



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічне значення циркулюючих епітеліальних
пухлинних клітин

Ендоскопічна діагностика та лікування
поліпів товстої кишки

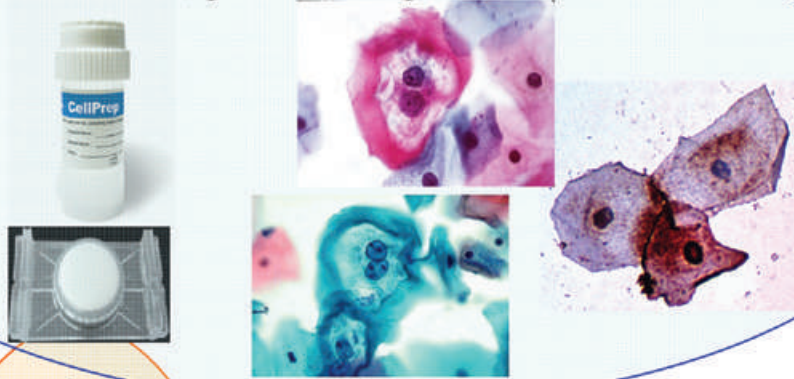
КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

Роль лектин-вуглеводної взаємодії
в канцерогенезі

ВПРОВАДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ

Методологія та організація скринінгу
раку шийки матки

цервікальні зразки



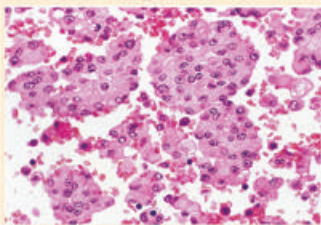
сеча, ліквор



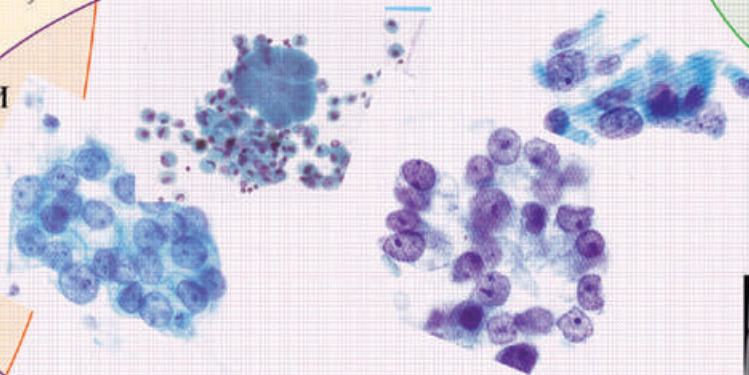
РІДИННА ЦИТОЛОГІЯ



тонкоголкові біопсії,
аспірати,
біологічні рідини



харкотиння, бронхіальні змиви,
лаважна рідина



GBG
Global Biomarketing Group

вул. Васильківська, 45, Київ, 03022 Україна
Тел. +38 044 4557223, 4557224
Факс+38 044 4557225
e-mail: sale@gbglab.com
www.gbglab.com

ISSN 2072-9367

№ 3 (15), 2012

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Реєстраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:

Запорізька медична академія
післядипломної освіти

Постановою Президії ВАК
України від 14.10.09 № 1-05/4
журнал включено до переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора і
кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ЗМАПО,
Запоріжжя
Протокол №3 від 20.04.2012 р.

Видавець:

ПП «Агентство Орбіта-ЮГ»
69001 м. Запоріжжя,
вул. Патріотична, 14

Періодичність — 6 разів на рік
Тираж — 500 прим.

Друк:

ТОВ «ВКФ «Арт-Прес»
49010 м. Дніпропетровськ,
Лоцманський узвіз, 10а

Ум. др. арк. — 6.0
Замовлення № 0912e

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні
технології», 2012
www.mmt.zmapo.edu.ua

СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад

«Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Балашов Г. В. (Запоріжжя) Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Бараннік Н. Г. (Запоріжжя) Колесник Ю. М. (Запоріжжя)

Березницький Я. С. Кошля В. І. (Запоріжжя)

(Дніпропетровськ) Лазоришинець В. В. (Київ)

Бойко В. В. (Харків) Лоскутов О. Є.

(Дніпропетровськ)

Бучакчийська Н. М. Луценко Н. С. (Запоріжжя)

(Запоріжжя) Милиця М. М. (Запоріжжя)

Гринь В. К. (Донецьк) Мішалов В. Г. (Київ)

Гриценко С. М. (Запоріжжя) Мягков О. П. (Запоріжжя)

Гук І. І. (Австрія) Ничитайло М. Ю. (Київ)

Гусаков О. Д. (Запоріжжя) Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)

Дзяк Г. В. (Дніпропетровськ) Решетілов Ю. І. (Запоріжжя)

Завгородній С. М. (Запоріжжя) Русин В. І. (Ужгород)

Завгородня Н. Г. (Запоріжжя) Фуркало С. М. (Київ)

Запорожан В. М. (Одеса) Фуштей І. М. (Запоріжжя)

Книшов Г. В. (Київ) Якушев В. С. (Запоріжжя)

Коваленко В. М. (Київ) Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Ковальов О. О. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Одринський В. А.

Зміст

5	Оригінальні дослідження
5	Патогенетичне обґрунтування терапії плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом <i>Голубенко М. Ю.</i>
8	Оценка эффективности применения культуры аллофибробластов в лечении обширных ожогов у шахтеров <i>Солошенко В. В.</i>
12	Клиническое значение циркулирующих эпителиальных опухолевых клеток <i>Ковалев А. А., Грудинская Т. А., Кузнецова Т. П., Киселев Ф. В., Ковалев К. А.</i>
20	Артерио-венозная фистула как способ длительного сосудистого доступа в онкологической практике <i>Киселев Ф. В., Поляков Н. Н., Цветаева-Берест Д. А., Ковалев А. А.</i>
25	Особенности клинического течения базальноподобного рака молочной железы <i>Погорелая Т. Ю., Щуров Н. Ф., Кебало Д. И., Волошина Н. Н., Пащенко С. Н.</i>
29	Иммуногистохимические факторы прогноза в индивидуализации лечения больных раком молочной железы <i>Щуров Н. Ф., Пащенко С. Н., Баранчук С. В., Часовских А. С.</i>
34	Ендоскопічна діагностика та лікування поліпів товстої кишки <i>Русин В. І., Сочка В. А., Сочка А. В.</i>
41	Состояние микроциркуляции у больных со смешанной формой осложненного синдрома диабетической стопы <i>Шаповал С. Д., Савон И. Л., Зинич Е. Л., Смирнова Д. А., Софилканич. М. М.</i>
46	Відеолапароскопія в діагностиці і лікуванні гострого панкреатиту <i>Русин В. І., Філіп С. С.</i>
50	Экзокринная функция поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом с протоковой гипертензией после органосохраняющих операций <i>Клименко А. В.</i>
53	Роль вазоактивных пептидов в процессах цереброваскулярной реактивности у больных эссенциальной артериальной гипертензией <i>Визир В. А., Волошина И. Н.</i>
58	Иммунная дезадаптация в зависимости от степени тяжести преэклампсии <i>Воронин К. В., Лоскутова Т. А., Филиппова Е. В.</i>
63	Вивчення впливу таблетованих антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів <i>Жорняк О. І., Палій В. Г.</i>
67	Вплив лікарських антисептичних препаратів на адгезивну здатність мікроорганізмів <i>Кордон Ю. В., Палій Д. В., Шевчук Н. М.</i>
71	Огляди
70	Роль лектин-вуглеводної взаємодії в канцерогенезі <i>Пащенко С. М.</i>
77	Впровадження технологій
77	Методология и организация скрининга рака шейки матки <i>Волошина Н.</i>
82	Організація охорони здоров'я
82	Відповідність української загальної практики / сімейної медицини європейському визначенню <i>Одринський В. А.</i>

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРАПІЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ПІЕЛОНЕФРИТОМ

Голубенко М. Ю.

Одеський національний медичний університет

У комплексній терапії плацентарної дисфункції на фоні піелонефриту призначався Тівортін. У 83,4% вагітних, які отримували Тівортін, повторного загострення захворювання не спостерігали. Ознаки плацентарної дисфункції були в 2,4 рази меншими, синдром затримки росту плода – у 3,1 рази, дистрес плода – у 1,8 рази, внутрішньоутробну гіпоксію плода – 1,6 рази по відношенню до традиційної терапії. Покращання загального самопочуття констатовано у 90,3% вагітних, нормалізацію тону мати і рухової активності плода – у 70,9%, нормалізацію показників червоної крові – у 75,0%, зменшення загального білка – у 33,3%, нормальні показники сечі – у 86,7% спостережень.

Ключові слова: вагітність, плацентарна дисфункція, піелонефрит, терапія.

Результати наукових досліджень, що були проведені в останні роки, аргументовано свідчать про формування у наукових колах принципово нових підходів до терапії багатьох патологічних станів в акушерській практиці, які супроводжуються дисфункцією ендотелію судин [2].

В основі патологічних станів плаценти лежить ендотеліальна дисфункція, як основна причина генералізованого спазму судин з підвищенням периферичного опору, а також з порушенням внутрішньосудинного компонента коагуляції. Серед етіологічних чинників наведених патологічних станів визнано порушення синтезу або виведення оксиду азоту [3].

Характерною особливістю оксиду азоту являється властивість швидко дифундувати через мембрану клітини, яка його синтезувала, і проникати в клітини-мішені. У середині клітини він активує одні і інгібує інші ферменти, приймає участь в регуляції клітинних функцій і фактично діє як локальна сигнальна молекула. Оксид азоту, що надлишково накопичується у клітинах, може діяти двояко: визивати поразки ДНК і надавати протизапальний ефект [1]. Оксид азоту відіграє ключову роль в пригніченні активності бактеріальних клітин шляхом блокування деяких із залізомістивних ферментів, або шляхом поразки їх клітинних структур. Одночасно в осередку запалення накопичується супероксид, який визиває поразки білків і ліпідів клітинних мембран, що і пояснює його цитотоксичну дію клітини-мішені [1].

Оксид азоту виробляється фагоцитами в процесі боротьби з бактеріями, приймає участь в нейротрансмісії, регуляції кровообігу.

Метою дослідження було визначення ефективності терапії плацентарної дисфункції при застосуванні донатора оксида азоту.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне лікування 120 (100%) вагітних жінок, у яких клінічні ознаки гестаційного піелонефриту, або його загострення, проявились у другому триместрі вагітності і які мали підтверджений діагноз плацентарної дисфункції. В залежності від призначеної терапії вагітні були поділені на групи: Б-1, яким у комплексній терапії плацентарної дисфункції призначався донатор оксиду азоту, і Б-2, які одержували традиційні курси терапії, по 60 осіб у кожній. В Україні цей препарат зареєстровано під назвою Тівортін – діюча речовина L-аргінін гідрохлорид, відноситься до умовно незамінних амінокислот і є клітинним регулятором. Препарат вводиться крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10–15 хвилин, потім швидкість введення збільшується до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату 100 мл розчину. Перед початком інфузії необхідно визначити рівень калію в плазмі крові, оскільки препарат може сприяти гіперкаліємії.

Тівортін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дію. Проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесі енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтримці гормонального балансу в організмі. Збільшує вміст в організмі інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, атматину. Чинить мембранодеполяризуючу, гепатопротекторну дію завдяки антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на енергозабезпечення в гепатоцитах.

Тівортін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендо-

теліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії, запобігаючи утворення розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Тівортін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини, регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження. Чинить кислотну утворюючу дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги. Тівортін проникає через плацентарний бар'єр, фільтрується в ниркових клубочках, однак практично повністю реабсорбується в ниркових каналцях.

Результати та їх обговорення

В залежності від використовуваного виду терапії у клінічному перебігу вагітності на фоні плацентарної дисфункції і пієлонефриту виявлені особливості. Так, у 32,3% жінок групи Б-2 (які отримували традиційний курс терапії в другому триместрі) напад пієлонефриту повторився в 3 триместрі (32–34 тижнів вагітності), що зумовило призначення повторного курсу антибіотикотерапії. У 83,4% вагітних групи Б-1 повторного загострення захворювання не спостерігали (рис. 1).

В строк 32–36 тижнів вагітності всім жінкам було проведено повторне ультразвукове дослідження (УЗД), в тому числі доплерометрію. За даними плацентографії і плацентометрії, у 35,5% вагітних, які отримували традиційну терапію, виявлені ознаки плацентарної дисфункції: передчасне дозрівання плаценти (12,9%), петрифікати, кальцинати (19,4%), гіпотрофія плаценти (9,7%). В групі жінок, які отримували рекомендовану терапію, вищезазначені критерії

при УЗД діагностовано у 15,0% спостережень, тобто в 2,4 рази менше.

Синдром затримки росту плода (ЗРП) верифіковано у 9,7% випадках при традиційному лікуванні плацентарної дисфункції на фоні пієлонефриту і у 3,2% – при рекомендованій терапії – у 3,1 рази менше.

Результати кардіомоніторингу плода виявили дистрес плода у 38,7% у групі Б-1 і у 70,9% – Б-2. Ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода були наявні у 16,1% і у 25,8% вагітних груп Б-1 і Б-2 відповідно.

Вагітні, які отримували рекомендовану терапію, у 90,3% випадках відзначали покращання загального самопочуття, у 70,9% – нормалізацію тонуусу матки і рухової активності плода, а у вагітних, які отримували традиційну терапію, ці показники склали 45,2%, 35,5% відповідно.

У порівнюваних групах виявлено відмінності в лабораторних показниках. 75,0% вагітних, що мали анемію 1–3 ступеня, які одержували рекомендованій комплекс лікування і до 3 триместру відмітили нормалізацію показників червоної крові (підвищення гемоглобіну на 27,5%, кількість еритроцитів – на 23,1%). У підгрупах з традиційним лікуванням ознаки анемії зменшились тільки у 37,2% спостережень, а підвищення гемоглобіну і кількості еритроцитів було не суттєвим ($p > 0,05$).

У процесі гестації до кінця III-го триместру у 67,4% вагітних із груп, які отримували традиційну терапію, вміст загального білка крові зменшився на 20,8%, що було характерною ознакою як гострого, так і хронічного пієлонефриту у вагітних. При отриманні рекомендованого курсу лікування плацентарної дисфункції у вагітних з пієлонефритом зменшення загального білка крові відмічено у 33,3% вагітних і рівень його зменшення був на 9,3%.

За даними бактеріологічного дослідження сечі, у групі вагітних, які лікувались традиційно, нормалізація показників сечі (зниження кількості патогенної флори, лейкоцитів – лабораторних ознак пієлонефриту) відмічена у 58,1%

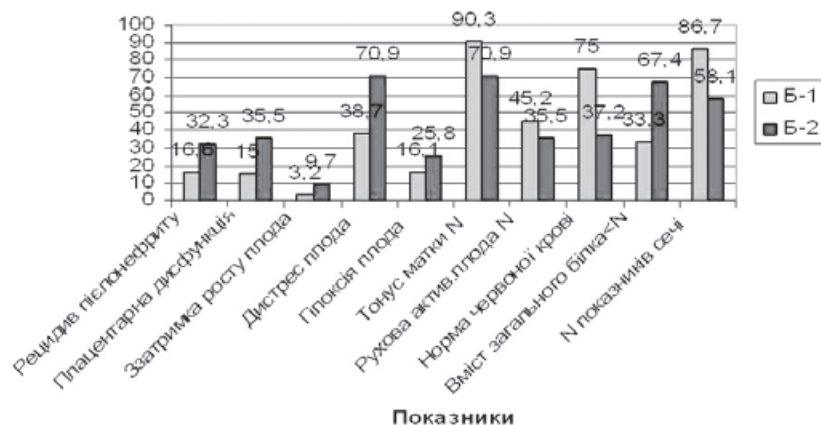


Рис. 1. Результати лікування ПД у вагітних з пієлонефритом

спостережень, що було поясненням рецидиву захворювання у решти (32,3%) вагітних цієї групи. У вагітних з пієлонефритом, які отримували рекомендований курс лікування плацентарної дисфункції, ознак рецидиву захворювання, або його загострення, не спостерігалось, нормальні показники сечі відмічені у 86,7% спостережень.

Висновки

Вибір терапії має бути направлений на стабілізацію маточно-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу, нормалізацію судин-

ного тону, оптимізацію обмінних процесів, так як порушення процесів мікроциркуляції лежить в основі розвитку патології фетоплацентарного комплексу – плацентарної дисфункції.

L-аргінін (Тівортін) дає позитивні результати при лікуванні плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом. Застосування донатора оксиду азоту в комплексній терапії вагітних з пієлонефритом і плацентарною дисфункцією сприяє покращенню геодинамічних параметрів плодово-плацентарного кровообігу, стабілізації в системі мати-плацента-плід і зменшує кількість акушерських та перинатальних ускладнень.

Література

1. Зелінський О. О. Про роль системи L-аргінін – оксид азоту в функціональному стані фетоплацентарного комплексу / О. О. Зелінський, Г. С. Манасова // ПАГ. – 1999. – № 3. – С. 117–121.
2. Conrad K. Mechanism of renal vasodilatation and hyperfiltration during pregnancy / K. Conrad // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – Vol. 11, N 7. – P. 438–448.
3. Сухих Г. Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Голубенко М. Ю.

Одесский национальный медицинский университет

В комплексной терапии плацентной дисфункции на фоне пиелонефрита назначался Тивортин. В 83,4% беременных, которые получали Тивортин, повторного обострения заболевания не наблюдали. Признаки плацентной дисфункции встречались в 2,4 раза реже, синдром задержки роста плода – в 3,1 раза, дистресс плода – в 1,8 раза, внутриутробная гипоксия плода – 1,6 раза по отношению к традиционной терапии. Улучшение общего самочувствия констатировано у 90,3% беременных, нормализация тонуса матки и двигательной активности плода – у 70,9%, нормализацию показателей красной крови – у 75,0%, снижение уровня общего белка – у 33,3%, нормальные показатели мочи – в 86,7% наблюдений.

Ключевые слова: беременность, плацентная дисфункция, пиелонефрит, терапия.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION THERAPY OF PLACENTAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH PYELONEPHRITIS

Golubenko M.

Odessa State Medical University

In complex therapy of placenta disfunction on a background a pyelonephritis Tivortin was appointed. In 83,4% pregnant which got Tivortin, the repeated intensifying of disease was not looked after. The signs of placenta disfunction met rarer in 2,4 time, syndrome of delay of growth of fetus – in 3,1 time, distress of fetus – in 1,8 time, intranatal hypoxo of fetust – 1,6 time in relation to traditional therapy. The improvement of general feel is established at 90,3% pregnant, normalization of tone of uterus and motive activity of fetus – at 70,9%, normalization of indexes of red blood – at 75,0%, decline of level of general albumen – at 33,3%, normal indexes of urine – in 86,7% supervisions.

Keywords: pregnancy, placenta disfunction, pyelonephritis, therapy.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КУЛЬТУРЫ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНЫХ ОЖОГОВ У ШАХТЕРОВ

Солошенко В. В.

*ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака» НАМН Украины
Донецкий Национальный медицинский университет им. Горького*

В нашей клинике накоплен опыт оказания помощи шахтерам пострадавшим при взрывах метаноугольной смеси, в лечении которых активно использовалась культура фетальных аллофибробластов.

Цель исследования – оценить эффективность применения культуры аллогенных фетальных фибробластов в хирургическом лечении обширных ожогов у шахтеров.

Материалы и методы: Изучены результаты хирургического лечения 34 шахтеров, которые находились на лечении в период с 2004 по 2011 год. Группу наблюдения составили 17 шахтеров с глубокими дермальными ожогами. В лечении шахтеров данной группы использовалась трансплантация культуры аллогенных фетальных фибробластов. Для группы сравнения были отобраны 17 обожженных шахтера с аналогичными травмами.

Результаты и обсуждение: В группе наблюдения количество аутодермотрансплантаций в расчете на одного больного составило $1,35 \pm 0,61$ операций, в то время как в группе сравнения $2,12 \pm 1,27$, так же в группе наблюдения проявления анемии с гемоглобином ниже 90 г/л зарегистрированы в 2 раза реже, чем в группе сравнения.

Выводы: применение фетальных аллофибробластов в лечении обширных дермальных ожогов у шахтеров позволяет уменьшить количество аутодермотрансплантаций в 1,57 раза, а так же анемий в 2 раза.

Ключевые слова: фибробласты, аутодермотрансплантация, хирургическое лечение, шахтеры.

В наше время, остается актуальной проблема восстановления кожного покрова после обширных глубоких ожогов. Альтернативы свободной аутодермотрансплантации расщепленным трансплантатом в широкой клинической практике пока нет. Ее основными недостатками являются дополнительная донорская рана и невозможность выполнения этой методики при обширных поражениях из-за дефицита донорских ресурсов [6, 7]. Для лечения глубоких ожогов, трофических язв и обширных травматических повреждений постоянно разрабатываются новые покрытия, временно заменяющие кожу и ускоряющие эпителизацию.

Кроме того, в настоящее время существует два направления использования культивированных клеток для лечения тяжело обожженных: первое заключается в использовании культивированных аутокератиноцитов. Применение аутокератиноцитов имеет ряд недостатков: нет возможности создать банк клеток; срок выращивания аутоотрансплантата составляет 3–4 недели, по данным некоторых авторов аутокератиноциты практически не приживают при трансплантации на гранулирующие ожоговые раны [1, 8]; высокая стоимость расходных материалов для культивирования аутокератиноцитов. Второе направление предусматривает использование

для закрытия раневых поверхностей так называемых эквивалентов кожи, ключевую роль в которых играют фибробласты [9]. Преимуществом дермального эквивалента является то, что клетки в нем находятся в активном функциональном состоянии, близком к таковому в коже. Использование фетальных аллофибробластов позволяет в ранние сроки после травмы иметь значительный запас пластического материала.

