському суспільстві вимагають вирішення важливого завдання – створення власної, дієвої системи охорони здоров'я шляхом удосконалення механізмів державного регулювання галузі та її системної перебудови.

Автор поділяє думку відомого фахівця в галузі теорії та практики державного управління охороною здоров'я Д. В. Карамішева про те, що основою сучасної соціальної парадигми¹ нашої держави повинно бути розуміння того, що охорона здоров'я – не збиткова сфера, а пріоритетна та найперспективніша. Слід перетворити її із соціально-затратною на соціально-інвестиційну. Це потребує підвищення на даному етапі ролі держави як дієвого механізму регулювання і стимулювання науково-технологічного та інноваційного розвитку галузі в умовах функціонування в перехідний період системних трансформацій суспільства [3, С. 17–18].

В. О. Гусев під сутністю парадигми (або моделі) інноваційного розвитку розуміє досягнення економічного розвитку шляхом широкомасштабного введення у господарський обіг таких продуктів інтелектуальної праці, як знання, технології, науково-технічні розробки тощо, для їх комерціалізації та досягнення соціально-економічного ефекту. Ми поділяємо думку даного автора про те, що парадигма інноваційного розвитку концептуально обґрунтовує шлях для досягнення стійкого економічного зростання країни через інноваційний розвиток національної економіки [2, С. 7].

Останнім часом у сфері господарської діяльності почали широко використовувати нові методи і технології, що ґрунтуються на концепції логістики.

Нині у зарубіжній і вітчизняній літературі немає єдиного визначення поняття «логістика». Різноманітність визначень даного терміна пов'язана насамперед з

¹ **Поняття «парадигма»** як інструмент наукознавства в контексті даної публікації вживається для визначення нової моделі функціонування галузі, конкретно – методичного зразка державного управління охороною здоров'я України.

тим, що еволюціонувала сама концепція логістики, тому як саме визначення, так і об'єкти дослідження логістики змінювалися й уточнювалися з розвитком ринкових відносин.

Р. Р. Ларіна розуміє логістику як науку про планування, організацію, управління, контроль і регулювання переміщення матеріальних та інформаційних потоків у просторі й часі від їхнього первинного джерела до кінцевого споживача [6, С. 268].

Ю. В. Пономарьова головну ідею логістики визначає як організацію у рамках єдиного потокового процесу переміщення матеріалів та інформації по всьому ланцюгу від виробника до споживача. На думку даного автора, принципи логістичного підходу вимагають інтеграції матеріально-технічного забезпечення, виробництва, транспорту, збуту і передачі інформації про спрямування товарно-матеріальних цінностей до єдиної системи, що повинно підвищити ефективність роботи у кожній із вказаних сфер та покращити міжгалузеву ефективність в цілому. **Мета логістики** – оптимізація циклу відтворення шляхом комплексного, орієнтованого на потребу формування потоку матеріалів й інформації у виробництві та розподілі продукції [9, С. 14].

Автор поділяє думку укладачів монографії «Управління інноваційно-інвестиційним розвитком території» про те, що в умовах ринкової економіки використання логістики (яка дозволяє організувати практичну діяльність з ефективного управління сукупністю матеріальних, фінансових, інформаційних, природних і кадрових ресурсів у сфері виробництва і споживання) виступає як важливий фактор розвитку інноваційно-інвестиційної діяльності. При цьому природні ресурси є матеріальною базою розширеного відтворення, економічною основою суспільства, формують значну частину національного багатства країни, характеризують виваженість державної політики у сфері використання інноваційного потенціалу суспільства. Раціональне використання природних ресурсів з урахуванням екологічних критеріїв відіграє ключову роль у забезпеченні стійкого розвитку [8, С. 287–291].

Практична реалізація методології логістики виражається через її функціональні важелі. Ю. В. Пономарьова, посилаючись на результати досліджень російських авторів, виділяє такі функції логістики [9, С. 16–17]: *системоутворююча* (система ефективних технологій забезпечення процесу управління ресурсами); *інтегруюча* (забезпечення синхронізації процесів збуту, зберігання і доставки продукції з орієнтацією їх на ринок засобів виробництва і надання посередницьких послуг споживачам); *регулююча* (підтримка відповідності поведінки частини логістичної системи інтересам цілого); *результуюча* (забезпечення постачання продукції в необхідній кількості, у визначені час і місце із заданою якістю – станом, за мінімальних витрат).

Мета публікації – поглиблення теоретичних і методичних підходів, розробка практичних рекомендацій з регулювання потенціалу системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України на основі впровадження принципів логістики. На важливості дослідження даної проблеми регулювання наголошують М. Білінська, В. Биркович, Ю. Вороненко, Р. Ларіна, В. Пілюшенко, О. Черниш, О. Шаптала та ін.

Виклад основного матеріалу. Основним об'єктом національних інтересів передових країн світу є людина як головна продуктивна суспільна сила, можливості якої визначаються насамперед рівнем її життя [10].

У системі цінностей будь-якої цивілізованої країни особливе місце посідає здоров'я нації. Як з погляду формування окремої людської біографії, так і на рівні розвитку суспільства важко знайти інший феномен, якому здоров'я поступалося б за своєю роллю, глибинним внутрішнім значенням і впливом на різні сторони життєдіяльності. Серед властивостей-спроможностей індивіда здоров'я вирізняється тим, що воно є не лише найвищою індивідуальною цінністю, а й в значній мірі визначає розвиток і реалізацію всього комплексу інших властивостей-здібностей людей і становить першооснову для поліпшення, видозміни, вдосконалення цих різноманітних якісних характеристик людини [7, С. 34].

Як відомо, будь-яка соціально-економічна система досягає успіху у функціонуванні лише тоді, коли знаходиться у стані стійкого розвитку. У період транзитивних перетворень, які відбуваються в Україні, про стійкий суспільний розвиток можна лише мріяти. Проте необхідно розглядати такі питання управління суспільним розвитком, які дозволять суспільству вижити в умовах перехідної економіки, реформування системи публічного управління тощо [12, С. 3].

Саме тому, на переконання автора, для ефективного управління потенціалом системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України необхідні нові підходи, нова система поглядів на те, яким чином необхідно діяти керівникам лікувальних і санаторно-курортних закладів для успішної діяльності останніх та зменшення гостроти кризових ситуацій у сфері охорони здоров'я держави в цілому.

Як свідчить проведений нами системний аналіз джерел літератури, важливе місце в оптимізації управління потенціалом системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України посідає логістика. Адже правильно побудована логістична система підприємства надає йому значні конкурентні переваги, що, в свою чергу, підвищує рентабельність бізнесу за рахунок скорочення товарних запасів, прискорення оборотності оборотних коштів, зниження собівартості продукції і загальних логістичних витрат, оптимального використання складських і транспортних потужностей, забезпечення задоволення споживачів якістю логістичного сервісу. Основні конструктивні принципи логістики, на яких будується управління матеріальними потоками, такі [6, С. 6–18]:

- *системність*, яка означає організацію і здійснення закупівель, збереження, виробництво, збут і транспортування як єдиний процес;
- *комплексність*, що передбачає:
 - а) формування всіх видів забезпечення (розвиненої інфраструктури) для здійснення руху потоків у конкретних умовах;
 - б) координацію дій безпосередніх та непрямих учасників руху ресурсів і продуктів;
 - в) здійснення централізованого контролю завдань, які вирішують логістичні підрозділи підприємств;
 - г) прагнення підприємств до співпраці із зовнішніми партнерами по товарному ланцюгу і встановленню міцних зв'язків між різними підрозділами підприємств у межах внутрішньої діяльності;
- *науковість*:
 - а) виконання розрахунків на всіх стадіях управління матеріальним потоком від планування до аналізу;
 - б) виконання детальних розрахунків усіх параметрів траєкторії руху потоку;
 - в) визнання за кваліфікованими кадрами статусу найважливішого ресурсу логістичних підрозділів підприємств;
- *конкретність*:
 - а) чітке визначення конкретного результату як мети переміщення потоку відповідно до технічних, економічних та інших вимог;
 - б) здійснення руху з найменшими витратами усіх видів ресурсів;
 - в) управління логістикою з боку обліково-калькуляційних підрозділів, результати роботи яких вимірюються одержаним прибутком;
- *конструктивність*:
 - а) диспетчеризація потоку, безперервне стеження за переміщенням і змінами кожного об'єкта потоку й оперативне коригування його руху;
 - б) ретельне виявлення деталей усіх операцій матеріально-технічного забезпечення і транспортування товарів;
- *надійність*:
 - а) забезпечення безперебійності й безпеки руху, резервування комунікацій і технічних засобів для зміни в разі необхідності траєкторії руху потоку;
 - б) широке застосування сучасних технологічних засобів переміщення і управління рухом;
 - в) висока швидкість і якість надходження інформації й технології її обробки;

- *варіативність*:
 - а) можливість гнучкого реагування підприємства на коливання попиту та інші негативні впливи зовнішнього середовища;
 - б) цілеспрямоване створення резервних потужностей, завантаження яких здійснюється відповідно до попередньо розроблених резервних планів підприємства.

Крім визначених вище принципів, *концепція логістики*¹ передбачає також врахування всіх витрат логістичного ланцюга; гуманізацію технологічних процесів шляхом створення сучасних умов праці; розвиток логістичного сервісу, забезпечення конкурентоспроможності підприємств тощо.

Під конкуренцією автори видання «Стратегічне управління» розуміють економічний процес взаємодії, взаємозв'язку і боротьби між підприємствами, що виступають на ринку з метою забезпечення кращих можливостей збуту своєї продукції, задоволення різноманітних потреб покупців і одержання найбільшого прибутку. Конкуренція є головною рушійною силою ринку, а сама продукція підприємства – знаряддя конкурентної боротьби. Конкуренція є найбільш ефективним засобом координації взаємних дій суб'єктів ринку без централізованого втручання в їх діяльність. Основними методами конкурентної боротьби є поліпшення якості, дизайну товарів і послуг, швидке оновлення асортименту продукції, надання гарантій і тимчасове зниження цін, умов оплати, впровадження заходів інноваційної політики, ефективне рекламування продукції тощо [4, С. 53–54].

Впровадження принципів логістики у процес оптимізації потенціалу системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України обумовлюється, на думку автора, насамперед тим, що медичні ресурси даного відомства обмежені. Можна говорити про їх вичерпність, яка теоретично визначається рівнем такого порогового навантаження на них, вище від якого ресурси або істотно змінюються (стають менш привабливі), або втрачаються природні багатства. Тому, як справедливо стверджує В. Биркович, в інвестиційному процесі важливу роль повинен відігравати державний контроль за дотриманням безпеки впливу рекреаційних об'єктів на екологію та здоров'я нації [1, С. 11].

Системний аналіз джерел літератури дає підстави стверджувати, що основними механізмами регулювання інноваційних процесів розвитку потенціалу системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України є організаційно-правові (ефективне законодавство – запорука формування державної політики України в галузі охорони здоров'я, забезпечення успіху в реформуванні системи охорони здоров'я, вдосконалення державного управління в галузі) та фінансово-економічні (одна з визначальних проблем, що постають перед системою охорони здоров'я і суспільством в цілому, – нестача коштів, необхідних для фінансування галузі охорони здоров'я). Важливу роль у державному регулюванні економічних відносин в галузі охорони здоров'я відіграє лізинг². Розрізняють короткочасний (оперативний) і капітальний (фінансовий) лізинг. За походженням засобів для придбання предмета лізингу можна виділити два його види – класичний і поворотний [4, 5, 8].

Ґрунтуючись на викладеному вище, є підстави стверджувати, що механізм прискореного розвитку потенціалу системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України повинен забезпечувати:

- сприяння розвитку науково-інноваційної інфраструктури (унікальних об'єктів науково-експериментальної бази, інформаційного забезпечення досліджень та розробок і мереж комунікації, обміну науково-технічною інформацією, запровадження гнучких організаційних структур);

¹ **Концепція логістики** – система поглядів на вдосконалення господарської діяльності шляхом раціоналізації управління матеріальними потоками [6, С. 17].

² **Лізинг** (від. англ. *leasing* – оренда) – форма обороту машин і обладнання, що полягає у передачі їх на визначений термін у користування клієнтові, який платить за лізинг з доходів, отриманих у процесі експлуатації цього майна [11, С. 775]. Тобто лізинг є одним із способів ефективної інвестиційної діяльності, коли компанія, що має вільні фінансові кошти, може брати участь у фінансуванні проектів інших підприємств, які не мають необхідних коштів для повномасштабного фінансування цих проектів [5, С. 200].

- підтримку діяльності малих підприємств як найбільш гнучкого, здатного на ризик й ініціативного учасника ринку; комерційних підприємств, орієнтованих на пошук і доробку інноваційних ідей;
- розвиток трудових ресурсів, здатних працювати в інноваційній економіці, сприймати, генерувати, освоювати та ефективно просувати інновації на ринок, у тому числі інноваційних менеджерів, спроможних забезпечити ефективну реалізацію всього інноваційного циклу – комерціалізацію ідей і технологій;
- створення фінансової системи науково-технічного і технологічного підприємництва, складові якої можуть мати різний економічний зміст (кредитні інструменти, програмно-цільові субсидії, контракти, венчурні фонди тощо).

Відомо, що життєвість і прогресивність логістичної системи пов'язані з рядом факторів. Автори монографії «Управління інноваційно-інвестиційним розвитком території» основними вважають такі [8, С. 291–292]:

- *рівень організаційного і правового забезпечення* – визначається характеристикою організаційних структур і особливостями їхнього функціонування в процесі вирішення управлінських завдань (етапність, розміщення пріоритетів, наявність схем управління і моделювання робіт), конструктивними планами вирішення завдань в оперативній і стратегічно-господарській діяльності, що розробляються на основі логістики;
- *рівень інформаційно-технічного забезпечення* пов'язаний з наявністю вихідної і поточної інформації, її ефективною обробкою для вирішення завдань управління, визначенням шляхів і термінів вирішення поставлених завдань, критеріями оцінки, методами вирішення, наявністю необхідної технічної і технологічної бази та інших факторів; вони дають можливість одержувати об'єктивні результати, здійснювати раціональні дії в обробці інформації, оптимізувати розрахунки, а також логістично погоджувати рішення управлінських завдань;
- *якість оперативного управління* – визначається знанням потенціалу виробничо-господарської системи, об'єктивною оцінкою реального стану виробництва й управління, а також визначенням перспектив на основі їхнього співвідношення; даний аспект характеризується також конкретними показниками процесу управління, можливістю їх регулювання відповідно до корекції цілей, ефективного формування управлінських впливів, а також відповідністю первинної та наступних реакцій на вплив зовнішніх і внутрішніх факторів;
- *змістовність економічної бази* – характеризується ресурсами, залученими у процесі управління матеріальними, грошовими та інформаційними потоками, а також реалізованими можливостями під час виробничо-господарської діяльності.

Висновки. 1. Доведено, що в умовах ринкової економіки використання логістики, яка дозволяє організувати практичну діяльність з ефективного управління сукупністю матеріальних, фінансових, інформаційних, природних і кадрових ресурсів у сфері виробництва і споживання, слід вважати важливим фактором розвитку інноваційно-інвестиційної діяльності системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України.

2. Встановлено, що основними конструктивними принципами логістики, на яких ґрунтується управління матеріальними потоками, є такі: системність; комплексність; науковість; конкретність; конструктивність; надійність; варіативність; врахування всіх витрат логістичного ланцюга; гуманізація технологічних процесів шляхом створення сучасних умов праці; розвиток логістичного сервісу, забезпечення конкурентоспроможності підприємств тощо.

3. Визначено, що впровадження принципів логістики у процес регулювання потенціалу системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України обумовлюється, насамперед, тим, що медичні ресурси даного відомства мають обмежені запаси.

4. Показано, що впровадження принципів логістики у регулювання потенціалу системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України може стати

ключовим інструментом реалізації державної політики в даній сфері, оскільки дозволить не тільки здійснювати суттєвий вплив на підвищення якості медичного обслуговування, а й активізувати процес адаптації національного законодавства у сфері охорони здоров'я до міжнародних та європейських стандартів медичного права.

5. Складна та багатоаспектна тема дослідження не вичерпується питаннями, розглянутими в даній публікації. Перспективною є розробка питань про впровадження принципів логістики в діяльність окремих об'єктів рекреаційної сфери Державної прикордонної служби України; гармонізацію національного законодавства України у галузі охорони здоров'я з правовими стандартами Ради Європи та Європейського Союзу; про механізми взаємодії органів управління державної охорони здоров'я України з приватними медичними підприємствами, об'єднаннями, кооперативами тощо.

Список літератури

1. Биркович В. І. Державне регулювання сфери туризму на регіональному рівні: Автореф. дис. канд. наук з держ. упр. – Запоріжжя, 2007. – 20 с.
2. Гусев В. О. Державна інноваційна політика як засіб розвитку національної економіки: Навч. посібник. – К.: Вид-во НАДУ, 2007. – 60 с.
3. Карамішев Д. В. Концепція інноваційних перетворень: міжгалузевий підхід до реформування системи охорони здоров'я (державно-управлінські аспекти). – Харків: Вид-во ХарPI НАДУ «Магістр», 2004. – 304 с.
4. Корецький М. Х., Дехтяр А. О., Дацій О. І. Стратегічне управління: Навч. посібник. – К.: Центр учбової л-ри, 2007. – 240 с.
5. Кушніренко О. М. Державна підтримка розвитку транскордонного співробітництва: Автореф. дис. канд. наук з держ. упр. – К., 2007. – 20 с.
6. Ларіна Р. Р. Логістика: Навч. посібник. – Донецьк: ДонДУУ, 2006. – 277 с.
7. Людський розвиток регіонів України: аналіз та прогноз (колективна монографія) / За ред. Е. М. Лібанової. – К.: Ін-т демографії та соціальних досліджень НАН України, 2007. – 328 с.
8. Пілюшенко В. Л., Адамов Б. І., Шкрабак І. В. Управління інноваційно-інвестиційним розвитком території. – Донецьк: ВІК, ДонДУУ, 2007. – 317 с.
9. Пономарьова Ю. В. Логістика: Навч. посібник. – К.: Центр навч. л-ри, 2003. – 192 с.
10. Таралло В. Л. Передумови становлення ресурсної стратегії охорони здоров'я в ХХІ ст. // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2001. – №4. – С. 68–69.
11. Універсальний словник-енциклопедія / Гол. ред. ради чл.-кор. НАН України М. Попович. – К.: Ірина, 1999. – 1551 с.
12. Якубовський О. П., Пахомова Т. І., Драгомерецька Н. М. Управління кризами і ризиками суспільного розвитку: Навч.-метод. посібник. – Одеса: ОРІДУ НАДУ, 2005. – 188 с.

ЛОГИСТИКА КАК ИНСТРУМЕНТ РЕГУЛИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ПОТЕНЦИАЛА СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОГРАНИЧНОЙ СЛУЖБЫ УКРАИНЫ

В. П. Мегедь (Київ)

В статье рассмотрены вопросы внедрения принципов логистики в регулирование и развитие потенциала здравоохранения Государственной пограничной службы Украины.

Ключевые слова: принципы логистики, функции логистики, развитие, Государственная пограничная служба Украины, система здравоохранения.

LOGISTICS AS THE TOOL OF REGULATION AND DEVELOPMENT OF POTENTIAL OF THE SYSTEM OF HEALTH CARE OF THE STATE FRONTIER SERVICE OF UKRAINE

V. P. Meged (Kiev)

The article presents questions related to introduction of principles of logistics into regulation and development of potential of health care of the State frontier service of Ukraine.

Key words: principles of logistics, logistic function, development, the State frontier service of Ukraine, health care system.

Л. Н. ПАВЛОВСКИЙ (Киев)

ЛЕГЕНДАРНЫЙ ВРАЧЕВАТЕЛЬ ДРЕВНЕГО КИТАЯ ПЯН ЧИАО – ПРЕКРАСНЫЙ ДИАГНОСТ, ОДИН ИЗ РОДОНАЧАЛЬНИКОВ ИГЛОТЕРАПИИ

Центральная стоматологическая поликлиника Министерства обороны Украины



Изложены сведения о легендарном врачевателе Древнего Китая Пян Чиао. Рассмотрен его вклад в развитие древней традиционной китайской медицины.

Ключевые слова: диагностика, пульс, иглотерапия, традиционная медицина.

Древнекитайским учёным принадлежат многие открытия и изобретения в области естествознания и техники. В IV в. до н. э. Ши Шенем был составлен первый в мире звёздный каталог, включающий около 800 светил. К 28 г. до н. э. китайскими астрономами была сделана первая запись наблюдений солнечных пятен. Чжань Цан в первой половине II в. до н. э. нашёл метод решения уравнений с двумя и тремя неизвестными; Цзин Чжоу-чан не позднее начала I в. до н. э. ввел понятие об отрицательных величинах и указал правила действий с ними. Китайским учёным принадлежит изобретение компаса (около III в. до н. э.), бумаги (II в. н. э.), спидометра (III в. н. э.), фарфора (III–V вв. н. э.), сейсмоскопа (около II в.), книгопечатания (V–VI вв.), пороха (не позднее X в.).

Однако из-за изолированности и замкнутости китайской культуры, порождённой идеей исключительности и избранности китайской нации (китаецентризмом), проповедуемой официальной китайской идеологией в течение двух тысячелетий, выдающиеся достижения естественнонаучной и технической мысли не оказали существенного влияния на развитие мировой культуры. Большинство из них не были известны другим народам, поэтому многие открытия китайских учёных были позже вновь открыты учёными других стран [1].

Это относится и к достижениям китайской медицины. Так, есть утверждения, что прививка против оспы впервые была проведена не английским врачом Дженнером (1749–1823), а открыта в Китае и впервые применена приблизительно в XI ст.

В течение тысячелетий Китай являлся уникальным примером стабильности национальной культуры и традиционной медицины. В истории китайской традиционной медицины можно выделить два больших периода: устной (XVIII–III вв. до н. э.) и письменной (начиная с III в. до н. э.) традиции, когда во времена империи Хань начали составлять хронику Ханьской династии и были записаны дошедшие до нас медицинские сочинения [2].

В Китае приблизительно в V в. до н. э. (по другим источникам в XI в. до н. э.) жил и работал первый врач и учёный, получивший признание и известность, – Пян Чиао. Его подлинное имя Чжин Юэжень (Ch'in Yue-jen) [2, 4]. Он родился в провинции Хубей, в которой есть гора Чиао, именем которой был назван великий медик. С детства он проявлял любопытство, способности и большой интерес к медицине, что дало ему возможность стать знаменитым врачом.

Пян Чиао был прекрасным диагностом. Он считал, что «распознавание болезни по внешнему виду – это искра божия, выслушиванием – необыкновенное мастерство, с помощью опроса (анамнеза) – ловкость, а по исследованию пульса – ис-

кусство» [4]. Ему приписывают введение четырёх традиционных методов обследования больного – сы-чжень, на котором основывалось искусство диагностики в Древнем Китае: 1) ван – осмотр кожи, глаз, слизистых оболочек и языка; 2) вэн – прослушивание звуков, возникающих в человеческих органах, определение запахов; 3) вень – подробный опрос больного; 4) че – ощупывание, которое включает также исследование пульса и надавливание на активные точки.

Большое значение Пян Чиао придавал лечению болезней травами, а при необходимости не отказывался и от хирургического лечения. Легенда гласит, что операции он производил безболезненно, так как применял специальные настойки, состав которых не сохранился. Кроме того, он успешно лечил детские и женские болезни. Пян Чиао первым начал делать кровопускание, чтобы снизить давление крови и уменьшить головную боль.

Пян Чиао стоял у истоков иглотерапии. Он одним из первых начал применять весьма распространённый в стране метод лечения – иглоукальвание (акупунктура, иглотерапия, чжень-цзю-терапия). Этому древнему методу около 5000 лет, его родина – Китай.

Иглоукальвание является одним из методов рефлекторной терапии, заключающийся в воздействии на функции организма с лечебной целью различных по силе, характеру и продолжительности безболезненных раздражений, наносимых в определённые точечные зоны поверхности тела.

На человеческом теле выделено 693 точки, в которые, в зависимости от вида болезни и места болевых ощущений, производится укальвание. Большая заслуга в развитии метода принадлежит народным врачевателям, обнаруживающим эмпирическим путём на коже человека определённые зоны или точки, раздражение которых уколотом или прижиганием приводило к устранению ряда болезненных явлений. В древности для иглоукальвания использовали острые концы камней – каменные иглы (бинь-ши), для прижигания (цзю) – комочки тлеющей полыни. Поскольку чжень и цао часто проводят одновременно или последовательно в одни и те же точки, метод рассматривается как единый под названием «чжень-цзю-терапия». Позже, в III в. до н. э., в классическом каноне китайской народной медицины «Хуанди-нейцин» описано девять форм металлических игл, методика и техника чжень и цзю, показания и противопоказания к их применению.

Причинами болезней Пян Чиао считал шесть факторов, препятствующих успешному лечению больного: неурегулированный образ жизни, погоня за деньгами, неправильное питание и одежда, слабость, делающая невозможным принятие лекарств, и, что особенно важно, обращение к жрецам, когда необходима помощь врача [4].

Подлинные тексты Пян Чиао до наших дней не сохранились. Однако более поздние «Исторические хроники» династии Хань (206 г. до н. э. – 220 г. н. э.) повествуют о чудесных исцелениях, которые осуществляли Бянь Чюэ и его ученики Цы Ян и Цы Бао, искусно применяя иглоукальвание и прижигание, массаж и местные лекарственные средства. Эти составляющие древней традиционной китайской медицины, ставшие классическими, выдержали испытание временем и в основных своих чертах сохраняются в течение трёх тысячелетий.

Пян Чиао обладал большими медицинскими знаниями и огромным врачебным опытом. Он был не только искусным врачом, но и достойным уважения мудрецом и вместе с тем скромным человеком. Он много путешествовал по стране, помогал больным и обездоленным. Его всюду встречали с уважением и радостью, что вызывало зависть некоторых лекарей, подославших к нему наёмных убийц для устранения опасного конкурента.

Считают, что великим врачом было написано две книги: о внутренних болезнях и о хирургии, но ни одна из них не сохранилась. По преданию, его считают автором книги «Ответы на трудные вопросы» («Нейцин»), но, по-видимому, она была написана его учениками. В труде по медицине обобщен медицинский опыт, передававшийся устно из поколения в поколение, изложен специфический китайский подход к лечению, предложена лекарственная терапия и акупунктура: «... Сохранение порядка, а не исправление беспорядка является высшим принципом мудрости. Лечить заболевание после того, как оно уже воз-

никло, все равно, что копать колодец, когда захотелось пить, или ковать оружие, когда началась война» [1]. В книге изложены подробные указания по исследованию пульса больного.

Полагают, что впервые установление диагноза на основании исследования частоты пульса внедрил именно Пян Чиао. Детально основы древнего учения о пульсе и пульсовой диагностике изложил знаменитый врач Ван Шу-хе в «Трактате о пульсе» [2, 3]. Этот способ прощупывания пульса китайскими врачами был усовершенствован и в течение многих столетий считался основным методом диагностики.

Древнекитайская пульсовая диагностика основывалась на представлении о круговом движении крови, которое было одним из величайших достижений философской мысли, и стала вершиной искусства диагностики в Древнем Китае. В трактате о пульсе записано: «Сосуды сообщаются между собой по кругу. В нём нет начала и нет конца... Кровь в сосудах циркулирует непрерывно и кругообразно..., а сердце хозяйничает над кровью. ... Без пульса невозможно распределение крови по большим и малым сосудам. ... Именно пульс обуславливает круговорот крови и «пневмы». ...Посмотришь вперёд, оглянешься назад – всё идёт от пульса. Пульс – это внутренняя сущность ста частей тела, самое тонкое выражение внутреннего духа» [2].