В нашей клинике накоплен опыт оказания помощи шахтерам пострадавшим при взрывах метаноугольной смеси, в лечении которых активно использовалась культура фетальных аллофибробластов [4, 5].

Целью исследования – оценить эффективность применения культуры аллогенных фетальных фибробластов в хирургическом лечении обширных ожогов у шахтеров.

Материалы и методы

Изучены результаты хирургического лечения 34 шахтеров, которые находились на лечении в ожоговом отделении Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, в период с 2004 по 2011 год. Группу наблюдения составили 17 шахтеров с комбинированной и сочетанной травмой, полученной в результате

взрыва метано-угольной смеси. В лечении шахтеров данной группы на ожоговые раны выполнялись трансплантации культуры аллогенных фетальных фибробластов. Для группы сравнения были отобраны 17 обожженных шахтера с аналогичными травмами, которые находились на лечении в Донецком ожоговом центре в этот же период, но без использования культуры аллофибробластов.

Культура фетальных аллогенных фибробластов изготавливалась к моменту оперативного вмешательства в лаборатории тканевого и клеточного культивирования ГУ «ИНВХ им. В. К. Гусака» в любом количестве, необходимым для трансплантации на ожоговые раны. Общая площадь термического поражения в группе сравнения была $50,0 \pm 22,29\%$ поверхности тела, в том числе площадь глубокого ожога составила $8,76 \pm 8,67\%$. Общая площадь поражения в группе сравнения составляла $48,82 \pm 19,72\%$ поверхности тела, в том числе глубокого $8,47 \pm 8,94\%$. Группы сопоставимы по данным показателям ($p=0,63$ для площади поверхностного и $p=0,91$ соответственно для площади глубокого ожога, при использовании распределения Фишера). Средний возраст пострадавших в группе наблюдения был $35,82 \pm 8,11$ лет, и в группе сравнения соответственно $39,06 \pm 8,72$ лет. По факторам, определяющим тяжесть комбинированной травмы в шахте (черепно-мозговая травма, термоингаляционное поражение, отравление угарным газом и продуктами горения) различий в группах так же не было.

В лечении пациентов группы наблюдения культура аллогенных фибробластов начинала применяться в среднем на $14,88 \pm 11,22$ сутки с двумя целями – временное восстановления кожного покрова и стимуляция раневого процесса. Количество трансплантаций аллофибробластов в исследуемой группе в среднем составило $1,71 \pm 1,11$ операций на пациента (максимально 5 трансплантаций). На одну операцию использовали одновременно от 10 до 20 чашек Петри культуры фетальных аллофибробластов (100 мл). Все трансплантации культуры выполнялись непосредственно перед наложением повязок после некрэктоми и аутодермотрансплантаций, тщательного гемостаза.

Подбор пациентов группы контроля был направлен на создание максимально схожих по параметрам пациентов. Поэтому, для объективизации исследования, в обеих группах использовалась современная тактика раннего хирургического лечения с использованием лиофилизированной ксенокожи для пластики раневой поверхности в периоде ожогового шока, признанной дермальным поверхностным ожогом по объективным данным и интраоперационных функциональных исследований [2]. Остальные хирургические вмешательства были направлены

на ликвидацию глубоких ожоговых ран. Особый интерес представляли пограничные ожоги или мозаичное поражение, когда участки поверхностного и дермального ожога чередуются на одной поверхности. В таких случаях важно было либо ускорить эпителизацию за счет остатков дериватов кожи либо ускорить формирование грануляционной ткани, пригодной для пластики расщепленным кожным лоскутом. Именно в таких случаях мы использовали культуру аллогенных фибробластов. Благодаря используемым клеточным технологиям нам удалось в значительно стимулировать репаративные процессы в ожоговой ране, что дало возможность добиться эпителизации при наличии единичных островков уцелевшего эпителия, данные подтверждены морфологическими исследованиями [3].

Результаты и обсуждение

При анализе данных хирургического лечения двух групп выявлено, что уменьшилось количество аутодермотрансплантаций в расчете на одного пациента в группе наблюдения в $1,57$ раза по отношению с группой сравнения. $1,35 \pm 0,61$ аутодермотрансплантаций на одного больного в группе наблюдения и $2,12 \pm 1,27$ в группе сравнения, различия достоверны F -тест= $0,0052$.

Столь существенное уменьшение количества оперативных вмешательств по пересадке собственной расщепленной кожи, на наш взгляд, обусловлено следующими факторами:

1) культура фетальных аллофибробластов позволяла использовать аутодермотрансплантаты с большим коэффициентом растяжения $1/4$ или $1/6$, что позволяло одновременно ликвидировать значительные раневые дефекты с хорошим результатом приживления;

2) применение аллофибробластов позволило добиться быстрой краевой эпителизации мелких ожоговых ран;

3) трансплантация аллофибробластов на остаточные раны оказывала значительное стимулирующее влияние на раны, которые имели мозаичное поражение с чередованием участков глубокого и поверхностного дермального ожога.

Различий по срокам выполнения первой аутодермотрансплантации среди пациентов обеих групп не было ($18,29 \pm 6,66$ сутки в группе наблюдения, $17,29 \pm 6,56$ сутки после травмы) F -тест= $0,95$. Это было вызвано тем, что решение о выполнении пластики раневой поверхности расщепленным кожным лоскутом было продиктовано патофизиологией ожоговой раны – появлением четкой демаркации в зоне обширного дермального ожога, чтобы при некрэктомии избежать травмы жизнеспособных тканей. Безусловно, глубокие ожоги подвергались ранней некрэктомии с последующей пластикой ещё на первой неделе после травмы.

В ходе исследования не выявлено разницы в длительности стационарного лечения, в группе наблюдения $39,29 \pm 17,56$ дня и в группе сравнения $39,64 \pm 13,42$ дня (F-тест = 0,29). Тем не менее, благодаря сокращению количества оперативных вмешательств (аутодермотрансплантаций) в группе наблюдения, достигнуто уменьшение количества анемий в 2 раза. С 14 (82,35%) в группе сравнения до 7 (41,18%) случаев в группе наблюдения проявлений анемии с гемоглобином ниже 90 г/л. Это было обусловлено более быстрым заживлением ожоговых ран и атравматичностью трансплантации клеточной культуры по сравнению с аутодермотрансплантацией, при которой кровопотеря с донорской раны составляет в зависимости от толщины трансплантата от 0,1 до 0,5 мл на 1 см². Другие генерализованные осложнения ожоговой болезни (сепсис, пневмония, энцефалопатия) были по количеству одинаковы в обеих группах, так как развивались на 7–12 сутки лечения и клеточные технологии в нашем исследо-

вании влияния не оказали. В тоже время как на развитие более позднего осложнения – анемии, по нашим данным, трансплантация фетальных аллофибробластов оказала влияние.

Выводы

Применение фетальных аллофибробластов в лечении дермальных ожогов у пострадавших в результате взрывов метано-угольной смеси позволило снизить количество аутодермотрансплантаций в 1,57 раза (F-тест=0,0052, а так же анемий в 2 раза.

В наше исследование не вошли ряд шахтеров с критическими ожогами (более 50% поверхности тела составляло глубокое термическое поражение), которым в процессе лечения использовалась культура фетальных аллофибробластов, так как отсутствовали аналогичные пациенты для создания группы сравнения. Это будет являться материалом наших дальнейших исследований.

Литература

1. Смирнов С. В. Современные методы клеточной терапии в лечении ожогов / С. В. Смирнов // Хирургия. – 2003. – № 12. – С. 58–62.
2. Солошенко В. В. Лазерна доплерівська флоуметрія в ранній диференціальній діагностиці глибини термальних опіків / В. В. Солошенко // Хірургія України. – 2010. – Т. 2. № 34. – С. 40–44.
3. Солошенко В. В. Морфологічне обґрунтування доцільності використання культури алофібробластів у шахтарів із поширеними термальними опіками / В. В. Солошенко // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 34. – С. 24–27.
4. Фисталь Э. Я. Лечение группы пострадавших шахтеров с применением культуры фетальных фибробластов / Э. Я. Фисталь, Н. Н. Фисталь // Мат. XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя. – 2005. – С. 76–77.
5. Фисталь Е. Я. Перший досвід застосування культуральних аутофібробластів в потерпілих з глибокими опіками / Е. Я. Фисталь, А. Г. Попандопуло, О. М. Корчак та ін. // Трансплантологія. – 2003. – Т4. № 1. – С. 193–194.
6. Ehrlich H. Understanding experimental biology of skin equivalent: from laboratory to clinical use in patients with burns and chronic wounds / H. Ehrlich // Am. J. Surg. – 2004. – Vol. 187. № 5A. – P. 29–33.
7. Qaryoute S. Usage of autograft and allograft skin in treatment of burns in children / S. Qaryoute, I. Mirdad, A. Hamail // Burns. – 2001. – Vol. 27, № 6. – P. 599–602.
8. Multicentre experience in the treatment of burns with autologous and allogenic cultured epithelium, fresh or preserved in a frozen state / [De Luca M, Albanese E, Bondanza S, et al.] // Burns. – 1989. – Vol.15, № 5. – P. 303–309.
9. Reconstruction of epidermis by grafting of keratinocytes cultured on polymer support-clinical study / [Dvorankova B, Holikova Z, Vacik J, et.al.] // J. Dermatol. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 219–223.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КУЛЬТУРИ АЛЛОФІБРОБЛАСТІВ В ЛІКУВАННІ ПОШИРЕНИХ ОПІКІВ У ШАХТАРІВ

Солошенко В. В.

*ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака» НАМН України
Донецький Національний медичний університет ім. Горького*

В нашій клініці накопичено досвід надання допомоги шахтарям, що постраждали при вибухах метано-вугільної суміші, в лікуванні яких активно використовувалась культура фетальних аллофібробластів.

Мета дослідження – оцінити ефективність використання культури аллогенних фетальних фібробластів в хірургічному лікуванні поширених опіків в шахтарів.

Матеріали і методи: Вивчено результати хірургічного лікування 34 шахтарів, що знаходились на лікуванні в період з 2004 по 2011 рік. Групу спостереження склали 17 шахтарів з глибокими дермальними опіками. В лікуванні шахтарів цієї групи використовувалась трансплантація культури аллогенних фібробластів. Для групи порівняння було відібрано 17 обпечених шахтарів з аналогічними травмами.

Результати та обговорення: В групі спостереження кількість аутодермотрансплантації в розрахунок на одного хворого склала $1,35 \pm 0,61$ операцій, в той час як у групі порівняння $2,12 \pm 1,27$, також в групі спостережень прояву анемії з гемоглобіном нижче 90 г/л зареєстровано в 2 рази менше ніж в групі порівняння.

Висновки: використання фетальних аллофібробластів в лікуванні поширених дермальних опіків в шахтарів дозволяє зменшити кількість аутодермотрансплантації в 1,57 рази, а анемії в 2 рази.

Ключові слова: фібробласти, аутодермотрансплантація, хірургічне лікування, шахтарі.

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF APPLICATION OF CULTURE ALLOFIBROBLAST IN TREATMENT OF EXTENSIVE COMBUSTIONS AT MINERS

Soloshenko V. V.

*US «Institute urgent and recovery surgery after V. K. Gusaks» NMSA of Ukraine
Donetsk National medical university after Gorky*

In our clinic experience of rendering assistance to miners the victim is stored at explosions of a meta-no-coal admixture in which treatment the culture fetal allofibroblasts was actively used.

Research objective – to estimate efficiency of application of culture allogenic fetal fibroblasts in surgical treatment of extensive combustions at miners.

Materials and methods: results of surgical treatment of 34 miners which were on treatment during the period with 2004 for 2011 are studied. The observation group was made by 17 miners with deep dermal burns. In treatment of miners of the given group transplantation of culture allogenic fibroblasts was used. For comparison group 17 burned miners with similar traumas have been selected.

Results and discussion: In group of observation the quantity skin grafting counting on one patient has made $1,35 \pm 0,61$ operations, while in comparison group $2,12 \pm 1,27$ as in group of observation of implication of an anemia with hemoglobin below 90 g/l are registered in time less often than comparison group.

Conclusions: transplantation of culture allogenic fibroblasts in treatment extensive dermal burns at miners allows to reduce quantity skin grafting in 1,57 times, and as anemias in 2 times.

Keywords: fibroblasts, skin grafting, surgical treatment, miners.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Ковалев А. А., Грудинская Т. А., Кузнецова Т. П., Киселев Ф. В., Ковалев К. А.
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

В статье анализируются биологические механизмы, позволяющие опухолевым клеткам выживать в кровотоке, а также обсуждаются вопросы идентификации циркулирующих опухолевых клеток.

Ключевые слова: циркулирующие опухолевые клетки, идентификация.

Критическим моментом канцерогенеза является приобретение злокачественными клетками способности к инвазии и интравазации, выживание в кровотоке и колонизация микроциркуляторного русла отдаленных органов (этапы метастатического каскада). Однако способностью метастазировать обладают не все клетки первичной опухоли, а только определенная ее часть (клон), приобретая в результате накопления мутаций агрессивный фенотип и метастатический потенциал [10].

Экспериментальными и клиническими исследованиями получены доказательства не только первичной гетерогенности злокачественной опухоли, но и доказательства изменчивости фенотипа злокачественных клеток во время опухолевой прогрессии и под влиянием цитотоксической терапии. Иными словами, клиницисту постоянно приходится лечить «новую», быстро изменяющуюся опухоль. Эти особенности биологии опухолевых клеток объясняют их исходную и приобретенную резистентность к лекарственной терапии.

Одним из основных требований современной клинической онкологии является проведение индивидуализированной (персонализированной) терапии, основанной на всестороннем морфологическом, иммуногистохимическом и молекулярном анализе не только первичной опухоли, но и ее синхронных, и особенно – метакронных, метастазов. Серийное выполнение биопсий новых метастазов, а не ориентирование на биологические свойства первичной опухоли, стало обычным в клинической практике онкологов. Однако, по техническим и по этическим причинам выполнять биопсии висцеральных метастазов при каждом визите пациента в клинику для определения очередного оптимального курса терапии невозможно. Решение было найдено после того, когда была получена технологическая возможность выполнять т. н. «liquor»-биопсии – находить и фенотипировать циркулирующие в крови эпителиальные опухолевые клетки, ответственные за реализацию гематогенных метастазов [2, 5, 7, 12].

В статье анализируются биологические механизмы, позволяющие опухолевым клеткам выживать в кровотоке, а также обсуждаются вопросы идентификации циркулирующих опухолевых клеток.

Клеточные и молекулярные механизмы метастатического каскада

Метастатический каскад представляет собой биологический феномен канцерогенеза, который начинается с процесса эпителиально-мезенхимального перехода, утраты клеточной адгезии, приобретения опухолевой клеткой свойств аномальной подвижности и инвазивности, циркуляции клеток в кровотоке и заканчивается колонизацией раковыми клетками отдаленных органов с последующей реализацией гематогенных метастазов. Первым этапом метастатического каскада является эпителиально-мезенхимальный переход злокачественной клетки [18, 19].

Эпителиально-мезенхимальный переход

По сравнению с нормальным эпителием, клетки карциномы характеризуются прогрессирующим уменьшением межклеточной адгезии и повышением миграционных способностей. Иницированная клетка на самых ранних стадиях канцерогенеза может разрушить базальную мембрану и проникнуть в кровоток. Раскрыты молекулярные механизмы этих процессов, которые в первую очередь связаны с феноменом «эпителиально-мезенхимального перехода». Этот биологический феномен впервые описала Nau, E. D. в 1995 году [18].

Феномен эпителиально-мезенхимального перехода встречается в физиологических условиях (эмбриональный морфогенез), при различных видах воспаления, регенерации тканей, при формировании фиброза, а также является неотъемлемой частью канцерогенеза (3-й тип по классификации R. Weinberg).

После активации протоонкогенов и фазы

инициации эпителиальные клетки активируют скрытые эмбриональные программы эпителиально-мезенхимальной трансформации, в результате чего клетка постепенно теряет набор эпителиальных антигенов и приобретает мезенхимальные антигены [1, 2, 18, 19].

Феномен эпителиально-мезенхимального перехода имеет двойное значение для злокачественной опухоли. С одной стороны, эпителиальные клетки, получившие возможность трансформироваться в миофибробласты, теряют злокачественный фенотип и представляют собой основу для формирования собственной фиброзной стромы опухоли, что дает дополнительные преимущества для выживания составляющих ее клеток. С другой стороны, по данным R. Weinberg (2010), клетки в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода приобретают свойства стволовых клеток рака с реализацией основных своих функций – метастазирование, колонизация и пролиферация в отдаленных органах.

Во время эпителиально-мезенхимального перехода происходят морфологические трансформации, проявляющиеся изменением размера и формы клеток, наблюдается плеоморфизм клеток и ядер, гиперхромазия и гиперплоидность, а также происходит увеличение их митотической активности. Феномен эпителиально-мезенхимального перехода оказывает влияние на формирование гетерогенности циркулирующих опухолевых клеток, а также обуславливает технические трудности их обнаружения и фенотипирования [8, 11, 12, 14, 16].

Интравазация опухолевых клеток

В экспериментальных моделях было установлено, что ежедневно в кровотоки из 1 грамма опухолевой ткани поступает 1 млн клеток, при этом только 1 клетка из 40 может достигнуть метастатической ниши и только 0,01% клеток реализуются в макрометастаз. Можно сказать, что девиз циркулирующей клетки – «all or nothing» (все, или ничего).

Эпителиальные клетки в кровотоке имеют очень низкую выживаемость: превращаясь в апоптотические тельца и попадая в «капиллярную ловушку» менее чем в течение 5 минут после интравазации, 85% клеток погибают в фазе быстрого исчезновения. Этому способствует гемодинамический стресс и взаимодействие с клетками иммунной системы, выполняющей роль иммунного надзора [15, 16].

Выживание раковой клетки в кровотоке происходит в том случае, если во время эпителиально-мезенхимального перехода в ней активировались антиапоптотические программы, позволяющие избегать состояния anoikis (одна из форм апоптоза, когда физиологическая

смерть клетки происходит в результате нарушения межклеточной адгезии и взаимодействия с матриксом). Большинство выживших клеток с повышенным метастатическим потенциалом экспрессируют факторы, ингибирующие апоптоз и являются устойчивыми к anoikis [5].

Выжившие в кровотоке клетки меняют свои гемодинамические и метаболические свойства и могут обнаруживаться как в виде единичных циркулирующих клеток, так и в виде циркулирующих опухолевых микроэмболов (феномен коллективной миграции).

Для описания солитарных циркулирующих опухолевых клеток используют термин высокодиссеминированная ангиогенная болезнь (highly angiogenic and disseminated). Эти клетки, биология которых очень похожа на биологию стволовых клеток рака, не вступают в клеточный цикл (находятся в фазе покоя G0) и не пролиферируют. Этот факт объясняет устойчивость клеток к апоптозу [15, 16].

В микроциркуляторном русле раковые клетки взаимодействуют с эндотелием сосудистой системы, активируя его. Активированный эндотелий совместно с опухолевой клеткой привлекают к себе эндотелиальные и стромальные клетки, клетки иммунной системы, опухоль-ассоциированные фибробласты, макрофаги и дендритные клетки. Именно стромальные клетки, циркулирующие совместно с опухолевыми клетками, обеспечивают выживание, пролиферативные преимущества и скорейшую колонизацию тканей отдаленных органов [4].

Циркулирующие опухолевые клетки могут объединяться в кровотоке в циркулирующие опухолевые микроэмболы и демонстрировать, таким образом, феномен «коллективной миграции». Микроэмболы имеют высокий пролиферирующий потенциал, устойчивы к апоптозу и обладают свойством агрессивного метастазирования. Выживанию опухолевых микроэмболов во многом способствует их кооптация с тромбоцитами, которые, с одной стороны, играют роль своеобразного щита, а с другой стороны приводят к состоянию гиперкоагуляции и формированию сосудистых тромбов, так характерных для стадии гематогенного метастазирования [7, 8, 15].

Опухолевые микроэмболы не могут покинуть просвет сосуда экстравазацией, но они приводят к опухолевой эмболии, пермеации клеток в просвете сосуда, разрыву стенки капилляра и пролиферации в интерстиции.

Таким образом, большинство циркулирующих опухолевых клеток находятся в кровотоке в виде апоптотических телец, некоторые – в виде солитарных опухолевых клеток, а также в виде циркулирующих опухолевых микроэмболов [4, 17].

Судьба выживших в кровотоке опухолевых клеток также различна. Часть клеток попадает в метастатическую нишу и реализовать гема-

тогенный метастаз. Преметастатической нишей для этих клеток могут быть ткани висцеральных органов и костный мозг.

Некоторые клетки, обогащенные во время циркуляции провоспалительными цитокинами и факторами роста (продукт активированных эндотелиальных и стромальных клеток) возвращаются в первичную опухоль (метастазируют «в себя»). Биологический смысл этого явления – стимуляция роста первичной опухоли. Таким образом, ткани первичной опухоли являются «третьей» преметастатической нишей для циркулирующих раковых клеток.

Наконец, некоторые клетки сохраняют способность циркулировать в кровотоке в течение очень длительного времени. Было показано, что опухолевые клетки с гиперсиалирированной поверхностью не распознаются системой мононуклеарных фагоцитов, дольше циркулируют с током крови и лимфы и чаще формируют метастазы. Некоторые солитарные раковые клетки нередко обнаруживаются в крови больных раком молочной железы спустя 10 лет после завершения радикального лечения [13, 15].

Клиническое значение циркулирующих опухолевых клеток

В настоящее время рекомендовано клиническое изучение циркулирующих опухолевых клеток в рутинной онкологической практике при солидных опухолях различных локализаций (рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак и др.). Наиболее полно изучено клиническое значение циркулирующих клеток у больных раком молочной железы [11, 20, 21].

В настоящее время известно, что опухолевые клетки в периферической крови обнаруживаются в 30% у больных ранним (N0) раком молочной железы, в 36% у больных местнораспространенным (N⁺) раком, в 70% у больных метастатическим раком молочной железы. Выявление клеток в периферической крови не зависит от возраста, менструальной функции, стадии, гистологического типа, уровня экспрессии рецепторов прогестерона, c-erbB2, p53 и Ki67 [11].