На основе длительных эмпирических наблюдений за пульсом китайские врачи пришли к выводу о том, что каждый орган и каждый процесс в организме имеют свое пульсовое выражение на периферии. Обследуя больного, они изучали пульс не менее чем в девяти точках и различали до 28 его параметров, основными из них считали: поверхностный, глубокий, редкий, частый, тонкий, чрезмерный, свободный, вязкий, напряжённый, постепенный.

За пределами Древнего Китая учение о пульсе распространилось относительно поздно. Однако в «Каноне медицины» выдающегося врача средневекового Востока Ибн-Сины теоретическое обоснование исследования пульса во многом напоминает положения древней китайской медицины.

Погиб Пян Чиао (Чжин Юэжень) от рук наёмного убийцы. Он внёс большой вклад в развитие медицины и лечение болезней, поэтому имя легендарного врача до сих пор популярно как в Китае, так и за его пределами. В родной провинции Пян Чиао Хубей у подножия горы Чиао в честь великого врача построен храм.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Большая медицинская энциклопедия*: В 30 т. 3-е изд. – М.: Сов. энциклопедия, 1980. – Т. 14. – С. 39-43.
2. *Выдающиеся имена в мировой медицине* / Под ред. А. А. Грандо. – К.: РИА «Триумф», 2002. – С. 14 – 17.
3. *Лисицын Ю. П.* История медицины: Учебник. – М.: Изд. дом «ГЭОТАР-МЕД», 2004. – 400 с.
4. *Федоровский Гжегож.* Шеренга великих медиков. – Варшава, 1972. – 160 с.

ЛЕГЕНДАРНИЙ ЛІКАР СТАРОДАВНЬОГО КИТАЮ ПЯН ЧІАО – ПРЕКРАСНИЙ ДІАГНОСТ, ОДИН ІЗ РОДОНАЧАЛЬНИКІВ ГОЛКОТЕРАПІЇ

Л. Н. ПАВЛОВСЬКИЙ (Київ)

Викладені відомості про легендарного лікаря Стародавнього Китаю Пян Чіао. Розглянуто його внесок в розвиток стародавньої традиційної китайської медицини.

Ключові слова: голкотерапія, діагностика, пульс, традиційна медицина.

LEGENDARY PHYSICIAN OF ANCIENT CHINA, PJAN CHIAO – FINE DIAGNOSTICIAN, ONE OF ANCESTORS OF ACUPUNCTURE

L. N. Pavlovsky (Kiev)

The article presents data about legendary physician of Ancient China -Pjan Chiao. His contribution to the development of ancient traditional Chinese medicine is considered.

Key words: diagnostics, pulse, acupuncture, traditional medicine.

ЮВІЛЕЙ

УДК 616.24 (Процюк)

Поступила 02.04.2009

ПРОЦЮК РАДУ ГЕОРГІЙОВИЧ (до 70-річчя від дня народження)



Виповнилося 70 років від дня народження і 46 років лікувальної, науково-педагогічної та громадської діяльності. Радугеорґійовичу Процюку – академіку Академії наук вищої освіти України, заслуженому діячу науки і техніки України, лауреату нагороди Святого Володимира та Ярослава Мудрого, відміннику освіти України, відомому вченому – фтизіатру і пульмонологу, доктору медичних наук, професору кафедри фтизіатрії Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Р. Г. Процюк народився 9 квітня 1939 р. в селі Верхні Синівці Глибоцького району Чернівецької області в родині селян. У червні 1941 р. його сім'ю (матір, брат і дві сестри) було репресовано і вивезено для проживання до Казахстану. Батька також було репресовано і вивезено окремо від сім'ї невідомо куди і його доля до цього часу невідома. У 1947 р. Р. Г. Процюк повернувся з Казахстану в рідне село.

Після закінчення середньої школи в селі Порубне Глибоцького району Чернівецької області в 1957 р. вступив до Чернівецького медичного інституту. З 1963 по 1965 р. працював головним фтизіатром центральної районної лікарні Млинівського району Рівненської області. У 1965 р. вступив до аспірантури на кафедру фтизіатрії Київського інституту удосконалення лікарів, очолювану відомим вченим-фтизіатром, доктором медичних наук професором Євгеном Дмитровичем Петровим, який, на жаль, через рік помер. У подальшому науковими керівниками кандидатської дисертації Р. Г. Процюка були відомі вчені-фтизіатри: завідувач кафедри фтизіатрії Київського інституту удосконалення лікарів, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук професор Борис Петрович Ященко і завідувач кафедри фтизіатрії Київського медичного інституту ім. О. О. Богомольця, академік Академії наук вищої школи України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук професор Микола Степанович Пилипчук, яким він вдячний за цінні поради і становлення його як фахівця в галузі фтизіатрії, педагога і вченого.

Після захисту кандидатської дисертації в 1968 р. працює у Київському медичному інституті (з 1995 р. Національний медичний університет) ім. О. О. Богомольця асистентом, з 1976 р. – доцентом, а з 2001 р. – професором кафедри фтизіатрії.

Формування Раду Георгійовича як лікаря, викладача і вченого відбулося під впливом завідувача кафедри фтизіатрії, професора М.С. Пилипчука – відомого вченого, талановитого фтизіатра, пульмонолога, хірурга, відповідальної, вимогливої, порядної та чуйної людини. Ці найкращі людські риси він проніс через усе своє життя і передав своїм учням.

Р. Г. Процюк був одним з учнів М.С. Пилипчука: у 1987 р. під його керівництвом захистив докторську дисертацію на тему «Аэрозольтерапия больных туберкулезом лёгких и её влияние на сурфактант лёгких и гемодинамику малого круга кровообращения».

Значний внесок Раду Георгійовича у фтизіатричну науку, підготовку наукових і лікарських кадрів, упровадження наукових досягнень у педагогічний процес, практику охорони здоров'я і високий професіоналізм високо оцінений науковою громадськістю. У 1994 р. його обрано дійсним членом Академії наук вищої школи (з 2007 р. Академії наук вищої освіти) України. За видатні наукові досягнення в галузі аерозольтерапії та впливу інгаляцій протитуберкульозних препаратів на бар'єрні функції легень йому присуджено в 1996 р. академічну нагороду імені Ярослава Мудрого в галузі науки і техніки.

Р. Г. Процюка нагороджено медаллю «В пам'ять 1500-річчя Києва» (1983), нагрудним знаком Вищої школи СРСР «За отличные успехи в работе» (1984), «Благословенною грамотою» за церковні заслуги перед Українською православною церквою (2002), Почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України за вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я та високий професіоналізм (2004, 2006), Подякою Київського міського голови за вагомий особистий внесок у розвиток науки, високий професіоналізм та з нагоди 65-річчя від дня народження (2004), двічі знаком «Відмінник освіти України» за вагомий науковий здобуток, високий професіоналізм і підготовку наукових і лікарських кадрів (2004, 2006), Почесною грамотою Міністерства освіти і науки України за плідну роботу з обдарованою молоддю та значний внесок у підготовку і проведення трьох Всеукраїнських студентських олімпіад (2005–2007), Почесною відзнакою «Великого Князя Володимира» золотий хрест з бантом за вагомий внесок у справу відродження духовності та патріотичного виховання молоді незалежної України (2007).

Р. Г. Процюк – відомий вчений і педагог серед вітчизняних і зарубіжних фахівців. Має вищу кваліфікаційну категорію за фахом «фтизіатрія» і «пульмонологія». Володіє всіма методами обстеження та лікування пульмонологічних хворих. Він надає велику консультативну допомогу практиці охорони здоров'я як у Києві, так і в регіонах України. Вагомий його внесок у підготовку лікарських кадрів, упровадження наукових досягнень у науковий процес і практику охорони здоров'я. На високому науковому і методичному рівні читає лекції, проводить семінарські та практичні заняття із студентами, інтернами, клінічними ординаторами та викладачами на факультеті підвищення кваліфікації викладачів вищих медичних навчальних закладів України I–IV рівнів акредитації, ним впроваджено на кафедрі тестування студентів і викладачів факультету підвищення кваліфікації.

Р. Г. Процюк велику увагу приділяє вдосконаленню навчального процесу та науковій роботі. За його участю видані друком для *студентів* «Методическая разработка написания истории болезни больного туберкулезом органов дыхания»; для *викладачів вищих навчальних закладів* «Методические указания по проведению практических занятий по туберкулезу для преподавателей медицинских вузов». *Розробив типові навчальні плани і програми* «Типовий навчальний план і програма спеціалізації (інтернатури) випускників медичних інститутів і медичних факультетів університетів із спеціальності «Фтизіатрія», «Типовий навчальний план і програма підготовки магістрів медицини із спеціальності «Фтизіатрія», «Програму

з фтизіатрії для студентів медичних вузів». Плідно працює над підготовкою та виданням навчальної і методичної літератури державною мовою. Зокрема, ним *розроблені* «Методичні рекомендації з керівництва самостійною роботою студентів на кафедрі фтизіатрії», «Організація самостійної роботи студентів»; *видано навчальні посібники* «Туберкульоз», «Інтернатура з фтизіатрії», «Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД», які збагатили скарбницю вітчизняної та світової науки і педагогіки.

Основні наукові напрями досліджень ювіляра пов'язані з вивченням актуальних проблем педагогіки, фтизіатрії та пульмонології:

- впровадження передової методології та наукових досягнень у навчально-методичні посібники, навчальні плани і програми та в педагогічний процес на кафедрах фтизіатрії та пульмонології вищих медичних навчальних закладів України III–IV рівнів акредитації;
- пошук, розробка та вдосконалення раціональних методів навчання фтизіатрії як науки про найпоширеніше інфекційне захворювання з урахуванням епідеміологічної ситуації з туберкульозу, ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні;
- вдосконалення методів виявлення, діагностики, лікування та профілактики туберкульозу і неспецифічних захворювань органів дихання;
- розробка методики плеврографії у діагностиці та диференціальній діагностиці залишкових порожнин плеври і легень, яка дозволяє обрати правильну тактику лікування хворих;
- вивчення особливостей фармакокінетики протитуберкульозних препаратів за різними методами введення, в тому числі в ультразвукових аерозолях, що дало змогу вдосконалити методи лікування хворих на туберкульоз легень;
- розробка функціонально збереженого напрямку у використанні інгаляцій аерозолів протитуберкульозних препаратів у лікуванні хворих на туберкульоз, обґрунтування методики аерозольтерапії;
- вивчення бар'єрних функцій легень та їх зміни під впливом лікарських засобів, що вводять шляхом інгаляцій аерозолів;
- наукове обґрунтування і впровадження у практику корекції порушень сурфактанту легень, розробка нових методів діагностики й лікування хворих на туберкульоз, захищених авторськими свідоцтвами і патентами.

Фундаментальними є його праці в галузі аерозольтерапії, радіоізотопні та електронно-мікроскопічні дослідження в експерименті та клінічній практиці про вплив інгаляцій ультразвукових аерозолів лікарських препаратів на аерогематичний бар'єр, сурфактантну систему легень, кондиціонування видихуваного повітря і мукоциліарний кліренс, функцію зовнішнього дихання, гемодинаміку малого і великого кола кровообігу, що дали змогу вперше розкрити раніше невідомі механізми як лікувальної, так і пошкоджувальної дії аерозолів.

Результати цих досліджень знайшли відображення на сторінках *монографій* «Аерозольтерапия при заболеваниях органов дыхания», *методичних рекомендацій* «Использование аерозольтерапии в комплексном лечении больных туберкулёзом лёгких», «Оценка состояния и способы коррекции изменений сурфактантов лёгких в комплексном лечении больных туберкулёзом», «Диагностика и методы коррекции нарушений гемодинамики малого круга у больных туберкулёзом и неспецифическими заболеваниями лёгких», «Лечение лёгочных кровохарканий и кровотечений», «Диагностика и лечение осложнённых форм туберкулёза и неспецифических воспалительных заболеваний лёгких» у *винаходах* «Способ исследования состояния сурфактанта при туберкулёзе лёгких», «Способ дифференциальной диагностики туберкулёза и неспецифических заболеваний лёгких», «Способ диагностики плеврита туберкулёзной этиологии», «Устройство для определения поверхностного натяжения лёгких», «Способ лечения заболеваний лёгких, сопровождающихся повреждением сурфактанта», «Способ диагностики хронического бронхита», які широко впроваджені в педагогічний процес і лікарську практику. Він створив наукову школу з використання інгаляцій аерозолів, вивчення сурфактанту легень і корекції його порушень у хворих на туберкульоз і неспецифічні захворювання органів дихання.

Р. Г. Процюк – автор 266 наукових праць, у тому числі однієї монографії, 6 навчальних посібників, 6 навчальних планів і програм для студентів, інтернів, магістрів за фахом «фтизіатрія», 11 авторських свідоцтв, 3 інформаційних листків, 3 раціоналізаторських пропозицій, 19 методичних рекомендацій, які раніше демонструвались на виставках досягнення народного господарства України.

Нині Р. Г. Процюк працює над вивченням стану епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні, причин та шляхів їх подолання; особливостей перебігу, діагностики і лікування хворих на туберкульоз, ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Р. Г. Процюк бере активну участь у з'їздах, конгресах, науково-практичних конференціях з педагогічних питань медичної освіти та охорони здоров'я, на яких виступає з ґрунтовними доповідями. Його багатогранна наукова діяльність вченого, педагога і клініциста отримала визнання не тільки в Україні, але й за її межами. Постійно і наполегливо працює над підготовкою науково-педагогічних кадрів, він керівник 5 кандидатських дисертацій. Під його керівництвом нині виконуються одна докторська і дві кандидатські дисертації.

Раду Георгійович проводить велику громадську та організаційну роботу: він є заступником декана факультету підвищення кваліфікації викладачів, членом Циклової методичної комісії з терапевтичних дисциплін, членом вченої ради 3-го медичного факультету, членом вченої ради факультету підвищення кваліфікації викладачів Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, експертом з лікарських препаратів ДП «Державний Фармакологічний Центр» МОЗ України, членом Президії Академії наук вищої освіти (АНВО) України, академіком-секретарем відділення медицини АНВО України, членом спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій при ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України» та Інституті спеціальної педагогіки АПН України, членом редколегії ряду медичних журналів.

За плідну наукову роботу, сумлінну викладацьку діяльність та лікувальну працю, вагомий внесок у фтизіатричну науку, підготовку наукових та лікарських кадрів, упровадження наукових досягнень у педагогічний процес і практику охорони здоров'я у 2006 р. Уряд України присвоїв Р. Г. Процюку почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Багаторічний досвід педагогічної роботи, вагомий науковий внесок у медичну науку та підготовку кадрів, наполегливість, цілеспрямованість, відповідальність, надзвичайна працездатність, висока культура, професіоналізм, ерудиція, доброзичливість, щирість, відвертість, порядність, активна науково-педагогічна і суспільна праця протягом 46 років принесли Р. Г. Процюку визнання та повагу як серед студентів, співробітників кафедри, працівників Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, так і серед медичної громадськості Києва й України.

За цим коротким переліком фактів приховується життя здібного й енергійного, відданого своїй професії клініциста, викладача, вченого, організатора, прекрасної за душевними якостями людини. Природа щедро обдарувала цю людину і внутрішньою, і зовнішньою красою.

Раду Георгійович зустрів своє 70-річчя у розквіті професійної діяльності. Щиро вітаємо ювіляра! Зичимо міцного здоров'я, щастя, творчої наснаги й успіхів, довгих літ бадьорості та всіх земних благ.

*Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця,
колектив кафедри фтизіатрії,
Правління асоціації фтизіатрів і
пульмонологів міста Києва та України,
редколегія журналу
«Лікарська справа. Врачебное дело»*

Продовження. Початок див. журнал
«Лікарська справа. Врачебное дело»
№ 1–2 за 20009 р.

Затверджено наказ
Міністерства охорони здоров'я
від 17.09.2007 № 554

23. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА (КОД ЗА МКХ–10; С 73)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи |
|---------------------|-----------|--|---|--|
| Первинних | Термін | До 3–10 днів | До 8 днів | До 5 днів |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження щитоподібної залози та шиї 2. Ультразвукове дослідження 3. Загальний та біохімічний аналіз крові, аналіз сечі 4. Рентгенографія органів грудної клітки 5. Електрокардіографія 6. Обстеження на вірус імунодефіциту людини, сифіліс, вірусний гепатит | 1. Фізикальне обстеження 2. Ультразвукове обстеження щитоподібної залози та лімфатичних вузлів шиї 3. Пункційна біопсія новоутворень з цитологічним дослідженням 4. Визначення рівня гормонів щитоподібної залози і ТТГ в сироватці крові та антитіл до тиреоглобуліну 5. Непряма ларингоскопія, бронхоскопія, езофагоскопія 6. Комп'ютерна томографія шиї та середостіння (за показаннями) 7. При підозрі на медулярний рак щитоподібної залози визначення рівня кальцитоніну, кальцію та генетичне тестування для виявлення сімейного раку або синдрому множинної ендокринної неоплазії (MENII) 8. Консультація радіолога, анестезіолога | 1. Фізикальне обстеження 2. Стандартні обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного обстеження 3. Ексцизійна біопсія (у разі необхідності) ураженого лімфатичного вузла шиї, інтраопераційна морфологічна діагностика |
| При диспансеризації | Кратність | Обов'язкові огляди кожні 3–4 міс протягом першого року, на 2-й рік 1 раз на 6 міс, надалі 1 раз на рік | | |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Ультразвукове дослідження 3. Рентгенографія грудної порожнини | 1. Визначення рівня гормонів щитоподібної залози та ТТГ в сироватці крові для корекції дози супресивної гормонотерапії L-тироксिनном Виявлення маркерів раку щитоподібної залози: кальцитоніну, тиреоглобуліну | Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих на рак щитоподібної залози

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|---|---|--|----------------|----------------|
| <i>Папілярний та фолікулярний рак</i> | | | | | |
| I – T _{1a} N ₀ | 1. Хірургічне лікування – гемітиреоїдектомія | До 2 | До 10 | 0 | 0 |
| I – T _{1b} N ₀ M ₀ II–IV – T ₂₋₄ N ₀ M ₀ | 1. Хірургічне лікування – тиреоїдектомія 2. Радіоїодтерапія 3. Супресивна гормонотерапія | До 2 | До 15 До 15 | До 3 До 3 | 0 0 |
| II–IV – T ₁₋₄ N ₁ M ₀₋₁ | 1. Хірургічне лікування – тиреоїдектомія + фасціальна-футлярна шийна дисекція, або операція Крайля 2. Радіоїодтерапія 3. Супресивна гормонотерапія | До 2 | До 15 До 15 | До 3 | 0 |
| <i>Медулярний рак</i> | | | | | |
| T ₁ N ₀ M ₀ | 1. Хірургічне лікування – гемітиреоїдектомія. Променева терапія | До 2 | До 25 | До 3 | 0 |
| II–IV – T ₂₋₄ N ₀₋₁ M ₀₋₁ | 1. Хірургічне лікування – тиреоїдектомія 2. Променева терапія – дистанційна гамма-терапія на зону первинного вогнища та регіонарних лімфовузлів, разова вогнищева доза 2 Гр до сумарної вогнищевої дози 40 Гр | До 3 | До 25 | До 5 | 0 |
| <i>Недиференційований рак</i> | | | | | |
| IV стадія – T ₁₋₄ N ₀₋₁ N ₀₋₁ | 1. Хірургічне лікування – тиреоїдектомія 2. Променева терапія (дистанційна гамма-терапія) на зону первинного вогнища та регіонарних лімфовузлів, разова вогнищева зона 2 Гр до сумарної дози 40 Гр 3. Ад'ювантна хімотерапія з використанням доксорубіцину, блеомицину, цисплатину та терапії супроводу | До 3 | До 35 | До 5 | До 3 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань у хворих на рак щитоподібної залози

| Вид операції | Стадія | Особливості використання |
|---------------------------------------|--|--|
| Основний перелік оперативних втручань | Гемітиреоїдектомія | I (T ₁ N ₀ M ₀) (папілярний або фолікулярний рак у віці до 45 років) T ₁ N ₀ –M ₀ – медулярний рак |
| | Тиреоїдектомія | I–IV – T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₀₋₁ (всі види раку) |
| | Тиреоїдектомія + фасціальна-футлярна шийна дисекція, або операція Крайля | T ₁₋₄ N ₁ M ₀₋₁ (всі види раку) |
| | | Проведення операції екстрафасціальна з обов'язковою візуалізацією зворотних нервів та парашитоподібної залози їх максимальним збереженням |

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|-------------------|---|--------------------------|
| Променева терапія | РВД – 2 Гр, СВД – 55 – 60 Гр | |
| Радіойодтерапія | Папілярний та фолікулярний рак Стадія II–IV (T_{2-4} , N_{0-1} , M_{0-1}) 1,8 – 4,7 ГКб 131I | |

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія) хворих на рак щитоподібної залози

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|--|--------------------------|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Системна хімотерапія з використанням доxorубіцину, вінкрістину, блеомицину, цисплатину | |
| | Гормонотерапія L-тироксином по 2,8 мкг/кг у віці 21–40 років, по 2,6 мкг/кг у віці 42–60 років, по 2,4 мкг/кг після 60 років (під контролем тиреотропного гормону в сироватці крові) | |

24. ЛОКАЛІЗАЦІЯ (НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС*): ЗЛОЯКІСНА МЕЗОТЕЛІОМА ПЛЕВРИ (КОД ЗА МКХ–10 – С 45)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
|-------------------|-------------------------------|--|---|
| Первинних | Термін | До 3 днів | До 8 днів |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВЛ) та сечі 3. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 4. Рентгенографія органів грудної порожнини в двох проекціях, томографія 5. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору 6. КТ органів грудної та черевної порожнини 7. ФЕГДС | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі – за показаннями 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини 4. КТ – за показаннями 5. Фібробронхоскопія 6. ЕКГ, ФЗД, реовазографія 7. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями 8. Цитологічне та бактеріологічне обстеження мокротиння 9. Консультації хірурга-онколога, терапевта, хімотерапевта, радіолога, анестезіолога 10. Радіоізотопні дослідження – за показаннями |

| Обстеження хворих | | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи |
|---------------------|-----------|--|--|--|
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи) та сечі 3. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 5. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору 6.КТ – за показаннями | <i>Обстеження проводяться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> | <i>Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах</i> |

Таблиця 2. Обсяг та терміни стандартного лікування хворих на мезотеліому плеври

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|--|---|--|----------------|----------------|
| Локалізована форма мезотеліоми Стадія I | 1. Комплексне лікування: а) хірургічне лікування б) післяопераційна хіміотерапія – не менше 6 циклів 2. Променева (хіміопроменева) терапія у хворих з проти-показаннями до операції | До 7 | До 24 До 8 – 1 цикл | До 15 До 8 | До 8 До 3 |
| | | До 4 | | | |
| Поширена форма мезотеліоми Стадія II–IV | 1. Хіміотерапія (в т.ч. внутрішньоплевральна) – не менше 6 циклів 2. Променева (хіміопроменева) терапія 3. Паліативна променева терапія | До 3 | До 14 | До 8 | До 3 |
| | | До 4 | До 28 – 1 етап | До 12 | До 5 |
| | | До 4 | До 35 | До 25 | До 8 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|--|--|--------|--|
| Основний перелік оперативних втручань | Видалення пухлини без/з резекцією легені (атипова резекція, лобектомія), грудної стінки, діафрагми залежно від поширеності та топографії пухлини | | |
| | Плевропневмонектомія | | |
| Додатковий перелік втручань (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Відеоасистовані торакоскопичні втручання | | Виконуються у разі відсутності масивного злоякісного процесу в плевральній порожнині |

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|---|---|
| Післяопераційна променева терапія після радикальних операцій | РВД – 2 Гр, СВД – 40–45 Гр | Опромінюється ложе видаленої пухлини + 2 см |
| Післяопераційна променева терапія після паліативних операцій. | РВД – 2 Гр, СВД – 60–65 Гр | Опромінюється ложе видаленої пухлини + 2 см |
| Самостійна променева терапія | 1. Радикальна променева терапія: I етап РВД – 2 Гр, СВД – 44 Гр, II етап РВД – 2 Гр, СВД – до 70 Гр за 2 етапи | Опромінюється первинна пухлина + 2 см (при значному поширенні процесу можливе субтотальне опромінення плевральної порожнини) |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | 1. РВД – 2 Гр, СВД – 40–45 Гр, або 2. РВД – 3 Гр, СВД – 30 Гр, | Опромінюється первинна пухлина + 2 см. (при значному поширенні процесу можливе субтотальне опромінення плевральної порожнини) |

Протипоказання до променевого лікування: тяжкий загальний стан хворого.

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання | |
|--|--|---|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Іфосфамід по 1250 мг/м ² на 1–4-й дні, доксорубіцин по 50 мг/м ² на 5-й день, інтерферон α2β по 3 млн МО на 1–10-й день | Іфосфамід потребує додаткового призначення Месни |
| | Доксорубіцин по 40 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 60 мг/м ² на 1-, 2-й день, інтерферон α2β по 3 млн МО на 1–10-й день | |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | Гемцитабін по 1250 мг/м ² на 1-й, 8-й день, цисплатин по 80 мг/м ² на 1-й день, інтерферон α2β по 3 млн МО на 1–10-й дні | |
| | Доцетаксел по 7 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 80 мг/м ² на 1-й день, інтерферон α2β по 3 млн МО на 1–10-й день | |
| | Пеметрексед по 500 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 75 мг/м ² на 1-й день | Проведення хіміотерапії потребує призначення кортикостероїдів, вітаміну В ₁₂ та фолієвої кислоти (згідно з інструкцією застосування препарату пеметрексед) |

Показання до редукції дози: лейкопенія, нейтропенія, анемія II ступеня важкості.

Протипоказання до медикаментозного лікування: тяжкий загальний стан хворого.