После завершения адьювантной химиотерапии в крови больных раком молочной железы I и II стадий в 30% определяются циркулирующие СК19(+) клетки. У этих больных риск рецидива оказался выше в 3,8 раза, а безрецидивный интервал короче – ожидаемая частота рецидива составила 70% [11].

Был сделан вывод, что циркулирующие опухолевые клетки являются независимыми прогностическими признаками раннего рецидива, а стандартная химиотерапия у этих больных не может улучшить прогноз. Содержание циркули-

рующих опухолевых клеток в периферической крови изменяется в зависимости от эффективности проводимой химио- или гормонотерапии (были изучены режимы CMF, FEC, таксотер, тамоксифен, летрозол) [18, 19, 20].

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что солитарные опухолевые клетки в периферической крови могут быть использованы для мониторинга больных, получающих системную химиотерапию или гормонотерапию.

Методы обнаружения циркулирующих опухолевых клеток

В 1 мл цельной крови единичные раковые клетки окружены примерно 10 млн лейкоцитов и 5 млрд эритроцитов. Соответственно, в 10 мл крови солитарные раковые клетки смешиваются со 100 млн лейкоцитов и 50 млрд эритроцитов. Обнаружение и идентификация в кровотоке циркулирующих опухолевых клеток является очень непростой задачей не только из-за малого количества эпителиальных клеток, окруженных многочисленными клетками крови, но и из-за гетерогенности опухолевых клеток. Это обстоятельство требует использования методов идентификации, характеризующихся не только очень высокой чувствительностью, но также точностью и специфичностью.

Для поиска циркулирующих опухолевых клеток используют методы либо прямой, либо косвенной визуализации, основанные на микроскопическом анализе мембраны, цитоплазмы и ядра опухолевой клетки или же на анализе экспрессии клеткой специфических тканевых антигенов (чаще всего – панцитокератинов). Современные методы молекулярной визуализации позволяют идентифицировать даже циркулирующую опухолевую ДНК и «осколки» раковых клеток [12, 16, 19, 20].

Для научных и практических целей наиболее часто используют следующие коммерческие технологии: CellSearch, Maintrac, CellPoint, Adnagen, RT-PCR, проточная флоуцитометрия.

Несмотря на несомненные успехи идентификации циркулирующих опухолевых клеток, интерпретация полученных данных по-прежнему сложна и затрудняется не до конца изученной биологией опухолевого роста. Как уже указывалось выше, на этапе интравазации опухолевая клетка теряет набор эпителиальных антигенов и приобретает мезенхимальные антигены (эпителиально-мезенхимальный переход). Потеря цитокератинов и эктопическая экспрессия виментина может оказаться недостаточной для иммунной маркировки и детекции циркулирующих клеток, находящихся в состоянии эпителиально-мезенхимальной трансформации. На этом этапе возможны как ложно-положительные, так и ложно-отрицательные заключения, а также се-

ФАРЕСТОН®

торемифен



- Высокая противоопухолевая активность в отношении всех эстрогенорецепторов^{1,2}
- Хороший прогноз для пациентов с сосудистыми рисками³
- Не вызывает снижения минеральной плотности костной ткани^{4,5,6}
- Приемлемая стоимость лечения

НОВАЯ ФИЛОСОФИЯ ТЕРАПИИ РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Литература. 1. Kangas L, Nieminen A-L, Blanco G, et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17: 109-113. 2. Di Salle E et al. Antiestrogenic and antitumor properties of the new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1990; 36: 203-206. 3. Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. *Breast* 2006; 15: 142-157. 4. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1158-1162. 5. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 365-368. 6. Tiitinen A, Nikander E, Hietanen P, et al. Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tamoxifen or toremifene. *Maturitas* 2004; 48: 321-327.

Орион Корпорейшн
Орионинtie 1, 02200 Эспоо, Финляндия
Тел.: +358 (10) 4261, факс: +358 (10) 426 3815

Представительство в Киеве
04116, Киев, ул. Шолуденко, 3, офис 309
Тел.: +380 (44) 230 4721, факс: +380 (44) 230 4722
E-mail: office@orionpharma.com.ua, www.orionpharma.com.ua

ФАРЕСТОН – оригинальный антиэстроген второго поколения с высокой противоопухолевой активностью.

Разработан корпорацией «Орион», Финляндия

Сравнительная характеристика противоопухолевых препаратов

	Торемифен	Тамоксифен
СЭРМ (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов)	идеальный СЭРМ: как антагонист действует в молочной железе, в матке, в почке, и как агонист в отношении печени и костной ткани ²⁹	как антагонист действует в молочной железе, и как агонист в матке, что увеличивает риск развития рака эндометрия ^{1,2,3,4,5,6}
Группы канцерогенности (по оценке IARC) ⁷	Группа 3 – Средство не классифицируется по своей канцерогенности для людей	Группа 1 – Средство является канцерогенным для людей
Анальгезирующий эффект ^{8,9}	Достаточно выражен	Не выражен
Цитолитический эффект ¹⁰	Имеется	Не имеется
Жировая инфильтрация печени ^{11,12}	Менее выявлена	Более выявлена
По частоте	4/52 (7,7%)	18/47 (38,3%)
По степени (слабая, умеренная, выраженная)	3/1/0	8/6/4
Серьезные тромбозоэмболические и цереброваскулярные осложнения во время адъювантной терапии ¹³	Менее выражены	Более выражены
Цереброваскулярные	0,32%	1,21%
Тромбозоэмболии	1,2%	2,66%

	Торемифен	ИА
Поддержка минеральной плотности костной ткани (МПКТ)	Предотвращает потерю МПКТ ^{14,15,16}	Вызывают остеопороз, что приводит к переломам ^{17,18,19}
Боль в мышцах и суставах ^{20,21,22,23}	Нет	Да Артралгия может приводить к необратимым повреждениям сустава
Влияние на волосы и кожу ^{20,21}	Не влияет	Влияют

Список литературы: 1. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1654-1662. 2. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 527-537. 3. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 1299-1306. 4. Rutqvist LE, Johansson H, Signomkiao T, et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 645-651. 5. Matsuyama Y, Tominaga T, Nomura Y, et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan. Ann Oncol 2000; 11: 1537-1543. 6. Pukkala E, Kyyrönen P, Sankila R, et al. Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study. Int J Cancer 2002; 100: 337-341. 7. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. IARC Press 66. Lyon, France. 1996. 8. Gershanovich MM, Moiseyenko VM, Vorobjev AV, et al. High-dose toremifene in advanced renal-cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 39: 547-551. 9. Gershanovich MM, Gorelov AI, Hajba A. High-dose toremifene (HDT) for the treatment of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. Presented at ASCO, Orlando, Florida, USA, May 18-21 2002. 10. Kangas L, Nieminen A-L, Blanco G, et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. Cancer Chemother Pharmacol 1986; 17: 109-113. 11. Hamada N, Ogawa Y, Saibara T, et al. Toremifene-induced fatty liver and NASH in breast cancer patients with breast-conservation treatment. Int J Oncol 2000; 17: 1119-1123. 12. Ogawa Y, Murata Y, Nishioka A, et al. Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer. Lancet 1998; 351: 725. 13. Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. Breast 2006; 15: 142-157. 14. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1158-1162. 15. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. Calcif Tissue Int 1999; 65: 365-368. 16. Tiitinen A, Nikander E, Hietanen P, et al. Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tamoxifen or toremifene. Maturitas 2004; 48: 321-327. 17. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9: 45-53. 18. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. Clin Breast Cancer 2006; 7: 127-132. 19. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008; 26: 1051-1058. 20. Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M, et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: Clinical experience and treatment recommendations. Cancer Treat Rev. 2007 Dec 12 [Epub ahead of print]. 21. Burstein HJ. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. Breast 2007; 16: 223-234. 22. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 3877-3883. 23. Presant CA, Bosserman L, Young T, et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. Clin Breast Cancer 2007; 7: 775-778

рьезные смещения интерпретации, обусловленные инверсией фенотипа опухолевой клетки [5, 7, 14].

Сложности могут возникать и при идентификации «неполноценных» циркулирующих клеток, находящихся в состоянии апоптоза (апоптотические тельца). Хотя фенотипически эти клетки расцениваются как злокачественные, очевидно, что колонизировать отдаленные органы и тем самым реализовать свой метастатический потенциал они не могут. По-видимому, первичное клиническое значение этих клеток с точки зрения опухолевой прогрессии невелико. В то же время, детекция опухолевых клеток, находящихся в состоянии апоптоза, может оказаться полезной при анализе эффективности «проапоптотических» лечебных программ. Следует учитывать также тот факт, что морфологические характеристики апоптоза, такие как конденсация ядра, пикнотические ядра, блеббинг плазматической мембраны, клетка может приобретать во время сложных этапов ее детекции и идентификации. Всегда является проблемой отличить ятрогенный апоптоз опухолевых клеток во время процедуры их выделения от истинного апоптоза, обусловленного биологическими причинами или лечебным противоопухолевым воздействием [12, 14, 15, 18].

Кроме того, помимо циркулирующих опухолевых клеток в крови могут присутствовать циркулирующие эпителиальные клетки неопухолевой природы, также экспрессирующие цитокератины [5, 6].

Длительное время считалось, что циркулировать в кровотоке могут только эпителиальные опухолевые клетки. В последнее время было показано, что доля цитокератин-позитивных неопухолевых клеток в крови в нормальных условиях может составлять от 0 до 20%.

Небольшое количество эпителиальных клеток было обнаружено в периферической крови неонкологических пациентов с доброкачественными эпителиальными пролиферативными заболеваниями, а также при воспалении, травме, хирургических вмешательствах.

Большинство цитокератин-позитивных неопухолевых клеток представлены активированными лейкоцитами, которых у онкологических больных значительно больше, чем в общей популяции. Другие клетки крови (макрофаги, плазматические, ядра-содержащие гемопоэтические клетки-предшественники) также могут экспрессировать эпителиальные специфические антигены. В литературе встречается термин: «циркулирующая эпителиальная клетка», что не является эквивалентом «циркулирующая опухолевая клетка» [6, 11].

Это имеет принципиальное значение, поскольку существующие высокоточные методы идентификации ЦОК основаны не на ее цитологической

микроскопической картине, а на непрямых методах выявления цитокератин-презентирующих клеток и других методах молекулярной идентификации.

С помощью сверхточных методов молекулярной визуализации (RT-PCR, проточная флоу-цитометрия) в кровотоке можно выявлять даже ничтожно малое количество циркулирующих опухолевых нуклеиновых кислот, т. е. изучать не только клеточные, но и молекулярные механизмы метастазирования. Основным преимуществом непрямых молекулярных методов является высокая чувствительность, превышающая таковую при использовании методов иммуноцитохимии. При использовании PCR можно обнаружить одну клетку-мишень среди 10^6 – 10^7 нормальных клеток в 0,1 мл крови [7, 12].

Действительно, по-видимому, связь между количеством циркулирующей ДНК и количеством циркулирующих опухолевых клеток существует. Однако, происхождение нуклеиновых кислот в кровотоке может зависеть от некроза клеток первичной опухоли, лизиса клеток в кровотоке, а также от наличия клеточных фрагментов или производных экзосом, т. е. не от самого процесса эффективного метастазирования. Важным моментом, ограничивающим использование PCR при выявлении циркулирующих клеток, является то, что в процессе этапов идентификации и извлечения РНК циркулирующие клетки будут уничтожены, что делает невозможным их подсчет и дальнейший цитологический анализ по отдельности [12].

Эти обстоятельства снижают клиническую ценность молекулярных технологий обнаружения циркулирующих опухолевых клеток, как ведущих к гипердиагностике и ложноположительному избыточному заключению.

Несомненно, что наиболее ценным и достоверным методом обнаружения циркулирующих опухолевых клеток является такой, который позволяет провести светооптическую визуализацию с изучением мембраны, цитоплазмы и ядра клетки. Только световая микроскопия позволяет отличить опухолевую клетку от циркулирующей эпителиальной клетки неопухолевой природы, активированного лейкоцита, других цитокератин-экспрессирующих клеток или клеток в состоянии апоптоза. Последующее фенотипирование и определение индивидуальных биологических характеристик опухолевой клетки производится после ее идентификации [2, 3, 4, 6].

На базе кафедры онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования для поиска и идентификации циркулирующих опухолевых клеток был использован модифицированный метод Bona et al., 2000, основанный на физических особенностях злокачественных клеток (их плотности и размере). Суть метода заключается в центрифугировании,

цитаферезе, седиментации, дезагрегации и микрофльтрации клеток через полиуретановый фильтр с диаметром пор до 30 мкм. После обогащения клеточного состава выполняется микроскопия и фенотипирование опухолевых клеток (реагенты и антитела Cytokeratin cocktail AE1/AE3 фирмы Novocastra).

На фотографиях (рис. 1, 2, 3, 4) представлены примеры гетерогенности циркулирующих опухолевых клеток, обнаруженных с помощью разработанного метода при злокачественных опухолях различных локализаций.

Таким образом, наличие циркулирующих в крови опухолевых клеток свидетельствует о при-

обретении опухоли принципиально новых качеств – инвазивности и метастазирования. Несомненно, что циркулирующие опухолевые клетки не только являются ключом к пониманию биологии метастазов, но также представляют собой онкомаркер нового поколения, отражающий эффективность противоопухолевого лечения.

Прогностическое и предиктивное значение циркулирующих опухолевых клеток при различных локализациях злокачественной опухоли еще предстоит изучить.

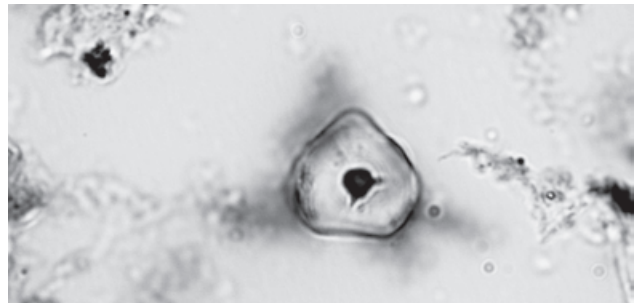
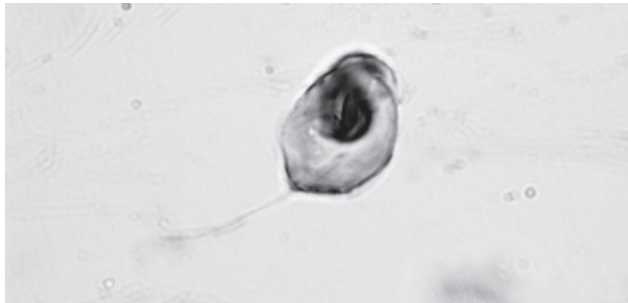


Рис. 1 и 1а. Больная К., 38 лет. Диагноз: Протоковой рак молочной железы pT2N1M1G1 (печень). В крови обнаружены ЦОК. На рисунке – единичная раковая клетка, ядро которой положительно окрашено на эстроген. Ув. X 1000. Окраска антителами Novocastra

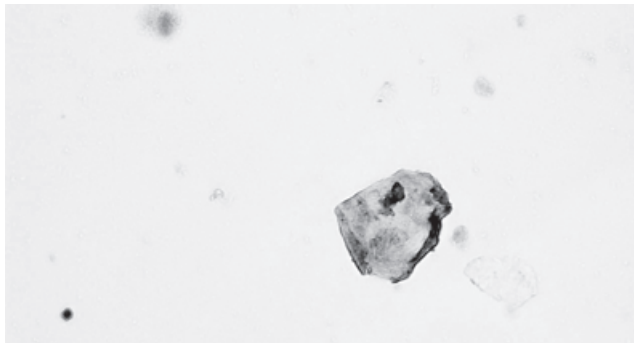
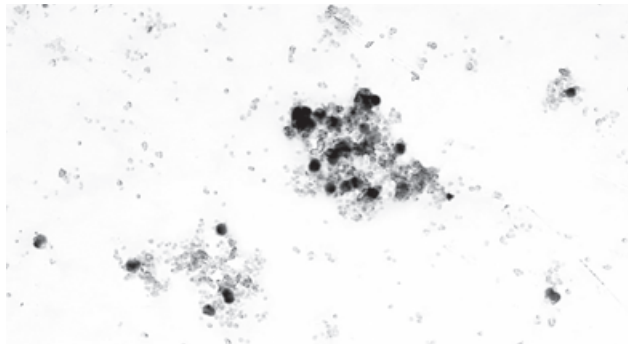


Рис. 2. Больная Е., 56 лет. Диагноз: Рак молочной железы pT2N1M1G1 (кости). В крови обнаружены ЦОК. На рисунке – опухолевый микроэмбол. Раковые клетки, с положительной ядерной окраской на эстроген в сопровождении клеток крови («феномен коллективной миграции»). Ув. X 1000. Окраска антителами Novocastra

Рис. 3. Больная Н., 46 лет. Диагноз: Рак молочной железы pT2N1M0G3. В крови обнаружены ЦОК после адъювантной химиотерапии. На рисунке – единичные раковые клетки, в состоянии апоптоза, ядра которых положительно окрашены на эстроген. Ув. X 200. Окраска антителами Novocastra



Рис. 4. Больной Т., 62 лет. Диагноз: Инфильтративный рак желудка (перстневидноклеточный) pT3N1M0G3, prolongatio после гастрэктомии. В течение 2 лет проводится успешная полихимиотерапия с прерывистыми курсами с полной регрессией всех измеряемых очагов. В крови – единичная ЦОК в состоянии апоптоза. Ув. X 400. Окраска на панцитокератин

Литература

- Allard W. J., Matera J., Miller M. C. et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases, *Clin. Cancer Res.* 10 (2004) 6897–6904.
- Balic M., Dandachi N., Hofmann G. et al. Comparison of two methods for enumerating circulating tumor cells in carcinoma patients, *Cytometry B Clin. Cytom.* 68 (2005) 25–30.
- Bustin S. A., Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis, *Clin. Sci. (Lond.)* 109 (2005) 365–379.
- Christiansen J. J., Rajasekaran A.K. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis, *Cancer Res.* 66 (2006) 8319–8326.
- Crisan D., Ruark D. S., Decker D. A. et al. Detection of circulating epithelial cells after surgery for benign breast disease, *Mol. Diagn.* 5 (2000) 33–38.
- Fehm T., Sagalowsky A., Clifford E. et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant, *Clin. Cancer Res.* 8 (2002) 2073–2084.
- Fehm T., Solomayer E. F., Meng S. et al. Methods for isolating circulating epithelial cells and criteria for their classification as carcinoma cells, *Cytotherapy* 7 (2005) 171–185.
- Friedl P., Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms, *Nat. Rev. Cancer* 3 (2003) 362–374.
- Goeminne J. C., Guillaume T., Symann M. Pitfalls in the detection of disseminated non-hematological tumor cells, *Ann. Oncol.* 11 (2000) 785–792.
- Hanahan D., Weinberg R. A. The hallmarks of cancer, *Cell* 100 (2000) 57–70.
- Hermanek P., Hutter R. V., Sobin L. H. et al. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis, *Cancer.* 86 (1999) 2668–2673.
- Kowalewska M., Chechlinska M., Markowicz S. et al. P. Kober, R. Nowak, The relevance of RT-PCR detection of disseminated tumour cells is hampered by the expression of markers regarded as tumour-specific in activated lymphocytes, *Eur. J. Cancer* (2006).
- Mocellin S., Keilholz U., Rossi C.R., Nitti D. Circulating tumor cells: the 'leukemic phase' of solid cancers, *Trends Mol. Med.* 12 (2006) 130–139.
- Pantel K., Woelfle U. Detection and molecular characterisation of disseminated tumour cells: implications for anticancer therapy, *Biochim. Biophys. Acta* 1756 (2005) 53–64.
- Ring, I. E. Smith, M. Circulating tumour cells in breast cancer, *Lancet Oncol.* 5 (2004) 79–88.
- Rosenberg R., Gertler R., Friederichs J. et al. Comparison of two density gradient centrifugation systems for the enrichment of disseminated tumor cells in blood, *Cytometry* 49 (2002) 150–158.
- Schuler F., Dolken G. Detection and monitoring of minimal residual disease by quantitative real-time PCR, *Clin. Chim. Acta* 363 (2006) 147–156.
- Smerage J. B., Hayes D. F. The measurement and therapeutic implications of circulating tumour cells in breast cancer, *Br. J. Cancer* 94 (2006) 8–12.
- Thiery J. P., Sleeman J. P. Complex networks orchestrate epithelial–mesenchymal transitions, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 7 (2006) 131–142.
- Young S. D., Marshall R. S., Hill R. P. Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 9533–9537.
- Zieglschmid V., Hollmann C., Bocher O. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 42 (2005) 155–196.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН

*Ковальов О. О., Грудинська Т. А., Кузнєцова Т. П., Кисельов Ф. В., Ковальов К. О.
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*

В статті аналізуються біологічні механізми, що дозволяють пухлинним клітинам виживати в кровотоці, а також обговорюються питання ідентифікації циркулюючих пухлинних клітин.

Ключові слова: циркулюючі пухлинні клітини, ідентифікація.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CIRCULATING EPITHELIAL TUMOR CELLS

*Kovalev A. A., Grudinskaya T. A., Kuznetsova T. P., Kiselyov F. V., Kovalev K. A.
SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»*

The article analyzes the biological mechanisms that allow tumor cells to survive in the bloodstream, and also discusses issues of identification of circulating tumor cells.

Keywords: circulating tumor cell identification.

АРТЕРИО-ВЕНОЗНАЯ ФИСТУЛА КАК СПОСОБ ДЛИТЕЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Киселев Ф. В., Поляков Н. Н., Цветаева-Берест Д. А., Ковалев А. А.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

В статье на собственном исследовательском материале проводится сравнение использования в целях длительной химиотерапии двух различных доступов – подкожной артерио-венозной фистулы (n=10) и с помощью катетера «butterfly» по общепринятой методике (n=32). Сделан вывод о возможности применения подкожной артерио-венозной фистулы для длительного проведения химиотерапии и других методов противоопухолевого лечения у онкологических больных.