**25. ЛОКАЛІЗАЦІЯ (НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС):
ЗЛОЯКІСНА ТІМОМА (КОД ЗА МКХ-10 – С 37)**

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ, загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка Спеціалізованої установи | Стаціонар Спеціалізованої установи | |
|---------------------|--------------------------------|---|--|---|
| Первинних | Терміни | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ) та сечі 3. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 4. Рентгенографія органів грудної порожнини в двох проєкціях, томографія 5. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору 6. КТ органів грудної та черевної порожнини 7. ФЕГДС | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі – за показаннями 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини 4. КТ – за показаннями 5. Фібробронхоскопія 6. ЕКГ, ФЗД, реовазографія 7. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями 8. Цитологічне та бактеріологічне обстеження мокротиння 9. Консультації хірурга-онколога, терапевта, хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога 10. Радіоізотопні дослідження – за показаннями | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі (контроль) 3. Інвазійні методи обстеження – трансторакальна біопсія тощо. 4. Хірургічні методи діагностики – ексцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів, торакоскопія, парастернальна медіастинотомія, діагностична торакотомія – за показаннями 5. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 6. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження |
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи) та сечі 3. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору 5. КТ – за показаннями | Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі | Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|--|---|--|----------------|----------------|
| I (інкапсульована пухлина) | 1. Хірургічне лікування | До 7 | До 21 | До 5 | До 1 |
| II (інвазивна пухлина з ураженням клітковини міжстіння, медіастінальної плеври) | 1. Комплексне лікування: а) неoad'ювантна внутрішньоартеріальна (системна) хіміотерапія – 2 курси | До 4 | До 14 – 1 курс | До 5 | До 1 |
| | б) хірургічне лікування | До 7 | До 21 | До 5 | До 3 |
| | 2. Комплексне лікування: а) передопераційна променева терапія | До 4 | До 20 | До 5 | До 3 |
| | б) хірургічне лікування | До 7 | До 21 | До 10 | До 5 |
| | 3. Хіміопротенева терапія (у хворих з протипоказаннями до операції): а) внутрішньоартеріальна або системна ХТ (4 курси) | До 3 | До 14 – 1 курс | До 5 | До 1 |
| | б) променева терапія | До 3 | До 28 | До 8 | До 3 |
| III (інвазивна пухлина з ураженням легень, перикарда, крупних судин) | 1. Комплексне лікування: а) неoad'ювантна внутрішньоартеріальна (системна) хіміотерапія – 2 курси | До 4 | До 14 – 1 курс | До 5 | До 1 |
| | б) хірургічне лікування (комбіновані операції) | До 7 | До 24 | До 10 | До 5 |
| | в) променева терапія (при сумнівній радикальності оперативного втручання) | До 4 | До 28 | До 5 | До 1 |
| | 2. Комплексне лікування: а) передопераційна променева терапія | До 4 | До 20 | До 5 | До 3 |
| | б) хірургічне лікування (комбіновані операції) | До 7 | До 24 | До 10 | До 5 |
| | в) ХТ (4–6 курсів) | До 4 | До 14 – 1 курс | До 5 | До 1 |
| | 3. Хіміопротенева терапія (у хворих з протипоказаннями до операції): а) внутрішньоартеріальна або системна ХТ (4 курси) | До 3 | До 14 – 1 курс | До 5 | До 1 |
| | б) променева терапія | До 3 | До 28 | До 8 | До 3 |
| | Стадія IV (наявність віддалених метастазів, включаючи імплантати в плевру та перикард, надключичні лімфатичні вузли) | 1. Комплексне лікування (лише при солітарних резектабельних метастазах в плевру та легені): а) системна ХТ – 2 курси | До 4 | До 14 – 1 курс | До 8 |
| б) хірургічне лікування (комбіновані операції) | | До 7 | До 24 | До 10 | До 5 |
| в) променева терапія | | До 4 | До 28 | До 8 | До 3 |
| 2. Хіміопротенева терапія: а) внутрішньоартеріальна або системна ХТ (4 – 6 курсів) | | До 3 | До 14 – 1 курс | До 8 | До 3 |
| б) променева терапія | | До 3 | До 28 | До 10 | До 5 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|---------------------------------------|--|--------|---|
| Основний перелік оперативних втручань | Видалення вилочкової залози з пухлиною (тимотимектомія) | I | Можливе оперативне втручання через передній торакотомний доступ |
| | Комбіноване видалення вилочкової залози з пухлиною (тимомтимектомія) з резекцією суміжних ушкоджених органів | I–IV | Серед доступів перевага надається поздовжній серединній стернотомії |

Протипоказання до оперативного втручання: наявність супутньої патології в стадії суб- та декомпенсації.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|--|---|--------------------------|
| Доопераційна променева терапія | РВД – 3-4 Гр, СВД – 20–25 Гр (середостіння) | |
| Післяопераційна променева терапія після радикальних операцій | РВД – 2 Гр, СВД – 40–45 Гр (середостіння) | |
| Післяопераційна променева терапія після паліативних операцій | РВД – 2 Гр, СВД – 60–65 Гр (середостіння) | |
| Самостійна променева терапія | 1. Радикальна променева терапія: I етап РВД – 2 Гр, СВД – 44 Гр, II етап РВД – 2 Гр, СВД – до 70 Гр за два етапи; | |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | 1. РВД – 2 Гр, СВД – 40–45 Гр, або 2. РВД – 3 Гр, СВД – 30 Гр, | |

Протипоказання до променевого лікування: відсутність морфологічного підтвердження діагнозу та загальні протипоказання до променевої терапії.

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання | |
|--|---|---|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Доксорубіцин по 40 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 50 мг/м ² на 1-й день, вінкрисин по 0,6 мг/м ² на 3-й день, циклофосфамід по 700 мг/м ² на 4-й день | Курс лікування проводиться 1 раз на 3 тиж |
| | Цисплатин по 60 мг/м ² на 1-й день, етопозид по 125 мг/м ² на 2–4-й день | Курс лікування проводиться 1 раз на 3 тиж |
| | Цисплатин по 20 мг/м ² на 1–5-й день, етопозид по 100 мг/м ² на 1–5-й день, блеоміцин по 30 мг на 1-, 8-, 15-й день | Курс лікування проводиться 1 раз на 3 тиж |
| | Доксорубіцин по 25 мг/м ² на 1-, 15-й день, блеоміцин по 10 мг/м ² на 1-, 15-й день, вінбластин по 6 мг/м ² на 1-, 15-й день, дакарбазин по 375 мг/м ² на 1-, 15-й день | Курс лікування проводиться 1 раз на 3 тиж |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Гемцитабін по 1250 мг/м ² на 1-, 8-й день, цисплатин по 80 мг/м ² на 1-й день | Курс лікування проводиться 1 раз на 3 тиж |

Показання до редуції дози: лейкопенія, нейтропенія, анемія II ступеня тяжкості.
Протипоказання до медикаментозного лікування: загальний тяжкий стан хворого.

**26. ЛОКАЛІЗАЦІЯ (НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС):
РАК ЛЕГЕНІ (КОД ЗА МКХ–10 – С 33, С 34)**

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи | |
|---------------------|-------------------------------|---|---|--|
| Первинних | Термін | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ) та сечі 3. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 4. Рентгенографія органів грудної порожнини в двох проекціях, томографія 5. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору 6. КТ органів грудної та черевної порожнини 7. ФЕГДС | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі – за показаннями 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини 4. КТ – за показаннями 5. Фібробронхоскопія 6. ЕКГ, ФЗД, реовазографія 7. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями 8. Цитологічне та бактеріологічне обстеження мокроти 9. Консультації хірурга-онколога, терапевта, хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога 10. Радіоізотопні дослідження – за показаннями 11. КТ головного мозку, сканування кісток, дослідження кісткового мозку – за показаннями (підозра на метастазування, дрібноклітинний рак легені) | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі (контроль) 3. Інвазійні методи обстеження (пункційна трансторакальна, трансbronхіальна біопсія) – за показаннями 4. Хірургічні методи діагностики – ексцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів, торакоскопія, парастернальна медіастинотомія, діагностична торакотомія – за показаннями 5. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 6. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження |
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи) та сечі 3. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору 5. КТ – за показаннями | <i>Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> ФБС – за показаннями | <i>Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах</i> ФБС – за показаннями |

Таблиця 2. Обсяг та термін стандартного лікування хворих на рак легенів

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|---|---|--|--|--|
| <i>Недрібноклітинний</i> | | | | | |
| I (T1-2N0M0) | 1. Хірургічне лікування 2. Хіміопроменеве лікування 3. Хіміотерапія 4-6 курсів 4. Променеве лікування (п.п. 2,3,4 застосовуються у хворих, які відмовились від оперативного втручання або мають протипоказання операції) | До 7 До 4 До 3 До 4 | До 24 До 24 – 1 етап До 14 До 24 – 1 етап | До 8 До 5 До 3 До 5 | До 5 До 3 До 1 До 3 |
| II (T1-2N1M0) | 1. Хірургічне лікування 2. Хіміопроменеве лікування 3. Хіміотерапія 4–6 курсів 4. Променеве лікування (п.п. 2, 3, 4 застосовуються у хворих, які відмовились від оперативного втручання або мають протипоказання до операції) | До 7 До 4 До 3 До 4 | До 28 До 24 – 1 етап До 14 До 24 – 1 етап | До 12 До 5 До 3 До 5 | До 8 До 3 До 1 До 3 |
| IIIА (T3N0–2M0 T1-3N2M0) | 1. Комплексне: а) неoad'ювантна поліхіміотерапія – 2–3 курси б) хірургічне лікування (включаючи комбіновані операції) 2. Хіміопроменеве лікування 3. Хіміотерапія 4–6 курсів 4. Променеве лікування (п.п. 2, 3, 4 застосовуються у хворих, які відмовились від оперативного втручання, мають протипоказання до операції або проведене оперативне втручання має паліативний характер) | До 3 До 7 До 4 До 3 До 4 | До 14 – 1 курс До 28 До 24 – 1 етап До 14 До 24 – 1 етап | До 5 До 12 До 8 До 3 До 5 | До 1 До 8 До 5 До 1 До 3 |
| IIIВ, IV (T4N0–3M0 T1-4N3M0, T1-4N0–3M1) | 1. Хіміопроменеве лікування 2. Хіміотерапія 4–6 курсів 3. Променеве лікування 4. Комплексне (окремі випадки операбельних хворих): а) неoad'ювантна поліхіміотерапія – 2–3 курси б) хірургічне лікування (розширені і комбіновані операції) | До 4 До 3 До 4 До 3 До 7 | До 24 – 1 етап До 14 До 24 – 1 етап До 14 – 1 курс До 28 | До 10 До 8 До 8 До 5 До 15 | До 5 До 3 До 3 До 1 До 10 |
| <i>Дрібноклітинний</i> | | | | | |
| Локалізована форма хвороби I – III Б (T1-4N0–3M0) | 1. Хіміопроменева терапія: а) хіміотерапія 4–6 курсів б) променева терапія 2. Хіміотерапія – 4–6 курсів 3. Комплексне (I–II стадії): а) неoad'ювантна ПХТ б) хірургічне лікування в) післяопераційна хіміотерапія – не менше 4 курсів | До 3 До 4 До 3 До 3 До 4 До 3 | До 14 – 1 курс До 24 До 14 – 1 курс До 14 – 1 курс До 24 До 14 – 1 курс | До 5 До 8 До 5 До 5 До 8 До 5 | До 1 До 3 До 1 До 1 До 5 До 1 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|------------------------------|---|--|----------------|----------------|
| Поширена форма хвороби IV (T1-4N0-3M1) | 5. 1. Хіміотерапія | До 4 | До 14 – 1 курс | До 15 | До 5 |

П р и м і т к а. В кожну із схем лікування можна включати профілактичне опромінення головного мозку у хворих з повною ремісією.

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|--|---|--------|---|
| Основний перелік оперативних втручань | Резекція легені (атипова, клиноподібна), сегментектомія | I–III | Виконуються при низьких функціональних резервах |
| | Лобектомія (включаючи бронхопластичні) | II–III | При інвазії пухлини в сусідні органи виконуються комбіновані оперативні втручання |
| | Пневмонектомія (включаючи пластичні) | II–III | При інвазії пухлини в сусідні органи виконуються комбіновані оперативні втручання |
| Додатковий перелік втручань (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Відеоасистовані торакоскопичні втручання | | Виконуються за відсутності масивного злукового процесу в плевральній порожнині |

Протипоказання до радикального оперативного втручання: супутня патологія в стадії суб- та декомпенсації.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|--|---|--|
| Доопераційна променева терапія | | |
| Післяопераційна променева терапія після паліативних операцій | РВД – 2 Гр, СВД – 50 Гр | Опромінення проводиться за один етап, в поле опромінення включається зона резекції, середостіння, надключичні лімфовузли |

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|---|--|
| Самостійна променева терапія | <p><i>Недрібноклітинний рак легень</i></p> <p>1-й варіант: – I етап РВД–2 Гр, СВД–40–44 Гр; – II етап РВД–2 Гр, СВД–74 Гр – за два етапи; 2-й варіант: – I етап РВД–1, 2 Гр (2 рази на добу через 3–4 год), СВД – 50,4 Гр; – II етап зменшеним полем РВД – 2 Гр до СВД–69,6Гр – за два етапи; 3-й варіант: – I етап РВД–2 Гр (2 рази на добу через 3–4 год до СВД 12 Гр, після цього опромінення проводиться 1 раз на добу) СВД – 30 Гр; – II етап РВД–2 Гр, СВД – 64 Гр – за два етапи;</p> <p><i>Дрібноклітинний рак легень</i></p> <p>1-й варіант: РВД – 2 Гр, СВД–60 Гр (після підведення 40 Гр опромінення проводиться зменшеним полем); 2-й варіант: РВД – 1,5–2 Гр, СВД – 60 Гр (2 рази на добу через 3–4 год, після підведення 30 Гр опромінення проводиться зменшеним полем РВД – 2 Гр 1 раз на добу); Після опромінення первинного вогнища проводиться опромінення головного мозку: – у разі відсутності метастазів – РВД – 2 Гр, СВД – 30 Гр; – у разі метастазів в головний мозок РВД – 3 Гр до СВД – 30 Гр на весь головний мозок та локально РВД – 2 Гр до СВД – 50 Гр (з урахуванням попередніх фракцій)</p> | <p>1. При радикальній променевій терапії в зону опромінення включають первинну пухлину, середостіння та надключичні лімфовузли (I етап опромінення проводиться з двох зустрічних полів, II етап – в режимі ротації, тільки первинна пухлина)</p> <p>2. При паліативній променевій терапії в зону опромінення включають саму пухлину та оточуючі тканини на відстані 2–3 см. Використовують два зустрічних передньо-задніх поля</p> |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | <p>1. Радикальна променева терапія: а) I етап РВД – 2 Гр, СВД – 54 Гр; б) II етап РВД – 2 Гр, СВД – 70–74 Гр</p> <p>2. Паліативна променева терапія: а) I етап РВД – 2 Гр, СВД – 40 Гр; б) II етап РВД – 3 Гр, СВД – 30 Гр</p> | <p>1. При радикальній променевій терапії в зону опромінення включають первинну пухлину, середостіння та надключичні лімфовузли (I етап опромінення проводиться з двох зустрічних полів, II етап – в режимі ротації, тільки первинна пухлина)</p> <p>2. При паліативній променевій терапії в зону опромінення включають саму пухлину та оточуючі тканини на відстані 2–3 см. Використовують два зустрічних передньо-задніх поля</p> |

Протипоказання до променевого лікування: 1. Тяжкі інфекційні ускладнення (емпієма плеври, абсцедування в ателектазі тощо); 2. Активна форма туберкульозу; 3. Супутні захворювання в стадії декомпенсації; 4. Анемія (гемоглобін нижче 100 г/л), лейкопенія (нижче $3 \cdot 10^9$ в 1 л), тромбоцитопенія (нижче $145 \cdot 10^9$ 1 л); 5. Стан хворого за шкалою Карновського 40% та менше; 6. Психічні розлади при психомоторному розгальмуванні, що проявляється у руховій активності.

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|--|--|
| <i>Недрібноклітинний рак легені</i> | | |
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Циклофосфамід по 400 мг/м ² на 1-й день, доксорубіцин по 40 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 40 мг/м ² на 1-й день | Кожні 3 тиж |
| | Мітоміцин С по 10 мг/м ² на 1-й день, вінблестин по 8 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 60 мг/м ² на 1-й день | Кожні 3 тиж |
| | Епірубіцин по 50 мг/м ² на 1-й день, етопозид по 100 мг/м ² на 1-3-й день, цисплатин по 30 мг/м ² на 1-3-й день | Кожні 3 тиж |
| | Іфосфамід по 1500 мг/м ² на 1, 3, 5-й день, етопозид по 100 мг/м ² на 1, 3, 5-й день, карбоплатин по 350 мг/м ² на 1-й день | Кожні 3 тиж, іфосфамід потребує додаткового призначення месни |
| | Ломустин по 100 мг/м ² per os | Кожних 6 тиж, доповнюючи ПХТ при і метастазах у головний мозок |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | Гемцитабін по 1250 мг/м ² на 1, 8-й день, цисплатин по 80 мг/м ² на 1-й день, Доцетаксел по 75 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 80 мг/м ² на 1-й день, Паклітаксел по 175 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 80 мг/м ² на 1-й день, Вінорельбін по 30 мг/м ² на 1, 8-й день, цисплатин по 80 мг/м ² на 1-й день, Гефітиніб 250 мг per os, Ерлотиніб 150 мг per os, Пеметрексед по 500 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 75 мг/м ² на 1-й день | Щоденно до прогресування захворювання Щоденно до прогресування захворювання Проведення хіміотерапії потребує призначення кортикостероїдів, вітаміну В ₁₂ та фолієвої кислоти (згідно з інструкцією застосування препарату пеметрексед) Кожні 4 тиж, доповнюючи ПХТ при метастазах у головний мозок |
| | Темозоламід по 200 мг/м ² на 1-5-й день | |
| <i>Дрібноклітинний рак легені</i> | | |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | Циклофосфамід по 750 мг/м ² на 1, 2-й день, доксорубіцин по 40 мг/м ² на 1-й день, вінкрисдин по 2 мг на 1-й день | Кожні 3 тиж |
| | Циклофосфамід по 600 мг/м ² на 1-й день, доксорубіцин по 40 мг/м ² на 1-й день, етопозид по 120 мг/м ² на 1-3-й день | Кожні 3 тиж |
| | Етопозид по 125 мг/м ² на 1, 3, 5-й день, цисплатин по 75 мг/м ² на 2-й день | Кожні 3 тиж |
| | Іфосфамід по 1500 мг/м ² на 1, 3, 5-й день, етопозид по 100 мг/м ² на 1, 3, 5-й день, карбоплатин по 350 мг/м ² на 1-й день | Кожні 4 тиж, іфосфамід потребує додаткового призначення месни |
| | Ломустин по 100 мг/м ² per os | Кожні 6 тиж, доповнюючи ПХТ при наявності метастазів у головному мозку |
| | Іринотекан по 50 мг/м ² на 1, 8, 15-й день, цисплатин по 75 мг/м ² на 1 день | Кожні 4 тиж |
| | Паклітаксел по 175 мг/м ² на 1-й день, цисплатин по 80 мг/м ² на 2-й день, етопозид по 125 мг/м ² на 2-4-й дні | Кожні 4 тиж |

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|--|--|
| | Темозоламід по 200 мг/м ² на 1–5-й день | Кожні 4 тиж, доповнюючи ПХТ при наявності метастазів у головному мозку |
| | Топотекан по 0,75 1,25 мг/м ² на 1–5-й день, карбоплатин по 350 мг/м ² на 5-й день | Кожні 4 тиж |

Показання до редукції дози: лейкопенія, нейтропенія, анемія II ступеня тяжкості.

Протипоказання до медикаментозного лікування: тяжкі інфекційні ускладнення, активна форма туберкульозу,

анемія (гемоглобін нижче 100 г/л), лейкопенія (нижче $3 \cdot 10^9$ в 1 л), тромбоцитопенія (нижче $145 \cdot 10^9$ в 1л).

27. ЛОКАЛІЗАЦІЯ (НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС): РАК СТРАВОХОДУ (КОД ЗА МКХ – А10 – С15)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи | |
|---------------------|-------------------------------|---|---|--|
| Первинних | Термін | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ) та сечі 3. Рентгенологічне обстеження стравоходу та шлунку 4. ФЕГДС з біопсією 5. УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі – за показаннями 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини, стравоходу та шлунка 4. КТ – за показаннями 5. ФЕГДС з біопсією 6. ЕКГ, ФЗД 7. УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору – за показаннями 8. Фібробронхоскопія – за показаннями 9. Консультації хірурга-онколога, терапевта, хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі 3. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 4. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження |
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини, стравоходу та шлунка 4. ФЕГДС 5. УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору | <i>Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> | <i>Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах</i> |

| | | | |
|--|---|---|------------------------------------|
| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
| Можливі додаткові обстеження (проводяться при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | УЗД стравоходу з використанням внутрішньостравохідного УЗ-датчика | | |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих на рак стравоходу

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|--|---|--|----------------|----------------|
| <i>Шийний та верхньогрудний відділи</i> | | | | | |
| I – III (T1-4N0–1M0), без дисфагії IVступеня | а) променева терапія – 2 курси з інтервалом 2 тиж | До 4 | До 21 | До 10% | До 0,5% |
| | б) хіміотерапія – 3–6 курсів з інтервалом 2–4 тиж | До 4 | До 10 | До 20% | До 1% |
| III (T3-4N0–1M0), з дисфагією IVступеня | а) симптоматична операція | До 4 | До 14 | До 1 | До 0,5 |
| | б) променева терапія – 2 курси з інтервалом 2 тиж | До 4 | До 21 | До 10 | До 0,5 |
| | в) хіміотерапія – 3–6 курсів з інтервалом 2–4 тиж | До 4 | До 10 | До 20 | До 1 |
| IV (T1-4N0–1M1), без дисфагії IVступеня | а) хіміопроменева терапія – 2 курси з інтервалом 1 міс | До 4 | До 35 | До 40 | До 10 |
| | б) хіміотерапія – 3–6 курсів з інтервалом 2–4 тиж | До 4 | До 10 | До 20 | До 2 |
| IV (3-4N0–1M1), з дисфагією IVступеня | а) симптоматична операція | До 4 | До 14 | До 20 | До 10 |
| | б) хіміопроменева терапія – 2 курси з інтервалом 1 міс | До 4 | До 35 | До 40 | До 10 |
| | в) хіміотерапія – 3–6 курсів з інтервалом 2–4 тиж | До 4 | До 10 | До 20 | До 2 |
| III– IV (T4N0–1M0–1), з стравохідною норичею) | Симптоматична операція | До 4 | До 21 | До 30 | До 10 |
| <i>Середньо-, нижньогрудний та абдомінальний відділи</i> | | | | | |
| I – III (T1-3N0–1M0) | а) променева терапія | До 4 | До 21 | До 10 | До 0,5 |
| | б) оперативне лікування | До 7 | До 28 | До 16 | До 6 |
| III (T4N0–1M0), резекція пухлини можлива | а) променева терапія | До 4 | До 21 | До 10 | До 0,5 |
| | б) оперативне лікування | До 7 | До 28 | До 16 | До 6 |
| III (T4N0–1M0), без дисфагії IV ступеня та стравохідної норичі, резекція пухлини неможлива | а) променева терапія – 2 курси з інтервалом 2 тиж | До 4 | До 21 | До 10 | До 0,5 |
| | б) хіміотерапія – 3–6 курсів з інтервалом 2–4 тиж | До 4 | До 10 | До 20 | До 1 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|--|---|--|----------------|----------------|
| III (T3-4N0-1M0), з дисфагією IV ступеня, резекція пухлини неможлива | а) симптоматична або паліативна операція | До 4 | До 14 | До 1 | До 0,5 |
| | б) променева терапія – 2 курси з інтервалом 2 тиж | До 4 | До 21 | До 10 | До 0,5 |
| | в) хіміотерапія – 3–6 курсів з інтервалом 2–4 тиж | До 4 | До 10 | До 20 | До 1 |
| IV (T1-4N0-1M1), без дисфагії IV ступеня та стравохідної нориці | а) хіміопроменева терапія – 2 курси з інтервалом 1 міс | До 4 | До 35 | До 40 | До 10 |
| | б) хіміотерапія – 3–6 курсів з інтервалом 2–4 тиж | До 4 | До 10 | До 20 | До 2 |
| IV (3-4N0-1M1), з дисфагією IV ступеня | а) симптоматична або паліативна операція | До 4 | До 14 | До 20 | До 10 |
| | б) хіміопроменева терапія – 2 курси з інтервалом 1 міс | До 4 | До 35 | До 40 | До 10 |
| | в) хіміотерапія – 3–6 курсів з інтервалом 2–4 тиж | До 4 | До 10 | До 20 | До 2 |
| Стадія III– IV (T4N0-1M0-1), з стравохідною норицею | Симптоматична операція | До 4 | До 21 | До 30 | До 10 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань у хворих на рак стравоходу

| Вид операції | Стадія | Особливості застосування |
|--|--|---|
| <i>Шийний та верхньогрудний відділи</i> | | |
| Основний перелік оперативних втручань | Гастростомія, ентеростомія | III–IV (T3-4N0-1M0-1), є дисфагія IV ступеня; III–IV (T4N0-1M0-1), є стравохідна нориця |
| Додатковий перелік втручань (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Відео-ендоскопічна гастростомія | III–I IV (T3-4N0-1M0-1), є дисфагія IV ступеня; III–IV (T4N0-1M0-1), є стравохідна нориця |
| | Встановлення внутрішньостравохідного стенту, що саморозширюється | III–IV (T3-4N0-1M0-1), є дисфагія IV ступеня; III–IV (T4N0-1M0-1), є стравохідна нориця |
| <i>Середньо-, нижньогрудний та абдомінальний відділи</i> | | |
| Основний перелік оперативних втручань | Резекція стравоходу за Гарлоком | I – III (T1-3N0-1M0); III (T4N0-1M0), резекція пухлини можлива |
| | Резекція стравоходу за Льюїсом | I – III (T1-3N0-1M0); III (T4N0-1M0), резекція пухлини можлива |
| | | Виконується при раку нижньогрудного та абдомінального відділів стравоходу |
| | | Виконується при раку верхньо-, середньо- та нижньогрудного відділів стравоходу |

| Вид операції | | Стадія | Особливості застосування |
|---|---|---|---|
| | Субтотальна езофагектомія з одномоментною пластикою стравоходу – три доступи – торако-, лапаро- та цервікотомія | I – III (T1-3N0–1M0); III (T4N0–1M0), резекція пухлини можлива | Виконується при раку середньо-, нижньогрудного та абдомінального відділів стравоходу у клініках, в яких надається перевага даному виду оперативного втручання |
| | Субтотальна езофагектомія за Тореком | I – III (T1-3N0–1M0); III (T4N0–1M0), резекція пухлини можлива | Виконується при раку середньо-, нижньогрудного та абдомінального відділів стравоходу лише у випадках неможливості одномоментної пластики стравоходу |
| | Резекція стравоходу за Гарлоком паліативна | III (T3-4N0–1M0), резекція пухлини неможлива, є дисфагія IV ступеня; IV (3-4N0–1M1), є дисфагія IV ступеня | Виконується у разі задовільного загального стану хворого |
| | Резекція стравоходу за Льюїсом паліативна | III (T3-4N0–1M0), резекція пухлини неможлива, є дисфагія IV ступеня; IV (3-4N0–1M1), є дисфагія IV ступеня | Виконується у разі задовільного загального стану хворого |
| | Формування обхідного стравохідно-кишкового анастомозу | III (T3-4N0–1M0), резекція пухлини неможлива, є дисфагія IV ступеня; IV (3-4N0–1M1), є дисфагія IV ступеня | Виконується у разі задовільного загального стану хворого |
| | Гастро- та ентеростомія | III (T3-4N0–1M0), резекція пухлини неможлива, є дисфагія IV ступеня; IV (3-4N0–1M1), є дисфагія IV ступеня; III–IV (T4N0–1M0–1), є стравохідна нориця | При стравохідно-респіраторних норицях операція виконується під місцевою анестезією |
| Додатковий перелік втручань (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Відеоендоскопічна гастростомія | III (T3-4N0–1M0), резекція пухлини неможлива, є дисфагія IV ступеня; IV (3-4N0–1M1), є дисфагія IV ступеня; III–IV (T4N0–1M0–1), є стравохідна нориця | |
| | Встановлення внутрішньостравохідного стента, що саморозширюється | III (T3-4N0–1M0), резекція пухлини неможлива, є дисфагія IV ступеня; IV (T3-4N0–1M1), є дисфагія IV ступеня; III–IV (T4N0–M0–1), є стравохідна нориця | |

Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворого.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості застосування |
|--|---|--------------------------|
| Доопераційна променева терапія | СВД 30 Гр середніми фракціями (РВД 2–2,5 Гр) на весь стравохід, середостіння та зону черевного стовбура | |
| Післяопераційна променева терапія після радикальних операцій | СВД 30 Гр середніми фракціями (РВД 2–2,5 Гр) на весь стравохід, середостіння та зону черевного стовбура | |
| Самостійна променева терапія | СВД 60 Гр (за 2 етапи з інтервалом 2 тиж) середніми фракціями (РВД 2–2,5 Гр) на весь стравохід, середостіння та зону черевного стовбура | |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | СВД 60 Гр (за 2 етапи з інтервалом 1 міс) середніми фракціями (РВД 2–2,5 Гр) на весь стравохід, середостіння та зону черевного стовбура | |

Протипоказання до променевого лікування: розпад пухлини з формуванням стравохідних нориць, кровотеча з пухлини, тяжка супутня патологія у фазі декомпенсації, активний туберкульоз, незадовільні гематологічні показники.

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання | |
|--|---|--|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Флуороурацил по 1000 мг/м ² , внутрішньовенно на 1–4-й день, цисплатин по 100 мг/м ² , внутрішньовенно на 4-й день | |
| | Флуороурацил по 600 мг/м ² , внутрішньовенно на 1- і 8-й день, доксорубіцин по 30 мг/м ² , внутрішньовенно на 1-й день, цисплатин по 75 мг/м ² , внутрішньовенно на 1-й день | |
| | Цисплатин по 100 мг/м ² , внутрішньовенно на 1- і 6-й день, блеоміцин по 10 мг/м ² , внутрішньовенно на 2–5-й дні | |
| | Блеоміцин по 30 мг, внутрішньовенно на 1-й день, етопозид по 100 мг/м ² , внутрішньовенно на 1–5-й день, цисплатин по 20 мг/м ² , внутрішньовенно на 1–5-й день | |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | Цисплатин по 100 мг/м ² , внутрішньовенно на 1-й день, доцетакс по 100 мг/м ² на 1- та 8-й день | |

Протипоказання до медикаментозного лікування: розпад пухлини з формуванням стравохідних нориць, кровотеча з пухлини, тяжка супутня патологія у фазі декомпенсації, активний туберкульоз, незадовільні гематологічні показники.

**28. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: АГРЕСИВНІ НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ
(НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС*)
ВІДПОВІДНОСТІ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ REAL/VOOЗ
(КОД ЗА МКХ-10 – C83)**

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи |
|-------------------|---|--|---|
| | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| Первинних | <p>Термін</p> <p>Обсяг</p> <ol style="list-style-type: none"> Збір анамнестичних даних Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів Рентгенографія органів грудної клітки в двох проекціях, томографія УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ, С-реактивний протеїн) та сечі ЕКГ Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду | <ol style="list-style-type: none"> Збір анамнестичних даних Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини – за показаннями УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями КТ грудної та черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза, контрастування – за показаннями ЕКГ – за показаннями Консультації хірурга-онколога, хіміотерапевта, радіолога, терапевта, анестезіолога, у гематологічній установі – гематолога Остеосцинтиграфія – у разі потреби | <ol style="list-style-type: none"> Збір анамнестичних даних Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів Лабораторне дослідження крові та сечі; обов'язковим є визначення формули крові та ШОЕ Стандартне обстеження хворих при неможливості амбулаторного дообстеження Біопсія (залежно від ушкодженої групи лімфатичних вузлів) з гістологічним дослідженням матеріалу та за потребою цитологічним дослідженням мазків-відбитків Стернальна пункція та пункція клубових кісток з мікроскопією цитологічного матеріалу Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові, лужної фосфатази, β_2-мікроглобуліну У разі потреби – дослідження спинномозкової рідини У разі потреби – КТ головного мозку Остеосцинтиграфія – у разі потреби |

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи |
|--|---|--|---|
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Анамnestичні дані 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенографія органів грудної клітки в двох проекціях, томографія 4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ) та сечі 6. ЕКГ 7. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду | Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі 1. Анамnestичні дані 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, печінки, селезінки 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини – за показаннями 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями 5. КТ грудної та черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору, контрастування – за показаннями 6. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові 7. Osteосцинтиграфія у разі потреби |
| Можливі додаткові обстеження (проводяться при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | Лімфосцинтиграфія Трепанобіопсія клубової кістки МРТ – у разі потреби Імунофенотипічне дослідження морфологічного (гістологічного та цитологічного) матеріалу, у разі неможливості – цитохімічне дослідження мазків кісткового мозку та периферичної крові | | |

* Немає ускладнень, які потребують невідкладного лікування за життєвими показаннями.

Міжнародний прогностичний індекс (ІРІ) для неходжкінських лімфом

| Прогностичний фактор виживання | | | Міжнародний прогностичний індекс | |
|--------------------------------|------------|------------|-------------------------------------|-----------------|
| Критерій | 0 балів | 1 бал | Категорія | Кількість балів |
| Вік | < 60 років | > 60 років | | |
| ЛДГ | N; < N | > N | Низький – Low | 0;1 |
| Загальний стан (за ECOG) | 0; 1 | 2; 3; 4 | Низький проміжний Low–intermediate | 2 |
| Стадія за Ann–Arbor | I/II | III/IV | Високий проміжний High–intermediate | 3 |
| Екстранодальні вогнища | 1;<1 | >1 | Високий – High | 4; 5 |

Додаткові фактори ризику при неходжкінських лімфомах:

- підвищена концентрація β_2 -мікроглобуліну;
- високий проліферативний індекс злоякісних клітин (наприклад, підвищена експресія ядерного антигену Ki-67);
- знижений рівень гемоглобіну крові;
- наявність несприятливих хромосомних аберацій, експресія генів медикаментозної резистентності.

З урахуванням ІРІ виділяються такі прогностичні групи хворих на неходжкінські лімфоми:

- 0–1 пункт – низький ІРІ, прогноз сприятливий;
- 2 пункти – низький проміжний ІРІ;
- 3 пункти – високий проміжний ІРІ;
- 4–5 пунктів – високий ІРІ, прогноз несприятливий.

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих відповідно до системи стадіювання лімфом Ann–Arbor, модифікація Cotswolds

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|--|---|--|----------------|----------------|
| I – з низьким ІРІ (0–2 бали) | Променева терапія | До 4 | До 40 | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |
| II – з низьким ІРІ (3–5 балів) | Поліхіміотерапія (3–6 курсів) + променева терапія | До 4 До 4 | До 14 – 1 курс До 120 | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |
| I–II – з високим ІРІ (3–5 балів) та III–IV | 6–8 курсів поліхіміотерапії, у разі необхідності – променева терапія | До 4 До 4 | До 50 – 1 курс До 200 | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Вид операції | | Стадія | Особливості застосування |
|---------------------------------------|---|----------|--------------------------|
| Основний перелік оперативних втручань | Біопсія залежно від ушкодженої групи лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | а) ексцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | б) торако-, медіастино- та лапароскопія з біопсією | Будь-яка | |
| | в) діагностична торако- або лапаротомія з біопсією | Будь-яка | |

Протипоказання до оперативного втручання: стан за шкалою ECOG 4 бали; при стані за шкалою ECOG 3 бали питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується індивідуально; в окремих випадках, які вимагають призначення протипухлинного лікування за життєвими показаннями, припустимою є пункційна біопсія для отримання цитологічного матеріалу з метою верифікації процесу; після покращання стану хворого питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується повторно.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|--|------------------------------------|
| Самостійна променева терапія | Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40 Гр | I стадія з низьким ІРІ (0–2 бали) |
| Променева терапія у схемах хіміопроменевого лікування | Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40 Гр | II стадія з низьким ІРІ (0–2 бали) |

Протипоказання до променевого лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані із супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протиухлинного лікування (III – IV ступені за NCI CTC).

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|--|-------------------------------------|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Схема СНОР: циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкрестин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 21 день |
| | Схема СНОЕР: циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкрестин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, етопозид по 100 мг/м ² внутрішньовенно на 1–5-й дні, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 21 день |
| | Схема ВАСОР: доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкрестин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, блеоміцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 1 та 5-й день, циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 21 день |
| | Схема САР: циклофосфамід по 500 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й дні | Повторювати 1 раз на 21 день |
| | Хлорамбуцил по 0,2 мг/кг на добу | При рецидивах та дифузних формах |
| | Ритуксимаб по 375 мг/м ² 1 раз на 7 днів | Тільки для CD20+ В-клітинних лімфом |

| | | |
|--|---|--|
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | <i>Схема VICED:</i> ідарубіцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 2-й день, вінкрисин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, циклофосфамід по 600 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, етопозид по 100 мг/м ² внутрішньовенно на 1–3-й дні, дексаметазон по 9 мг/м ² per os на 1–5-й дні | Повторювати 1 раз на 28 днів |
| | <i>Схема Pro–MACE–CytaBOM:</i> етопозид по 120 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, доксорубіцин по 25 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, циклофосфамід по 650 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, метотрексат по 120 мг/м ² внутрішньовенно 2-годинна інфузія на 8-й день, кальцію фолінат по 10 мг/м ² внутрішньовенно або внутрішньовенно на 9–10-й дні, цитарабін по 300 мг/м ² внутрішньовенно інфузія протягом 1 год на 8-й день, вінкрисин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, блеоміцин по 5 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–15-й дні | Повторювати 1 раз на 28 днів Введення Leucovorini починається через 24 год після завершення інфузії метотрексату та проводиться 4-разово з інтервалом 6 год |
| | <i>Схема VEMB:</i> циклофосфамід по 350 мг/м ² внутрішньовенно на 1, 15, 29, 43-й дні, вінкрисин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 8, 22, 36, 50-й дні, блеоміцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 8, 22, 36, 50-й дні, мітоксантрон по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 1, 15, 29, 43-й дні | |
| | <i>Схема R–CHOP:</i> ритуксимаб по 375 мг/м ² 2–3-годинна інфузія на 1-й день, циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкрисин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й дні | Повторювати 1 раз на 21 день Тільки для CD20+ В-клітинних лімфом |

Показання до редукції дози: всіх препаратів – при гематологічних змінах та зменшенні кліренсу креатиніну, доксорубіцину, етопозиду та циклофосфаміду – при порушенні функції печінки; хворі, які отримують доксорубіцин, мітоксантрон, ідарубіцин, етопозид, епірубіцин, особливо у поєднанні з циклофосфамідом та променевою терапією на медіастинальну зону, потребують моніторингу ФВЛШ.

Противоказання до медикаментозного лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані із супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III – IV стадії за NCI CTC)

П р и м і т к и: заповнюються для розшифрування використаних скорочень та у разі необхідності внесення уточнень, не відмічених у попередніх таблицях: у разі виявлення під час первинного обстеження хворого вогнищ у кістках лицевого черепа (особливо додаткових пазух носа) та ячок доцільно проводити профілактику нейролейкемії (інтратекальне введення на 1-й день кожного блоку): метотрексат – 15 мг, цитарабін – 40 мг, дексаметазон – 4 мг.

**29. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: ХВОРОБА ХОДЖКІНА
(НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС*) (КОД ЗА МКХ-10 – C81)**

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи | |
|-------------------|-------------------------------|---|--|---|
| | Термін | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| Первинних | Обсяг | <ol style="list-style-type: none"> 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів (немотивована лихоманка понад 3 дні, втрата маси тіла, профузне нічне потіння) 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенографія органів грудної клітки у 2 проекціях, томографія 4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ, С-реактивний протеїн) та сечі 6. ЕКГ 7. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду | <ol style="list-style-type: none"> 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів (немотивована лихоманка понад 3 дні, втрата маси тіла, профузне нічне потіння) 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини за показаннями 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору за показаннями 5. КТ грудної та черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза (контрастування за показаннями) 6. ЕКГ за показаннями 7. Консультації хірурга-онколога, хіміотерапевта, радіолога, терапевта, анестезіолога, у гематологічній установі – гематолога 8. Остеосцинтиграфія у разі потреби | <ol style="list-style-type: none"> 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів (немотивована лихоманка понад 3 дні, втрата маси тіла, профузне нічне потіння) 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Лабораторне дослідження крові та сечі; обов'язковим є визначення ШОЕ 4. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 5. Біопсія (залежно від ушкодженої групи лімфатичних вузлів) з гістологічним дослідженням матеріалу у разі потреби з цитологічним дослідженням мазків-відбитків 6. Стерильна пункція з мікроскопією цитологічного матеріалу 7. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців за показаннями 8. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові 9. У разі потребою – КТ головного мозку |

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи | |
|--|--|---|---|--|
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів (немотивована лихоманка понад 3 дні, втрата маси тіла, профузне нічне потіння) 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях, томографія 4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ) та сечі 6. ЕКГ 7. Обстеження у обсязі щорічного онкопрофогляду | Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини за показаннями 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору за показаннями 5. КТ грудної та черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза (контрастування за показаннями) 6. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові 7. Остеосцинтиграфія – у разі потреби | Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Лабораторне дослідження крові та сечі; обов'язковим є визначення ШОЕ 4. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 5. У разі потреби стерильна пункція з мікроскопією цитологічного матеріалу 6. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові 7. Повторна біопсія у разі потреби 8. У разі потреби КТ головного мозку |
| Можливі додаткові обстеження (проводяться при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | Лімфосцинтиграфія Трепанобіопсія клубової кістки МРТ – у разі потреби Імунофенотипічне дослідження морфологічного (гістологічного та цитологічного) матеріалу | | | |

*Немає ускладнень, які потребують невідкладного лікування за життєвими показаннями.

| Морфологічні варіанти ЛГМ відповідно до класифікації REAL | В-симптоми | Основні несприятливі прогностичні фактори при хворобі Ходжкіна | Додаткові (для III–IV стадії захворювання) несприятливі прогностичні фактори при хворобі Ходжкіна |
|---|---|---|---|
| Лімфоїдне переважання Нодулярний склероз Змішано–клітинний Лімфоїдне виснаження Збагачена лімфоцитами класична хвороба Ходжкіна | Нічне профузне потіння Температура тіла вище 38° С не менше 3 днів без ознак запалення Втрата не менше 10 % маси тіла за останні 6 міс | Інтоксикаційні В-симптоми Конгломерати лімфатичних вузлів діаметром понад 5 см Розширення тіни середостіння на рентгенограмі понад третини діаметра грудної клітини в найширшому її місці (“bulky disease”) Масивне ураження селезінки Екстранодальні вогнища ураження Ураження лімфатичних вузлів трьох або більше зон Підвищення ШОЕ > 50 мм/год Вік старше 40 років | Чоловіча стать Вміст альбуміну < 40 г/л Рівень гемоглобіну < 105 г/л Кількість лейкоцитів > 15 · 10 ⁹ в 1 л Лімфопенія < 600 в 1 мкл або < 8 % Рівень лактатдегідрогенази > N |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих* відповідно до системи стадіювання лімфом Ann–Arbor

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|--|---|--|----------------|----------------|
| IA, IIA – низький ступінь ризику | 2–4 курси ПХТ + променева терапія на уражені зони або променева терапія за радикальною програмою | До 4 | До 22 днів – 1 курс | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |
| IB, IIB – високий ступінь ризику та IIIA | 4–6 курсів ПХТ + променева терапія на уражені зони | До 4 До 4 | До 22 – 1 курс | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |
| IIIB та IV | 6–8 курсів ПХТ за інтермітуючими або багатокomпонентними режимами ± променева терапія на зони ураження | До 4 До 4 | До 50 – 1 курс | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |

* У цій таблиці відмічається лише послідовність оперативного, променевого та медикаментозного (хіміо-, гормоно-, імунотерапія) лікування (без уточнення виду операції, сумарної дози опромінення та фракціонування, конкретних схем хіміотерапії).

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Вид операції | | Стадія | Особливості застосування |
|---------------------------------------|--|----------|--------------------------|
| Основний перелік оперативних втручань | Біопсія залежної від ушкодженої групи лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | а) ексцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | б) торакоскопія, медіастіноскопія, лапароскопія з біопсією | Будь-яка | |
| | в) діагностична торакотомія або лапаротомія з біопсією | Будь-яка | |

Протипоказання до оперативного втручання: стан за шкалою ECOG 4 бали; при стані за шкалою ECOG 3 бали питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується індивідуально. В окремих випадках, які вимагають призначення протипухлинного лікування за життєвими показаннями, припустимою є пункційна біопсія для отримання цитологічного матеріалу з метою верифікації процесу; після покращання стану хворого питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується повторно.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості застосування |
|---|--|--------------------------|
| Самостійна променева терапія | При стадіях ІА, ІАА (низький ступінь ризику) у випадках, коли не проводилась індукційна поліхіміотерапія, за радикальною програмою вище або нижче діафрагми (залежно від локалізації уражених зон лімфатичних вузлів) у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40–45 Гр | |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | ІА, ІАА (низький ступінь ризику), ІБ, ІІБ (високий ступінь ризику) та ІІІА стадії після індукційної поліхіміотерапії; опромінювання проводиться на уражені зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 36-40 Гр, на зону біопсії – до 50 Гр Паліативна променева терапія при ІІІБ та ІV стадіях (питання про доцільність, дозове навантаження та обсяг опромінення вирішується індивідуально) | |

Протипоказання до променевого лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані із супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протиухлинного лікування (ІІІ–ІV ступені за NCI CTC).

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості застосування |
|--|--|------------------------------|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Схема COPP/ABVD: циклофосфамід по 500 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й та 8-й день, вінкрисин по 2 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й та 8-й день, прокарбазин по 100 мг/м ² в таблетках на 1–14-й день, преднізолон по 40 мг/ м ² per os на 1–14-й день, доксорубіцин по 35 мг/м ² внутрішньовенно на 28-й та 42-й день, блеоміцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 28-й та 42-й день, вінбластин по 6 мг/м ² внутрішньовенно на 28-й та 42-й день, дакарбазин по 375 мг/м ² внутрішньовенно 28-й та 42-й день | Проводиться кожні 56 діб |
| | Схема ABVD: доксорубіцин по 25 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й та 15-й день, блеоміцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й та 15-й день, вінбластин по 6 мг/м ² на 1-й, 15-й день, дакарбазин по 375 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й, 15-й день | Проводиться 1 раз на 28 діб |
| | Схема Stanford V*: доксорубіцин по 25 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й, 15-й день, вінбластин по 6 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й, 15-й день, циклофосфамід по 650 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкрисин по 2 мг/м ² внутрішньовенно на 8-й, 22-й день, блеоміцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 8-й, 22-й день, етопозид по 60 мг/м ² внутрішньовенно на 15-й, 16-й день, преднізолон по 40 мг/м ² per os через день | Проводиться 1 раз на 28 діб |
| | Схема BEACOPP: блеоміцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, етопозид по 100 мг/м ² внутрішньовенно на 1–3-й день, доксорубіцин по 25 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, циклофосфамід по 650 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкрисин по 2 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, прокарбазин по 100 мг/м ² в таблетках на 1–7-й день, преднізолон по 40 мг/ м ² per os на 1–14-й день | Проводиться 1 раз на 21 добу |

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості застосування |
|--|---|--------------------------------------|
| | Хлорамбуцил по 0,2 мг/кг на добу | 4–8 тиж |
| | <i>Схема COPP–ABV:</i> циклофосфамід по 500 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкристин по 2 мг внутрішньовенно на 1-й день, прокарбазин по 100 мг/м ² в таблетках на 1–7 день, доксорубіцин по 35 мг/м ² внутрішньовенно на 8-й день, блеоміцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 8-й день, вінбластин по 6 мг/м ² внутрішньовенно на 8-й день, преднізолон по 40 мг/ м ² per os на 1–14-й день | <i>Проводить-ся 1 раз на 28 діб</i> |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Можлива адекватна заміна доксорубіцину по 25-50 мг/м ² на епірубіцин по 40–60 мг/м ² у будь-якій схемі | |
| | <i>Схема BEACOPP–інтенсифікований:</i> блеоміцин по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 8-й день, етопозид по 200 мг/м ² внутрішньовенно на 1–3-й день, доксорубіцин по 35 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, циклофосфамід по 1250 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкристин по 2 мг/м ² внутрішньовенно на 8-й день, прокарбазин по 100 мг/м ² per os на 1–7-й день, преднізолон по 40 мг/ м ² per os на 1–14-й день, Г–КСФ по 5 мкг/кг | <i>Проводить-ся 1 раз на 21 добу</i> |

Показання до редукції дози: всіх препаратів – при гематологічних змінах та зменшенні кліренсу креатиніну; доксорубіцин, етопозид та циклофосфамід – при порушенні функції печінки; перевищення сумарних зажиттєвих доз доксорубіцину 450 мг/м², вінкристину 40 мг/м², блеоміцину 360 мг/м² не рекомендується; хворі, які отримують доксорубіцин, мітоксантрон, ідарубіцин, етопозид, епірубіцин, обливо у поєднанні з циклофосфамідом та променевою терапією на медіастинальну зону, потребують моніторингу ФВЛШ

Протипоказання до медикаментозного лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево–судинної системи, пов'язані із супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III–IV ступінь за NCI CTC).

**30. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: ВИСОКОАГРЕСИВНІ НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ
(НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС*)
ВІДПОВІДНО ДО КЛАСИФІКАЦІЇ REAL/ВООЗ ЛІМФОМА БЕРКІТА,
ЛІМФОБЛАСТНІ, ПРЕКУРСОРНІ
В- ТА Т-КЛІТИННІ ЛІМФОМИ/ЛЕЙКЕМІЇ
(КОД ЗА МКХ–10 С 83.3)**

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
|-------------------|--------|---|--|--|
| | Термін | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| Первинних | Обсяг | 1. Збір анамнестичних даних 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, томографія 4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ, С-реактивний протеїн) та сечі 6. ЕКГ 7. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду | 1. Збір анамнестичних даних 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини за показаннями 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору за показаннями 5. КТ грудної та черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза (контрастування – за показаннями) 6. ЕКГ за показаннями 7. Консультації хірурга-онколога, хіміотерапевта, радіолога, терапевта, анестезіолога, у гематологічній установі – гематолога. 8. Остеосцинтиграфія – у разі потреби | 1. Збір анамнестичних даних 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Лабораторне дослідження крові та сечі; обов'язковим є визначення формули крові та ШОЕ 4. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 5. Біопсія (залежно від ушкодженої групи лімфатичних вузлів) з гістологічним дослідженням матеріалу та у разі потреби з цитологічним дослідженням мазків-відбитків 6. Стерильна пункція та пункція клубових кісток з мікроскопією цитологічного матеріалу 7. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 8. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові, лужної фосфатази, β_2 -макроглобуліну 9. Дослідження спинномозкової рідини 10. У разі потреби – КТ головного мозку |

| Обстеження хворих | | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
|--|-----------|--|--|--|
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів (немотивована лихоманка понад три дні, втрата маси тіла, профузне нічне потіння) 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, томографія 4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ) та сечі 6. ЕКГ 7. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду | Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі. 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини – за показаннями 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями 5. КТ грудної та черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза (контрастування – за показаннями) 6. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові 7. Остеосцинтиграфія – у разі потреби | Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Лабораторне дослідження крові та сечі; обов'язковим є визначення формули крові та ШОЕ 4. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 5. У разі потреби – стерильна пункція та пункція клубових кісток з мікроскопією цитологічного матеріалу 6. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові, лужної фосфатази, β_2 -макроглобуліну 7. Повторна біопсія – у разі потреби 8. У разі потреби – дослідження спинномозкової рідини 9. У разі потреби – КТ головного мозку |
| Можливі додаткові обстеження (проводяться при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | | Лімфосцинтиграфія; трепанобіопсія клубової кістки; МРТ – у разі потреби; імунофенотипічне дослідження морфологічного (гістологічного та цитологічного) матеріалу, у разі неможливості – цитохімічне дослідження мазків кісткового мозку та периферичної крові | | |

* Немає ускладнень, які потребують невідкладного лікування за життєвими показаннями.

Таблиця 2. Схеми стандартного лікування хворих відповідно до системи стадіювання лімфом Ann-Arbor, модифікація Cotswolds

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---------------------|--|---|--|----------------|----------------|
| Будь-яка В-клітинна | Протокол GMALL або CODOX-M/IVAC | 4 | 30 | 15-20 50 | 20 |
| Будь-яка Т-клітинна | Протокол GMALL або LSA ₂ L ₂ | 4 | 30 | 15-20 50 | 20 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|---------------------------------------|---|----------|--------------------------|
| Основний перелік оперативних втручань | Біопсія залежно від ушкодженої групи лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | а) ексцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | б) торако-, медіастино-, лапароскопія з біопсією | Будь-яка | |
| | в) діагностична торако- або лапаротомія з біопсією | Будь-яка | |

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|---|--|
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | На головний мозок малими фракціями до СВД – 24 Гр У разі необхідності – променева терапія інших локалізацій ураження | Після завершення хіміотерапевтичного лікування |

Протипоказання до променевого лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані із супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III – IV ступінь за NCI CTC).

Таблиця 5. Схеми медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схеми медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|---|--------------------------|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Протокол LSA ₂ L ₂ | |
| | Індукція: циклофосфамід по 1200 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, даунорубіцин по 60 мг/м ² внутрішньовенно на 12-13-й день, вінкрисдин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 3-, 10-, 17-, 24-й день, метотрексат по 6,25 мг/м ² інтратекально на 5-, 31-, 34-й день, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1-30-й день із зниженням дози до повної відміни за 30-37-й день | |

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання |
|--|--|
| <p>Консолідація: цитарабін по 100 мг/м² внутрішньовенно на 1-5-й, 8-12-й день, тіогуанін по 50 мг/м² per os на 1-5-й, 8-12-й день (через 8 год після цитарабіну), аспарагіназа по 6000 Од/м² внутрішньовенно на 1-14-й день після завершення цитарабіну та тіогуаніну, метотрексат по 6,25 мг/м² інтратекально 3 дні щоденно через 2-3 доби після останньої дози L-аспарагінази, кармустин по 60 мг/м² внутрішньовенно 2-3 дні після завершення введення метотрексату</p> <p>Підтримуюча:</p> <p>Цикл 1: тіогуанін по 300 мг/м² per os 1-4-й день, циклофосфамід по 600 мг/м² внутрішньовенно на 5-й день</p> <p>Цикл 2: гідроксикарбамід по 2400 мг/м² per os на 1-4-й день, даунорубіцин по 45 мг/м² внутрішньовенно на 5-й день</p> <p>Цикл 3: метотрексат по 10 мг/м² per os на 1-4-й день, кармустин по 60 мг/м² внутрішньовенно на 5-й день</p> <p>Цикл 4: цитарабін по 150 мг/м² внутрішньовенно на 1-4-й день, вінкристин по 1,4 мг/м² внутрішньовенно на 5-й день</p> <p>Цикл 5: метотрексат по 6,25 мг/м² інтратекально 3 дні щоденно</p> | <p>Підтримуючі цикли повторюються до 18 міс загального курсу лікування з інтервалом 10 діб між циклами 1-5</p> |
| <p>Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу)</p> <p>Протокол : CODOX-M/IVAC</p> <p>CODOX-M: циклофосфамід по 800 мг/м² внутрішньовенно на 1-й день, циклофосфамід по 1200 мг/м² внутрішньовенно на 2-5-й день, доксорубіцин по 40 мг/м² внутрішньовенно на 1-й день, вінкристин по 1,4 мг/м² внутрішньовенно на 3-, 8-, 15-й* день, метотрексат по 1200 мг/м² одноденна інфузія – на 10-й день, метотрексат по 240 мг/м² на 1 год 23 год – на 10-й день; починати після завершення одноденної інфузії, метотрексат по 1200 мг/м², кальцію фолінат внутрішньовенно на 11-й день – через 12 год після завершення інфузії метотрексату, кальцію фолінат по 12 мг/м² внутрішньовенно через 6 год після кальцію фолінат по 192 мг/м²; повторювати кожні 6 год до досягнення концентрації метотрексату < 5·10⁸ моль/л</p> | <p>* Третя доза вводиться тільки в курсі 3 та у разі відсутності симптомів нейропатії</p> |
| <p>IVAC: іфосфамід по 1500 мг/м² одноденна інфузія, на 1-5-й день, етопозид по 60 мг/м² 30-хвилинна інфузія, на 1-5-й день, цитарабін по 2000 мг/м² внутрішньовенно 2 рази на день (кожні 12 год) на 1-2-й день, метотрексат 12 мг/м² інтратекально на 5-й день</p> | |

Показання до редукції дози: всіх препаратів – при гематологічних змінах та зменшенні кліренсу креатиніну, доксорубіцин, етопозид та циклофосфамід – при порушенні функції печінки; хворі, які отримують доксорубіцин, мітоксантрон, ідарубіцин, етопозид, епірубіцин особливо у поєднанні з циклофосфамідом та променевою терапією на медіастинальну зону, потребують моніторингу ФВЛШ.