Ключевые слова: подкожная артерио-венозная фистула, длительный сосудистый доступ у онкологических больных.

Успехи клинической онкологии связаны с совершенствованием и интенсификацией методов противоопухолевой терапии на всех этапах лечения онкологического больного. Создание длительно функционирующего сосудистого доступа является обязательным компонентом такой терапии [2, 4, 10].

Необходимость в длительном доступе к крови у онкологического больного возникает в случаях проведения частых и продолжительных курсов цитотоксической терапии, биотерапии, переливании крови и ее компонентов, гидратации, проведении поддерживающей терапии (тотальное парентеральное питание, системное введение антибиотиков или колониестимулирующих факторов), методов эфферентной терапии (различные виды цитафереза или реинфузия костного мозга при его аутотрансплантации), терапии боли и проведении других методов паллиативного и симптоматического лечения.

Для этих целей в настоящее время чаще используют наружные катетеры различной конструкции, имплантируемые в периферические или центральные вены, а также т. н. «полностью имплантируемые сосудистые системы» [5, 6, 8, 9].

Длительное использование синтетических наружных или полностью погружных катетеров лимитируется различными клиническими ситуациями, сопровождающими течение онкологического заболевания – нейтропенией, тромбоцитопенией, коагулопатией, хронической или острой активной инфекцией [12, 13, 15, 19]

Установка наружных или погружных центральных венозных катетеров невозможна при синдроме верхней полой вены, обусловленной ее тромбозом или компрессией опухолью, при низком легочном резерве, при планируемых или после проведенных онкологических операций на шее, грудной клетке, торакальной полости, сре-

достении, а также при необходимости проведения лучевой терапии в этих анатомических зонах. Относительным противопоказанием к подобным вмешательствам являются многочисленные предварительные попытки катетеризации внутренней яремной и подключичной вен [17, 18].

Факторами, которые ограничивают широкое использование центральных венозных катетеров различной конструкции, являются также потенциальные осложнения, ассоциированные с данной операцией. К таковым относятся пневмоторакс, гемоторакс, воздушная эмболия, ятрогенное повреждение артерии, дислокация катетера, экстравазация лекарственных препаратов, перфорация вены и ее тромбоз [13].

Многочисленная пункция периферических вен во время проведения полихимиотерапии неизбежно приводит к повреждению эндотелия и рубцеванию. Это повышает риск экстравазации и делает невозможным длительное использование вен верхних конечностей для введения цитостатиков, что ведет к нарушению протоколов противоопухолевой терапии и снижению ее эффективности.

Альтернативным методом постоянного сосудистого доступа для проведения противоопухолевой терапии, поддерживающего, паллиативного и симптоматического лечения онкологических больных может быть подкожная артерио-венозная фистула, предложенная James Cimino и Michael Brescia в 1965 году для лечения больных с терминальной почечной недостаточностью с помощью метода хронического гемодиализа [1]. В отличие от больных с терминальной стадией ХПН, у которых данная операция является обязательной на этапе подготовки к диализному лечению, в онкологической практике данный способ постоянного доступа к кровеносному руслу больного не используется.

В связи с этим, актуальным является выделение групп риска развития опухолевой прогрессии из-за отсутствия адекватного сосудистого доступа для терапии, определение показаний и селекция пациентов для создания того или иного сосудистого доступа, разработка методов наложения артерио-венозной фистулы и аутовенозного шунта при различных вариантах предшествующего повреждения периферического венозного русла, дифференцированный подход к созданию артерио-венозной фистулы при риске развития антрациклинзависимой сердечно-сосудистой недостаточности у онкологических пациентов.

Создание алгоритма обследования и селекции пациентов перед началом противоопухолевой терапии, а также разработка современного сосудистого доступа, отвечающего требованиям простоты эксплуатации, безопасности, надежности и долгосрочности, сможет повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Материал и методы

В основу работы положен анализ результатов обследования, хирургического лечения и наблюдения за 42 больными в возрасте от 32 до 58 лет с гистологически подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, которые в течение 2009–2012 гг. получали противоопухолевую терапию в Крымском онкологическом центре и Запорожском областном онкологическом диспансере.

У всех пациентов диагноз был верифицирован морфологически. При формулировке диагноза использовали код Международной Классификации Болезней (МКБ-10), при определении стадии заболевания – клиническую классификацию TNM 5-й версии.

Объединяющей характеристикой всех больных была необходимость проведения длительной цитотоксической противоопухолевой химиотерапии, как компонента противоопухолевого лечения. В исследование включали пациентов, которым требовалось проведение длительной химиотерапии многократными курсами, согласно существующих протоколов. Длительными считали курсы терапии, превышающие 6 месяцев. При включении больных в исследование учитывали прогноз заболевания и риск рецидива, требующий возобновления лечения. Химиотерапию проводили в адъювантном и паллиативном режимах.

В зависимости от метода лечения больные были разделены на две группы. Первую группу (10 больных) составили пациенты, которым с целью обеспечения длительного венозного доступа было выполнено наложение подкожной артерио-венозной фистулы. Во вторую группу (32 больных) вошли больные, у которых цитотоксическая химиотерапия проводилась через

временный доступ в периферической вене, осуществляемый либо ее пункцией, либо введением временного катетера. Обе группы были репрезентативными.

В основной группе доступ к сосудистой системе пациента осуществляли с помощью сформированной подкожной артерио-венозной фистулы.

В зависимости от уровня формирования различали дистальные (лучезапястные) артерио-венозные фистулы, из них в области анатомической «табакерки» – у 2 пациентов, в области запястья у 5 больных. У 3 пациентов формировали проксимальную артерио-венозную фистулу (в области средней трети предплечья или в кубитальной ямке). Во всех наблюдениях использовали вариант артериовенозного анастомоза по типу конец вены в бок артерии.

В контрольной группе (n=32) пункция и катетеризация периферической вены для проведения химиотерапии осуществлялась катетером «butterfly» по общепринятой методике.

Комплекс методов обследования пациентов, включенных в настоящее исследование, преследовал две цели: обследование пациента как онкологического больного и обследование его с точки зрения создания оптимального сосудистого доступа для последующей терапии.

В первую очередь реализовывали онкологический диагностический алгоритм, который заключался в постановке клинического диагноза, морфологической верификации и проведении стадирования.

Селекцию пациентов при выборе варианта создания сосудистого доступа для длительного противоопухолевого лечения проводили на основании комплекса физикальных и инструментальных методов обследования.

Целью обследования больных, которым планировалось создание постоянного сосудистого доступа, являлось установление доказательств отсутствия острой и хронической инфекции, повреждения кожных покровов в зоне будущей операции, а также отсутствие венозной обструкции в системе ствола и ветвей верхней полой вены. Если планировалось сформировать сосудистый доступ (артерио-венозную фистулу) после цитостатического лечения больного с длительной эксплуатацией вен предплечья, оценивали их анатомическую пригодность и функциональный резерв.

Для этого проводили дуплексную доплерографию вен шеи и верхних конечностей, компьютерную ангиотомографию, рентгенконтрастную ангиографию. Для оценки функции артерио-венозной фистулы выполняли доплерографию, для оценки влияния артерио-венозного соустья на состояние центральной гемодинамики проводили эхокардиоскопию. Влияние цитостатиков раздражающего и нарывного действия на эндотелий нативной и артериализованной вены изуча-

ли с помощью морфологических и иммуногистохимических методик.

Удобство эксплуатации сосудистого доступа изучали на основании анализа разработанной анкеты для пациентов и медицинских работников.

Задачей данного исследования было оценить функцию предложенного сосудистого доступа (артерио-венозной фистулы) для реализации программы долгосрочного противоопухолевого лечения. Оценивали ближайшие и отдаленные результаты, а также наличие осложнений, ассоциированных с операцией – формированием артерио-венозной фистулы.

При оценке артерио-венозной фистулы учитывали аспекты простоты ее формирования, а также безопасность, надежность и долгосрочность эксплуатации. Результаты оценивали как хорошие удовлетворительные и неудовлетворительные.

Хорошим результатом считали немедленную функцию сосудистого доступа, отсутствие ранних послеоперационных осложнений при достижении цели оперативного вмешательства – многократное использование доступа при реализации всей запланированной программы противоопухолевой терапии.

Удовлетворительным результатом считали таковой, при котором имелась дисфункция артерио-венозной фистулы, требующая ее реконструкции и эксплуатация в этот период альтернативного сосудистого доступа.

Неудовлетворительным результатом считали стойкое отсутствие функции артерио-венозной фистулы, что требовало создания и постоянной эксплуатации альтернативного сосудистого доступа.

Различали артерио-венозные фистулы с адекватной, недостаточной и избыточной функцией. В свою очередь, дисфункция фистулы могла характеризоваться как компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная.

Возникшие осложнения оценивали как местные, связанные с функцией сосудистого доступа (тромбоз, стеноз, ишемия, кровотечение, аневризма, инфекция, отек, неврологические изменения в конечности) и общие, обусловленные ее длительным функционированием (скрытая или прогрессирующая сердечная недостаточность).

Результаты и обсуждение

Выбор варианта создания и анатомическая локализация периферического сосудистого доступа для длительного противоопухолевого лечения в настоящем исследовании зависели от функциональной состоятельности поверхностной венозной системы верхних конечностей и наличия признаков субклинической или прогрессирующей сердечной недостаточности пациента.

При создании сосудистого доступа предпо-

чтение отдавали лучезапястной артерио-венозной фистуле с вариантом наложения сосудистого анастомоза по типу «конец вены в бок артерии». Плечеголовную артерио-венозную фистулу формировали при невозможности создания лучезапястной фистулы, чаще всего при функциональной недостаточности вен предплечья после многократных курсов предшествовавшей химиотерапии.

Преимуществом артерио-венозной фистулы в области «анатомической табакерки» считали малую травматичность операции, сохранение сосудистых ресурсов конечности, адекватный кровоток с одновременным умеренным артерио-венозным сбросом через соустье, что не создавало гемодинамических условий для перегрузки малого круга кровообращения.

Использовали два способа наложения плечеголовной артерио-венозной фистулы в области локтевой ямки. В качестве первого варианта соустье формировали из плечевой артерии и перфорантной вены (фистула Грасса). Второй вариант предполагал формирование анастомоза между лучевой артерией ниже развилки плечевой артерии и головной веной предплечья. Принципиальным считали, что бы диаметр соустья не превышал 0,5 см.

Техника формирования артерио-венозной фистулы отличалась в зависимости от сроков ее создания – в начале противоопухолевой терапии или после многократной пункции и эксплуатации вен предплечья.

Неполноценную функцию артерио-венозной фистулы, затрудняющую, или делающую невозможной ее эксплуатацию, наблюдали у 6 пациентов. У всех сосудистый доступ формировали после длительного использования периферических вен предплечья для цитоксической терапии.

Причиной недостаточной функции артерио-венозной фистулы были технические осложнения (1 больной) и функциональная недостаточность вен верхних конечностей (химический флебит) – 5 больных, проявляющийся рубцовыми изменениями венозной сосудистой стенки.

У 85,7% больных, которым химиотерапия осуществлялась через периферическую вену предплечья, в сроки 3–6 месяцев после начала лечения развивался химический флебит различной степени тяжести.

Было установлено, что тяжесть химического флебита зависела от механизма повреждающего действия препарата (цитостатики раздражающего действия и цитостатики преимущественно нарывного действия). К первой группе относят алкилирующие агенты (кармустин, дакарбазин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин, тиофет), антиметаболиты (цитарабин, флударабин, 5-флуоурацил, гемцитабин, метотрексат, ралтирексед), а также блеомицин, этопозид, ирино-

текан. Ко второй группе относят алкилирующий мехлор-этамин, антрациклины (даунорубин, доксорубин, эпирубин, ида-рубин), винка алкалоиды (винбластин, винкристин, винорельбин), таксаны (доцетаксел, паклитаксел), а также дактиномицин, митомицин С.

Сделан вывод, что при планировании длительной системной полихимиотерапии у пациентов с хорошим прогнозом и длительной ожидаемой продолжительностью жизни перед началом лечения необходимо обеспечить адекватный доступ к кровотоку.

Сосудистый доступ для длительной противоопухолевой терапии должен соответствовать основным заданным целям. Он должен быть удобным и безопасным при длительной эксплуатации и в то же время не приводит к развитию осложнений, среди которых основным является перегрузка правых отделов сердца и сердечно-сосудистая недостаточность. Таким требованиям отвечает артерио-венозная фистула, которая может быть использована для длительного проведения химиотерапии и других методов противоопухолевого лечения у онкологических больных.

Литература

1. Клейз В. Ю., Дайнис Б. А. Ангиохирургические аспекты подготовки больного к гемодиализу, 1980. – 265 с
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / По ред. Н. И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
3. Blaney M., Shen V., Kerner J. A., Jacobs B. R., Gray S., Armfield J., et al. (2006). Alteplase for the treatment of central venous catheter occlusion in children: Results of a prospective, openlabel, single-arm study (The Cathflo® Activase® Pediatric Study). *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 17(11, Pt.1), 1745–1751.
4. Deitcher S. R., Fesen M. R., Kiproff P. M., Hil P. A., Li X., McCluskey E. R., et al. (2002). Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: Results of the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 20(1), 317–324.
5. Dudrick S. J. (2006). History of vascular access. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(1, Suppl.), S 47–56.
6. Fedan J. S. (2003). Anticoagulant, antiplatelet, and fibrinolytic (thrombolytic) drugs. In C. R. Craig & R. E. Stitzel (Eds.), *Modern pharmacology with clinical applications* (6th ed., pp. 269–278). Lippincott Williams and Wilkins.
7. Forauer A. R., & Theoharis, C. (2003). Histologic changes in the human vein wall adjacent to indwelling central venous catheters. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 14(9, Pt. 1), 1163–1168.
8. Galloway S., & Bodenham A. (2004). Long-term central venous access. *British Journal of Anaesthesia*, 92(5), 722–734. Grunfeld E. (2006). Looking beyond survival: How are we looking at survivorship? *Journal of Clinical Oncology*, 24(32), 5166–5169.
9. Hadaway L. C. (2005). Reopen the pipeline for I. V. therapy. *Nursing*, 35 (8), 54–61.
10. Haire W. D., Atkinson J. B., Stephens L. C., & Kotulak G. D. (1994). Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: A double-blinded, randomized trial. *Thrombosis and Haemostasis*, 72(4), 543–547.
11. Haire W. D., Deitcher S. R., Mullane K. M., Jaff M. R., Firszt C. M., Schulz G. A., et al. (2004). Recombinant urokinase for restoration of patency in occluded central venous access devices: A doubleblind, placebo-controlled trial. *Thrombosis and Haemostasis*, 92(3), 575–582.
12. Hamilton, H. (2006a). Complications associated with venous access devices: Part one. *Nursing Standard*, 20(26), 43–50.
13. Hamilton H. (2006b). Complications associated with venous access devices: Part two. *Nursing Standard*, 20 (27), 59–65.
14. Horne M. K., III. (2004). Thrombolytics for occluded catheters. *Critical Care Medicine*, 32(10), 2146–2147.
15. Hurtubise M. R., Bottino J. C., Lawson M., & McCredie, K.B. (1980). Restoring patency of occluded central venous catheters. *Archives of Surgery*, 115(2), 212–213.
16. Jacobs B. R. (2003). Central venous catheter occlusion and thrombosis. *Critical Care Clinics*, 19(3), 489–514.
17. Jacobs B. R., Haygood M., & Hingl J. (2001). Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *Journal of Pediatrics*, 139(4), 593–596.
18. Journeycake J. M., & Buchanan G. R. (2006). Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(28), 4575–4580.
19. Kerner J. A., Jr. Garcia-Careaga M. G., Fisher A. A., & Poole, R.L. (2006). Treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(1, Suppl.), S73–81.

АРТЕРІО-ВЕНОЗНА ФІСТУЛА ЯК СПОСІБ ТРИВАЛОГО СУДИННОГО ДОСТУПУ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Кисельов Ф. В., Поляков М. М., Цветасва-Берест Д. А., Ковальов А. А.

ГУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

У статті на власному дослідному матеріалі проводиться порівняння використання з метою тривалої хіміотерапії двох різних доступів – підшкірної артеріовенозної фістули (n=10) і з допомогою катетера «butterfly» за загальноприйнятою методикою (n=32). Зроблено висновок про можливість застосування підшкірної артеріовенозної фістули для тривалого проведення хіміотерапії та інших методів протипухлинного лікування в онкологічних хворих.

Ключові слова: підшкірна артеріовенозна фістула, тривалий судинний доступ у онкологічних хворих.

ARTERIOVENOUS FISTULA AS VASCULAR LONG ACCESS IN ONCOLOGY PRACTICE

Kiselev F. W., Polyakov N., Tsvetaeva-Berest D. A., Kovalev A. A.

SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»

In the article on his own research material are compared to long-term use of chemotherapy, two different approaches – the subcutaneous arteriovenous fistula (n=10) and using a catheter «butterfly» by conventional methods (n=32). It is concluded that the possibility of subcutaneous arteriovenous fistula for long-term chemotherapy and other methods of antitumor treatment in cancer patients.

Keywords: subcutaneous arteriovenous fistula, prolonged vascular access in cancer patients.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БАЗАЛЬНОПОДОБНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Погорелая Т. Ю.¹, Щуров Н. Ф.¹, Кебало Д. И.³, Волошина Н. Н.², Пащенко С. Н.²

¹ – Запорожский областной клинический онкологический диспансер

² – ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

³ – Коммерческий реабилитационно-диагностический центр «КОМПЕЦ»

В статье представлены результаты изучения некоторых особенностей клинического течения базальноподобного рака молочной железы.

Ключевые слова: базальноподобный рак молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой причиной смерти женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований [7, 2].

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание, которое различается по морфологическому, молекулярному строению, а также по клиническому течению, и, соответственно, требует различных подходов к диагностике и лечению [3, 4].

Термин «базальноподобный» (базалиоидный, basal-like) РМЖ, употреблявшийся ранее как синоним три-негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), как было показано дальнейшими исследованиями, не всегда является таковым [9]. Только 70% ТНРМЖ являются истинно базальноподобными [8, 12], остальные 30% представляют собой другие фенотипические варианты [13]. Вероятность заболеть базальноподобным раком молочной железы (БРМЖ) увеличивается с возрастом [6, 10]. В зависимости от возраста вероятность развития базальноподобного рака молочных желез от 46 до 60 лет – 50,6%, для женщин 36–45 лет – 24,7%. В результате высокой агрессивности диагностируется БРМЖ в 46,9% случаях в 3 стадии, с самой высокой частотой рецидивов (54,0%) и частотой метастазирования в возрастной группе 46–60 лет (54,6%).

Тройной негативный фенотип могут демонстрировать и опухоли с более благоприятным прогнозом – метапластический, аденокистозный, медуллярный рак и другие [4, 12]. Около 5% БРМЖ экспрессируют ER и PR, а 6–12% – HER2/neu [1, 3]. Если учесть определенную частоту ложноотрицательных результатов при иммуногистохимическом определении стероидных рецепторов, то следует признать, что ТН фенотип является суррогатным (и не идеальным) маркером, который может использоваться для идентификации БРМЖ с известной долей условности [11, 12]. Проблема поиска более надежных маркеров БРМЖ остается актуальной и привлекающей пристальное внимание исследователей [1].

Цель работы: Установить особенности клинического течения базальноподобного рака молочной железы.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 81 больная возрастом от 29 до 73 лет, которые проходили лечение в соответствии с клиническими протоколами лечения РМЖ в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере в 2008–2012 гг.

У всех больных оценивали следующие данные: стадию заболевания, возраст на момент постановки диагноза, размер, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, а также наличие метастазов и рецидивов. Материал для патогистологического исследования был получен во время оперативного вмешательства. Для оценки результатов исследования использовали программу MS Excel. Статистически достоверными считали различия между показателями при уровне значимости (p) меньше 0,05.

Результаты и обсуждения

У всех больных диагностировали базальноподобный рак молочной железы (БРМЖ). БРМЖ был поставлен у 81 пациентки на основании иммуногистохимического метода.

Распределение больных в зависимости от возраста представлено в таблице 1. Самую большую группу составили женщины возрастом от 46 до 61 года – 41 (50,6%), от 36–45 составили 20 человек (24,7%), свыше 61 года – 17 человек (21,0%) и в группу от 20 до 35 лет вошли 3 человека (3,7%), $P < 0,05$.

Проведены исследования частоты выявления БРМЖ в зависимости от стадии (табл. 2), обнаружено, что среди больных БРМЖ самое большое место занимает выявленные больные с 3 стадией развития опухолевого процесса – 38 человек (46,9%), потом 1 и 2 стадия – соответственно 18 (22,2%) и 17 (21,0%) человек. На 4 стадии выявлено 8 больных (9,9%), $P < 0,05$.

Третья стадия преобладает во всех возрастных группах, кроме 2 возрастной группы женщин от 36–45 лет, в которой количество больных 1 стадии превышает количество больных, с опухолью, относящейся к другим стадиям.

Таблица 3 отражает зависимость частоты рецидивов БРМЖ от стадии. Как видно из таблицы, на 3 стадию приходится наибольшее число рецидивов – 15, что составляет 54% всех рецидивов. На втором месте по количеству рецидивов стоит 4 стадия – 6 случаев (21%). У больных со 2 стадией – обнаружено 4 рецидива (14,3%), с 1 стадией – 3 случая (10,7%), $P < 0,05$.

Таблица 4 отражает зависимость частоты рецидивов БРМЖ от возраста. Установлено, на 3 возрастную группу приходится наибольшее число рецидивов – 15, что составляет 53,6% всех рецидивов. На втором месте по количеству рецидивов стоит группа больных возрастом выше 61 года – 9 случаев (32,1%). У больных 2 возрастной группы (от 36–45 лет) – обнаружено 3 рецидива (10,7%), у больных возрастом от 20–35 лет – 1 случай (3,6%), $P < 0,05$.