Противопоказання до медикаментозного лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані з супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III-IV ступінь за NCI CTC).

**31. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: ІНДОЛЕНТНІ НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ
(НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС*)
ВІДПОВІДНО ДО КЛАСИФІКАЦІЇ REAL/VOO3
(КОД ЗА МКХ-10 – C82)**

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи |
|-------------------|-------------------------------|--|---|
| Первинне | Термін | До 3 днів | До 8 днів |
| | Обсяг | 1. Збір анамнестичних даних 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проєкціях, томографія 4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ, С-реактивний протеїн) та сечі 6. ЕКГ 7. Обстеження в обов'язку щорічного онкопрофогляду | 1. Збір анамнестичних даних 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини – за показаннями 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями 5. КТ грудної та черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза (контрастування – за показаннями) 6. ЕКГ за показаннями 7. Консультації хірурга-онколога, хіміотерапевта, радіолога, терапевта, анестезіолога, у гематологічній установі – гематолога 8. Остеосцинтиграфія – у разі потреби |

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи |
|---|---|--|---|
| Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів (немотивована лихоманка понад три дні, втрата маси тіла, профузне нічне потіння) 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проєкціях, томографія 4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ) та сечі 6. ЕКГ 7. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду | Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі 1. Анамнестичні дані, спрямовані на виявлення В-симптомів. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 2. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини – за показаннями 3. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями 4. КТ грудної та черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза (контрастування – за показаннями) 5. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові 6. Остеосцинтиграфія – у разі потреби |
| Можливі додаткові обстеження (проводяться при доступному матеріально-технічному забезпеченні закладу) | Лімфосцинтиграфія Трепанобіопсія клубової кістки МРТ – у разі потреби Імунофенотипічне дослідження морфологічного (гістологічного та цитологічного) матеріалу, у разі неможливості – цитохімічне дослідження мазків кісткового мозку та периферичної крові | | |

* Немає ускладнень, які потребують невідкладного лікування за життєвими показаннями.

Міжнародний прогностичний індекс (ІРІ) для неходжкінських лімфом

| Прогностичний фактор виживання | | | Міжнародний прогностичний індекс | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-------------------------------------|-----------------|
| Критерій | 0 балів | 1 бал | Категорія | Кількість балів |
| Вік | <60 років | >60 років | | |
| ЛДГ | N; <N | >N | Низький – Low | 0; 1 |
| Загальний стан (за ECOG) | 0;1 | 2;3;4 | Низький проміжний Low–intermediate | 2 |
| Стадія за Ann-Arbor | I/II | III/IV | Високий проміжний High–intermediate | 3 |
| Екстранодальні вогнища | 1;<1 | >1 | Високий – High | 4;5 |

Додаткові фактори ризику при неходжкінських лімфомах:

- підвищена концентрація β_2 -макроглобуліну;
- високий проліферативний індекс злоякісних клітин (наприклад, підвищена експресія ядерного антигену Ki-67);
- знижений рівень гемоглобіну крові;
- наявність несприятливих хромосомних аберацій, експресія генів медикаментозної резистентності.

З урахуванням ІРІ виділяють такі прогностичні групи хворих на неходжкінські лімфоми:

- 0–1 пункт – низький ІРІ, прогноз сприятливий;
- 2 пункти – низький проміжний ІРІ;
- 3 пункти – високий проміжний ІРІ;
- 4–5 пунктів – високий ІРІ, прогноз несприятливий.

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих* відповідно до системи стадіювання лімфом Ann-Arbor, модифікація Cotswolds

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---------------------------------|---|---|--|----------------|----------------|
| I–II з низьким ІРІ (0–2 бали) | Променева терапія ± хірургічне видалення або монохіміотерапія ± променева терапія | До 4 | До 14 днів –1курс | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |
| I–II і з високим ІРІ (3–5 бали) | Поліхіміотерапія (3–4 курси) + променева терапія | До 4 До 4 | До 14 – 1 курс | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |
| III–IV | 6–8 курсів поліхіміотерапії або монохіміотерапії | До 4 До 4 | До 14 –1 курс | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |

* У таблиці відмічається лише послідовність оперативного, променевого та медикаментозного (хіміо-, гормоно-, імунотерапія) лікування (без уточнення виду операції, сумарної дози опромінення та фракціонування, конкретних схем хіміотерапії).

** Для оптимізації інформації в одному рядку групуються стадії, при яких збігається порядок застосування оперативного, променевого та медикаментозного лікування.

*** У цих рядках (з цифровою нумерацією) відмічаються схеми лікування, які вважаються завершеними при відмічених стадіях захворювання.

**** Літерне позначення використовують у разі проведення запропонованої схеми лікування за декілька госпіталізацій хворого у стаціонар або при чергуванні проведення лікування в стаціонарних та амбулаторних умовах. Подальші показники (ліжко-день до лікування, загальний ліжко-день, ускладнення та летальність) відмічаються окремо для кожної госпіталізації. У разі необхідності проведення кількох курсів одного і того самого виду лікування в дужках відмічається кількість курсів та інтервали між ними. Для тривалого амбулаторного лікування відмічається орієнтовна тривалість запропонованого лікування.

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|---------------------------------------|---|------------------------------|--------------------------|
| Основний перелік оперативних втручань | Біопсія залежно від ушкодженої групи лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | а) ексцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | б) торако-, медіастіно-, лапароскопія з біопсією | Будь-яка | |
| | в) діагностична торако- або лапаротомія з біопсією | Будь-яка | |
| | Лімфаденектомія залежно від локалізації ураженої групи лімфатичних вузлів | I – з низьким ІРІ (0–2 бали) | |

Протипоказання до оперативного втручання: стан за шкалою ECOG 4 бали; при стані за шкалою ECOG 3 бали питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується індивідуально. В окремих випадках, які вимагають призначення протипухлинного лікування за життєвими показаннями, припустимою є пункційна біопсія для отримання цитологічного матеріалу з метою верифікації процесу; після покращання стану хворого питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується повторно.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|--|--|
| Самостійна променева терапія | Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40 Гр | I–II стадія з низьким ІРІ (0–2 бали) |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | Променева терапія на уражені зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40 Гр | I–II стадія з високим ІРІ (0–2 бали) – після проведення індукційної поліхіміотерапії |

Протипоказання до променевого лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані з супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III–IV ступені за NCI CTC).

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|---|------------------------------|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Схема СНОР: циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; вінкристин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; преднізолон 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 21 день |
| | Схема СНОЕР: циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; вінкристин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; етопозид по 100 мг/м ² внутрішньовенно на 1–5-й день; преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 21 день |

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|--|---|
| | <i>Схема COP:</i> циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; вінкристин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; преднізолон по 40 мг/м ² per os на 1–5-й день | <i>Повторювати 1 раз на 21-28 день</i> |
| | Монохіміотерапія; хлорамбуцил по 6 мг/м ² per os на 1–14-й день | <i>Повторювати 1 раз на 28 днів</i> |
| | Монохіміотерапія; флударабін по 25–30 мг/м ² внутрішньовенно на 1–5-й день; преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | <i>Повторювати 1 раз на 28 днів</i> |
| | <i>Схема FC:</i> флударабін по 25 мг/м ² внутрішньовенно на 1–3-й день; циклофосфамід по 200–300 мг/м ² внутрішньовенно на 1–3-й день | <i>Повторювати 1 раз на 28 днів</i> |
| Додатковий перелік схем (можуть вивикористовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Можлива адекватна заміна доксорубіцину по 25–50 мг/м ² на епірубіцин по 40–60 мг/м ² | |
| | <i>Схема CID:</i> ідарубіцин по 10 мг/м ² per os на 1–3-й день; хлорамбуцил по 20 мг/м ² per os на 1–3-й день; дексаметазон по 4 мг/м ² per os на 1–5-й день | <i>Повторювати 1 раз на 28 днів</i> |
| | <i>Схема FMP:</i> флударабін по 25 мг/м ² внутрішньовенно на 1–5-й день; мітоксантрон по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | <i>Повторювати 1 раз на 28 днів</i> |
| | Ритуксімаб по 375 мг/м ² 1 раз на 7 днів | Тільки для CD20+ В-клітинних лімфом <i>Як підтримуюча терапія після завершення основного лікування 1 раз на 6 міс – 4 введення з інтервалом 7 днів – протягом двох років</i> |
| | Алемтузумаб 30 мг на 1-, 3-, 5-й день – щотижня | Тільки для CD52+ лімфом |

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|--|--|
| | Схема R-CHOP: ритуксимаб по 375 мг/м ² 2-3-годинна інфузія на 1-й день; циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; вінкристин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1-5-й день | Тільки для CD20+ В-клітинних лімфом <i>Повторювати 1 раз на 21 день</i> |
| | Схема R-COP: ритуксимаб по 375 мг/м ² 2-3-годинна інфузія на 1-й день; циклофосфамід по 400 мг/м ² внутрішньовенно 1-5-й день; вінкристин рпо 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день; преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1-5-й день | Тільки для CD20+ В-клітинних лімфом <i>Повторювати 1 раз на 21 день</i> |
| | Інтерферон альфа-2 β 3 млн ОД тричі на тиждень внутрішньом'язово або підшкірно | <i>Як підтримуюча терапія, тривалий час</i> |

Показання до редукції дози: всіх препаратів – при гематологічних змінах та зменшенні кліренсу креатиніну, доксорубіцину, етопозиду та циклофосфаміду – у разі порушення функції печінки; флударабін – у разі порушення функції нирок; хворі, які отримують доксорубіцин, мітоксантрон, ідарубіцин, етопозид, епірубіцин, особливо у поєднанні з циклофосфамід та променевою терапією на медіастинальну зону, потребують моніторингу ФВЛШ.

Противопоказання до медикаментозного лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані із супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III – IV ступінь за NCI CTC).

Примітка. Хворі, які отримують доксорубіцин, мітоксантрон, ідарубіцин, етопозид, епірубіцин, особливо у поєднанні з циклофосфамідом та променевою терапією на медіастинальну зону, потребують моніторингу ФВЛШ.

32. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: Т-КЛІТИННА ЛІМФОМА ШКІРИ (НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПУХЛИННИЙ ПРОЦЕС*) ВІДПОВІДНО ДО КЛАСИФІКАЦІЇ REAL/VOOЗ (КОД ЗА МКХ-10 – C84 – C84.0 – C84.1)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи | |
|-------------------|-------------------------------|--|---|--|
| | | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| Первинних | Термін | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| | Обсяг | 1. Збір анамнестичних даних 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на огляд усіх ділянок шкіри та виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, томографія | 1. Збір анамнестичних даних 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на огляд усіх ділянок шкіри та виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини – за показаннями | 1. Збір анамнестичних даних 2. Фізикальне обстеження, спрямоване на огляд усіх ділянок шкіри та виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів 3. Лабораторне дослідження крові та сечі; обов'язкове визначення формули крові та ШОЕ 4. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження |

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
|---------------------|--|--|--|
| | <p>4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору</p> <p>5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ, С-реактивний протеїн) та сечі</p> <p>6. ЕКГ</p> <p>7. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду</p> | <p>4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями</p> <p>5. КТ грудної, черевної порожнини та малого таза (контрастування – за показаннями)</p> <p>6. ЕКГ за показаннями</p> <p>7. Консультації хірурга-онколога, хіміотерапевта, радіолога, терапевта, анестезіолога, у гематологічній установі – гематолога</p> <p>8. Остеосцинтиграфія – у разі потреби</p> | <p>5. Біопсія (залежно від ушкодженої групи лімфатичних вузлів).</p> <p>6. Стернальна пункція та пункція клубових кісток з мікроскопією цитологічного матеріалу</p> <p>7. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями</p> <p>8. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові, лужної фосфатази, β_2-макроглобуліну</p> <p>9. У разі потреби – дослідження спинномозкової рідини</p> <p>10. У разі потреби – КТ головного мозку</p> |
| | <p>Кратність</p> <p>1 рік – 1 раз на 3 міс, 2 рік – 1 раз на 6 міс, надалі – 1 раз на рік</p> | <p>1 рік – 1 раз на 3 міс, 2 рік – 1 раз на 6 міс, надалі – 1 раз на рік</p> | <p>1 рік – 1 раз на 3 міс, 2 рік – 1 раз на 6 міс, надалі – 1 раз на рік</p> |
| При диспансеризації | <p>Обсяг</p> <p>1. Анамнестичні дані</p> <p>2. Фізикальне обстеження, спрямоване на огляд усіх ділянок шкіри та виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів</p> <p>3. Рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях, томографія</p> <p>4. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору</p> <p>5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ) та сечі</p> <p>6. ЕКГ</p> <p>7. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду</p> | <p>Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</p> <p>1. Анамнестичні дані</p> <p>2. Фізикальне обстеження, спрямоване на огляд усіх ділянок шкіри та виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів</p> <p>3. Рентгенологічне дообстеження органів грудної порожнини – за показаннями</p> <p>4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору – за показаннями</p> <p>5. КТ грудної, черевної порожнини та малого таза (контрастування – за показаннями)</p> <p>6. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові</p> <p>7. Остеосцинтиграфія – у разі потреби</p> | <p>Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах</p> <p>1. Анамнестичні дані</p> <p>2. Фізикальне обстеження, спрямоване на огляд усіх ділянок шкіри та виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів</p> <p>3. Лабораторне дослідження крові та сечі; обов'язкове визначення формули крові та ШОЕ</p> <p>4. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження</p> <p>5. У разі потреби – стернальна пункція та пункція клубових кісток з мікроскопією цитологічного матеріалу</p> <p>6. Визначення рівня лактатдегідрогенази сироватки крові, лужної фосфатази, β_2-макроглобуліну</p> <p>7. Повторна біопсія (у разі потреби)</p> <p>8. У разі потреби – дослідження спинномозкової рідини</p> <p>9. У разі потреби – КТ головного мозку</p> |

| | |
|--|--|
| Можливі додаткові обстеження (проводяться при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу) | Лімфосцинтиграфія Трепанобіопсія клубової кістки МРТ – у разі потреби Імунофенотипічне дослідження морфологічного (гістологічного та цитологічного) матеріалу |
|--|--|

* Немає ускладнень, які потребують невідкладного лікування за життєвими показаннями.

**Т-клітинна лімфома шкіри (грибоподібний мікоз).
Стадіювання Т-клітинних лімфом шкіри (TNM)**

| Ураження шкіри | Ураження лімфатичних вузлів | Вісцеральне ураження |
|---|---|---------------------------|
| T ₁ – наявність обмежених бляшок (< 10%) | N ₀ – лімфаденопатія (-), гістологія (-) | M ₀ – відсутні |
| T ₂ – наявність генералізованих бляшок | N ₁ – лімфаденопатія (+), гістологія (-) | M ₁ – наявні |
| T ₃ – пухлинне ураження шкіри | N ₂ – лімфаденопатія (-), гістологія (+) | |
| T ₄ – генералізована еритродермія | N ₃ – лімфаденопатія (+), гістологія (+) | |
| Стадія IA – T ₁ N ₀ M ₀ | Стадія IB – T ₂ N ₀ M ₀ | |
| Стадія IIA – T _{1,2} N ₁ M ₀ | Стадія IIB – T ₃ N ₀₋₁ M ₀ | |
| Стадія III – T ₄ N ₀₋₁ M ₀ | | |
| Стадія IVA – T ₁₋₄ N ₂₋₃ M ₀ | Стадія IVB – T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁ | |

Принципи лікування:

I – IIa стадії – PUVA-терапія з наступною підтримуючою терапією інтерфероном α протягом року в дозі 3 млн ОД тричі на тиждень ± ретиноїди;

IIb стадія – PUVA-терапія + електронне опромінювання всієї поверхні шкіри; можливе застосування мустаргену та кармустину з наступною підтримуючою терапією інтерфероном α протягом року в дозі 3 млн ОД тричі на тиждень ± ретиноїди;

III стадія – фотофорез з наступною підтримуючою терапією α-інтерфероном протягом року в дозі 3 млн ОД тричі на тиждень ± ретиноїди;

IV стадія – поліхіміотерапія із застосуванням схеми СНОР, блеоміцину, метотрексату, мітоксантрону, ідарубіцину, аналогів нуклеозидів.

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих*

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---------------------|--|---|---|----------------|----------------|
| I-IIa | Локальна променева терапія з наступною підтримуючою терапією α-інтерфероном протягом року або монотерапія α-інтерфероном, або монохіміотерапія | До 4 | До 14днів – 1 курс, проводиться амбулаторно протягом року | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---------------------|--|---|--|----------------|----------------|
| Пб | Електронне опромінювання всієї поверхні шкіри з наступною підтримуючою терапією α -інтерфероном протягом року або монохіміотерапія \pm локальна променева терапія, або монотерапія α -інтерфероном | До 4 До 4 | До 14 днів – 1 курс, проводиться амбулаторно протягом року | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |
| ПІ | Електронне опромінювання всієї поверхні шкіри з наступною підтримуючою терапією α -інтерфероном або монохіміотерапія \pm локальна променева терапія, або монотерапія α -інтерфероном, або монотерапія інтерлейкіном 2 | До 4 До 4 | До 14 днів – 1 курс, проводиться амбулаторно протягом року | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |
| IV | Поліхіміотерапія із застосуванням схеми СНОР, блеоміцину, метотрексату, мітоксантрону, ідарубіцину, аналогів нуклеозидів; або електронне опромінювання всієї поверхні шкіри з наступною підтримуючою терапією α -інтерфероном; або монохіміотерапія \pm локальна променева терапія; або монотерапія α -інтерфероном; або монотерапія інтерлейкіном 2 | До 4 До 4 | До 14 днів – 1 курс, проводиться амбулаторно протягом року | До 10 До 50 | До 1 До 0,5 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|---------------------------------------|---|----------|--------------------------|
| Основний перелік оперативних втручань | Біопсія залежно від локалізації ураження | Будь-яка | |
| | а) ексцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів | Будь-яка | |
| | б) біопсія шкіри | Будь-яка | |

Протипоказання до оперативного втручання: стан за шкалою ECOG 4 бали; при стані за шкалою ECOG 3 бали питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується індивідуально. В окремих випадках, які вимагають призначення протипухлинного лікування за життєвими показаннями, припустимою є пункційна біопсія для отримання цитологічного матеріалу з метою верифікації процесу; після покращання стану хворого питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується повторно.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|---|--------------------------|
| Самостійна променева терапія | Локальна променева терапія на симптоматичні зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40 Гр | Будь-яка стадія |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | Локальна променева терапія на симптоматичні зони у режимі стандартного фракціонування до сумарної вогнищевої дози 40 Гр | Будь-яка стадія |

При достатньому матеріально-технічному забезпеченні лікувального закладу у разі будь-якої стадії можна застосовувати PUVA-терапію (фотодинаміч-

на терапія) або при III–IV стадіях – екстракорпоральну фотодинамічну терапію.

При достатньому матеріально-технічному забезпеченні лікувального закладу у разі будь-якої стадії можна застосовувати тотальне електронне опромінювання всієї шкіри

Протипоказання до променевого лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані з супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протиопухлинного лікування (III – IV ступені за NCI CTC).

Таблиця 5. Схеми медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схеми медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|--|---------------------------------|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Схеми CNOP: циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, доксорубіцин по 50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкристин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 21 день |
| | Схеми COP: циклофосфамід по 750 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, вінкристин по 1,4 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, преднізолон по 40 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 21–28 день |
| | Монохіміотерапія, флударабін по 25–30 мг/м ² внутрішньовенно на 1–5-й день, преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 28 днів |
| | Інтерферон-альфа 2 _β 3 млн ОД тричі на тиждень внутрішньом'язево або підшкірно | |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Можлива адекватна заміна доксорубіцину по 25–50 мг/м ² на епірубіцину по 40–60 мг/м ² | |
| | Схеми CID: ідарубіцин по 10 мг/м ² per os на 1–3-й день, хлорамбуцил по 20 мг/м ² per os на 1–3-й день, дексаметазон по 4 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 28 днів |
| | Схеми FMP: флударабін по 25 мг/м ² внутрішньовенно на 1–5-й день, мітоксантрон по 10 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день преднізолон по 60 мг/м ² per os на 1–5-й день | Повторювати 1 раз на 28 днів |
| | Доксорубіцин ліпосомальний пегілірований по 20–50 мг/м ² внутрішньовенно | Повторювати 1 раз на 28 днів |
| | Інтерлейкін 2 1 мг внутрішньовенно краплинно через день – 5 інфузій | Повторювати 1 раз на 1–2 місяці |

Показання до редукції дози: всіх препаратів – при гематологічних змінах та зменшенні кліренсу креатиніну, доксорубіцину, етопозиду та циклофосфаміду – при порушенні функції печінки, флударабін – при порушенні функції нирок; хворі, які отримують доксорубіцин, мітоксантрон, ідарубіцин, етопозид, епірубіцин, особливо у поєднанні з циклофосфамідом та променевою терапією на медіастинальну зону, потребують моніторингу ФВЛШ.

Протипоказання до медикаментозного лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; клінічно значущі порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пов'язані із супутньою патологією; клінічно значущі прояви будь-якого типу токсичності протиопухлинного лікування (III – IV ступені за NCI CTC).

33. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: РАК ВУЛЬВИ (КОД ЗА МКХ–10, C51)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
|--|-------------------------------|--|--|
| | 3–10 днів | До 8 днів | 3 дні |
| Первинних | Термін | | |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне ректовагінальне дослідження 3. Загальний та біохімічний аналіз крові, аналіз сечі 4. Кольпоскопія, вульвоскопія 5. Цитологічне дослідження 6. Біопсія 7. Ультразвукове дослідження 8. Обстеження на ВІЛ, сифіліс, вірусний гепатит 9. Електрокардіографія 10. Рентгенографія органів грудної клітки | 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне ректовагінальне дослідження 3. Вульвоскопія 4. Дослідження морфологічних препаратів з ЛПУ 5. Біопсія новоутворення з морфологічним дослідженням (у разі відсутності морфологічного підтвердження пухлини) 6. УЗД 7. Ректорманоскопія 8. У разі необхідності фіброгастродуоденоскопія 9. Комп'ютерна томографія 10. За показаннями – сцинтиграфія 11. Консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога 12. Консультації інших фахівців – за показаннями |
| При диспансеризації | Кратність | Обов'язкові огляди кожні 3 місяці протягом першого року, наступні 2 роки – 2 рази на рік із застосуванням спеціальних обстежень | |
| | Обсяг | 1. Фізикальне і гінекологічне обстеження 2. Цитологічне дослідження 3. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору, малого таза та регіонарних лімфатичних вузлів | Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі |
| Можливі додаткові обстеження (проводяться при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | | Обстеження на наявність ВПЛ та інших | |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих на рак вульви

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|---|---|--|--|--------------------------------------|
| 0-1AT _{is-1a} -N ₀ M ₀ 0-1AT _{is-1a} -N ₀ M ₀ (клітор) II - T ₂ N ₀ M ₀ , при T ₂ <4см або/та T ₁ при ураженні клітору | 1. <i>Хірургічне лікування</i> – кріодеструкція, висічення пухлини ≤ 2 см, або радикальна вульвектомія (мультицентричне ураження) Радикальна вульвектомія <i>Хірургічне лікування</i> – розширена вульвектомія (радикальна вульвектомія доповнена пахвинно-стегною лімфаденектомією) | До 1 | До 10 До 14 | До 10 | До 0,5 |
| II - T ₂ N ₀ M ₀ при T ₂ >4см | Комбіноване або комплексне лікування: 1. <i>Неоад'ювантна хіміотерапія</i> : системна хіміотерапія з використанням цисплатину, блеоміцину, флуороурацилу, або <i>передопераційна променева терапія в дозі 30 Гр на зону первинного вогнища</i> з наступним хірургічним втручанням після ліквідації променевих реакцій 2. <i>Хірургічне лікування</i> – розширена вульвектомія (радикальна вульвектомія доповнена пахвинно-стегною лімфаденектомією) 3. <i>Ад'ювантна променева терапія</i> – на зону первинного вогнища, РОД 2 Гр до СОД 40 Гр | До 3 | До 14 До 21 До 14 До 35 | До 10 До 10 До 20 До 10 | До 1 До 1 До 1 До 1 |
| III - T ₃ N ₀ M ₀ (перехід на центрально розташовані структури вульви) | <i>Комбіноване або комплексне лікування</i> : 1. <i>Неоад'ювантна хіміотерапія</i> системна або регіональна хіміотерапія, при хіміорезистентних пухлинах – передопераційна променева терапія в дозі 30 Гр на зону первинного вогнища 2. <i>Хірургічне лікування</i> – розширена комбінована (з резекцією суміжних органів – уретри, анального сфінктера, частини піхви) вульвектомія 3. <i>Ад'ювантна променева терапія</i> – опромінення зони первинного вогнища, РОД 2 Гр до СОД 40 Гр | До 3 | До 14 До 21 До 35 | До 10 До 10 До 30 | До 1 До 1 До 2 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|--|---|--|--|---------------------------------------|
| III–IVA – T ₂₋₃ N ₁ M ₀₋₁ | <p><i>Комбіноване або комплексне лікування:</i></p> <p>1. <i>Неoad'ювантна хіміотерапія</i> системна або регіональна хіміотерапія, або <i>передопераційна променева терапія в дозі 30 Гр на зону первинного вогнища</i> з наступним хірургічним втручанням після ліквідації променевих реакцій</p> <p>2. <i>Хірургічне лікування</i> – розширена або у разі показань комбінована (з резекцією суміжних органів – уретри, анального сфінктера, частини піхви) вульвектомія, доповнена здухвинною лімфаденектомією</p> <p>3. <i>Післяопераційна променева терапія</i> – опромінення зони первинного вогнища та шляхів метастазування (при розмірах пухлини > 4 см та при гістологічно підтверженому ураженні регіонарних лімфатичних вузлів) РОД 2 Гр до СОД40 Гр</p> <p>4. <i>Ад'ювантна хіміотерапія (системна)</i> – з використанням цисплатину, флуороурацилу, блеомицину (2 – 3 курси)</p> <p>У випадках загальних протипоказань до хірургічного лікування – променева та хіміотерапія (з використанням цисплатину, 5-флуороурацилу та блеомицину)</p> | До 3 | До 14 До 21 До 35 До 60 | До 10 До 10 До 30 До 60 | До 1 До 1 До 2 0 |
| IVB (T ₄ N ₁₋₂ M ₀) | <p>1. <i>Променева терапія</i> як самостійний курс – РОД2 Гр до СОД 60–65 Гр (за два етапи)</p> <p>2. Паліативна хіміо-променева терапія за вищевикладеними схемами з використанням цисплатину, флуороурацилу, блеомицину</p> <p><i>Терапія супроводу:</i> специфічні антидоти (кальцію фолінат), протиблювотні, радіопротектори, колонієстимулюючі за показаннями, знеболювальні (ненаркотичні, наркотичні), антибактеріальні засоби (за показаннями)</p> | До 3 | До 50 | До 10 | До 2 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань у хворих на рак вульви

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|--|---|---|--------------------------|
| Основний перелік оперативних втручань | Кріодеструкція, висічення пухлини ≤ 2 см | 0-I – $T_{0-1}N_0M_0$ (крім клітора) | |
| | Радикальна вульвектомія (мультицентричне ураження) | 0-I – $T_{0-1}N_0M_0$ (крім клітора) | |
| | Розширена вульвектомія (радикальна вульвектомія, доповнена пахвинною лімфаденектомією) | II – T_1 (клітор) та $T_2N_0M_0$, при $T_2 < 4$ см II – $T_2N_0M_0$ при $T_2 > 4$ см | |
| | Розширена комбінована (з резекцією суміжних органів – уретри, анального сфінктера, частини піхви) вульвектомія | III – $T_3N_0M_0$ III-IVA – $T_3N_1M_{0-1}$ | |
| Додатковий перелік втручань (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Розширена комбінована (з резекцією суміжних органів – уретри, анального сфінктера, частини піхви) Вульвектомія Розширена вульвектомія доповнена здухвинною лімфаденектомією; Передня або задня екзентерація | | |

Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворої.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|--|--|--------------------------|
| Доопераційна променева терапія | РОД 2 Гр до СОД 30 Гр на зону первинного вогнища з наступним хірургічним втручанням після ліквідації променевих реакцій | |
| Післяопераційна променева терапія після радикальних операцій | Стадія II-III – $T_{2-3}N_0M_0$ (при $T > 4$ см) на зону первинного вогнища, РОД 2 Гр СОД 40 Гр Стадія III-IVA – $T_{2-3}N_1M_{0-1}$ опромінення зони первинного вогнища (при розмірах пухлини > 4 см) та шляхів метастазування (при гістологічно підтвердженому ураженні регіонарних лімфатичних вузлів) РОД 2 Гр до СОД 40 Гр | |
| Самостійна променева терапія | РОД 2 Гр до СОД 60-65 Гр (за два етапи) | |

У випадках загальних протипоказань до хірургічного лікування – променева та хіміотерапія (з використанням цисплатину, 5-флуороурацилу та блеоміцину).

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання |
|--|--|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Системна хіміотерапія з використанням цисплатину, блеоміцину, флуороурацилу |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | При матеріально-технічному забезпеченні закладу регіональна хіміотерапія – ендолімфатична або лімфотропна за схемою: метотрексат по 20 мг/доба, сумарно 100 мг; циклофосфамід по 200 мг/доба, сумарно 1 г; флуороурацил по 250 мг/доба, сумарно 1,25 г, по чергово, протягом 2 тиж з наступним оперативним втручанням |

Протипоказання до медикаментозного лікування: термінальний стан хворої.

34. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: РАК ЕНДОМЕТРІЮ (КОД ЗА МКХ–10 – С 54)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи | |
|---------------------|-------------------------------|--|---|--|
| Первинних | Термін | 3–10 днів | До 8 днів | 3 дні |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне ректовагінальне дослідження 3. Загальний та біохімічний аналіз крові, сечі 4. Цитологічне дослідження 5. Ультразвукове дослідження 6. Роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки та цервікального каналу 7. Рентгенографія органів грудної порожнини 8. Обстеження на ВІЛ, сифіліс, вірусний гепатит 9. Електрокардіографія 10. Обстеження на вірус | 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне ректовагінальне дослідження 3. Дослідження морфологічних препаратів з ЛПУ 4. Бопсія новоутворення з морфологічним дослідженням (за відсутності морфологічного підтвердження пухлини) 5. УЗД органів черевної порожнини 6. У разі необхідності – фіброгастроудено- та колоноскопія 7. Консультація уролога, цистоскопія, за показаннями – екскреторна урографія 8. Комп'ютерна томографія, консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога та інших фахівців – за показаннями | 1. Фізикальне обстеження 2. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 3. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 4. Консиліум |
| При диспансеризації | Кратність | Обов'язкові огляди кожні 3 міс протягом першого року, наступні 2 роки – 2 рази на рік із застосуванням спеціальних обстежень | | |
| | Обсяг | 1. Фізикальне і гінекологічне обстеження 2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза та регіонарних лімфатичних вузлів 3. Цитологічне дослідження 4. За показаннями КТ | Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі | Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих на рак ендометрію

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---------------------|---|---|--|----------------|------------------|
| $T_{1a}N_0M_0$ | 1. Хірургічне лікування – пангістеректомія. 2. Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) – 50–60 Гр в т.А * та на контур матки (MDR) | До 3 До 3 | До 14 До 30 | До 5 До 10 | До 0,5 До 0,5 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|---|---|--|----------------|----------------|
| T _{1b} N ₀ M ₀ (поверхнева інвазія, локалізація пухлини у верхній частині слизової оболонки матки), G ₁ | 1. Хірургічне лікування – пангістеректомія. 2. Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) – 60 Гр в т.А і 80 Гр по контуру дна матки (MDR) | До 3 | До 14 | До 5 | До 0,5 |
| | | До 3 | До 40 | До 10 | До 0,5 |
| T _{1c} N ₀ M ₀ (інвазія до ½ міометрія, локалізація пухлини у нижній частині слизової оболонки матки), G _{2,3} | Комбіноване лікування: хірургічне лікування – розширена пангістеректомія → поєднана променева терапія: післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза – РОД 2 Гр, сумарна – 40–46 Гр; брахітерапія СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR) | До 3 | До 14 | До 10 | До 1 |
| | | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |
| T _{1c-2a} N ₀ M ₀ , G _{2,3} T _{2b} N ₀ M ₀ – G ₁ | Комбіноване лікування: хірургічне лікування – розширена пангістеректомія → поєднана променева терапія: післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза – 40–46 Гр (РОД – 2 Гр) + брахітерапія СОД – 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR) | До 3 | До 14 | До 10 | До 1 |
| | | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |
| T _{2b} N ₀ –N ₁ M ₀ G ₃ | Комбіноване лікування: – хірургічне лікування – розширена пангістеректомія → поєднана променева терапія: – післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза сумарною дозою 42–50 Гр (разова доза – 2 Гр) + брахітерапія до сумарної дози 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR). У разі протипоказань до оперативного втручання в стадіях T _{1b-2b} N ₀ –N ₁ M ₀ – курс поєднаної променевої терапії сумарними дозами 85–90 Гр в т.А, 50–55 Гр на т.В* ^x + контактна променева терапія на слизову піхви до сумарної дози 35–50 Гр (MDR) | До 3 | До 14 | До 10 | До 1 |
| | | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|---|---|--|----------------|----------------|
| | <p><i>Поліхіміотерапія:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – доксорубіцин по 50 мг/м² + карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + циклофосфамід по 500 мг/м² (4–6 курсів), – карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + гемцитабін по 1000 мг/м² на 1-й та 8-й день (4–6 курсів) – карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + паклітаксел по 175 мг/м² на 1-й день (4–6 курсів) | | | | |
| T _{3a} N ₀ –N ₁ M ₀ G ₁₋₃ | <p>Комбіноване лікування: <i>хірургічне лікування:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – розширена пангістеректомія + оментектомія, видалення парааортальних лімфатичних вузлів (при наявності їх метастатичного ураження) → – <i>поєднана променева терапія:</i> післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза сумарною дозою 44 Гр (разова доза – 2 Гр) + опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів до сумарної дози 40 Гр при разовій дозі 2 Гр → брахітерапія до сумарної дози 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR); <i>поліхіміотерапія:</i> – доксорубіцин по 50 мг/м² + карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + циклофосфамід по 500 мг/м² (4–6 курсів) – карбоплатин (або цисплатин) 50 мг/м² + гемцитабін по 1000 мг/м² на 1-й та 8-й день (4–6 курсів) – карбоплатин (або цисплатин) 50 мг/м² + паклітаксел по 175 мг/м² на 1-й день (4–6 курсів) | До 3 До 3 | До 14 До 70 | До 10 До 30 | До 1 До 1 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|---|---|--|----------------|----------------|
| T _{3b} N ₀ -N ₁ M ₀ G ₁₋₃ | <p>У разі виявлення метастатичного ураження парааортальних лімфатичних вузлів – комбіноване лікування.</p> <p><i>Хірургічне лікування:</i></p> <p>– розширена пангістеректомія, видалення парааортальних лімфатичних вузлів, при наявності їх метастатичного ураження → <i>поєднана променева терапія:</i> післяопераційна дистанційна променева терапія на область малого таза сумарною дозою 45–50 Гр (разова доза 2 Гр) + опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів до сумарної дози 40 Гр при разовій дозі 2 Гр → брахітерапія до сумарної дози 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR) → <i>поліхіміотерапія:</i></p> <p>– доксорубіцин по 50мг/м² + карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + циклофосфамід по 500 мг/м² (4–6 курсів),</p> <p>– карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + гемцитабін по 1000 мг/м² на 1-й та 8-й день (4–6 курсів),</p> <p>– карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + паклітаксел по 175 мг/м² на 1-й день (4–6 курсів)</p> <p>У разі протипоказань до оперативного втручання при стадіях T_{3a-3b}N₀-N₁M₀ – <i>самостійний курс поєднаної променевої терапії</i> сумарними дозами 85–90 Гр в т.А, 55–60 Гр на т.В + дистанційне опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів (у разі виявлення їх метастатичного ураження) – до сумарної дози 40 Гр при разовій – дозі 2 Гр → контактна променева терапія на слизову оболонку піхви до сумарної дози 35–50 Гр (MDR)</p> | До 3 | До 14 | До 10 | До 1 |
| | | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|---|---|--|----------------|----------------|
| $T_{4a-4b} N_0 - N_1 M_0 - 1$ | <i>Хірургічне лікування та променева терапія</i> за індивідуальним планом. | До 3 | До 14 | До 10 | До 1 |
| | <i>Гормонотерапія:</i> медроксипрогестерону ацетат по 500 мг 2 рази на тиждень – 6 міс; 500 мг 1 раз на місяць до 3 років у поєднанні з тамоксифеном 20 мг на добу <i>Поліхіміотерапія:</i> – доксорубіцин по 50 мг/м ² + карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м ² + циклофосфамід по 500 мг/м ² (4–6 курсів), – карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м ² + гемцитабін по 1000 мг/м ² на 1 та 8-й день (4–6 курсів), – карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м ² + паклітаксел по 175 мг/м ² на 1-й день (4–6 курсів) У разі протипоказань до оперативного втручання (нерезектабельність пухлини, ожиріння, екстрагенітальна патологія, що підвищує ризик оперативного втручання) при стадіях I–IV – <i>самостійний курс променевої терапії</i> . Тактика та сумарні дози, а також поєднання з хіміотерапією визначаються залежно від поширення процесу, стану хворої, наявності технічного та медикamentозного забезпечення клініки | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |
| * т.А – центр перетину a.uterinal з сечеводом. *x т.В – 5 см. Від центру малого таза (або 3 см. Від т.А) – зона регіонарного метастадер. | | | | | |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань у хворих на рак ендометрію

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|---------------------------------------|--|--|--------------------------|
| Основний перелік оперативних втручань | Пангістеректомія | $T_{1a} N_0 M_0$ $T_{1b} N_0 M_0$ | |
| | Розширена пангістеректомія | $T_{1b} N_0 M_0$ (при інвазії міометрію $\geq 1/2$, локалізації пухлини в н/3 слизової оболонки матки), G_{2-3} $T_{1c-2a} N_0 M_0, G_{2-3}$ $T_{2b} N_0 M_0 - G_1$ $T_{2b} N_0 - N_1 M_0 G_3$ | |
| | Розширена пангістеректомія + оментектомія, видалення парааортальних лімфатичних вузлів (у разі їх метастатичного ураження) | $T_{3a} N_0 - N_1 M_0 G_{1-3}$ $T_{3b} N_0 - N_1 M_0 G_{1-3}$ | |

Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворої.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|---|--------------------------|
| Ад'ювантна променева терапія після радикальних операцій | <p>Стадія $T_{1a}N_0M_0$ (метод вибору) – 60 Гр при т.А^x та на контур матки (MDR)</p> <p>Стадія $T_{1b}N_0M_0$ (метод вибору) – 60 Гр при т.А і 80 Гр по контуру дна матки (MDR)</p> <p>Стадія $T_{1b}N_0M_0$, стадія $T_{1c-2a}N_0M_0$, G_{2-3}, $T_{2b}N_0M_0 - G_1$ – на ділянку малого таза разова вогнищева доза 2 Гр, сумарна – 40–46 Гр; брахітерапія сумарною вогнищевою дозою 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)</p> <p>Стадія $T_{2b}N_0-N_1M_0 G_3$ – на ділянку малого таза сумарною дозою 42–50 Гр (РОД – 2 Гр) + брахітерапія до сумарної вогнищевої дози 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)</p> <p>Стадія $T_{3a}N_0-N_1M_0 G_{1-3}$ – на ділянку малого таза СОД 45–50 Гр (РОД – 2 Гр) + опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів до СОД 40 Гр при РОД 2 Гр → брахітерапія до СОД 35–50 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)</p> <p>Стадія $T_{3b}N_0-N_1M_0 G_{1-3}$ – на ділянку малого таза СОД 45–50 Гр (РОД – 2 Гр) + опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів до СОД 40 Гр при РОД 2 Гр → брахітерапія до СОД 40 Гр на слизову оболонку піхви (MDR)</p> | |
| Самостійна променева терапія | <p>У разі протипоказань до оперативного втручання при стадіях $T_{1a}T_{1b-2b}N_0-N_1M_0$ – <i>самостійний курс поєднаної променевої терапії</i> СОД 85–90 Гр при т.А, 50–55 Гр на т.В + контактна променева терапія на слизову оболонку піхви до СОД 40 Гр (MDR)</p> <p>У разі протипоказань до оперативного втручання при стадіях $T_{3a-3b}N_0-N_1M_0$ – <i>самостійний курс поєднаної променевої терапії</i> СОД 85–90 Гр при т.А, 55–60 Гр на т.В + дистанційне опромінення зони парааортальних лімфатичних вузлів (при виявленні їх метастатичного ураження) – до СОД 40 Гр при РОД 2 Гр → контактна променева терапія на слизову оболонку піхви до СОД 35–50 Гр (MDR)</p> | |

* т.А – центр перетину a.uterinal з сечеводом.

Обстеження хворих: у разі протипоказань до оперативного втручання (нерезектабельність пухлини, ожиріння, екстрагенітальна патологія, що підвищує ризик оперативного втручання) при стадіях I–IV – *самостійний курс променевої терапії*. Тактику та сумарні дози, а також поєднання з хіміотерапією визначають залежно від поширення процесу, стану хворої, технічного та медикаментозного забезпечення клініки.

Таблиця 5. Схеми медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схеми медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання |
|---|--------------------------|
| <p>Доксорубіцин по 50 мг/м² + карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + циклофосфамід по 500 мг/м² (4–6 курсів);</p> <p>карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + гемцитабін по 1000 мг/м² на 1-й та 8-й день (4–6 курсів);</p> <p>карбоплатин (або цисплатин) по 50 мг/м² + паклітаксел по 175 мг/м² на 1-й день (4–6 курсів)</p> | |
| <p>Медроксипрогестерону ацетат по 500 мг 2 рази на тиждень – 6 міс; по 500 мг 1 раз на місяць до 3 років у поєднанні з тамоксифеном 20 мг на добу</p> | |
| <p><i>Терапія супроводу:</i> протиблювотні, еритропоетини, знеболювальні (ненаркотичні, наркотичні), антибактеріальні засоби</p> | |

Протипоказання до медикаментозного лікування: термінальний стан хворої.

35. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: РАК ШИЙКИ МАТКИ (КОД ЗА МКХ–10 – С 53)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи | |
|---|--------------------------------------|---|--|--|
| Первинних | Термін | 3–10 днів | До 8 днів | 3 дні |
| | Обсяг | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне ректовагінальне обстеження 3. Загальний та біохімічний аналіз крові, сечі 4. Кольпоскопія 5. Цитологічне дослідження 6. Біопсія 7. Ультразвукове дослідження 8. Роздільне діагностичне вишкрібання порожнини та каналу шийки матки 9. Рентгенографія органів грудної порожнини 10. Обстеження на ВІЛ, сифіліс, вірусний гепатит 11. Електрокардіографія | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне ректовагінальне обстеження 3. Кольпоскопія, цитологічне дослідження 4. Консультація морфологічних препаратів з ЛПУ 5. Біопсія новоутворення з морфологічним дослідженням (при відсутності морфологічного підтвердження діагнозу) 6. У разі необхідності фіброгастроудоденоскопія та колоноскопія 7. Консультація уролога, цистоскопія, за показаннями екскреторна урографія 8. Комп'ютерна томографія за показаннями 9. Консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога та інших фахівців за показаннями | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 3. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження |
| При диспансеризації | Кратність | Обов'язкові огляди протягом перших 2 років кожні 3 міс, наступні 2 роки – 2 рази на рік | Обов'язкові огляди протягом перших 2 років кожні 3 міс, наступні 2 роки – 2 рази на рік | Обов'язкові огляди протягом перших 2 років кожні 3 міс, наступні 2 роки – 2 рази на рік |
| | Обсяг | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне бімануальне обстеження 3. Ультразвукові обстеження органів черевної порожнини, лімфатичних вузлів, малого таза 4. Цитологічне дослідження 5. У разі необхідності – біопсія 6. Комп'ютерна томографія за показаннями | Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі | Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі |
| Можливі додаткові обстеження (проводяться за достатнього матеріально-технічного забезпечення закладу) | Обстеження на наявність ВПЛ та інших | | | |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих на рак шийки матки

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|--|---|--|----------------|----------------|
| 0 T _{is} , IA ₁ (інвазія < 3 мм) T _{is} , N ₀ , M ₀ | 1. Хірургічне лікування а) конусовидне висічення шийки матки у молодих жінок після відповідного етіотропного та патогенетичного лікування б) проста гістеректомія при локалізації процесу в каналі шийки матки або інших несприятливих чинниках – фіброміома матки, пухлини придатків | Амбулаторно | До | До 0,5 | До 0,5 |
| | 2. Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) – 40 Гр на т.А ^x (MDR) (при соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування) | До 3 | До 14 | До 5 | До 0,5 |
| IA ₂ (інвазія 3–5 мм) T _{is2} , N ₀ , M ₀ | Хірургічне лікування: екстирпація матки з/без придатків залежно від віку та наявності супутньої патології (фіброміома матки, пухлини придатків) | До 3 | До 14 | До 5 | До 0,5 |
| | Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) – 50 Гр на т.А (MDR) (при соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування) | До 3 | До 40 | До 10 | До 0,5 |
| IB ₁ (< 4 см) T _{is1} , N ₀ , M ₀ | I. Комбіноване лікування: хірургічне лікування (радикальна гістеректомія за Вертгеймом) з/без придатків → за негативних факторів прогнозу (низькодиференційована форма, лімфосудинна інвазія) – ад'ювантна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза СОД40 Гр (РОД 1,8–2 Гр 5 разів на тиждень) | До 3 | До 14 | До 10 | До 1 |
| | II. Поєднана променева терапія – метод вибору (дистанційна променева терапія – 40 Гр на т.В, внутрішньопорожнинна променева терапія 50 Гр на т.А (MDR)) | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|--|---|--|----------------|----------------|
| ІВ ₂ – ІІА (ІІ) Т _{1a2-2a} N ₀₋₁ M ₀ | І. Комбіноване лікування: – доопераційна внутрішньопорожнинна променева терапія: РОД 10 Гр на т.А, сумарна – 20 Гр за 2 фракції з інтервалом 7 днів → через 24–48 год хірургічне лікування (радикальна гістеректомія за Вертгеймом). У разі неможливості проведення внутрішньопорожнинної променевої терапії | До 3 | До 28 | До 10 | До 1 |
| | – доопераційне хіміопроменеве лікування (дистанційне опромінення малого таза РОД 2 Гр 5 разів на тиждень СОД 30 Гр за 15 фракцій на фоні флуороурацилу по 170 мг/м ² внутрішньовенно болюсно за 15–30 хв до лікування) | | До 21 | До 30 | До 1 |
| | – хірургічне лікування (через 2–3 тиж) радикальна гістеректомія за Вертгеймом – післяопераційна дистанційна променева терапія на ділянку малого таза сумарною дозою 40 Гр (разова вогнищева доза 1,8–2 Гр 5 разів на тиждень) показана у випадках лімфосудинної інвазії, інвазії пухлини у підлеглі тканини більше 1/3 товщини шийки матки, низько-диференційованої форми. | | До 14 | До 10 | До 1 |
| | При метастазах у видалених тазових лімфатичних вузлах – післяопераційне опромінення призначається у СОД – 50–55 Гр, а за інших чинників несприятливого перебігу (лімфосудинна інвазія, первинне поширення процесу, низькодиференційована форма) можливе проведення 3–4 курсів ад'ювантної хіміотерапії препаратами платини, доксорубіцином, блеоцином, етопозидом та ін. | | До 40 | До 10 | До 0,5 |
| | ІІ. Поєднана променева терапія – альтернативний метод лікування (дистанційна променева терапія – 15 Гр на т.ОАВ, 40 Гр на т.В ^{хх} (можливо на фоні радіомодифікаторів), внутрішньопорожнинна променева терапія 50 Гр на т.А (MDR) або сумарними дозами – 75 Гр на т.А, 65 Гр на т.В (при метастатичному ураженні регіонарних лімфатичних вузлів – (MDR). За несприятливого перебігу (низькодиференційований рак, цервікальна форма, великий об'єм первинної пухлини, вік до 50 років, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів) показана хіміопроменеве лікування як у вигляді радикального курсу поєднаної променевої терапії, так і комбінованого лікування (неoad'ювантна та ад'ювантна) | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|--|---|--|----------------|----------------|
| ІІВ Т _{2b} N ₀₋₁ M ₀ | <p>I. Поєднана променева терапія: <i>дистанційна променева терапія</i> (можлива на фоні радіомодифікаторів) сумарними вогнищевими дозами 15 Гр на т.ОАВ, 42–44 Гр на т.В, <i>внутрішньопорожнинна променева терапія</i> – 50 Гр на т.А (MDR) або при метастатичному ураженні регіонарних лімфатичних вузлів сумарними дозами 75 Гр на т.А, 65 Гр на т.В (MDR)</p> | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |
| | <p>II. Комбіноване лікування при фіброміомі матки, пухлинних і запальних ураженнях придатків та неможливості проведення внутрішньопорожнинної променевої терапії: – <i>доопераційне хіміопроменеве лікування</i> – дистанційне опромінення малого таза разовою дозою 2 Гр 5 разів на тиждень сумарно до 30 Гр за 15 фракцій на фоні 5-флуороурацилу 170 мг/м² внутрішньовенно болюсно за 15–30 хв до лікування.</p> | | До 21 | До 3 | До 1 |
| | <p>У разі матеріально-технічного забезпечення лікувального закладу можливе проведення неoad'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (препарати платини, доксорубіцин, блеоцин, етопозид, циклофосамід) – <i>хірургічне лікування</i> через 2–3 тиж (радикальна гістеректомія за Вертгеймом) У деяких випадках (пухлинні клітини по краях макропрепарату та прогностично несприятливій гістологічній формі раку шийки матки) можливе додаткове післяопераційне дистанційне опромінення малого таза до СОД 50 Гр з урахуванням дози від передопераційної променевої терапії (2 Гр за фракцію), а також контактна променева терапія СОД 40 Гр на слизову оболонку піхви. При плануванні післяопераційної променевої терапії слід враховувати толерантність оточуючих органів (уретра, сечовий міхур, пряма кишка) У разі несприятливого перебігу (низькодиференційований рак, цервікальна форма, великий об'єм первинної пухлини, вік до 50 років, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів) показана хіміопроменева терапія як у вигляді радикального курсу поєднаної променевої терапії, так і комбінованого лікування (неoad'ювантна та ad'ювантна)</p> | | До 14 | До 10 | До 1 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|---|---|--|----------------|----------------|
| ІІІА Т _{3а} N ₀ M ₀ | І. Поєднана променева терапія (можлива на фоні радіомодифікаторів) – сумарними вогнищевими дозами 80–85 Гр на т.А, 65 Гр на т.В (MDR) При показаннях – <i>контактна променева терапія</i> на слизову оболонку середньої та нижньої третини піхви У разі негативних факторів прогнозу – <i>ад'ювантна</i> хіміотерапія: монохіміотерапія – блеоміцин 300 мг сумарно або цисплатин по 100 мг/м ² , блеоміцин по 40 мг/м ² , етопозид по 130 мг/м ² (3–4 курси) та інші схеми | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |
| ІІІВ Т _{3в} N ₀ M ₀ | І. Поєднана променева терапія (можлива на фоні радіомодифікаторів) – сумарними вогнищевими дозами 80–85 Гр в т.А, 65 Гр на т.В (MDR) У разі негативних факторів прогнозу – <i>ад'ювантна</i> хіміотерапія: монохіміотерапія – блеоміцин 300 мг сумарно або цисплатин по 100 мг/м ² , блеоміцин по 40 мг/м ² , етопозид по 130 мг/м ² (3–4 курси) та інші схеми. | До 3 | До 70 | До 3 | До 1 |
| ІІІ Т _{3в} N ₁ M ₀ | І. Поєднана променева терапія (можлива на фоні радіомодифікаторів) – сумарними вогнищевими дозами 80–85 Гр в т.А, 65 Гр на т.В (MDR) У разі відсутності протипоказань – <i>ад'ювантна</i> хіміотерапія: монохіміотерапія – блеоміцин 300 мг сумарно або цисплатин по 100 мг/м ² , блеоміцин по 40 мг/м ² , етопозид по 130 мг/м ² (3–4 курси) та інші схеми | До 3 | До 70 | До 30 | До 1 |
| Т ₄ , будь-яке Т при M ₁ | І. Паліативні курси поліхіміотерапії: 1. Блеоміцин 300 мг (монохіміотерапія) або дво- чи трикомпонентні платиновмісні: цисплатин по 100 мг/м ² , блеоміцин по 60 мг/м ² , етопозид по 200 мг/м ² 2. САР: цисплатин по 100 мг/м ² кожні 3 тиж, доксорубіцин по 50 мг/м ² , циклофосамід по 1000 мг/м ² 3. РС: цисплатин по 100 мг/м ² кожні 3 тиж, циклофосамід по 1000 мг/м ² ІІ. Паліативні курси променевої терапії та поліхіміотерапії у разі відсутності протипоказань та доцільності їх застосування | | | | |

* т.А – центр перетину a.uterinal з сечеводом.
** т.В – 5 см. Від центру малого таза (або 3 см. Від т.А) – зона регіонарного метастадер.