Таблица 5 отражает частоту метастазирования у больных БРМЖ в зависимости от стадии. Установлено, что самое большое количество Mts встречается у больных с 3 стадией развития опухолевого процесса – 14 (63,6%), у больных с 4 стадией – 8 случаев (36,4%), $P < 0,05$.

Таблица 6 отражает частоту метастазирования у больных БРМЖ в зависимости от возраста.

Как видно из таблицы, на 3 возрастную группу приходится наибольшее число метастазов – 12, что составляет 54,6% всех метастазов. На втором месте по количеству метастазов стоит группа больных возрастом выше 61 года – 5 случаев (22,7%). У больных 2 возрастной группы (от 36–45 лет) – обнаружено 3 случая метастазирования (13,6%), у больных возрастом от 20–35 лет – 2 случая (3,6%), $P < 0,05$.

Выводы:

1. Самое большое количество Mts встречается у больных с 3 стадией развития опухолевого процесса – 63,6%.
2. Вероятность заболеть базальноподобным раком молочной железы увеличивается с возрастом. В зависимости от возраста вероятность развития базальноподобного рака молочных желез от 46 до 60 лет – 50,6%, для женщин 36–45 лет – 24,7%.
3. В результате высокой агрессивности диагностируется БРМЖ в 46,9% случаях в 3 стадии, с самой высокой частотой рецидивов (54,0%) и частотой метастазирования в возрастной группе 46–60 лет (54,6%).
4. В возрастной группе больных от 46–60 лет встречается наибольшее число метастазов – 12, что составляет 54,6% всех рецидивов.

Таблица 1

Распределение больных базальноподобным раком молочной железы по возрасту

Группа	Возраст, абс. (%)				Всего, абс. (%)
	От 20–35	От 36–45	От 46–60	От 61	
Основная	3 (3,7%)	20 (24,7%)	41 (50,6%)	17 (21,0%)	81±0,027* (100,0%)

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблица 2

Распределение больных базальноподобным раком молочной железы по стадиям

Группа	Стадии, абс. (%)				Всего, абс. (%)
	1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия	
Основная – БРМЖ	18 (22,2%)	17 (21,0%)	38 (46,9%)	8 (9,9%)	81±0,031* (100,0%)

Примечание: * – $p < 0,05$

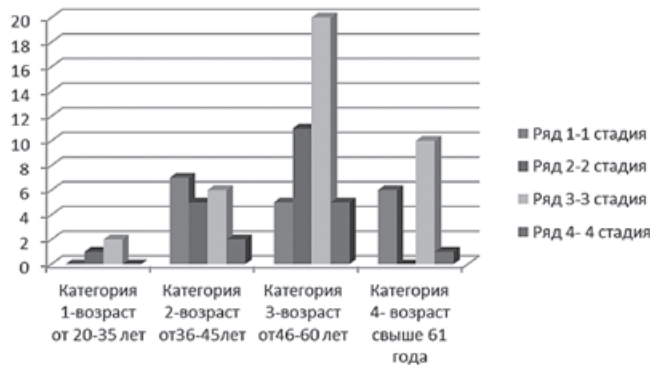


Рис. 1. Распределение больных базальноподобным раком молочной железы по стадиям

Таблиця 3

**Частота рецидивов у больних базальноподобним раком
молочной железы в зависимости от стадии**

Группа	Стадии, абс. (%)				Всего, абс. (%)
	1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия	
Основная – БРМЖ	18 (22,2%)	17 (21,0%)	38 (46,9%)	8 (9,9%)	81±0,019* (100,0%)
Частота рецидивов	3 (10,7%)	4 (14,3%)	15 (54,0%)	6 (21,0%)	28±0,02* (100,0%)

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблиця 4

**Частота рецидивов у больних базальноподобним раком
молочной железы в зависимости от возраста**

Группа	Возраст, абс. (%)				Всего, абс. (%)
	От 20–35	От 36–45	От 46–60	От 61	
Основная – БРМЖ	1 (3,6%)	3 (10,7%)	15 (53,6%)	9 (32,1%)	28±0,045* (100,0%)

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблиця 5

**Частота метастазирования у больних базальноподобним
раком молочной железы в зависимости от стадии**

Группа	Стадии, абс. (%)				Всего, абс. (%)
	1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия	
Основная – БРМЖ	18 (22,2%)	17 (21,0%)	38 (46,9%)	8 (9,9%)	81±0,041* (100,0%)
Частота Mts	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	22±0,038* (100,0%)

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблиця 6

**Частота метастазирования у больних базальноподобним раком
молочной железы в зависимости от возраста**

Группа основная	Возраст, абс. (%)				Всего, абс. (%)
	От 20–35	От 36–45	От 46–60	От 61	
частота Mts	2 (9,1%)	3 (13,6%)	12 (54,6%)	5 (22,7%)	22±0,029* (100,0%)

Примечание: * – $p < 0,05$

Литература

1. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. К.: МОРИОН, 2002. с.195–207.
2. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Любота И. И., Любота Р. В., Зайчук В. В., Захарцева Л. М. Факторы риска развития местных рецидивов инвазивного рака грудной железы. Онкология, 2010. 4 (12): с. 347–350.
3. Furuse M., Fujita K., Hiiragi T., Fujimoto K., Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. J. Cell Biol., 1998.7 (141): p. 1539–1550.
4. Kandel M. J., Stadler Z., Masciari S. et al. Prevalence of BRCA1 mutations in triple negative breast cancer (BC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2006.24. p. 508.
5. Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2000. 406: p. 747–752.
6. Prat A., Perou C. M. Mammary development meets cancer genomics. Nat Med., 2009. 15: p. 842–844.
7. Rouzier R., Perou C., Symmans W. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin. Cancer Res., 2005. 11: p. 5678–85.
8. Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA, 2001. 98: p. 10869–10874.
9. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent

- gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA. 2003, 100: p. 8418–8423.
10. Sotiriou C., Neo S. Y., McShane L. M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. Proc Natl Acad Sci USA, 2003. 100: p. 10393–10398.
11. Tang P., Skinner K. A., Hicks D. G. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready Diagn Mol Pathol., 2009. 18: p.125–132.
12. Tischkowitz M., Brunet J. S., Begin L. R. et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. BMC Cancer, 2007. 1 (7): p. 134.
13. Voduc D., Cheang M. C., Prat A. et al. The other triple-negative breast cancer: Immunohistochemical and clinicopathologic characterization of the Claudin-low subtype. J Clin Oncol., 2011. P. 29.
14. Young S., Pilarski R., Donenberg T. et al. The prevalence of BRCA mutations among young women with triple-negative breast cancer. BMC Cancer, 2009. 1 (9): p. 86–91.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БАЗАЛЬНОПОДІБНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Погоріла Т. Ю.¹, Щуров М. Ф.¹, Кебало Д. І.³, Волошина Н. М.², Пащенко С. М.²

¹ – Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер

² – ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

³ – Комерційний реабілітаційно-діагностичний центр «КОМРЕЦ»

В статті представлені результати вивчення деяких особливості клінічного перебігу базальноподібного раку молочної залози.

Ключові слова: базальноподібний рак молочної залози.

FEATURES OF CLINICAL COURSE BASAL-LIKE BREAST CANCER

Pogorelaya T. Y.¹, Shurov N. F.¹, Kebalo D. I.³, Voloshina N. N.², Pashenko S. N.²

¹ – Zaporizhzhya Regional Clinical Cancer Center

² – SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»

³ – Kommercy Rehabilitation and Diagnostic Center «KOMRETS»

The article presents results of a study of some peculiarities of the clinical course of the basal-like breast cancer.

Keywords: basal-like breast cancer.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА В ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щуров Н. Ф.,¹ Пащенко С. Н.,² Баранчук С. В.,¹ Часовских А. С.¹

¹ – Запорожский государственный медицинский университет

² – Запорожская медицинская академия последипломного образования

Рак молочной железы – это полиморфное заболевание. Молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания, а индивидуализация лечения пациентов на сегодняшний день должна планироваться с учётом факторов прогноза. В статье представлены результаты определения экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR), HER-2/neu, антигена Ki-67 и p53, а также наличие корреляции данных маркеров с выживаемостью пациентов. Рекомендовано комплексное иммуногистохимическое определение всех указанных маркеров для индивидуализации лечения больных с РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы эстрогена, прогестерона, HER-2/neu (c-erb-B2), Ki-67 и p53.

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Так, в 2010 году в Украине по данным национального канцер-регистра было зарегистрировано 16165 новых случаев РМЖ (35,31 на 100 тыс. населения), злокачественные опухоли (ЗН) этой локализации стали причиной 7662 смертей (16,74 на 100 тыс. населения) [1]. РМЖ является молекулярно гетерогенным заболеванием, которое включает, по крайней мере, четыре основных подтипа [6]. Исследования в области биологической химии и молекулярной биологии открывают новые возможности лечения ЗН данной локализации, основанные на генетической характеристике каждой опухоли. Биологические особенности опухоли, молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лечения [3]. Но прогностическая роль многих факторов остается предметом дискуссий. В настоящее время перспективным направлением при выборе адьювантного лечения, кроме учета степени распространения опухоли (система TNM), является определение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов, экспрессии HER-2/neu-белка (c-erb-B2), а также рекомендуется учитывать возраст больной. В последнее время появились сообщения о прогностической значимости определения биомаркеров, характеризующих апоптоз (p53) и пролиферацию (Ki-67).

Цель исследования

Определить содержание и уровень экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR),

HER-2/neu, антигена Ki-67 и p53, а также наличие корреляции этих маркеров, выявляемых иммуногистохимическим методом, с выживаемостью пациентов.

Материалы и методы

В исследование включена 431 пациентка с раком молочной железы T1-2N0-1M0. Больные получали лечение в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере с 2004–2011 гг. У всех пациентов диагноз подтвержден гистологически. Определение экспрессии ER и PgR, HER-2/neu, Ki-67 и p53 осуществляли иммуногистохимическим методом. Лечение начиналось с оперативного вмешательства: секторальной резекции молочной железы с подмышечной лимфатэктомией, либо радикальной резекции, или радикальной мастэктомии в модификации Маддена, Пейти. Все пациенты получили комбинированное или комплексное лечение. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием коэффициента корреляции, метода Каплана-Майера, программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и их обсуждения

Одними из первых, вошедших в практику клеточных маркеров, были рецепторы эстрогенов и прогестерона. Известно, что рецепторный статус имеет принципиальное значение, как предсказательный фактор [5]. Но в литературе также имеются данные о более благоприятном прогнозе у пациентов с положительным рецепторным статусом опухоли [2]. В нашем исследовании все

Таблиця 1

Характерные иммуногистохимические уровни экспрессии рецепторов ER, PgR и HER2/neu у пациентов с РМЖ

%	ER		PgR		HER2/neu	
	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%
0–10	84	19	96	22	244	57
11–50	182	42	206	48	145	34
более 50	165	38	129	30	42	10

Таблиця 2

Иммуногистохимические уровни экспрессии Ki-67 и p53 у пациентов с РМЖ

%	Ki-67		p 53	
	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%
0	86	20	88	20
1–20	184	43	186	43
21–50	49	11	53	12
более 50	112	26	104	24

пациенты в зависимости от уровня экспрессии ER, PgR и HER2/neu были распределены на три группы: 1-я группа пациенты, у которых уровень экспрессии составил не более 10%, 2-я группа – от 11% до 50% и третья группа больных у которых исследуемые показатели составили более 50% (табл. 1).

Проведя статистический анализ, мы обнаружили прямую корреляционную связь между наличием экспрессии в опухоли ER (+0,27), PgR (+0,18) и общей выживаемостью больных. При дальнейшем анализе выявлено обратную корреляционную связь гиперэкспрессии HER-2/neu с общей выживаемостью (-0,24), что подтверждается литературными данными о неблагоприятном влиянии гиперэкспрессии HER-2/neu на выживаемость пациентов с РМЖ [5]. HER-2/neu 100% (+++) был получен у 34 больных (8% от общего количества пациентов). Анализ этой подгруппы показал, что 12 из 34 женщин умерли, не прожив 5 лет после начала лечения, а это 35%, то есть каждая третья больная. Мы также обнаружили четкую корреляцию между процентными показателями экспрессии ER, PgR, HER-2/neu и общей выживаемостью пациентов.

Количество потенциальных молекулярных маркеров постоянно увеличивается. Так, в литературе имеется немало данных о широком применении антигена Ki-67, который экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла и отражает пролиферативную активность опухоли [4]. В некоторых исследованиях пока-

зано наличие корреляция между экспрессией мутантного p53 и плохим клиническим исходом [5]. Поэтому мы дополнительно включили эти факторы в статистический анализ.

Пациенты были распределены на 4 группы: 1-я группа женщин, у которых уровень экспрессии Ki 67 и p53 был равен 0%, 2-я группа – от 1 до 20%, 3-я группа – от 21 до 50% и 4-я группа с показателями более 50% (табл. 2).

При статистическом анализе мы получили наличие сильной прямой корреляционной связи экспрессии антигена Ki-67 (+0,85), а также сильной обратной корреляции p53 (-0,83) с общей выживаемостью пациентов с РМЖ.

Выводы

1. Определение экспрессии только ER, PgR в опухоли и HER-2/neu является недостаточным для индивидуализации лечения больных РМЖ.
2. Для составления плана адъювантного лечения пациентов важно не только наличие или отсутствие ER и PgR, HER-2/neu в опухоли, но и уровень их экспрессии.
3. Экспрессия ER, PgR, HER-2/neu, Ki-67 и p53 является независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость больных.
4. Рекомендуются комплексное иммуногистохимическое определение всех указанных маркеров для индивидуализации лечения больных с РМЖ.

Фармацевтическая компания ОллМед Интернешнл, Инк. (США)

НЬЮБОРТЕЗ

НЕОТАКСЕЛ

ДОЦЕТ

НИТРОЛ

ИРИН

ОКСОЛ

НЕОБЕН

ОНКОРИЛ

БЛЕОНКО

НЬЮЗОЛЕН

ДАКАРБАЗИН

ВИЗТЕМО



Представительство "ОллМед Интернешнл, Инк."
(США) в Украине:

03058 Киев, ул. Полевая, 61А
+380 44 581 35 51; +380 67 659 68 84
office.ukraine@allmedint.com
www.allmedint.org

«ОЛЛМЕД ИНТЕРНЕТШНЛ» — КОМПАНИЯ, ДОСТОЙНАЯ ДОВЕРИЯ

«ОллМед Интернешнл, Инк.» – современная, динамично развивающаяся американская компания, представляющая фармацевтические продукты ведущих производителей. Головной офис компании расположен в г. Сан-Хосе, штат Калифорния, США. В 2005 г. основано представительство компании в Украине.

Начиная с 2007 г. «ОллМед Интернешнл, Инк.» предлагает самый большой в Украине «портфель» противоопухолевых препаратов-генериков, а также препаратов терапии сопровождения. На сегодня в активной промоции компании более 30 препаратов, которые производят ведущие фармацевтические предприятия Индии с мощной научно-технической базой и безупречной деловой репутацией: Винус Ремедис, Напрод Лайф Сайнсис.

Производственные мощности Винус Ремедис базируются в Индии – Panchkula и Baddi, а также в Германии – Werne. Компания имеет 11 заграничных представительств, в том числе в США и Германии. Винус Ремедис входит в 10 мировых лидеров по производству дозированных инъекционных форм. Номенклатура продукции Винус Ремедис включает в себя 75 наименований и успешно применяется более чем в 60 странах мира. Производство соответствует всем международным требованиям, что подтверждено следующими сертификатами: EU-GMP, WHO-GMP, ISO 9001, ISO 14001, ISO18001, OHSAS.

Напрод Лайф Сайнсис (в прошлом – Неон Антибиотикс) обладает высокой компетенцией в производстве лиофилизированных форм химиопрепаратов. Областями специализации компании являются онкология и анестезиология. Ультрасовременные заводы компании расположены в городах Тагарур и Thane. Процесс производства, а также качество препаратов соответствуют требованиям WHO-GMP и регулярно контролируются группой независимых экспертов.

Обширный «портфель» компании «ОллМед Интернешнл, Инк.» позволяет применять высококачественные препараты, практически во всех современных стандартных схемах химиотерапии при раке молочной железы, системных опухолевых заболеваниях, колоректальном раке, немелкоклеточном раке легкого, опухолях центральной нервной системы, онкологических заболеваниях женской половой сферы и других нозологиях.

В арсенале компании «ОллМед Интернешнл, Инк.» представлены, в частности, препараты ПРОКАРБАЗИН (прокарбазин) и ДАКТОЛ (дактиномицин), не имеющие аналогов в Украине.

ПРОКАРБАЗИН – базисный препарат для лечения пациентов с лимфомой Ходжкина, применение которого в I–II стадиях заболевания позволяет достичь 100% ремиссии.

ДАКТОЛ (дактиномицин) – цитостатический препарат из группы противоопухолевых антибиотиков, подгруппы актиномицинов. Эффективен в лечении опухоли Вильмса, рабдомиосаркомы, карциномы яичек и матки.

Широкое признание среди специалистов по-

лучил препарат ВИЗТЕМО (темозоломид), применяемый при опухолях головного мозга. Также, ВИЗТЕМО эффективен, как терапевтическое средство первой линии при лечении больных, страдающих распространенной метастазирующей злокачественной меланомой.

НЬЮБОРТЕЗ (бортезомиб) – ингибитор активности протеасомы 26S, представитель нового класса препаратов, позволяющий достоверно увеличить выживаемость пациентов со множественной миеломой.

НЬЮЗОЛЕН (золедроновая кислота) – мощный ингибитор резорбции костной ткани, высокоэффективный бисфосфонат с селективным действием на костную ткань.

«ОллМед Интернешнл, Инк.» ведет постоянную работу по сертификации своей продукции в соответствии с требованиями GMP Украины.

Кроме того, «ОллМед Интернешнл, Инк.» располагает широким спектром препаратов терапии сопровождения, без которой невозможно проведение полноценного лечения пациентов с онкологическими патологиями.

Украинским специалистам, работающим в области онкологии, препараты компании «ОллМед Интернешнл, Инк.» хорошо знакомы: начиная с 2007 года, в рамках государственной программы «Онкология» они регулярно поступают во все лечебные учреждения онкологического профиля и заслужили позитивную оценку, как по эффективности, так и по профилю безопасности.

В дальнейшем компания планирует расширить «портфель» продуктов для более полного удовлетворения потребностей лечебной практики и формирования максимального количества современных схем химиотерапии.

Ведется постоянная работа по выведению на фармацевтический рынок Украины новых препаратов. В 2012 году «портфель» компании «ОллМед Интернешнл, Инк.» пополнился такими препаратами, как ДАКТОЛ (дактиномицин), ДАУНОЛ (даунорубин), ТОПОТЕКАН (топотекан), а также ДОЦЕТ (доцетаксел) новой дозировки 120мг.

Одним из приоритетных вопросов компании «ОллМед Интернешнл, Инк.» является продуманная и взвешенная ценовая политика. В условиях мирового финансового кризиса лечение онкологических заболеваний ложится тяжелым материальным бременем на пациентов, поэтому компания «ОллМед Интернешнл, Инк.» путем проведения различных акций и регулярного пересмотра цен изыскивает возможности снижения стоимости своих препаратов.

Компания «ОллМед Интернешнл, Инк.» широко известна также своими масштабными гуманитарными программами.

Главная цель компании – построение устойчивого ассоциативного ряда – неизменно высокое качество препаратов – доступная цена!

По материалам представительства компании «ОллМед Интернешнл, Инк.» в Украине

Литература

1. Рак в Україні 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюллетень національного канцер-реєстру України. – 2011. – № 12. – С. 56.
2. Герштейн Е. С. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы / Е. С. Герштейн, Н. Е. Кушлинский // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 38–44.
3. Кушлинский Н. Е. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестник российского научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. – 2001. – № 9. – С. 65–70.
4. Мацко Д. Е. Современные методы в практической онкоморфологии / Д. Е. Мацко, К. В. Шелихова // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 182–187.
5. Ермилова В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. – 2002., Т. 3, № 1 – С. 15–20.
6. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer / C. U. Cheang, S. K. Chia, D. Voduc [and all.] // J Natl Cancer Inst. – 2009. – № 101. – P. 736–750.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ В ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Щуров М. Ф.,¹ Пащенко С. М.,² Баранчук С. В.,¹ Часовських О. С.¹

¹ – Запорізький державний медичний університет

² – Запорізька медична академія післядипломної освіти

Рак молочної залози – це поліморфне захворювання. Молекулярні маркери можуть допомогти при прогнозуванні результату захворювання, а індивідуалізація лікування пацієнтів сьогодні повинна плануватися з урахуванням факторів прогнозу. В роботі наведені результати визначення експресії рецепторів естрогена (ER), прогестерона (PgR), HER-2/neu, антигена Ki-67 та p53, а також наявність кореляції вказаних маркерів із виживаністю пацієнтів. Рекомендовано комплексне імуногістохімічне визначення всіх зазначених маркерів для індивідуалізації лікування хворих на рак молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, рецептори естрогена, прогестерона, HER-2/neu (c-erb-B2), Ki-67 та p53.

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROGNOSTIC FACTORS IN THE INDIVIDUALIZATION OF THE TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

Schurov N. F.,¹ Pashenko S. N.,² Baranchuk S. V.,¹ Chasovskih A. S.¹

¹ – Zaporozhye State Medical University

² – Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education

A cancer of mammary gland – it is polymorphous disease. Molecular markers may help in predicting disease outcome, and the individualization of patient care to date should be planned taking in to account the factors of prognosis. The paper presents the results of determining the expression of estrogen receptor (ER), progesterone (PgR), HER-2/neu, Ki-67 antigen and p53, as well as the correlation of these markers with patient survival. Recommended a comprehensive definition of all of these immunohistochemical markers to individualize treatment for patients with breast cancer

Keywords: breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, HER-2/neu (c-erb-B2), Ki-67 and p53.

ЕНДОСКОПІЧНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОЛІПІВ ТОВСТОЇ КИШКИ

Русин В. І., Сочка В. А., Сочка А. В.
Ужгородський національний університет

У статті наведені результати ендоскопічної діагностики та лікування 174 пацієнтів із колоректальними поліпами. Доведено високу ефективність та безпечність ендоскопічної поліпектомії як лікувального методу. Більшість (70,8%) поліпів склали три типи аденом. Зі збільшенням розмірів аденоми спостерігається зростання ворсинчатого компоненту, посилення дисплазії та підвищення ризику малігнізації. Своєчасне видалення аденоми забезпечує профілактику колоректального раку.

Ключові слова: колоноскопія, аденома, ендоскопічна поліпектомія.

Колоректальний рак (КРР) протягом останніх десятиріч займає провідні позиції по захворюваності та смертності в країнах Європи та Північної Америки. В Європі питома вага раку товстої та прямої кишок серед усіх пухлин травного тракту складає 52,6%, фіксують близько 300 тисяч нових випадків КРР щорічно. В майбутньому прогнозують погіршення ситуації в зв'язку зі старінням населення [3, 7].

В Україні статистичні дані стосовно колоректального раку відповідають світовій тенденції, захворюваність є високою: виявляють в середньому 36,5 нових випадків КРР на 100 тисяч населення на рік. Характерною є висока занедбаність патології, показник смертності протягом першого року після встановлення діагнозу КРР у нашій країні становить більше 40%.

Фактори ризику колоректального раку – це вік більше 50 років, чоловіча стать, нераціональне харчування (вживання великої кількості жирів, смаженої їжі, напівфабрикатів, мала кількість рослинних волокон), тютюнопаління, алкоголізм, гіподинамія, ожиріння, спадковість. Ризик КРР зростає в пацієнтів, котрі раніше перенесли рак ободової кишки, жіночих геніталій або молочної залози. В ряді випадків мають місце генетичні синдроми (сімейний дифузний поліпоз, синдром Пейтца-Егерса, Гарднера та ін.). Важливе місце посідають різноманітні захворювання кишківника, які спричиняють диспластичні зміни слизової оболонки, що з часом веде до злоякісного переродження. Колоректальні аденоми, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона – це основні з них. Наукові дослідження довели, що більшість аденокарцином розвивається із доброякісних аденоматозних поліпів, які належать до облігатного передраку. Вчені виділяють наступні етапи розвитку карциноми: аденома – аденома з дисплазією епітелію – рак в поліпі – поширений рак. Такі зміни виникають протягом кількох (2–3) років для кожного етапу. На генетичному рівні при цьому виникає послі-

довність генних мутацій, результатом якої є розвиток злоякісної пухлини [1, 2, 5, 7].

Ендоскопічні методи є найчутливішими для діагностики захворювань товстої кишки, а ендоскопічна поліпектомія – це малоінвазивне втручання, котре забезпечує вчасне видалення поліпів та профілактику колоректального раку. Для зниження смертності від КРР необхідне впровадження раціональних державних програм щодо виявлення та лікування передпухлинної патології та раку на ранніх стадіях [1, 2, 3, 7]. Незважаючи на доведену ефективність ендоскопічної поліпектомії, залишається занепокоєність фахівців стосовно таких ускладнень, як кровотеча та перфорація, особливо при видаленні крупних новоутворень [2, 3, 6]. Згідно даних літературних джерел, частота кровотеч після поліпектомій (які можуть виникати не тільки одразу після втручання, а й до тижня після операції) коливається у межах 0,4–10,2%, частота перфорації стінки кишки після поліпектомії коливається у межах 0,1–1,5% [2, 4, 5, 6].

Мета роботи. Визначити ефективність хромоендоскопії в діагностиці новоутворів товстої кишки та можливості їх ендоскопічного видалення.

Матеріали та методи дослідження

На базі ендоскопічного кабінету Закарпатського обласного клінічного онкологічного диспансера під спостереженням і лікуванням перебували 174 пацієнта з діагностованими колоректальними поліпами. Серед них був 91 (52,3%) чоловік із середнім віком $59,5 \pm 9,6$ років і 83 (47,7%) жінки з середнім віком $59,7 \pm 8,4$ років. Людей віком до 50 років було 25 (14,4%), 50–60 років – 57 (32,8%), старших 60 років – 92 (52,8%). Очищення товстої кишки проводили за допомогою послаблюючих засобів «Ендофальк», «Фортранс». Пацієнтам із недостатньою якістю підготовки проводили доочищення кишківника

клізмуванням. Для діагностичних досліджень використовували відеокOLONоскоп Pentax EC-380 LКр. Під час виконання діагностичної колоноскопії доповнювали ендоскопічне обстеження хромоскопією з 0,5% розчином абсорбуючого барвника метиленового синього. Його вводили через стандартний катетер у кількості 10–50 мл у залежності від площі досліджуваної ділянки. Через 2–3 хвилини оцінювали результати: на фоні блакитної слизової доброякісні поліпи не забарвлювалися метиленовим синім, а злоякісні ділянки набували інтенсивного синього кольору. Хворі з поліпами меншими ніж 5 мм та пацієнти з дифузним сімейним поліпозом (більше 100 поліпів у кишківнику) не включались в дослідження, таким пацієнтам призначали динамічний нагляд раз на 6–12 місяців. При виявленні поліпів розмірами 5–10 мм брали щипцеву біопсію. Усі поліпи розмірами 10 мм і більше (у поодиноких випадках 7–8 мм, якщо була сформована ніжка) підлягали ендоскопічному видаленню при відсутності протипоказів та згоді пацієнта на госпіталізацію.

При крупних новоутвореннях на товстих, коротких ніжках або широких основах безпосередньо перед видаленням для профілактики кровотечі за допомогою ін'єктора вводили в підслизову основу біля поліпа 10–20 мл суміші, що складалась з 0.5 мл 0.1% розчину адреналіну в розведенні фізіологічним розчином до 10 мл. Туди ж вводили 1.0 мл 2% розчину склеровеїну.

Методом лікування була ендоскопічна поліпектомія. В основному її виконували одномоментно, при наявності багатовузлових форм ворсинчатих пухлин і крупних розмірах поліпа – багатомоментно. Для видалення поліпів використовували фіброколоноскоп Olympus CF Type 30 I, багаторежимні електроножі Olympus UES

та PNEUMOTOME 200 A, діатермічну петлю Olympus SD-9 L, 11L. Після видалення поліпів у всіх можливих випадках вони виводились з кишківника шляхами захоплення петлею, щипцями або присмоктуванням до апарату та гістологічно досліджувались.

Результати дослідження та їх обговорення

У 174 пацієнтів поодинокі поліпи діагностовані в 139 (79,9%) випадках, у кількості 2–5 – в 32 (18,4%) хворих, більше 5 – в 3 (1,7%) випадках. Поодинокі утворення в 75 (53,9%) випадках спостерігались у прямій кишці та ректосигмоїдному згині, в 54 (38,8%) – в сигмоподібній кишці. Набагато менше поліпів було виявлено в інших сегментах ободової кишки: низхідна – 6 (4,4%), поперечна – 3 (2,2%), висхідна – 1 (0,7%). Таким чином, близько 90% поодиноких колоректальних поліпів були діагностовані в прямій та дистальних відділах ободової кишки. Множинні поліпи були розсіяні по всіх сегментах, але при цьому також частіше спостерігались у прямій та лівій половині ободової кишки.

У загальному, у 174 пацієнтів діагностовано близько 250 поліпів. Видалено 185 поліпів у 143 пацієнтів (гістологічну структуру визначили в 159 випадках), щипцеву біопсію взято з 40 поліпів у 31 людини. Таким чином, ми проаналізували патоморфологічні дані 199 поліпів (табл. 1).

Поліпів, які не мають злоякісного потенціалу (ненеопластичні), було 38 (19,1%): 22 були гіперпластичними, 14 – слизовими, 1 – фібромою та 1 – грануляційною тканиною. Розміри ненеопластичних поліпів були невеликими (максимальний 1,2–1,3 см в діаметрі), ніжки чітко сформованими. В технічному плані труднощів та ускладнень під час та після ендоскопічної полі-

Таблиця 1

Розподіл колоректальних поліпів у залежності від їх гістологічної структури

Тип поліпа	Поліпектомія	Біопсія	Всього	
Ненеопластичні поліпи				
Гіперпластичний	17	5	22	Всього: 38 (19,1%)
Слизовий	9	5	14	
Фіброма	1	–	1	
Грануляційна тканина	1	–	1	
Неопластичні поліпи (аденоми)				
Тубулярна	83	15	98	Всього: 141 (70,8%)
Тубулярно-ворсинчата	21	6	27	
Ворсинчата	13	3	16	
Малігнізовані аденоми				
Тубулярна	6	–	6	Всього: 20 (10,1%)
Тубулярно-ворсинчата	2	1	3	
Ворсинчата	6	5	11	
Всього: 199 (100%)				

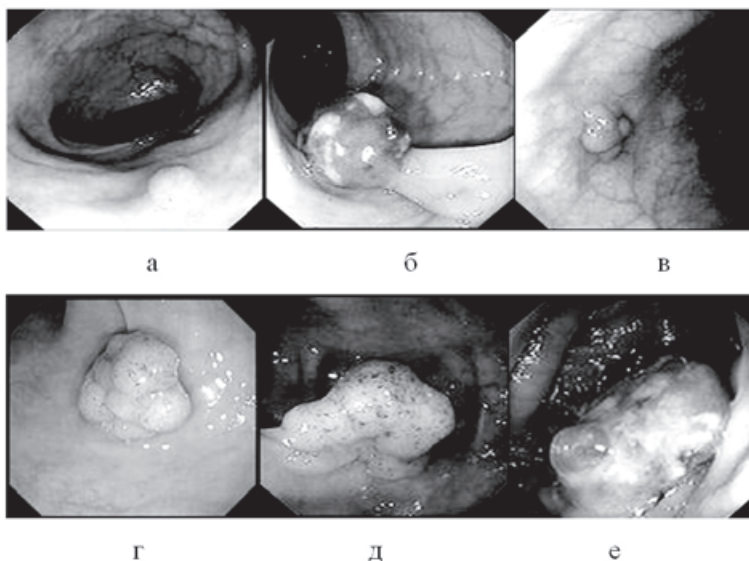


Рис. 1. Ендоскопічна картина поліпів товстої кишки: а) дрібний поліп, візуально такий вигляд характерний для гіперпластичних поліпів, але це може бути й аденома, що формується; б) тубулярна аденома на ніжці; в) тубулярна аденома на широкій основі; г) тубулярно-ворсинчата аденома на короткій ніжці; д) ворсинчата аденома; е) малігнізований аденоматозний поліп (неправильна форма, горбиста поверхня, наявність звиразкування, виражена контактна ранимість)

Таблиця 2

Розподіл аденоматозних поліпів у залежності від їх підтипів та розмірів

Тип аденоми	Розміри			Всього:
	< 1 см	1–2 см	> 2 см	
Тубулярна	23 (23,5%)	59 (60,2%)	16 (16,3%)	98 (100%)
Тубулярно-ворсинчата	2 (7,4%)	18 (66,7%)	7 (25,9%)	27 (100%)
Ворсинчата	–	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100%)
Всього: 141 (100%)				

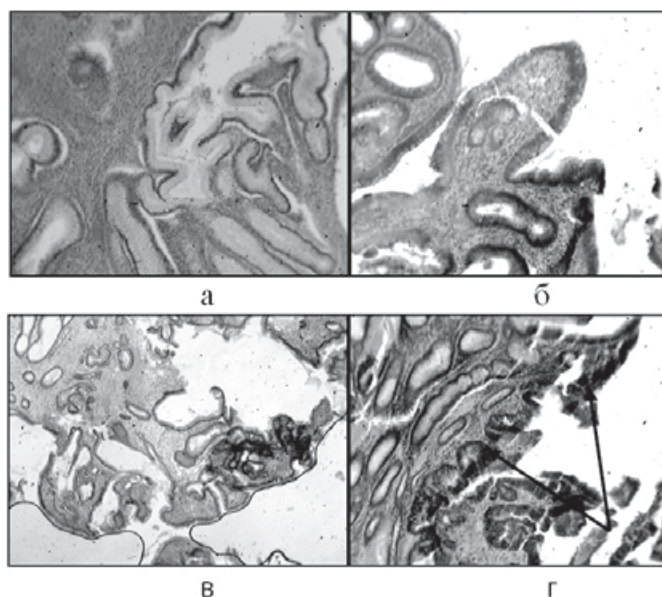


Рис. 2. Мікроскопічна картина аденом (забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x100): а) тубулярна; б) тубулярно – ворсинчата; в) ворсинчата; г) тубулярна з вогнищем малігнізації (стрічкоподібна ділянка темного кольору) без інвазії в ніжку поліпа

пектомії не спостерігали.

Доброякісні аденоми діагностовані в 141 (70,8%) випадку (рис. 1). Із них 98 (69,5%) були тубулярними, 27 (19,2%) – тубулярно-ворсинчастими, 16 (11,3%) – ворсинчастими (табл. 2). Більшість (60,2%) тубулярних аденом мали розміри 1–2 см, тоді як зі збільшенням ворсинчатого компонента розміри поліпів ставали крупнішими. Серед ворсинчатих аденом більша частина (62,5%) мала крупний діаметр (більше 2 см).

Злоякісно перероджених аденом було 20 (10,1%), серед них у 11 (55,0%) випадках діагностовані малігнізовані ворсинчаті аденоми (рис. 2). Усі вони локалізувались у дистальних відділах кишківника: 10 (50,0%) – в прямій кишці, 10 (50,0%) – в сигмоподібній кишці. Розміри в 11 (55,0%) із них були більші ніж 2 см, у 8 (40,0%) випадках – 1–2 см у діаметрі, в 1 (5,0%) випадку – менше 1 см (8 мм).

Візуальна оцінка (розмір, прикріплення до стінки кишки, гладкість поверхні, контактна ранимість, зміщуваність стосовно підлеглих тканин) є недосконалою. Біопсія також відображає структуру лише певної ділянки поліпа, внаслідок чого можна пропустити злоякісні сегменти. Тому в усіх можливих випадках поліпи повинні видалятися повністю з обов'язковим гістологічним дослідженням всієї голівки та лінії зрізу (рис. 3).

Інформативність діагностики підвищується при застосуванні колоноскопії зі збільшенням та хромоскопії (прижиттєвого фарбування тканин). Методики з використанням вітальних барвників роблять краї і поверхню новоутворень чіткими й добре помітними. Створений контраст між здоровими та патологічними тканинами допомагає чітко визначити локалізацію та краї новоутворень, наявність перероджених ділянок і взяти з них біопсію, спланувати поліпектомію (рис. 4). Аналізуючи помилки у візуальній оцінці поліпів, ми встановили, що до використання метиленового синього вони становили близько 30–40%, тоді як хромоскопія зменшила хибні судження на 13–18%. Таким чином, використання даного методу підвищує інформативність ендоскопічної діагностики майже до 90%.

Під час виконання ендоскопічної поліпектомії ми використовуємо режим коагуляції при поступовому збільшенні потужності струму та затягуванні петлі, в кінці – режим різання (рис. 5). При тонких, гарно сформованих ніжках можливе видалення виключно в режимі коагуляції. На нашу думку, така тактика є оптимальною, оскільки при скороченні терміну коагуляції тканин підвищується ризик кровотечі під час поліпектомії та перфорації стінки кишки.

Технічно важливим моментом при проведенні поліпектомії є правильне накидання петлі. Якщо поліп на ніжці, петлю потрібно затягувати на 2–3 мм вище від основи, не захоплюючи на-

вколишню слизову та, бажано, не торкаючись його голівки. При поліпах на широкій основі після затягування петлі потрібно визначити рухомість відносно підлеглих тканин і створити «псевдоніжку» зі слизової оболонки. Перед відтинанням необхідно вивести захоплений поліп у провіт кишки так, щоб він не торкався її стінок (рис. 6).

Видалення крупних поліпів на широких основах і товстих або коротких ніжках технічно доволі небезпечно через високий ризик кровотечі та перфорації (рис. 7). Введення судинозвужуючих і склерозуючих препаратів у випадках складних поліпектомій зменшує ризик виникнення кровотечі. Для профілактики кровотечі в 20 (10,8%) випадках безпосередньо перед видаленням за допомогою ін'єктора вводили підслизово біля основи поліпа розчини адреналіну та склеровеїну. Ми порівняли 20 поліпектомій без та 20 із субмукозною ін'єкцією: в першій групі (без субмукозної ін'єкції) спостерігали 3 (15,0%) клінічно значущі кровотечі, в другій групі (із субмукозною ін'єкцією) кровотеч не спостерігали.

Субмукозну ін'єкцію виконували одноразово або кількаразово, обколюючи слизову навколо поліпа до формування помітної інфільтрації та його припідняття. Намагались ввести розчини в підслизову основу візуально «за поліп», така техніка ін'єкції забезпечує хороше положення поліпа внаслідок його припідняття в сторону петлі. При введенні розчинів у візуально «найближчі» ділянки слизової створений субмукозний пухир здатен приховати поліп (рис. 8).

Тактику ведення пацієнтів із злоякісними поліпами визначали згідно сучасних критеріїв. Благоприємні критерії: поліп мав ніжку; ендоскопічна резекція була повною (ніжка у видаленому препараті мала довжину 2 мм і більше); карцинома не була низькодиференційованою; не виявляли інвазії в ніжку; відстань від зони резекції до пухлини становила не менше 2 мм. У таких випадках обмежувались ендоскопічною поліпектомією та призначали контрольні колоноскопії кожні 3–6 місяців. Якщо резидуальний ріст був відсутній, у подальшому рекомендували контроль раз на рік. Неблагоприємні критерії: поліп був на широкій основі; мав коротку ніжку; повноцінність ендоскопічної резекції була сумнівною; карцинома була низькодиференційованою; було виявлено інвазію в ніжку. Таким хворим виконували резекцію сегмента кишки.

Ендоскопічно видалялись 14 злоякісних аденом. У двох багатовузлових ворсинчатих аденомах (дані попередньої біопсії були доброякісними) після поліпектомії виявили інвазивні вогнища малігнізації, пацієнтам виконали оперативні втручання.

У 12 злоякісних поліпів ніжки були чітко сформованими. Інвазію в ніжку гістолог виявив

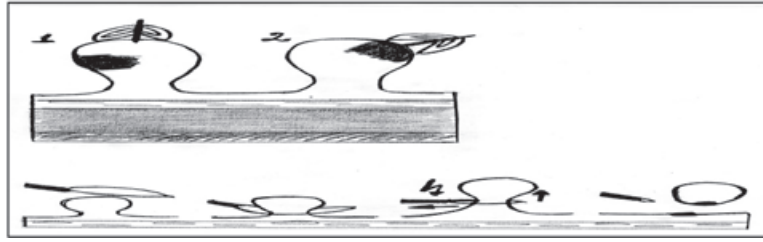


Рис. 3. Схематичне зображення щипцевої біопсії та петлевої поліпектомії

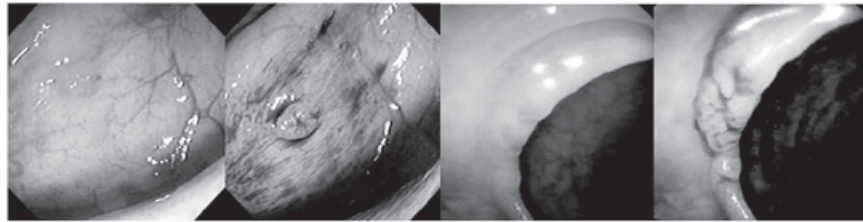


Рис. 4. Вигляд до та після застосування хромоендоскопії: а–б: дрібний поліп товстої кишки; в–г: ранній рак товстої кишки, тип ІІІ

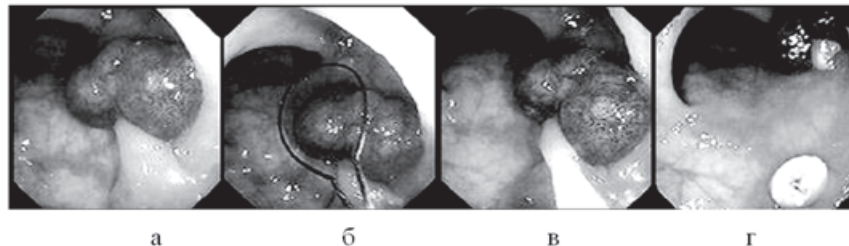


Рис. 5. Етапи одномоментної ендоскопічної поліпектомії: а) вигляд поліпа перед видаленням; б) накидання петлі навколо ніжки поліпа; в) затулювання петлі та відтинання ніжки поліпа за допомогою струму високої частоти; г) оцінка опікової поверхні на місці втручання

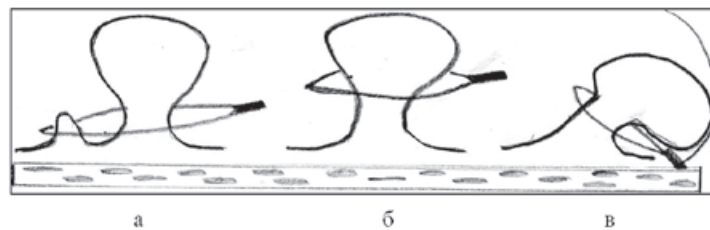


Рис. 6. Основні технічні помилки ендоскопічної поліпектомії: а) захоплення слизової з поліпом; б) захоплення тканини голівки поліпа разом із ніжкою; в) торкання голівки поліпа до стінки кишки

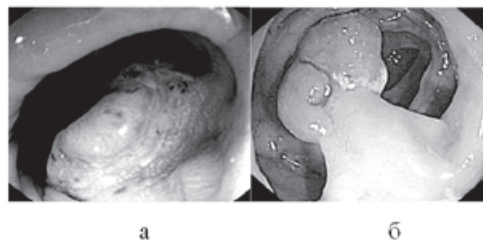


Рис. 7. Ендоскопічна картина поліпів кишки: а) поліп на широкій основі; б) поліп на товстій ніжці



Рис. 8. Виконання субмукозної ін'єкції: а) правильно; б) некоректно

у трьох із них, хворим виконали резекцію сегмента кишки. В інших 9 пацієнтів інвазії в ніжку не виявили, хворим призначили ендоскопічний контроль: в 6 випадках подальшого росту не спостерігали, в 3 пацієнтів виникли рецидиви. При наявності благоприємних критеріїв ендоскопічна поліпектомія може бути радикальним методом лікування неінвазивних карцином, але лише при забезпеченні регулярного ендоскопічного контролю.