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань у хворих на рак шийки матки

| Вид операції | | Стадія | Особливості використання |
|---|---|---|--------------------------|
| Основний перелік оперативних втручань | Конусоподібне висічення шийки матки у молодих жінок після відповідного етіотропного та патогенетичного лікування або проста гістеректомія при цервікальній локалізації процесу або інших несприятливих чинниках (фіброміома матки, пухлини придатків) | 0 T _{is} , IA ₁ (інвазія < 3 мм) T _{1a1} N ₀ M ₀ | |
| | Екстирпація матки з/без придатків, залежно від віку та супутньої патології (фіброміома матки, пухлини придатків) | IA ₂ (інвазія 3–5 мм) T _{1a2} N ₀ M ₀ | |
| | Радикальна гістеректомія за Вертгеймом з/без придатків | IB ₁ (< 4 см) T _{1b1} N ₀ M ₀ | |
| | Радикальна гістеректомія за Вертгеймом | IB ₂ – ІІА (ІІІ) T _{1b2-2a} N ₀₋₁ M ₀ ІІВ T _{2b} N ₀₋₁ M ₀ | |
| Додатковий перелік втручань (можуть використовуватись за достатнього матеріально-технічного забезпечення) | Трахелектомія | | |

Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворої.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|---|--------------------------|
| Доопераційна променева терапія | РОД 10 Гр на т.А, СОД– 20 Гр за 2 фракції з інтервалом 7 днів | |
| Ад'ювантна терапія після радикальних операцій | На ділянку малого таза сумарно до 40 Гр (разова доза 2 Гр 5 разів на тиждень) Поєднана променева терапія: метод вибору – дистанційна променева терапія 40 Гр на т.В, внутрішньопорожнинна променева терапія 50 Гр на т.А (MDR) Поєднана променева терапія – альтернативний метод лікування (дистанційна променева терапія – 15 Гр на т.ОАВ, 40 Гр на т.В (можлива на фоні радіомодифікаторів), внутрішньопорожнинна променева терапія 50 Гр на т.А (MDR) або СОД– 75 Гр на т.А, 65 Гр на т.В (при метастатичному ураженні регіонарних лімфатичних вузлів (MDR) Поєднана променева терапія: <i>дистанційна променева терапія</i> (можлива на фоні радіомодифікаторів) сумарними дозами 15 Гр на т.ОАВ, 42–44 Гр на т.В, <i>внутрішньопорожнинна променева терапія</i> – 50 Гр на т.А (MDR) або при метастатичному ураженні регіонарних лімфатичних вузлів сумарними дозами 75 Гр на т.А, 65 Гр на т.В (MDR) | |

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|--|--------------------------|
| | В деяких випадках (пухлинні клітини по краях макропрепарату та прогностично несприятливі гістологічні форми раку шийки матки) можливе додаткове післяопераційне дистанційне опромінення малого таза до сумарної дози 50 Гр з урахуванням дози від передопераційної променевої терапії (1,8–2 Гр за фракцію), а також контактна променева терапія сумарною дозою 40 Гр на слизову оболонку піхви. При призначенні післяопераційної променевої терапії слід враховувати толерантність оточуючих органів (уретра, сечовий міхур, пряма кишка) | |
| Само-стійна променева терапія | Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) – 40 Гр на т.А (MDR) (при соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування) Внутрішньопорожнинна променева терапія (метод вибору) – 50 Гр на т.А (MDR) (при соматичних протипоказаннях до хірургічного лікування) Поєднана променева терапія (можлива на фоні радіомодифікаторів) – сумарними дозами 80–85 Гр на т.А, 65 Гр на т.В, (MDR) При показаннях – <i>контактна променева терапія</i> на слизову оболонку середньої та нижньої третини піхви | |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | Дистанційне опромінення малого таза разовою дозою 2 Гр 5 разів на тиждень сумарно до 30 Гр за 15 фракцій на фоні флуороурацилу 170–340 мг/м ² внутрішньовенно болюсно за 15–30 хв до лікування | |

* т.А – центр перетину а.uterinal з сечоводом.

*x т.В – 5 см. Від центру малого таза (або 3 см. Від т.А) – зона регіонарного метастадер.

Протипоказання до променевого лікування: термінальний стан хворої.

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|---|---|--------------------------|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | 1. Блеоміцин 300 мг сумарно | |
| | 2. Дво- або трикомпонентні платиновмісні: цисплатин по 100 мг/м ² , блеоміцин по 60 мг/м ² , етопозид по 130 мг/м ² з інтервалом 3 тиж | |
| | 2. САР: цисплатин по 100 мг/м ² кожні 3 тиж, доксорубіцин по 50 мг/м ² , циклофосфамід по 1000 мг/м ² 3. РС: цисплатин 100 мг/м ² кожні 3 тиж, циклофосфамід по 1000 мг/м ² | |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись за достатнього матеріально-технічного забезпечення закладу) | Неоад'ювантна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія (препарати платини, доксорубіцин, блеоцин, етопозид, циклофосфамід) | |

Протипоказання до медикаментозного лікування: термінальний стан хворої.

36. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: РАК ЯЄЧНИКУ (КОД ЗА МКХ–10 – С 56)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
|---------------------|--|--|--|
| | 3–10 днів | До 7 днів | 3 дні |
| Первинних | <p>Термін</p> <p>Обсяг</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Анамнез хвороби та життя 2. Фізикальне обстеження 3. Гінекологічне ректовагінальне обстеження 4. Загальний та біохімічний аналіз крові, сечі 5. Кольпоскопія 6. Цитологічне дослідження 7. Ультразвукове дослідження 8. Діагностичне роздільне вишкрібання слизової оболонки каналу шийки матки та порожнини матки 9. Пухлинний маркер СА–125 10. Обстеження на вірус імунодефіциту людини, вірусний гепатит, сифіліс 11. Електрокардіографія 12. Рентгенографія органів грудної клітки 13. Цитологічне дослідження асцитичної рідини – за показаннями | <ol style="list-style-type: none"> 1. Анамнез хвороби та життя 2. Фізикальне обстеження 3. Гінекологічне ректовагінальне обстеження 4. Дослідження грудних залоз, щитоподібної залози 5. Фіброгастроуденоскопія 6. Колоноскопія 7. УЗД органів черевної порожнини 8. Огляд уролога, цистоскопія 9. Екскреторна урографія 10. Комп'ютерна томографія 11. Пухлинний маркер СА–125 та інші пухлинні маркери – за показаннями 12. Консультація морфологічних препаратів з ЛПУ (у хворих, оперованих в ЛПУ) 13. За показаннями цитологічне дослідження асцитичної рідини 14. Консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога та інших фахівців – за показаннями | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 3. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 4. Консиліум |
| При диспансеризації | <p>Кратність</p> <p>Обсяг</p> <p>Обов'язкові огляди кожні 3 міс протягом першого року, наступні 2 роки – 2 рази на рік, із застосуванням спеціальних обстежень</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне і гінекологічне обстеження 2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза і регіонарних лімфатичних вузлів 3. Пухлинні маркери 4. За показаннями КТ | <p>Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</p> | <p>Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</p> |

Таблиця 2. Схеми стандартного лікування хворих на рак яєчника

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|---|---|--|----------------|----------------|
| IA, B, C ₁ , C ₂ (крім світлоклітинного гістоципу) | Хірургічне втручання: екстирпація матки з придатками, резекція великого сальника та ревізія черевної порожнини, біопсія лімфатичних вузлів, мазки – відбитки з різних відділів черевної порожнини з метою адекватного стадіювання <i>Консервативна тактика (як виняток)</i> у хворих молодого віку на рак яєчників IA стадії, які бажають зберегти фертильність, при високодиференційованих карциномах (G ₁) – одностороння аднексектомія, оментектомія → ретельне диспансерне спостереження → після народження дитини або закінчення дітородного віку → операція в повному обсязі | До 4 | До 10–12 | До 2 | До 1 |
| IA, IB, C ₃ , IC, IIA, IIB, IIC, всі стадії світлоклітинного раку | <i>Хірургічне втручання:</i> екстирпація матки з придатками та резекція великого сальника, комбіновані операції + ад'ювантна хіміотерапія I лінії (див. табл. 5) Проводиться 6 курсів хіміотерапії за однією із схем. У випадку клінічного прогресування захворювання або високого рівня маркера СА-125 після операції та ад'ювантного лікування слід призначити хіміотерапію II лінії (див. табл. 5) При асциті – парацентез, встановлення у черевну порожнину катетера для евакуації асцитичної рідини та проведення ендоабдомінальної ХТ При лікуванні хворих з ексудативним плевритом ефективні похідні платини, а також препарати, що вводять ендоабдомінально або внутрішньоплеврально | До 4 | До 16 | До 10 | До 1 |
| III–IV | Циторедуктивна операція: екстирпація або надпівхвова ампутація матки з придатками, оментектомія, видалення у разі можливості всіх інших вогнищ пухлин – в черевній порожнині, заочеревинному просторі, лімфатичних вузлах → 6 курсів хіміотерапії I лінії. Пухлинний плеврит не міняє тактики лікування. У хворих з нерезектабельними пухлинами, метастазами в печінку, легені, надключичні лімфатичні вузли, при масивному ураженні середостіння, асциті – неоад'ювантна хіміотерапія 2–3 курси з подальшим вирішенням питання щодо операції | До 4 | До 21 | До 20 | До 2 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|--|---|--|----------------|----------------|
| Лікування хворих з рецидивами раку яєчників | Хіміотерапія за схемами, що проводились при первинному лікуванні, доцільна у випадках інтервалу до рецидиву понад 6 міс. У разі початку прогресування пухлинного процесу під час первинного лікування або до 6 міс після його закінчення необхідна зміна режиму хіміотерапії. Якщо на першому етапі не використовували таксани, доцільне їх застосування. В інших випадках застосовують хіміотерапію II лінії Повторні циторедуктивні операції доцільні при подальшому прогресуванні пухлинного процесу (локалізований пухлинний вузол, молодий вік хворої і тривалість безрецидивного періоду після закінчення хіміотерапії понад 12 міс). У решті випадків можлива променева терапія на ділянку пухлини, разова доза 2 Гр до сумарної дози 40–50 Гр | До 4 | До 21 | До 20 | До 5 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань у хворих на рак яєчника

| Втручання | Вид операції | Стадія | Особливості використання |
|--|--|--|--------------------------|
| Основний | Пангістеректомія та оментектомія з гістологічним дослідженням всієї вилученої пухлини | Граничні пухлини яєчників | |
| | Одностороння сальпінгооваріоектомія та оментектомія | При I стадії захворювання та бажанні хворої зберегти репродуктивну функцію | |
| | Екстирпація матки з придатками, резекція великого сальника | IA, B G ₁ –G ₂ (крім світлоклітинного гістотипу), IA, B, G ₃ , 1C, II A, B, C, всі стадії світлоклітинного раку | |
| | Циторедуктивна операція (екстирпація або надпівхова ампутація матки з придатками, оментектомія, видалення у разі можливості всіх інших вогнищ пухлини: в черевній порожнині, заочеревинному просторі, лімфатичних вузлах). При показаннях – комбіновані хірургічні втручання | III–IV | |
| Додатковий (можуть використовуватись за достатнього матеріально-технічного забезпечення закладу) | Комбіновані хірургічні втручання (парааортальна лімфаденектомія, резекція кишечника, печінки, спленектомія, перитонектомія та ін.) | | |

Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворої.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|--|--------------------------|
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | На залишкову пухлину, разова доза 2 Гр до сумарної вогнищевої дози до 35–50 Гр та на метастази в лімфатичні вузли (надключичні, середостіння, заочеревинні, пахвинні та ін.) | |

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|--|---|--------------------------|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | Хіміопрепарати I лінії Монохіміотерапія: цисплатин по 75–100 мг/м ² внутрішньовенно крапельно з гідратацією і форсованим діурезом кожні 3 тиж Карбоплатин внутрішньовенно крапельно кожні 4 тиж* | |
| | Комбінована хіміотерапія СР: цисплатин по 75 мг/м ² на 1-й день або по 20 мг/м ² на добу впродовж 5 днів, циклофосфамід по 600–750 мг/м ² на 1-й день, кожні тижні СС: циклофосфамід по 600 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, карбоплатин внутрішньовенно на 1-й день, кожні 3–4 тиж САР: цисплатин по 75 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, доксорубіцин по 40–50 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, циклофосфамід по 600 мг/м ² внутрішньовенно на 1-й день, кожні 3 тиж | |
| | Проводиться 6 курсів хіміотерапії за однією із схем. У випадку клінічного прогресування захворювання або високого рівня маркера СА-125 після операції та ад'ювантного лікування слід призначати хіміотерапію II лінії Після евакуації ексудату з плевральної порожнини: цисплатин – 40–50 мг, тіофосфамід – 20–40 мг, флуороурацил – 0,75–1 г (або їх комбінація), блеоміцин – 30–60 мг, мітоксантрон – 25–50 мг Хіміопрепарати II лінії Монохіміотерапія: доксорубіцин по 75–100 мг/м ² внутрішньовенно 1 раз на 3 тиж, паклітаксел по 175 мг/м ² 3-годинна внутрішньовенна інфузія кожні 3 тиж з премедикацією кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і блокаторами H ₂ -гістамінних рецепторів: 20 мг дексаметазону per os або внутрішньом'язово за 12 і 6 год та 300 мг циметидину або 50 мг ранітидину і 50 мг димедролу внутрішньовенно за 30–60 хв до введення. Необхідно використовувати спеціальні інфузійні системи, що не містять полівінілхлорид Доцетаксел по 75–100 мг/м ² 1-година внутрішньовенно інфузія кожні 3 тиж Оксаліплатин по 135 мг/м ² внутрішньовенно 2-годинна інфузія кожні 3 тиж, розчиняти в 5 % розчині глюкози Доксорубіцин ліпосомальний по 50 мг/м ² внутрішньовенно кожні 3 тиж Вінорельбін по 25–30 мг/м ² внутрішньовенно щотижня впродовж 8–10 тиж | |

| | Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання |
|--|--|--------------------------|
| | <p>Гемцитабін по 800–1250 мг/м² внутрішньовенно на 1-, 8-, 15-й день 28-денного циклу</p> <p>Топотекан по 1,5–2 мг/м² на добу впродовж 5 днів внутрішньовенно 30-хвилинна інфузія кожні 3 тиж</p> <p>Іринотекан по 250–350 мг/м² 30-хвилинна внутрішньовенно інфузія кожні в 3 тиж</p> <p>Мелфалан по 0,2 мг/кг на добу 3 рази на добу per os впродовж 5 днів кожні 4–8 тиж</p> <p>Комбінована хімотерапія</p> <p>Схема ТР: паклітаксел по 175 мг/м² 3-годинна внутрішньовенно інфузія з премедикацією, цисплатин по 75 мг/м² внутрішньовенно крапельно з гідратацією кожні 3 тиж або паклітаксел по 175 мг/м² 3-годинна внутрішньовенна інфузія з премедикацією+ карбоплатин</p> <p>ДС: доцетаксел по 75 мг/м² на 1-й день + карбоплатин або цисплатин по 75 мг/м² на 1-й день кожні 3 тиж</p> <p>Неха-САФ: гексаметилмеламін по 150 мг/м² per os щоденно з 1-го по 14-й день, циклофосфамід по 150 мг/м² per os щоденно з 1-го по 14-й день, метотрексат по 40 мг/м² внутрішньовенно на 1-й і 8-й день, флуороурацил по 600 мг/м² внутрішньовенно на 1-й або 8-й день кожні 4 тиж</p> <p>ІР: іфосфамід по 3000–4000 мг/м² внутрішньовенно (+ месна) на 1-й день, цисплатин по 60 мг/м² внутрішньовенно на 1-й день кожні 4 тиж</p> <p>GR: гемцитабін по 1000 мг/м² на 1, 8, 15-й день, цисплатин по 75 мг/м² на 1-й або 8-й день кожні 2 тиж</p> <p>VP: вінорельбін по 25 мг/м² на 1-й і 8-й день, цисплатин по 75 мг/м² на 1-й або 8-й день кожні 3 тиж</p> | |
| Хімопрепарати, які використовуються для лікування герміногенних пухлин яєчника | <p>Схема I лінії хімотерапії</p> <p>ВЕР: блеоміцин – 30 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово 1 раз на тиждень впродовж 12 тиж, етопозид (VP–16) по 100 мг/м² внутрішньовенно крапельно щоденно з 1-го по 5-й день, цисплатин по 20 мг/м² внутрішньовенно крапельно щоденно з 1-го по 5-й день кожні 3 тиж</p> <p>PVB або VBC: вінбластин по 3 мг/м² внутрішньовенно на 1-й і 2-й день, блеоміцин по 15 мг/м² щоденно безперервною внутрішньовенною інфузією протягом 24 год на 1-, 2- і 3-й день, цисплатин по 20 мг/м² внутрішньовенно крапельно на 4-, 5-, 6-, 7- і 8-й день кожні 3 тиж</p> <p>VPIC: етопозид по 100 мг/м² внутрішньовенно крапельно на 1-, 2- і 3-й день, іфосфамід по 1500 мг/м² внутрішньовенно крапельно щоденно з 1-го по 5-й день з месною в стандартному режимі, цисплатин по 20 мг/м² внутрішньовенно крапельно щоденно з 1-го по 5-й день кожні 3 тиж</p> <p>VI: етопозид по 100 мг/м² внутрішньовенно крапельно з 1-го по 3-й день, іфосфамід по 1500 мг/м² внутрішньовенно крапельно щоденно з 1-го по 5-й день з месною в стандартному режимі.</p> <p>Схема хімотерапії II лінії</p> <p>VAC: вінбластин по 3 мг/м² внутрішньовенно на 1-й і 2-й день, дактиноміцин по 0,5 мг/м² внутрішньовенно на 1-, 2- і 3-й день, циклофосфамід по 800 мг/м² внутрішньовенно на 3-й день</p> | |

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | | Особливості використання |
|---|--|--------------------------|
| Терапія супроводу | <i>Терапія супроводу:</i> специфічні антитоди (кальцію фолінат), протиблювотні (метоклопрамід, ондансетрон, тропісетрон), радіопротектори (аміфостин), колонієстимулюючі чинники за показаннями, цефарансин, еритропоетини, знеболювальні (ненаркотичні, наркотичні), антибактеріальні засоби | |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись за достатнього матеріально-технічного забезпечення закладу) | При достатньому матеріально-технічному забезпеченні лікувального закладу: хіміотерапія I лінії Схема ТР: паклітаксел по 175 мг/м ² 3-годинна внутрішньовенна інфузія з премедикацією, цисплатин по 75 мг/м ² внутрішньовенно крапельно з гідратацією кожні 3 тиж Використання біотерапії, антиангіогенних чинників Терапія супроводу: етіол | |

* Враховуючи значну відмінність площі під фармакокінетичною кривою кліренсу креатиніну (AUC) у хворих з нормальною і порушеною нирковою функцією рекомендується розрахунок дози карбоплатину проводити за формулою: доза карбоплатину = AUC × (кліренс креатиніну + 25)

Кліренс креатиніну = $K \times (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла (кг)} / \text{креатини сироватки крові (моль)}$ (Concroft & Gault, 1978)

$K = 1,05$ для жінок

AUC площа під кривою – при використанні карбоплатину в комбінаціях дорівнює 4–6, при монохіміотерапії – 5–7.

Протипоказання до медикаментозного лікування: термінальний стан хворих.

37. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: ТРОФОБЛАСТИЧНА ХВОРОБА ВАГІТНОСТІ (КОД ЗА МКХ-10 – C58)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
|-------------------|--|--|--|
| Термін | 3–10 днів | До 3 днів | 3 дні |
| Первинних | Обсяг 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне ректовагінальне обстеження 3. Загальний та біохімічний аналіз крові, сечі 4. Кольпоскопія 5. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і малого таза 6. Визначення рівня ХГЧ 7. Роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки та каналу шийки матки (при міхуровому заносі евакуація вмісту порожнини матки шляхом вакуум-аспірації з наступним вишкрібанням стінок матки) 8. Рентгенографія органів грудної порожнини (у хворих на міхуровий занос після евакуації пухлини) 9. Обстеження на ВІЛ, сифіліс, вірусний гепатит 10. Електрокардіографія | 1. Фізикальне обстеження 2. Гінекологічне ректовагінальне дослідження 3. Консультація морфологічних препаратів з ЛПУ (у 2,1 % випадків морфологічної верифікації немає) 4. УЗД з кольоровим енергетичним доплерівським картуванням органів черевної порожнини і малого таза 5. Визначення рівня ХГЧ 6. Комп'ютерна томографія (за показаннями) 7. Консультація хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога та інших фахівців за показаннями | 1. Фізикальне обстеження 2. Контрольні обстеження та повторні консультації фахівців – за показаннями 3. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 4. Визначення рівня ХГЧ щотижня в процесі лікування |

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи | |
|---------------------|----------------------------------|---|--|---|
| При диспансеризації | Кратність | Трофобластична хвороба вагітності I, II, III стадії з низьким ризиком розвитку резистентності кожні 3 міс протягом 1-го року, кожні 6 міс – протягом 2-го року. Трофобластична хвороба вагітності I стадії з високим ризиком розвитку резистентності кожні 3 міс протягом 1-го року, кожні 6 міс – протягом 2-го та 3-го років. Трофобластична хвороба вагітності II–IV стадії кожного місяця протягом 6 міс після лікування; потім кожні 3 міс. В усіх випадках передчасного настання вагітності питання про можливість її доношування вирішується індивідуально | | |
| | Обсяг | 1. Фізикальне і гінекологічне обстеження 2. Визначення рівня ХГЧ 3. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і малого таза 4. Рентгенографія органів грудної порожнини 5. За показаннями КТ | <i>Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> | <i>Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих на трофобластичну хворобу вагітності

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|---|---|--|----------------|----------------|
| Трофобластична хвороба вагітності I, II, III стадії з низьким ризиком розвитку резистентності захворювання | <i>Хірургічне втручання:</i> вишкрібання стінок матки у випадку кровотечі, що не зупиняється консервативним шляхом або залишкової пухлинної тканини в порожнині матки (за даними УЗД) <i>Хіміотерапія (системна):</i> 1. Метотрексат по 50 мг/м ² внутрішньовенно щотижня 2. При порушеннях функції нирок або печінки дактиноміцин по 0,3 мг/м ² (не більше 0,5 мг) внутрішньовенно з 1-го по 5-й день; інтервал між курсами 2 тиж | До 4 | До 30 | До 20 | До 1 |
| Трофобластична хвороба вагітності з високим ризиком розвитку резистентності | <i>Хірургічне втручання:</i> 1. Вишкрібання стінок матки у випадку кровотечі, що не зупиняється консервативним шляхом 2. Пангістеректомія у випадку профузної кровотечі або у жінок старше 40 років, які не бажають зберегти репродуктивну функцію 3. Резекція хіміорезистентних пухлинних вогнищ <i>Хіміотерапія</i> <i>Системна поліхіміотерапія</i> I лінія – режим ЕМА-СО <i>Курс 1 ЕМА:</i> | До 4 | До 30 | До 20 | До 5 |

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---------------------|---|---|--|----------------|----------------|
| | <p>1-й день – дактиноміцин 0,5 мг внутрішньовенно болюсно, етопозид по 100 мг/м² в 200 мл N/S 30 хв, метотрексат по 100 мг/м² внутрішньовенно болюсно, метотрексат по 200 мг/м² внутрішньовенно 12-годинна інфузія;</p> <p>2-й день – дактиноміцин 0,5 мг внутрішньовенно болюсно, етопозид по 100 мг/м² в 200 мл N/S 30 хв (у хворих з метастазами у мозок 12,5 мг метотрексату інтратекально), кальцію фолінат 30 мг внутрішньовенно, внутрішньом'язово або per os кожні 12 год (4 дози) через 24 год після початку введення метотрексату</p> <p><i>Курс 2 СО:</i></p> <p>8-й день – вінкрисдин по 1 мг/м² внутрішньовенно болюсно (максимальна доза 2 мг), циклофосфамід по 600 мг/м² внутрішньовенно, інфузія протягом 20 хв</p> <p>Курси повторюються на 1-, 5-, 16- і 22-й день (кожні 2 тиж)</p> <p>II лінія – режим ЕМА-РЕ</p> <p><i>Курс 1 ЕМА:</i></p> <p>1-й день – дактиноміцин 0,5 мг внутрішньовенно болюсно, етопозид по 100 мг/м² в 200 мл N/S 30 хв, метотрексат по 100 мг/м² внутрішньовенно болюсно, метотрексат по 200 мг/м² внутрішньовенно 12-годинна інфузія</p> <p>2-й день – дактиноміцин 0,5 мг внутрішньовенно болюсно, етопозид по 100 мг/м² в 200 мл N/S 30 хв (у хворих з метастазами у мозок 12,5 мг метотрексату інтратекально), кальцію фолінат 30 мг внутрішньовенно, внутрішньом'язово або per os кожні 12 год (4 дози) через 24 год після початку введення метотрексату</p> <p><i>Курс 2 РЕ:</i></p> <p>8-й день – цисплатин по 60 мг/м² внутрішньовенно, етопозид по 100 мг/м² внутрішньовенно</p> <p>Курси повторюються на 1–5-, 16- і 22-й день (кожні 2 тиж)</p> <p><i>Терапія супроводу:</i> специфічні антидоти (кальцію фолінат), протиблювотні, колонієстимулюючі (за показаннями), знеболювальні (ненаркотичні, наркотичні) за показаннями, антибактеріальні засоби (за показаннями)</p> | | | | |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Перелік втручань | Вид операції | Стадія | Особливості використання |
|---|--|---|--------------------------|
| Основний | Вишкрібання стінок матки | Трофобластична хвороба вагітності I, II, III стадії з низьким ризиком розвитку резистентності захворювання Трофобластична хвороба вагітності з високим ризиком розвитку резистентності | |
| | Видалення метастаза в піхву | Трофобластична хвороба вагітності II стадії | |
| | Пангістеректомія | Трофобластична хвороба вагітності з високим ризиком розвитку резистентності | |
| | Резекція хіміо-резистентних пухлинних вогнищ | Трофобластична хвороба вагітності з високим ризиком розвитку резистентності | |
| Додатковий (можуть використовуватись за достатнього матеріально-технічного забезпечення закладу) | За показаннями ангіографія | Трофобластична хвороба вагітності I, II стадії з високим або низьким ризиком розвитку резистентності з інвазією міометрію (пухлина в міометрії ≥ 3 см) | |

Протипоказання до оперативного втручання: термінальний стан хворої.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|---|--|--------------------------|
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | Має тільки допоміжне значення при хіміорезистентних солідних метастазах в головний мозок, печінку, легені. Проводиться на фоні хіміотерапії разовою вогнищевою дозою 2 Гр до сумарної вогнищевої дози 30 Гр | |

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання |
|---|--------------------------|
| Хіміотерапія (системна): 1. Метотрексат по 50 мг/м ² внутрішньовенно щотижня 2. При порушеннях функції нирок або печінки дактиноміцин по 0,3 мг/м ² (не більше 0,5 мг) внутрішньовенно з 1-го по 5-й день; інтервал між курсами 2 тиж | |
| Системна поліхіміотерапія I лінія –режим ЕМА-СО Курс 1 ЕМА: 1-й день – актиноміцин по 0,5 мг внутрішньовенно болюсно, етопозид по 100 мг/м ² в 200 мл N/S 30 хв, метотрексат по 100 мг/м ² внутрішньовенно болюсно, метотрексат по 200 мг/м ² внутрішньовенно 12-годинна інфузія, 2-й день – дактиноміцин 0,5 мг внутрішньовенно болюсно, етопозид по 100 мг/м ² в 200 мл N/S 30 хв (у хворих з метастазами у мозок 12,5 мг метотрексату інтратекально), кальцію фолінат 30 мг внутрішньовенно, внутрішньом'язово або per os кожні 12 год (4 дози) через 24 год після початку введення метотрексату | |

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання |
|--|--------------------------|
| <p><i>Курс 2 СО:</i> 8-й день – вінкрисин по 1 мг/м² внутрішньовенно болюсно (максимальна доза 2 мг), циклофосфамід по 600 мг/м² внутрішньовенно, інфузія протягом 20 хв Курси повторюються на 1-, 5-, 16- і 22-й день (кожні 2 тиж) II лінія – режим ЕМА-РЕ</p> | |
| <p><i>Курс 1 ЕМА:</i> 1-й день – дактиноміцин 0,5 мг внутрішньовенно болюсно, етопозид по 100 мг/м² в 200 мл N/S 30 хв, метотрексат по 100 мг/м² внутрішньовенно болюсно, метотрексат по 200 мг/м² внутрішньовенно 12-годинна інфузія 2-й день – дактиноміцин 0,5 мг внутрішньовенно болюсно, етопозид по 100 мг/м² в 200 мл N/S 30 хв (у хворих з метастазами у мозок 12,5 мг метотрексату інтратекально), кальцію фолінат 30 мг внутрішньовенно, внутрішньом'язово або per os кожні 12 год (4 дози) через 24 год після початку введення метотрексату <i>Курс 2 РЕ:</i> 8-й день – цисплатин по 60 мг/м² внутрішньовенно, етопозид по 100 мг/м² внутрішньовенно Курси повторюються на 1-, 5-, 16- і 22-й день (кожні 2 тиж)</p> | |
| <p><i>Терапія супроводу:</i> специфічні антидоти (кальцію фолінат), протиблювотні, колонієстимулюючі – за показаннями, знеболювальні (ненаркотичні, наркотичні) – за показаннями, антибактеріальні засоби – за показаннями</p> | |

Протипоказання до медикаментозного лікування: термінальний стан хворої.

38. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛУ (C21)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи |
|--------------------|--|---|--|
| Терміни | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| Первинних Обсяг | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 3. РРС з біопсією 4. УЗД органів черевної порожнини 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW,) та сечі 6. ЕКГ, ФЗД 7. ФЕГДС 8. Іригоскопія | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. РРС з біопсією пухлини та морфологічним дослідженням матеріалу біопсії – за показаннями 3. Іригоскопія – за показаннями 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору (контроль) 5. КТ органів черевної порожнини – за показаннями 6. Консультації хірурга-онколога, терапевта, хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога 7. Радіоізотопні обстеження – за показаннями 8. Трансректальне УЗД прямої кишки | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі (контроль) 3. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 4. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 5. Екскреторна урографія – за показаннями 6. Лапароскопія – за показаннями |

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи |
|---------------------|-------------------------------|--|--|
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. РРС 3. УЗД органів черевної порожнини 4. Іригоскопія 5. Рентгенограія грудної клітки 6. РЕА | <i>Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> 1. КТ органів черевної порожнини 2. Радіоізотопне дослідження 3. Трансректальне УЗД прямої кишки |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|---|--|---|--|----------------|-------------------|
| 0 (TisN0M0) I (T1N0M0) | 1. Хірургічне лікування: а) трансанальне видалення пухлини; | 4 | 11 | 10 | – |
| II (T2–3N0M0) | б) ад'ювантна розщеплена променева терапія – СОД 25–30 Гр | | | | |
| IIIА (T1–3N1M0), (T4N0M0), IIIБ (T4N1M0), (T1–4N2M0) | 2. Хірургічне лікування – проктектомія або черевно-промежинна екстирпація | 3 | 18 | 15 | 5 |
| IV (T i N будь-яке, M1) | 3. а) неoad'ювантна променева терапія; | 4 | 10–12 | 10 | – |
| | б) хірургічне лікування – черевно-промежинна екстирпація прямої кишки; | 1–2 | 25 | 15 | 5 |
| | в) ад'ювантна хіміопротерапія | – | 7 | 10 | До 1 |
| | 4. Паліативне та симптоматичне хірургічне лікування, паліативне променеве та хіміотерапевтичне лікування | 3 1–2 1–2 | 22 7–8 30–35 | 20 10 20 | 6 До 1 До 1 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Перелік втручань | Вид операції | Стадія | Особливості використання |
|----------------------|---|--------|---|
| Основний оперативних | Трансанальне видалення пухлини | 0–I | З наступною променевою терапією |
| | Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки | II–IV | З наступною променевою терапією |
| | Накладання колостоми | III–IV | У разі неможливого радикального втручання та явищ наростаючої непрохідності |

| Перелік втручань | Вид операції | Стадія | Особливості використання |
|---|--------------|--------|--------------------------|
| Додатковий (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | Проктектомія | I–II | |

Протипоказання до радикального оперативного втручання: супутня патологія в стадії суб- та декомпенсації.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|--|---|--------------------------|
| Передопераційна променева терапія | СОД – 20–25 Гр, РОД – 5 Гр, СОД – 40–60 Гр, РОД – 2–2,5 Гр | |
| Післяопераційна променева терапія після паліативних операцій | СОД – 40 Гр, РОД – 2–2,5 Гр на пряму кишку та пахвову ділянку | |
| Самостійна променева терапія | СОД – 60 Гр, РОД – 2–2,5 Гр на пряму кишку та пахвову ділянку | |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | Перед- і післяопераційні варіанти (див. вище) | |

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Перелік схем | Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання |
|---|--|--|
| Основний перелік медикаментозного лікування | Мауо: кальцію фолінат по 20 мг/м ² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом флуороурацилу по 425 мг/м ² ЛВ/5-ФУ2: кальцію фолінат по 400 мг/м ² внутрішньовенно протягом 2 год з наступним болюсом флуороурацилу по 400 мг/м ² з наступною 22-годинною інфузією флуороурацилу по 600 мг/м ² | 1–5-й день, інтервал 28 днів Аналогічне лікування проводиться і на 2-й день, інтервал 14 днів |
| Додатковий (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | IF1: іринотекан по 125 мг/м ² , кальцію фолінат по 20 мг/м ² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом флуороурацилу по 500 мг/м ² | Щотижня протягом 4 тиж, інтервал 6 тиж |
| | FOLFOX-6: оксаліплатин по 100 мг/м ² ; кальцію фолінат по 400 мг/м ² внутрішньовенно протягом 2 год з наступним болюсом; флуороурацилу по 400 мг/м ² з наступною 46-годинною інфузією; флуороурацил по 2400 мг/м ² | Інтервал 14 днів |
| | XELOX: оксаліплатин по 130 мг/м ² на 1-й день, капецитабін по 2000 мг/м ² внутрішньовенно на 1–14-й день | Інтервал 3 тиж |
| | Бевацизумаб по 5 мг/м ² , іринотекан по 125 мг/м ² , кальцію фолінат по 20 мг/м ² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом, флуороурацилу по 500 мг/м ² | Кожні 2 тиж. Щотижня протягом 4 тиж, інтервал 6 тиж Щотижня протягом 6 тиж, інтервал 6 тиж |
| | Тегасур 300 мг/м ² | 1–28-й день |

Показання до редукції дози: загострення серцевої та печінкової недостатності.

Протипоказання до медикаментозного лікування: тяжкий загальний стан хворого, виражена ракова інтоксикація, значна пухлинна інфільтрація стінки шлунка з виразкуванням та(або) кровотечею, депресія гемопоезу.

39. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ (C18–C19)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стационар спеціалізованої установи | |
|---------------------|-------------------------------|--|---|--|
| Первинних | Термін | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 3. ФКС з біопсією 4. УЗД органів черевної порожнини 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW,) та сечі 6. КГ, ФЗД 7. ЕГДС 8. Іригографія | 1. Фізикальне обстеження 2. ФКС з біопсією пухлини та морфологічним дослідженням матеріалу біопсії (за показаннями) 3. Консультація рентгенограм та контрольна іригоскопія (за показаннями) 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору (контроль) 5. КТ органів черевної порожнини (за показаннями) 6. Іригоскопія – за показаннями 7. Консультації хірурга-онколога, терапевта, хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога 8. Радіоізотопне дослідження – за показаннями | 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі (контроль) 3. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 4. Контрольні дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 5. Екскреторна урографія – за показаннями 6. Лапароскопія – за показаннями |
| При диспансеризації | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| | Обсяг | 1. Фізикальне обстеження 2. ФКС 3. УЗД органів черевної порожнини 4. Іригоскопія 5. Рентгенографія грудної клітки 6. РЕА | <i>Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> 1. КТ органів черевної порожнини 2. Радіоізотопне дослідження | <i>Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|--|---|--|----------------|----------------|
| 0 (TisN0M0) | 1. Хірургічне лікування | 5 | 20 | 10 | 4 |
| I (T1-2N0M0) II (T3-4N0M0) IIIA (T1-2N1M0), IIIB (T3-4N1M0), IIIC (T1-4N2M0), IV (T i N будь-яке, M1) | 2. а) хірургічне лікування; б) ад'ювантна хіміотерапія | 2 9 | 9 25 | 5 12 | – 4 |
| | 3. Паліативне та симптоматичне хірургічне лікування, паліативне промене та хіміотерапевтичне лікування | 1 1–2 | 7 30–35 | 10 20 | До 1 До 1 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Перелік втручань | Вид операції | Стадія | Особливості використання |
|--|--------------------------------------|-------------|--|
| Основний оперативних | Геміколектомія справа | I–IV | |
| | Резекція поперечно-ободової кишки | I–IV | |
| | Геміколектомія зліва | I–IV | |
| | Резекція сигмоподібної кишки | I–IV | |
| | Обструктивна резекція товстої кишки | III–IV | У разі виражених явищ гострої кишкової непрохідності та/або перитоніту |
| | Накладання колостоми | III–IV | У разі неможливості виконання радикального або паліативного втручання |
| | Накладання обхідного анастомозу | III–IV | |
| Додатковий (можуть використовуватись за достатнього матеріально-технічного забезпечення закладу) | Субтотальна колектомія | I–IV | У разі мультицентричного ураження |
| | Тотальна колектомія, колпроктектомія | I–IV | |
| | Ендоскопічне видалення пухлини | In situ – I | |

Протипоказання до радикального оперативного втручання: супутня патологія в стадії суб- та декомпенсації.

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|--|---|--|
| Доопераційна променева терапія | | |
| Післяопераційна променева терапія після радикальних операцій | | |
| Післяопераційна променева терапія після паліативних операцій | СОД –40 Гр, РОД – 2–2,5 Гр | Поле опромінення залежить від локалізації пухлини та/або її метастазів |
| Самостійна променева терапія | | |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | Перед- і післяопераційні варіанти (див. вище) | |

Протипоказання до променевого лікування: дисемінація процесу, кровотеча з пухлини, супутня патологія в стані декомпенсації, депресія гемопоєзу.

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання |
|--|--|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування | <p>Мауо: кальцію фолінат по 20 мг/м² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом флуороурацил по 425 мг/м²</p> <p>ЛВ/5-ФУ2: кальцію фолінат по 400 мг/м² внутрішньовенно протягом 2 год з наступним болюсом, флуороурацил по 400 мг/м² з наступною 22-годинною інфузією, флуороурацил по 600мг/м²</p> |
| | <p>1–5-й день, інтервал 28 днів</p> <p>Аналогічне лікування проводиться і на 2-й день, інтервал 14 днів</p> |

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання | |
|--|--|---|
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні) | IFL: іринотекан по 125 мг/м ² Кальцію фолінат 20 мг/м ² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом, флуороурацил 500мг/м ² | Щотижня протягом 4 тиж, інтервал 6 тиж |
| | FOLFOX-6: оксаліплатин 100 мг/м ² , кальцію фолінат по 400 мг/м ² внутрішньовенно протягом 2 год з наступним болюсом, флуороурацил по 400 мг/м ² з наступною 46-годинною інфузією, флуороурацил по 2400 мг/м ² | Інтервал 14 днів |
| | XELOX: оксаліплатин по 130 мг/м ² на 1-й день, капецитабін по 2000 мг/м ² внутрішньовенно на 1–14-й день | Інтервал 3 тиж |
| | Іматиніб по 400 мг на добу; питання про підвищення дози від 400 мг до 600 мг на добу може розглядатися за відсутності побічних реакцій у разі недостатньої відповіді на терапію | Тривалість лікування іматинібом хворих із злоякісними пухлинами строми органів травного каналу слід продовжувати весь період прогресування захворювання |
| | Бевацизумаб по 5 мг/м ² , іринотекан по 125 мг/м ² , кальцію фолінат 20 мг/м ² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом, флуороурацил по 500 мг/м ² | Кожні 2 тиж Щотижня протягом 4 тиж, інтервал 6 тиж Щотижня протягом 6 тиж, інтервал 6 тиж |
| | Тегафур 300 мг/м ² | 1–28-й день 1 – за можливості виявлення чутливості пухлини до хіміопрепаратів 2 – згода хворого 3 – шляхи введення: per os, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, ендолімфатично, внутрішньопорожнинно 4 – можлива комбінація перерахованих хіміопрепаратів |

40. ЛОКАЛІЗАЦІЯ: РАК ПРЯМОЇ КИШКИ (С 20)

Таблиця 1. Стандартне обстеження хворих

| Обстеження хворих | ЛПУ загальнолікарняної мережі | Консультативна поліклініка спеціалізованої установи | Стаціонар спеціалізованої установи | |
|---------------------|---|--|--|--|
| | Терміни | До 3 днів | До 8 днів | До 10 днів |
| Первинних | Обсяг | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Обстеження в обсязі щорічного онкопрофогляду 3. РРС з біопсією 4. УЗД органів черевної порожнини 5. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналізи, коагулограма, RW,) та сечі 6. ЕКГ, ФЗД 7. ФЕГДС 8. Іриго | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. РРС з біопсією пухлини та морфологічним дослідженням матеріалу біопсії за показаннями 3. Іригоскопія – за показаннями 4. УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору (контроль) 5. КТ органів черевної порожнини – за показаннями 6. Консультації хірурга-онколога, терапевта, хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога 7. Радіоізотопні дослідження – за показаннями 8. Трансректальне УЗД прямої кишки | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. Лабораторне дослідження крові та сечі (контроль) 3. Стандартне обстеження хворих у разі неможливості амбулаторного дообстеження 4. Контрольне дослідження та повторні консультації фахівців – за показаннями 5. Екскреторна урографія – за показаннями 6. Лапароскопія – за показаннями |
| | Кратність | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік | 1-й рік – 1 раз на 3 міс; 2-й рік – 1 раз на 6 міс; надалі – 1 раз на рік |
| При диспансеризації | Обсяг | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фізикальне обстеження 2. РРС 3. УЗД органів черевної порожнини 4. Іригоскопія 5. Рентгенографія грудної клітки 6. РЕА | <i>Обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередньому етапі</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. КТ органів черевної порожнини 2. Радіоізотопне дослідження 3. Трансректальне УЗД прямої кишки | <i>Поглиблене обстеження проводиться у разі необхідності уточнення даних, отриманих на попередніх етапах</i> |
| | Можливі додаткові обстеження (проводяться за достатнього матеріально-технічного забезпечення закладу) | | | |

Таблиця 2. Схема стандартного лікування хворих

| Стадія захворювання | Обсяг стандартного лікування | Середня тривалість обстеження та підготовки до спеціального лікування, доба | Середній термін перебування в стаціонарі, доба | Ускладнення, % | Летальність, % |
|--|--|---|--|----------------|----------------|
| 0 (TisN0M0) | 1. Хірургічне лікування | До 4 | 20 | 10 | 4 |
| I (T1N0M0) | 2. а) неoad'ювантна променева або хіміопроменева терапія | 4 | 10–12 | 10 | – |
| II (T2-3N0M0) | б) хірургічне лікування (див. вище) | 1–2 | 25 | 15 | 4 |
| IIIA (T1-3N1M0), (T4N0M0), IIIB (T4N1M0), (T1-4N2M0) | в) ад'ювантна хіміопроменева терапія – 6 курсів | – | 7 | 10 | До 1 |
| IV (T i N будь-яке, M1) | 3. Паліативне та симптоматичне хірургічне лікування | 3 | 22 | 20 | 6 |
| | 4. Паліативне променеве | 1–2 | 7–8 | 10 | До 1 |
| | 5. Хіміотерапевтичне лікування | 1–2 | 30–35 | 20 | До 1 |

Таблиця 3. Перелік оперативних втручань

| Перелік втручань | Вид операції | Стадія | Особливості використання |
|--|---|-------------|--|
| Основний оперативних | Трансанальне висічення пухлини | In situ – I | З подальшою променевою терапією |
| | Передня резекція прямої кишки | I–IV | У разі локалізації пухлини нижче 7 см доцільне використання степлерних апаратів |
| | Черевно-анальна резекція прямої кишки | I–IV | |
| | Операція Гартмана | II–IV | У разі гострої кишкової непрохідності та/або перитоніту |
| | Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки | III–IV | У разі вrostання пухлини у м'язи сфінктера |
| | Накладання колостоми | III–IV | За неможливості виконання радикальної або паліативної операції та симптомів кишкової непрохідності |
| Додатковий (можуть використовуватись за достатнього матеріально-технічного забезпечення закладу) | Проктектомія | I–IV | |

Таблиця 4. Особливості дозування та фракціонування променевої терапії і зон опромінення

| Вид лікування | Загальна доза, фракціонування та зони опромінення | Особливості використання |
|--|--|--------------------------|
| Доопераційна променева терапія | 1. СОД – 20–25 Гр, РОД – 5 Гр 2. СОД – 40–60 Гр, РОД – 2–2,5 Гр | Виконується за 2 етапи |
| Післяопераційна променева терапія після радикальних операцій | СОД – 30–50 Гр, РОД – 2–2,5 Гр | |
| Післяопераційна променева терапія після паліативних операцій | СОД – 40 Гр, РОД – 2–2,5 Гр | |
| Самостійна променева терапія | СОД – 60–70 Гр, РОД – 2–2,5 Гр | Виконується за 2 етапи |
| Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування | Перед- і післяопераційні варіанти (див. вище) | |

Таблиця 5. Схема медикаментозного лікування (хіміо-, гормоно-, імунотерапія)

| Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів | Особливості використання | |
|--|--|--|
| Основний перелік схем медикаментозного лікування. | Мауо: кальцію фолінат по 20 мг/м ² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом, флуороурацил по 425 мг/м ² ЛВ/5-ФУ2: кальцію фолінат по 400 мг/м ² внутрішньовенно протягом 2 год з наступним болюсом, флуороурацил по 400 мг/м ² з наступною 22-годинною інфузією, флуороурацил по 600 мг/м ² | 1–5-й день, інтервал 28 днів Аналогічне лікування проводиться і на 2-й день, інтервал 14 днів |
| Додатковий перелік схем (можуть використовуватись при достатньому матеріально-технічному забезпеченні закладу або проводиться коштами пацієнта за його бажанням) | IFI: іринотекан по 125 мг/м ² , кальцію фолінат по 20 мг/м ² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом, флуороурацил 500 мг/м ² | Щотижня протягом 4 тиж, інтервал 6 тиж |
| | FOLFOX–6: оксаліплатин по 100 мг/м ² , кальцію фолінат по 400 мг/м ² внутрішньовенно протягом 2 год з наступним болюсом, флуороурацил по 400 мг/м ² з наступною 46-годинною інфузією, флуороурацил по 2400 мг/м ² | Інтервал 14 днів |
| | XELOX: оксаліплатин по 130 мг/м ² на 1-й день, капецитабін по 2000 мг/м ² внутрішньовенно на 1–14-й день | Інтервал 3 тиж |
| | Бевацизума по 5 мг/м ² , іринотекан по 125 мг/м ² , кальцію фолінат по 20 мг/м ² внутрішньовенно струминно з наступним болюсом, флуороурацил по 500 мг/м ² Тетафур по 300 мг/м ² | Кожні 2 тиж Щотижня протягом 4 тиж, інтервал 6 тиж Щотижня протягом 6 тиж, інтервал 6 тиж 1–28-й день |

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги

М. П. Жданова

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

С 2008 г. редакция ввела новое правило подачи материалов в редакцию: ко всем статьям необходимо прилагать рефераты на русском и украинском языках с указанием названия статьи, авторов и города; ключевые слова в конце каждого реферата, написание фамилий авторов в английской транскрипции. Это необходимо для избежания ошибок при размещении фамилий авторов в Medlyan, Publyan, Internet, IDEX Medicus.

Необходимое количество журналов с Вашей статьёй Вы можете заказать в редакции сразу при подаче материалов или в процессе подготовки статьи к печати.

Обращаем Ваше внимание на то, что с 2008 г. в журнале публикуются нормативные документы Министерства здравоохранения Украины — клинические протоколы оказания медицинской помощи больным.

Редакция журнала

Оригінальні дослідження

- Лизогуб В. Г., Рамбурн С. М., Волошина О. А., Бондарчук А. Н.* (Київ). Особенности систолической и диастолической функции сердца у больных с метаболическим синдромом 3
- Дорошенко Б. Г., Салюта М. Ю., Назар П. С., Котко М. Д., Карпенко О. І., Безуглова С. В.* (Київ). Ферментна (плазмінова) система крові у хворих на гострий вірусний міокардит 9
- Беляева Н. В.* (Донецьк). Возможности комплексной терапии хронического билиарного панкреатита на фоне ожирения с включением мультинутриентных функциональных комплексов «Grinization» 13
- Мосієнко Г. П.* (Київ). Особенности клінічного перебігу функціональної диспепсії у підлітків 22
- Султанова У. А., Каримов Х. Я., Хужахмедов Ж. Д.* (Ташкент). Перекисное окисление липидов и активность ферментов антиокислительной защиты у больных с апластической анемией 27
- Ибадуллаев З. Р., Шамуратова Г. Б.* (Ташкент). Частота встречаемости факторов риска инсульта в зависимости от латерализации очага поражения 32

Екологічні проблеми та здоров'я нації

- Пархоменко В. М., Колпаков І. Є., Брюзгіна Т. С., Пона С. М.* (Київ). Оцінка жирнокислотного складу ліпідів конденсату видихуваного повітря у дітей – жителів радіоактивно забруднених територій 35

На допомогу практичному лікарєві

- Серкова В. К., Кузьміна Н. В., Ясер С. Х. Алшантти* (Вінниця). Порівняльна оцінка ефективності та безпечності рацемічного амлодипіну і його S-енантіомеру у хворих на гіпертонічну хворобу 39
- Зуфаров П. С., Якубов А. В., Салаева Д. Т.* (Ташкент). Сравнительная оценка эффективности омепразола и пантопразола при лечении гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными средствами у больных ревматоидным артритом 44
- Попов В. А., Бондарчук В. И.* (Київ). Реабилитация больных с внутрисуставными переломами проксимального конца большеберцовой кости 49

Original investigations

- Lizogub V. G., Ramburn S. M., Voloshyna O. O., Bondarchuk O. M.* (Kyiv, Ukraine). Particular features of systolic and diastolic functions in patients with metabolic syndrome
- Doroshenko B. G., Saljuta M. J., Nazar P. S., Kotko D. M., Karpenko A. I., Bezuglova S. V.* (Kiev). Fermental (plasmin) blood system in patients with acute virus myocarditis
- Byelyayeva N. V.* (Donetsk). Capabilities of complex therapy of chronic biliary pancreatitis against background of obesity using multinutrient functional complexes «Grinization»
- Mosyenko A. P.* (Kiev). Clinical peculiarities of the functional dyspepsia in adolescents
- Sultanova U. A., Karimlova H. J., Huzhahmedov Z. D.* (Tashkent). Lipid peroxidation and activity of antioxidative protection enzymes in patients with aplastic anemia
- Ibadullaev Z. P., Shamuratova G. B.* (Tashkent). The incidence of stroke risk factors depending on lateralization of damage focus

Ecological problems and Nation Helth

- Parkhomenko V. N., Kolpakov I. Ye., Bryushina T. S., Pona S. M.* (Kiev). Estimation of lipid fatty acids in condensate of expired air in children-residents of radioactive contaminated territories

Guide lines for the practitioner

- Serkova V. K., Kuzminova N. V., S. Ch. Yaser Alshamy* (Vinnitsa). Comparative estimation of efficiency and safety of racemic amlodipine and S-enantiomer in hypertensive patients
- Zufarov P. S., Yakubov A. V., Salaeva D. T.* (Tashkent). Comparative evaluation of the omeprazol and pantoprazol efficacy in treatment of gastropathy induced by non-steroid anti-inflammatory drugs in the patients with rheumatoid arthritis
- Popov V. A., Bondarchuk V. I.* (Kiev). Rehabilitation patients with intraarticular fractures of the tibial proximal end

| | | | |
|--|-----|--|--|
| <i>Самохін А. В., Бур'янов О. А., Котюк В. В., Котюк І. П.</i> (Київ). Методика термографічного дослідження суглобів кисті..... | 54 | <i>Samokhin A. V., Buryanov O. A., Kotiuk V. V., Kotiuk I. P.</i> (Kiev). Method of thermographic study of hand articulations | |
| <i>Расулов М. А., Саидов А. Б.</i> (Ташкент). Психофизиологические показатели у студентов с разной степенью адаптации во время экзаменационного периода..... | 58 | <i>Rasulov M. A., Saidov A. B.</i> (Tashkent). Psychophysiologic indications in the students with different adaptation grade during examination period | |
| <i>Хазиев В. В., Штандель С. А., Барилляк И. Р.</i> (Харьков, Киев). Факторы риска развития рака щитовидной железы.... | 63 | <i>Khaziev V. V., Shtandel S. A., Barilyak I. R.</i> (Kharkov, Kiev). Risk factors of thyroid cancer | |
| Експериментальні дослідження | | Experimental investigations | |
| <i>Сафронова Л. А., Осадчая А. И., Авдеева Л. В., Иляш В. М.</i> (Киев). Влияние фитокомпозиций на биологическую активность пробиотических штаммов <i>Bacillus subtilis</i> | 68 | <i>Safronova L. A., Osadchaja A. I., Avdeeva L. V., Iljash V. M.</i> (Kiev). Influence of phytocompositions on biological activity of probiotic strains of <i>Bacillus subtilis</i> | |
| <i>Знаменська Т. К., Похилько В. І., Ковальова О. М., Задорожна Т. Д., Арчакова Т. М., Розова К. В.</i> (Київ, Полтава). Зміни нейронів стовбура головного мозку у щурят в умовах експериментальної моделі гіпоксії та при нейропротекторній корекції..... | 75 | <i>Znamenska T. K., Pokhylyko V. I., Kovalyova O. M., Zadorozhnaya T. D., Archakova T. N., Rozova O. V.</i> (Kiev, Poltava). Changes of neurocytes of cerebrum barrel of baby rats in the conditions of experimental model of hypoxia and at application of neuroprotective correction | |
| <i>Якубов А. В., Паттахова М. Х.</i> (Ташкент). Влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы в ткани слизистой оболочки желудка при экспериментальной язве..... | 85 | <i>Yakubov A. V., Pattakhova M. H.</i> (Tashkent). The influence of components and some schemata of antiulcerous therapy on content and activity of monooxygenase system's enzymes in mucous membrane of stomach in experimental stomach ulcer | |
| Організація охорони здоров'я | | Public health service organization | |
| <i>Чурпій К. Л., Чурпій І. К.</i> (Мала Війська, Кіровоградської області, Івано-Франківськ). Надання медичної допомоги на вторинному і третинному рівні з економічної точки зору..... | 90 | <i>Churpiy K. L., Churpiy I. K.</i> (Mala Viska, Kirovograd region, Ivano-Frankivsk). Edical care at second and tertiary level from economic point of view | |
| <i>Богданович Л. В., Погребняк С. Г.</i> (Киев). Анализ изменения состояния неспецифического иммунитета детей при помощи базовой статистики..... | 92 | <i>Bogdanovich L. V., Pogrebniak S. G.</i> (Kiev). Analysis of human immune system non-specific resistance changes by basic statistic | |
| Військова медицина | | Military medicine | |
| <i>Мегедь В. П.</i> (Київ). Логістика як інструмент регулювання та розвитку потенціалу системи охорони здоров'я Державної прикордонної служби України..... | 98 | <i>Meged V. P.</i> (Kiev). Logistics as the tool of regulation and development of potential of the system of health care of the state frontier service of Ukraine | |
| Історія медицини | | History of medicine | |
| <i>Павловский Л. Н.</i> (Киев). Легендарный врачеватель древнего Китая Пян Чиао – прекрасный диагност, один из родоначальников иглотерапии..... | 104 | <i>Pavlovsky L. N.</i> (Kiev). Legendary physician of Ancient China, Pjan Chiao – fine diagnostician, one of ancestors of acupuncture | |
| Ювілеї | | Jubilee | |
| <i>Процюк Раду Георгійович</i> (до 70-річчя від дня народження)..... | 108 | <i>Protsjuk Radu Georgievich</i> (before the 70 anniversary from the date of a birth) | |
| <i>Нормативні документи</i> | 111 | <i>Normative documentation</i> | |