Аналізуючи результати виконаних нами поліпектомій, можна стверджувати про високу ефективність даного методу для лікування передпухлинної патології кишківника. Проте виникали деякі невдачі та ускладнення. Рецидиви після ендоскопічних поліпектомій спостерігали в 6 (3,2%) випадках. 3 (1,6%) доброякісні рецидиви виникали після видалення ворсинчатих аденом, 2 з яких мали широку основу. 3 (1,6%) злоякісні рецидиви виникали через 2, 3 та 5 років після видалення аденом з неінвазивною карциномою. Клінічно значущі кровотечі спостерігали в 3 (1,6%) випадках із 185 поліпектомій після видалення крупних поліпів. Ми пов'язуємо виникнення кровотеч із надто раннім переходом від режиму коагуляції до режиму різання, що спричинило недостатній гемостаз судин у місці перетинання. Кровотечі виникли на 1 добу після втручання, для їх зупинки успішно застосували електрокоагуляцію в поєднанні з гемостатичною терапією та строгим постільним режимом. Перфорацію спостерігали в одному (0,5%) випадку,

пацієнт був прооперований. Летальних випадків не було.

Висновки

1. Із 199 гістологічно верифікованих коло ректальних поліпів основну морфологічну групу склали 3 типи аденом – 141 (70,8%), які належать до облігатного передраку. У 20 (10,1%) випадках діагностовані перероджені аденоми, 11 (55,0%) із них представлені злоякісно трансформованими ворсинчатими аденомами.

2. Із 139 поодиноких поліпів 75 (53,9%) локалізувались у прямій кишці та ректосигмоїдному згині, 54 (38,8%) – в сигмоподібній кишці. Множинні поліпи частіше спостерігались у прямій та лівій половині ободової кишок.

3. Субмукозне введення судинозвужуючих і склерозуючих препаратів у випадках поліпів на широких основах, коротких, товстих ніжках зменшує ризик виникнення кровотечі на 15%.

4. Клінічно значущу кровотечу, яка успішно була зупинена електрокоагуляцією, спостерігали в трьох (1,6%) випадках. Перфорацію спостерігали в одному (0,5%) випадку.

5. Рецидиви аденоми після поліпектомії виявлено в 6 (3,2%) випадках: у 3 (1,6%) виникли доброякісні ворсинчаті пухлини, в інших 3 (1,6%) – аденокарцинома після видалення аденом із неінвазивною карциномою.

Література

1. Ковалев А. А. Скрининг колоректального рака / А. А. Ковалев // Онкология. – 2008. – Т. 10. – № 1. – С. 145–148.
2. Шевелюк С. Б. Показання та протипоказання до ендоскопічної поліпектомії з товстої кишки / С. Б. Шевелюк, О. Л. Орлов, О. М. Криворук // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2010. – Vol. 14:51–52.
3. Citarda F. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence / F. Citarda, G. Tomaselli, R. Capocaccia, S. Barcherini, M. Crespi // International Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2001. – № 48. – P. 812–815.
4. Choo W. K. Complications rates of endoscopic polypectomy in relation to polyp characteristics and techniques / W. K. Choo, J. Subhani // International Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2011. – № 60. – P. A 126–A127.
5. Din S. The East Midlands polypectomy study / S. Din, K. Kerr, A. Goddard // International Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – № 9. – P. A88.
6. Dobrowolski S. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy / S. Dobrowolski, M. Dobosz, A. Babicki et al. // Gastrointestinal Endoscopy. – 2006. – № 63 (7). – P. 1004–1009.
7. Randall W. Burt. Colorectal Cancer Screening / W. Burt Randall, James S. Barthel, Dunn K. Bullard, D. S. David et al. // J Natl Compr Canc Netw. – 2010. – № 8. – P. 8–61.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИПОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Русин В. И., Сочка В. А., Сочка А. В.
Ужгородский национальный университет

В статье представлены результаты эндоскопической диагностики и лечения 174 пациентов с колоректальными полипами. Доказана высокая эффективность и безопасность эндоскопической полипэктомии в качестве лечебного метода. Большинство (70,8%) полипов были представлены тремя типами аденом. С увеличением размеров аденомы наблюдается увеличение ворсинчатого компонента, утяжеление дисплазии и повышение риска малигнизации. Своевременное удаление аденомы обеспечивает профилактику колоректального рака.

Ключевые слова: острый панкреатит, видеолaparоскопия, свободная жидкость в брюшной полости.

ENDOSCOPICAL DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF COLON POLYPS

Rusin V. I., Filip S. S.
Uzhgorod National University

The efficiency of usage of videolaparoscopy in the diagnosis and treatment of 80 patients with acute pancreatitis from pancreatic effusion into the abdominal cavity has been analysed. Poor tolerance of patients with common surgical procedures in the phase of pancreatic toxemia is noted. Comparative analysis of treatment results reflected a significant performance of videolaparoscopy during the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. A diagnostic and treatment algorithm for pancreatic effusion free fluid in the abdomen is worked out.

Keywords: колоноскопия, аденома, эндоскопическая полипэктомия.

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ СО СМЕШАННОЙ ФОРМОЙ ОСЛОЖНЕННОГО СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Шаповал С. Д., Савон И. Л., Зинич Е. Л., Смирнова Д. А., Софилканич М. М.
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

В работе представлен анализ показателей микроциркуляции 103 пациентов со смешанной формой осложненного синдрома диабетической стопы. Изучение микроциркуляции проведено с использованием лазерной доплеровской флоуметрии, анализатор ЛАКК-02. Установлено, что у больных со смешанной формой осложненного синдрома диабетической стопы изменения микроциркуляции связаны с частичным уменьшением объема артериального притока, нарушением симпатической и артериоловеноулярной регуляции. Отмечаются явления застоя крови в артериолах и веноулярном звене. Наблюдается умеренное повышение амплитуд активных факторов контроля. Снижение амплитуды пульсовой волны относительно контрольной группы недостоверно, что вызвано частичным сохранением эластичности сосудистой стенки артериол. Выявленное снижение показателя шунтирования при смешанной форме осложненного СДС вызвано повышением нейрогенного тонуса.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, смешанная форма осложненного синдрома диабетической стопы.

Проблема сахарного диабета (СД) является одной из актуальнейших на современном этапе развития общества. По оценкам ВООЗ неуклонно растет количество пациентов с СД и его осложнениями [7, 10, 12].

Одним из грозных осложнений, являющийся сложной хирургической проблемой, является синдром диабетической стопы (СДС) [8, 3].

В развитии осложнений при СДС большое внимание уделяется ангиопатии нижних конечностей, одной из причиной которой являются нарушения проходимости сосудов различного диаметра и ухудшение реологических свойств крови. В конечном итоге значительно страдает периферическое кровообращение и микроциркуляция [2, 9, 11].

Микроциркуляция выполняет важную роль – обеспечивает поддержание необходимого уровня метаболизма в тканях. Благодаря микроциркуляторному руслу, состоящему из артериол, капилляр, артериовеноулярных анастомозов и венул происходит поступление в ткани кислорода, энергетических субстратов, биологически активных и лекарственных веществ [6, 13].

Несмотря на большое количество публикаций по данной теме, многие вопросы диагностики и патогенеза не изучены [1, 4, 5].

Эффективность лечения осложненного СДС, может быть существенно повышена при осознании роли микроциркуляции в развитии патологических процессов, возможности ранней диагностики и своевременной коррекции.

Цель работы – исследовать кровотоки нижних конечностей у больных со смешанной формой

осложненного СДС используя метод лазерной доплеровской флоуметрии и выявить характерные нарушения микроциркуляции.

Материалы и методы исследования

Обследовано 103 пациента со смешанной формой осложненного СДС, находящихся на стационарном лечении в гнойно-септическом центре с койками диабетической стопы городской клинической больницы № 3 г. Запорожье, за период 2009–2010 гг.

Средний возраст больных составил $63,4 \pm 4,3$ года. Мужчин – 50 (49%), женщин – 53 (51%).

У всех пациентов имел место СД 2 типа, его средняя продолжительность составила $12,5 \pm 2,5$ лет. В зависимости от тяжести сахарного диабета распределение по группам больных происходило на среднее и тяжелое течение.

Понятие «осложненный СДС» включал гнойно-некротическое поражение стопы – абсцесс, флегмона, гнойный тендовагинит, гнойный артрит, остеомиелит, гангрена.

Сопутствующая патология была представлена ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, хроническими заболеваниями легких, церебросклерозом, системными заболеваниями.

Контрольную группу составили 30 здоровых жителей нашего региона, без СД, средний возраст которых был равен $28,2 \pm 3,2$ годам, из них мужчин 14 (49%), женщин 16 (51%).

Изучение микроциркуляции проводилось с помощью анализатора ЛАКК-02 (ООО НПФ «ЛАЗМА», Россия), методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Кровотоки кожи стоп

Таблиця 1

Показатели микроциркуляции у больных со смешанной формой осложненного СДС ($M \pm m$)

Показатели микроциркуляции	Контроль n=30	Смешанная форма n=103
M_{cp} , пф.ед.	2,7±0,24	9,28±0,58*
σ , пф.ед.	0,89±0,1	1,4±0,19*
K_v , %	39,96±4,1	17,66±1,72*
Ан, пф.ед.	0,49±0,05	0,62±0,07*
Ам, пф.ед.	0,41±0,05	0,51±0,05*
Аэ, пф.ед.	0,51±0,07	0,65±0,14*
Ас, пф.ед.	0,12±0,01	0,11±0,01
Ад, пф.ед.	0,21±0,04	0,25±0,29*
НТ, пф.ед.	2,17±0,2	2,6±0,17*
МТ, пф.ед.	2,79±0,31	3,2±0,21*
ППШ, пф.ед.	1,4±0,05	1,34±0,06*

Примечание: * – различия между контрольной группой и исследуемой статистически достоверны ($p < 0,05$)

изучали в покое, датчик устанавливали на тыльной поверхности стопы в первом межплюсневом промежутке.

Регистрация показателей микрогемодинамики выполнялась в горизонтальном положении обследуемого в течение 10 минут с последующей обработкой данных.

Рассчитывали средние значения перфузии: M_{cp} – величину среднего потока крови; σ – среднее колебание перфузии; K_v – коэффициент вариации, соотношение величин M_{cp} и σ . А так же амплитудно-частотный спектр (АЧС) перфузии, с помощью алгоритма Вейвлет-преобразования. Регистрировали колебательный процесс, обусловленный активными факторами – эндотелиальным (Аэ), нейрогенным (Ан), миогенным (Ам) и пассивными – дыхательным (Ад), сердечным (Ас).

Вычисляли нейрогенный (НТ) и миогенный тонусы (МТ), показатель шунтирования (ППШ).

Статистические расчёты выполнялись с использованием программного пакета для статистического анализа данных «STATGRAPHICS Plus for Windows 7.0».

Результаты исследования и их обсуждение

К тяжелой ишемии нижних конечностей у больных со смешанной формой осложненного СДС приводит нарушение гемодинамики в сочетании с угнетением тканевого метаболизма. Данные о состоянии микроциркуляции у данной группы больных представлены в таблице 1.

Диагностические характеристики базального кровотока

Расчет параметров базального кровотока у больных со смешанной формой осложненного СДС проводился в два этапа. На первом этапе рассчитывали средние значения изменения перфузии: M , σ и K_v .

При смешанной форме осложненного СДС постоянная составляющая кровотока (M_{cp}) соответствовала 9,28±0,58 пф. ед., что достоверно выше контрольных величин в 3 раза ($p < 0,05$).

M_{cp} характеризует среднюю перфузию и ее повышение свидетельствует о увеличении объема крови в артериолах и венулах.

Переменная составляющая кровотока (σ) равна 1,4±0,19 пф.ед., выше контрольных показателей в 2 раза ($p < 0,05$). Данное увеличение свидетельствует о повышении модуляции кровотока и вызвано более интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции.

K_v при смешанной форме осложненного СДС равен 17,66±1,72%. Уменьшение показателя K_v ниже контрольных величин в 2 раза достоверно ($p < 0,05$) и отражает ухудшение микроциркуляции.

Нейрогенные колебания (активный фактор)

Нейрогенные колебания при смешанной форме осложненного СДС незначительно, но все же достоверно выше контрольных величин ($p < 0,05$)

и составляют $0,62 \pm 0,07$ пф. ед. Повышение амплитуды нейрогенных колебаний свидетельствует о активации симпатических вазомоторных волокон и приводит к возрастанию артериолярного тонуса.

Миогенные колебания (активный фактор)

Уровень миогенных колебаний при смешанной форме осложненного СДС несколько выше контрольных величин – $0,51 \pm 0,05$ пф. ед. ($p < 0,05$). Диагностическое значение миогенных колебаний заключается в оценке состояния мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло.

Повышение миогенных колебаний способствует снижению периферического сопротивления в капиллярной сети и направлено на улучшение нутритивного кровотока.

Эндотелиальные колебания (активный фактор)

При смешанной форме осложненного СДС амплитуда эндотелиальных колебаний незначительно выше контрольных величин – $0,65 \pm 0,14$ пф. ед. ($p < 0,05$). Эндотелиальная регуляция сосудов затрагивает преимущественно прекапиллярное звено, а колебания обусловлены функционированием эндотелия – выбросом вазодилатора NO. Выявленные нарушения функции эндотелия, по всей видимости, обусловлены снижением ответа на NO или ускорением его инактивации свободными радикалами.

Пульсовая волна (пассивный фактор)

Изменение амплитуды пульсовой волны при смешанной форме осложненного СДС относительно контрольных величин недостоверно ($p > 0,05$). Это объясняется сохранением эластичности сосудистой стенки и сохранением сниженного, но все же достаточного, объема артериальной крови до уровня микроциркуляторного русла.

Дыхательная волна (пассивный фактор)

Амплитуда дыхательной волны при смешанной форме осложненного СДС незначительно – $0,25 \pm 0,29$ пф. ед., но достоверно выше контрольных величин ($p < 0,05$).

Повышение амплитуд дыхательной волны свидетельствует о ухудшении оттока крови из микроциркуляторного русла и сопровождается увеличением объема крови в веноулярном звене. Поэтому возрастание амплитуды дыхательной волны одновременно с увеличением показателя микроциркуляции (M_{cp}) указывает на проявление застойных явлений в микроциркуляторном русле.

Нейрогенный тонус (НТ)

Используя расчетные данные амплитуд кровотока, возможно изолированно оценить влияние миогенных и нейрогенных компонентов тонуса микрососудов.

Нейрогенный тонус при смешанной форме осложненного СДС повышен – $2,6 \pm 0,17$ пф. ед. ($p < 0,05$), за счет активности симпатической составляющей.

Миогенный тонус (МТ)

Повышение миогенного тонуса прекапилляров при смешанной форме осложненного СДС достоверно – $3,2 \pm 0,21$ пф. ед. ($p < 0,05$).

Выявленное повышение нейрогенного и миогенного тонусов приводит к уменьшению диаметра артериол.

Показатель шунтирования (ПШ)

При смешанной форме осложненного СДС отмечается снижение ПШ – $1,34 \pm 0,06$ пф. ед. ($p < 0,05$). Это вызвано изменением регуляции артериол и артериоловеноулярных анастомозов. Повышение нейрогенного и миогенного тонусов способствует перераспределению крови в сторону нутритивного кровотока.

Выводы

1. При смешанной форме осложненного СДС отмечается повышение показателей перфузии M_{cp} и σ относительно контрольных величин, однако это увеличение обусловлено наличием застойных явлений в артериолах и венолах. Снижение K_v свидетельствует о нарушении механизмов контроля микроциркуляции, которые возникают за счет снижения эндотелиальной секреции и активации нейрогенного и миогенного механизмов контроля.

2. Повышение амплитуды нейрогенных колебаний свидетельствует о возрастании мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло.

3. Снижение амплитуды пульсовой волны относительно контрольной группы недостоверно, что объясняется частичным сохранением эластичности сосудистой стенки артериол.

4. Повышение амплитуды дыхательной волны свидетельствует о ухудшении оттока крови из микроциркуляторного русла и характеризуется увеличением объема крови в веноулярном звене.

5. Нейрогенный и миогенный тонус повышены, что происходит за счет активности симпатической составляющей и в свою очередь, приводит к уменьшению диаметра артериол.

6. Снижение ПШ при смешанной форме осложненного СДС вызвано повышением НТ и

сопровождается уменьшением шунтирования по артериовенулярным анастомозам.

Заклучение

Исследование микроциркуляции с помощью ЛДФ, позволило выявить наиболее характерные и достоверные нарушения кровотока для каждой формы осложненного СДС, определить их числовой и пограничный уровни (Патент на копию модель № 43969. Спосіб діагностики форми синдрому діабетичної стопи. Зареєстровано 10.09.2009.).

Это позволяет распределять пациентов согласно форме СДС не по наличию или отсутствию макроангиопатии, а по состоянию микроциркуляции.

На ряду с другими неинвазивными методами, метод ЛДФ выделяет техническая простота и высокая информативность, возможность выявления отклонений на ранних стадиях.

Использование комплекса диагностических методов, включающих дуплексное сканирование сосудов, лазерную доплеровскую флоуметрию и исследование парциального давления кислорода в тканях, позволяет дать полную характеристику кровотока сосудов нижних конечностей.

Литература

1. Аникин А. И. Значение оценки микроциркуляторных нарушений в хирургическом лечении гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы: дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2009. – 146 с.
2. Балаболкин М. И. Патогенез и механизм развития ангиопатий при сахарном диабете / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 74–87.
3. Гурьева И. В. Факторы риска развития синдрома диабетической стопы / И. В. Гурьева // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 6. – С. 338–341.
4. Диагностика синдрома диабетической стопы с помощью лазерного доплеровского компьютерного анализа / С. Д. Шаповал, И. Л. Савон, Е. Л. Зинич [и др.] // Клінічна хірургія. – 2010. – № 11–12. – с. 60.
5. Особенности нарушений системы микроциркуляции и их коррекция у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин, Ю. А. Амирманов, А. Б. Земляной и [др.] // Хирургия. – 2006. – № 10. – С. 30–40.
6. Салтыков Б. Б. Диабетическая микроангиопатия / Б. Б. Салтыков, В. С. Пауков – М.: Медицина, 2000. – 240 с.
7. Синдром диабетической стопы - актуальность проблемы сохраняется / С. И. Леонович, Г. Г. Кондратенко, А. А. Безведницкая [и др.] // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 8–11.
8. Синдром диабетической стопы / М. Б. Анциферов, Г. Р. Галстян А. Ю. Токмакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2001. – № 2 (11). – С. 2–8.
9. Chow I. Management and prevention of diabetic foot ulcers and infections: a health economic review / I. Chow, E. V. Lemos, T. R. Einarson // Pharmacoeconomics. – 2008. – Vol. 26, № 12. – P. 1019–1035
10. Concomitant macro and microvascular complications in diabetic nephropathy / J. S. Alwakeel, A. Al-Sttwaida, A. C. Isnani [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 402–409.
11. Hunt D. L. Diabetes: foot ulcers and amputations / D. L. Hunt // Clin. Evid. – 2009. – № 12. – P. – 0602.
12. Micro- and macro-vascular reactivity is impaired in subjects at risk for type 2 diabetes / A.E. Caballero, S. Arora, R. Saouaf [et al.] // Diabetes. – 1999. – № 48. – P. 1863–1867.
13. Pulse pressure and prediction of incident foot ulcers in type 2 diabetes / M. Monami, M. Vivarelli, C. M. Desideri [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 5. – P. 897–899.

СТАН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ ЗІ ЗМІШАНОЮ ФОРМОЮ УСКЛАДНЕНОГО СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Шаповал С. Д., Савон І. Л., Зінич Є. Л., Смирнова Д. О., Софілканіч М. М.
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

В роботі представлений аналіз показників мікроциркуляції 103 пацієнтів зі змішаною формою ускладненого синдрому діабетичної стопи. Вивчення мікроциркуляції проведено з використанням лазерної доплерівської флоуметрії, аналізатор ЛАКК-02. Встановлено, що у хворих зі змішаною формою ускладненого синдрому діабетичної стопи зміни мікроциркуляції пов'язані з частковим зменшенням об'єму артеріального припливу, порушенням симпатичної і артеріоловенулярної ре-

гуляції. Відзначається застій крові в артеріолах та венулярних ланках. Спостерігається помірне підвищення амплітуд активних чинників контролю. Зниження амплітуди пульсової хвилі відносно контрольної групи недостовірно, що викликано частковим збереженням еластичності судинної стінки артеріол. Виявлене зниження показника шунтування при змішаній формі ускладненого СДС викликано підвищенням нейрогенного тону.

Ключові слова: лазерна доплерівська флоуметрія, мікроциркуляція, змішана форма ускладненого синдрому діабетичної стопи.

STATE OF MICROCIRCULATION FOR PATIENTS WITH THE MIXED FORM OF THE COMPLICATED SYNDROME OF DIABETIC FOOT

Shapoval S. D., Savon I. L., Zinich E. L., Smirnova D. A., Sofilkanich M. M.

State Institute «Zaporozhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine»

The analysis of indexes of microcirculation 103 patients is in-process presented with the mixed form of the complicated syndrome of diabetic foot. The study of microcirculation is conducted with the use of laser Doppler perfusion, analyzer of LAKK-02. It is set, that for patients with the mixed form of the complicated syndrome of diabetic foot of change of microcirculation related to the partial diminishing of volume of arterial inflow, by violation sympathetic and arteriole venular adjusting. The phenomena of bradyhemarrhea are marked in arterioles and venular link. There is a moderate increase of amplitudes of active factors of control. Decline of amplitude of pulse wave of relatively control group unreliably, that is caused by partial maintenance of elasticity of vascular wall arterioles. The educed decline of index of by-passing at the mixed form of complicated syndrome of diabetic foot is caused by the increase of neurogenic tone.

Keywords: laser Doppler perfusion, the microcirculation, the mixed form of the complicated syndrome of diabetic foot.

ВІДЕОЛАПАРОСКОПІЯ В ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Русин В. І., Філіп С. С.

Ужгородський національний університет

Проведено аналіз ефективності використання відеолапароскопії в діагностиці та лікуванні 80 хворих на гострий панкреатит з панкреатогенним випотом в черевній порожнині. Відмічено низьку толерантність пацієнтів до типових хірургічних операцій у фазі панкреатичної токсемії. Порівняльний аналіз результатів лікування відобразив значну ефективність відеолапароскопій при діагностиці і лікуванні гострого панкреатиту. Розроблено діагностично-лікувальний алгоритм при вільному рідинному панкреатогенному випоті в черевній порожнині.

Ключові слова: гострий панкреатит, відеолапароскопія, вільна рідина в черевній порожнині.

За останні двадцять років спостерігається ріст числа хворих на гострий панкреатит (ГП). Відомо, що ГП протікає як двохетапний процес. Для першої фази характерно симптоми панкреатичної токсемії, які проявляються у вигляді панкреатогенного шоку, поліорганної недостатності, друга фаза – варіантами еволюції вогнищ деструктивного панкреатиту: ферментативний перитоніт, утворення рідинних скопичень як в черевній порожнині, так і в парапанкреатичній клітковині, інфікування останніх з формуванням абсцесів.

Вільна рідина в черевній порожнині (ВРЧП) при ГП представляє собою внутрішньочеревне накопичення рідини, яка не обмежена в якому-небудь із його відділів і вільно переміщується при зміні положення тіла [2].

Загальновідомі труднощі в клініко-лабораторній діагностиці ГП обумовлюють діагностичні тактичні помилки при лікуванні захворювання. Важкість стану хворих і високий ризик ранніх операцій обмежує покази до діагностичної і лікувальної лапаротомії, що приводить до втрати часу, пізній діагностиці і запізненим показам до оперативного втручання [1, 3, 4, 5, 6].

Мета дослідження: Встановити роль відеолапароскопії (ВЛС) в діагностиці та лікуванні панкреатогенного випоту в черевній порожнині.

Матеріали і методи дослідження

ВРЧП спостерігалась у 242 із всіх 1150 (21,0%) хворих ГП, у 242 із 407 (59,5%) хворих ускладненим ГП і у 234 із 351 (66,7%) хворих важким ГП. Вперше ВРЧП виявлена при ультразвукографії (УСГ) у 220 (90,9%), при ВЛСК у 15 (6,2%), при інтраопераційній ревізії у 7 (2,9%) хворих.

Частота розвитку ВРЧП залежала від розповсюдженості деструктивного процесу в підшлунковій залозі (ПЗ) і в позаочеревинній клітковині. При дифузно мілковогнищевому панкреонекрозі

ВРЧП спостерігалось рідко – у 5,2% випадків, при мілковогнищевому частота розвитку ВРЧП зростає до 49,2%, при великогнищевому – до 62,2%. З подальшим ростом внутрішньопанкреатичної розповсюдженості процесу, при субтотальному і тотальному панкреонекрозі, частота розвитку ВРЧП залишалась стабільною приблизно на тому ж рівні, складаючи відповідно 50% і 57,1%. ВРЧП практично не спостерігалось у хворих без переходу деструктивного процесу на позаочеревинну клітковину, виявляючись у них у 0,5% спостережень. З виходом деструктивного процесу за межі ПЗ спостерігався ріст частоти розвитку ВРЧП, складаючи 32,9% у хворих з ураженням до трьох анатомічних зон позаочеревинної клітковини, 81,2% при ураженні 4–6 зон і 85% при ураженні семи і більше анатомічних зон.

Подібна схильність ВРЧП розвиватись при розповсюджених формах панкреонекрозу, переважно зі значним ураженням позаочеревинної клітковини, дозволила звернути увагу на ВРЧП як на можливий індикатор важкості гострого панкреатиту.

ВРЧП з'являлась в строки від 1 до 84 діб від початку захворювання, в тому числі в перші 10 діб у 208 (85,9%) хворих, в середньому на 2–3 добу, пізніше 10 діб – у 34 (14,1%) хворих, в середньому на 20–23 день. Рідина займала від одного до декількох відділів черевної порожнини, в т.ч. один відділ у 48 (19,8%) хворих, 2 – у 56 (23,1%), 3 і більше – у 101 (41,7%). У всіх відділах черевної порожнини рідина спостерігалась у 37 (15,3%) пацієнтів. Про кількість ВРЧП судили по даним УСГ на основі величини розбіжності листків очеревини, яка складала від 0,2–0,3 см до 4 см, або по даним комп'ютерної томографії (КТ), ВЛС, інтраопераційній ревізії (від 100 до 1200 мл, в середньому 650 мл). Тривалість існування ВРЧП складала від декількох діб до декількох тижнів, в тому числі при появі її в перші 10 діб від початку захворювання – в середньому

7–9 діб, при її появі пізніше 10 днів від початку захворювання – в середньому – 20 діб. ВРЧП з'явилась і відійшла, спостерігалась один раз у 186 (76,9%) хворих, в той час як у 56 (23,1%) пацієнтів вона протікала хвилеподібно, зменшуючись, зникаючи і з'являючись знову.

Вказана частота розвитку і переважаючі терміни першої появи ВРЧП дозволяють, поперше, вважати її типовим раннім ускладненням ГП і зв'язувати її появу з альтеративно-ексудативними процесами, які переважають в гострій фазі запалення. По-друге, хвилеподібне протікання ВРЧП у 23,1% пацієнтів, а також пізня (на 3 тижні захворювання) перша поява ВРЧП у 14,05% хворих заставляє розглядати її як можливу ознаку інших ускладнень.

Співставлення термінів появи, наростання і регресії ВРЧП у порівнянні з аналогічними показниками інших асептичних деструктивних ускладнень (інфільтрату, секвестрації, обмежених гострих рідинних накопичень, ранніх стерильних псевдокіст) показало, що їх прийнятне співпадіння (+2–3 доби) спостерігалось у 35,6% і навпроти, не співпадало у 64,4% спостережень.

Співставлення термінів пізньої первинної або повторної появи, наростання і регресії гострого рідинного накопичення у порівнянні з появою, наростанням і регресією гнійних деструктивних ускладнень показало, що їх прийнятне співпадіння (+2–3 доби) спостерігалось у 83,4%, тоді як протікання ВРЧП не співпадало з протіканням гнійних деструктивних ускладнень лише у 16,6% спостережень.

Виявлені особливості протікання ВРЧП не дозволяють розглядати її як індикатор протікання і критерій оцінки ефективності лікування асептичних деструктивних ускладнень. В якості ж опосередкованої ознаки розвитку і критерію оцінки ефективності лікування гнійних ускладнень панкреонекроза ВРЧП може бути запропонована, оскільки її пізня первинна або вторинна поява, наростання і регресія співпадають з аналогічними показниками протікання гнійних ускладнень у 83,4% спостережень.

Лапароскопічні втручання проводили за допомогою лапароскопічного обладнання фірми «STORZ» (Німеччина) та стандартного набору лапароскопічних інструментів. Для дренивання використовували поліхлорвінілові трубки діаметром 5 мм (одно- або двохпросвітні).

При проведенні лапароскопічних санаційних втручань використовували загальне знеболення. Лапароскоп вводився в черевну порожнину по однопрокольній методиці, коли лапароцентез виконується без попереднього пневмоперитонеуму через голку Вереша. Ускладнень при її використанні не було. Як при звичайних діагностичних лапароскопіях, так і при відеолапароскопічних втручаннях для пневмоперитонеуму використовували вуглекислий газ.

Під час лікувальних ВЛС виконували цілеспрямовані лапароскопічні втручання: аспірація ексудату та дренивання черевної порожнини. Дренажні трубки розміщували в обидва піддіафрагмальні, підпечінковий простори, бокові канали та порожнину малого тазу. Дренивання сальникової сумки виконували через вінсловий отвір або шлунково-ободову зв'язку.

Результати та їх обговорення

Серед всіх 242 хворих на ГП із ВРЧП лікування починалось з консервативної терапії у 191 (78,9%) пацієнта. У решти, 51 (21,1%) пацієнта, відразу були покази до хірургічних методів лікування, в тому числі: перитоніт неясної етіології у 31, клініка ферментативного перитоніту у 12, наявність ВРЧП у 4 і більше відділах черевної порожнини у 8 пацієнтів.

Консервативна терапія була ефективною і привела до резорбції ВРЧП у 148 із 191 (77,5%) хворих. Неефективною консервативна терапія була у 43 (22,5%), що проявилась у наростанні рідини або у появі симптомів ферментативного перитоніту в ході лікування.

Причинами неефективного консервативного лікування були: значна розповсюдженість деструктивного процесу по ПЗ (великовогнищевий або субтотальний панкреонекроз) у 35 із 43 (81,4%); значна розповсюдженість деструктивного процесу по позаочеревинній клітковині з ураженням її 7 і більше анатомічних зон у 31 із 43 (72,1%); важкість захворювання (важкий ГП у всіх 43 хворих); недостатнє по складу і інтенсивності консервативне лікування у 25 із 43 (58,1%).

Неефективність консервативної терапії ВРЧП була приводом до хірургічного лікування, яке включало або ВЛС, або хірургічну операцію у об'ємі лапаротомії, санації і дрениванні черевної порожнини.

ВЛС виконана у 80 хворих на ГП із ВРЧП. Показами були: неефективність консервативної терапії у 37, нечіткі ознаки перитоніту неясної етіології або необхідність уточнити характер випоту в черевній порожнині у 27, клініка ферментативного перитоніту при ГП у 10, наявність вільної рідини більше ніж у трьох відділах черевної порожнини у 6 пацієнтів. ВЛС була ефективною і дозволила повністю ліквідувати ВРЧП у 70 (87,5%) хворих, неефективна ВЛС, з ускладненнями, які потребували додаткового хірургічного лікування була у 10 (12,5%).

Причинами неефективної ВЛСЖ були: помилкове трактування ферментативного перитоніту як розповсюдженого гнійного, з конверсією в лапаротомію у 3 пацієнтів (всі вони одужали); наступне осумкування рідини з формуванням обмежених внутрішньочеревинних рідинних скопичень у чотирьох (1 помер від пізніх позао-

Діагностично-лікувальний алгоритм при вільному рідинному панкреатогенному випоті черевної порожнини



Рис. 1. Схема діагностично-лікувального алгоритму при ВРЧП

черевинних гнійних ускладнень, 3 одужали після додаткового хірургічного лікування із застосуванням мініінвазивних пункційно-дренуючих методів); продовжуюче прогресуюче наростання вільної рідини у зв'язку з бурним прогресуванням позаочеревинної деструкції, що потребувало через деякий час традиційної лапаротомії – у трьох (один помер від позаочеревинних гнійних ускладнень, та двоє від панкреатогенної токсемії та ранньої поліорганної недостатності).

Серед хворих, в комплексному лікуванні яких з приводу ВРЧП використовувались ВЛС, померло 20 пацієнтів із 76 (26,3%). (В розрахунок летальності взяті не всі 80, а 76 пацієнтів у зв'язку з тим, що у 4 із 80 ВЛС закінчилась конверсією в лапаротомію по причинах, наведених вище). Ні в одному випадку причина смерті не була пов'язана з внутрішньоочеревинними ускладненнями. Летальний наслідок був обумовлений панкреатогенним шоком у двох, ранньою поліорганною недостатністю на фоні прогресування позаочеревинної панкреатогенної деструкції у п'яти, пізніми позаочеревинними ускладненнями у 13 хворих.

Аналіз невдач і причин летальних наслідків дозволяє зробити висновок, що ВЛС, ефективно ліквідовуючи асептичний деструктивний процес в черевній порожнині, не має суттєвого впливу на протікання позаочеревинної деструкції.

Дослідження зв'язку між розвитком ВРЧП і важкістю ГП показали, що вона спостерігалась при важкому ГП у 224 із 242 хворих (92,6%). Можна зробити висновок, що виявлення ВРЧП із ймовірністю більше 90% свідчить про наявність важкого гострого панкреатиту. Проте, серед всіх 351 хворих важким ГП вказані 224 пацієнта із ВРЧП складають 63,8%. Розрахунок діагностич-

ної специфічності (ДС), діагностичної чутливості (ДЧ) і діагностичної ефективності (ДЕ) показав відповідно: ДС=97,7%, ДЧ=63,8%, ДЕ=80,8%. Наявність ВРЧП достовірно корелює із важкістю ГП. Таким чином, у відношенні важкості гострого панкреатиту ВРЧП виступає як маркер з високою специфічністю, але з відносно низькою чутливістю. Іншими словами, наявність ВРЧП з ймовірністю більше 90% свідчить про важкий ГП, тоді як відсутність ВРЧП зовсім не виключає важкий гострий панкреатит.

Таким чином, за винятком помилок і технічних огріхів, а також випадків ранньої смерті хворих від ускладнень панкреатогенної токсемії, які не дозволяли прослідкувати результат, ВЛС ефективно ліквідує ВРЧП у 63 пацієнтів із 69 (91,3%).

На основі отриманих даних нами запропоновано наступний діагностично-лікувальний алгоритм при панкреатогенному випоті в черевній порожнині (рис. 1). Якщо вперше виявлена вільна рідина займає три відділи черевної порожнини, то хворі на ГП лікуються консервативними методами з динамічним УСГ контролем. У випадку локалізації рідини більше ніж у трьох відділах показано виконання діагностично-лікувальної ВЛС.

Лапаротомія виконана 15 хворим з гострим панкреатогенним скопиченням вільної рідини в черевній порожнині. Показами служили: перитоніт неясної етіології у чотирьох хворих; конверсія в ході ВЛСК у чотирьох, у зв'язку з розповсюдженим гнійним перитонітом; неефективність консервативної терапії, наростання вільної рідини або клініки ферментативного перитоніту у чотирьох; неефективність раніше виконаної ВЛСК з рецидивом і наростанням ВРЧП –

у трьох пацієнтів.

Лапаротомно ВРЧП ліквідовано у 14 із 15 (91,0%) хворих, у 1 розвинулась осумкована рідина із формування внутрішньоочеревинних рідинних скопичень, з приводу чого було необхідне додаткове хірургічне лікування із застосуванням мініінвазивних пункційно-дренуючих методів. Померло 6 пацієнтів із 15 (40%). Причинами смерті були: гнійні ускладнення, викликані позаочеревинною панкреатогенною деструкцією у двох, панкреатогенна токсемія, рання поліорганна недостатність у двох, панкреатогенний шок у двох хворих.

Висновки

Таким чином, якщо порівнювати показники летальності після ВЛС та традиційної лапаротомії, виконаних з приводу ВРЧП у хворих на ГП (26,3% і 40% відповідно), цілком очевидна низька толерантність пацієнтів до типових хірургічних операцій у фазі панкреатичної токсемії.

Наявність вільної рідини черевної порожнини достовірно корелює із важкістю гострого панкреатиту з діагностичною специфічністю 97,7%, діагностичною чутливістю 63,8%, та діагностичною ефективністю 80,8%.

Література

1. Алгоритм організації діагностичних та лікувальних дій при гострому панкреатиті / Я. С. Березницький, О. М. Клігуненко, Н. А. Яльченко [та інш.] // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1. – С. 195–198.
2. Выбор рациональной тактики лечения острого панкреатита / П. А. Иванов, А. В. Гришин, А. Н. Щербюк [и др.] // Хирургия. – 1998. – № 9. – С. 50–53.
3. Этапное хирургическое лечение больных некротическим панкреатитом в фазе гнойных осложнений / В. В. Бойко, А. М. Тищенко, Ю. В. Иванова [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2011. – № 2 (11). – С. 98–102.
4. Кондратенко П. Г. Вибір способу та об'єму хірургічного втручання при гострому небілярному панкреатиті / П. Г. Кондратенко // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 9–12.
5. Копчак В. М. Сучасна тактика хірургічного лікування тяжких форм гострого панкреатиту / В. М. Копчак // Клінічна хірургія. – 2011. – № 5 (818) – С. 25–26.
6. Хірургічне лікування хворих на важкі форми гострого панкреатиту: аналіз результатів та фактори прогнозу / В. О. Сипливий, В. І. Робак, Г. Д. Петренко [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2011. – № 2 (11). – С. 89–93.

ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Русин В. И., Филип С. С.

Ужгородский национальный университет

Проведен анализ эффективности использования видеолaparоскопии в диагностике и лечении 80 больных острым панкреатитом с панкреатогенным выпотом в брюшную полость. Отмечено низкая толерантность пациентов к типичным хирургическим операциям в фазе панкреатической токсемии. Сравнительный анализ результатов лечения отразил значительную эффективность видеолaparоскопии при диагностике и лечении острого панкреатита. Разработан диагностически-лечебный алгоритм при свободном жидком панкреатогенном выпоте в брюшной полости.

Ключевые слова: острый панкреатит, видеолaparоскопия, свободная жидкость в брюшной полости.

VIDEOLAPAROSKOPIYA IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

Rusin V. I., Filip S. S.

Uzhgorod National University

The efficiency of usage of videolaparoscopy in the diagnosis and treatment of 80 patients with acute pancreatitis from pancreatic effusion into the abdominal cavity has been analysed. Poor tolerance of patients with common surgical procedures in the phase of pancreatic toxemia is noted. Comparative analysis of treatment results reflected a significant performance of videolaparoscopy during the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. A diagnostic and treatment algorithm for pancreatic effusion free fluid in the abdomen is worked out.

Keywords: acute pancreatitis, videolaparoscopy, free fluid in the abdominal cavity.

ЭКЗОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С ПРОТОВОКОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ

Клименко А. В.

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная функция, хирургическое лечение, стеаторея, фекальная эластаза-1.

Поджелудочная железа (ПЖ) играет ключевую роль в пищеварении, продуцируя множество разнонаправленных ферментов [4, 5]. Для её экзокринной функции характерно не только большое разнообразие выделяемых ферментов, но и способность регулировать и изменять качественный и количественный состав секрета при длительных нарушениях питания. Это обеспечивается адаптивным синтезом соответствующих ферментов панкреатоцитами. В зависимости от вида принятой пищи ПЖ осуществляет продукцию и транспорт соответствующих ферментов в двенадцатиперстную кишку [3].

Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите (ХП) носят непрерывно прогрессирующий характер [8]. Повторяющиеся эпизоды деструкции паренхимы ПЖ во время «вспышек» гиперферментативного ХП постепенно приводят к выраженной панкреатической протоковой гипертензии с тяжелыми нарушениями внешнесекреторной функции, проявляющиеся стеатореей, частым жидким стулом, потерей массы тела, астенией. Практически у всех больных наблюдается выраженный болевой синдром, резко ухудшающий качество жизни пациентов [1, 9].

Особую роль в нарушении экзокринной функции ПЖ играют различные оперативные вмешательства резекционного типа, широко применяемые в хирургическом лечении ХП [2, 10]. Так, при всё ещё достаточно часто применяющейся панкреатодуоденальной резекции внешнесекреторная функция ПЖ резко ухудшается у 30–45% пациентов, при дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ по Бегеру и парциальной резекции по Фрею – у 15–20% [6, 7]. Исходя из этого, актуальным является разработка таких методов оперативного лечения ХП, которые не имеют отрицательного влияния на внешнесекреторную функцию ПЖ, адекватно устраняют болевой синдром и различные осложнения ХП.

Цель исследования – повысить эффективность хирургического лечения больных ХП пу-

тем внедрения органосохраняющих операций, сохраняющих и улучшающих экзокринную функцию поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 52 больных ХП с протоковой гипертензией. Мужчин было – 43 (82,6%), женщин – 9 (17,4%). Средний возраст – $49,4 \pm 3,2$ года. Алкогольный генез ХП наблюдался у 48 (92,3%) больных, билиарный – у 3 (5,8%), невыясненный – у 1 (1,9%). Распирение вирсунгова протока от 5 до 7 мм было у 9 (17,3%) пациентов, 8–10 мм – у 34 (65,4%), более 10 мм – у 9 (17,3%). Всем больным выполнена орган(паренхимо)сохраняющая операция: тотальная продольная панкреатовирсунгодуоденопапиллотомия с формированием продольного панкреатикоеюанастомоза по Ру. Оперативное вмешательство выполнялось путем тотального рассечения главного панкреатического протока, начиная от хвоста ПЖ, через весь массив её тела и головки, заднемедиальной стенки двенадцатиперстной кишки и заканчивая рассечением устья вирсунгова протока. Одновременно при необходимости корригировалась билиарная протоковая гипертензия путем рассечения интрапанкреатической части холедоха в направлении 3-х часов условного циферблата. После тотального рассечения протока ПЖ формировался сплошной продольный панкреатикоеюодуоденоанастомоз по Ру.

Обследование больных включало: компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием, ультразвуковое исследование, фиброгастродуоденоскопию, эндоскопическую ретроградную панкреатикохолангиографию, рентгеноскопию желудка и двенадцатиперстной кишки; определялись эндогенный инсулин и С-пептид, гликозилированный гемоглобин, гликемический профиль, а также онкомаркер СА-19-9, иммуноглобулин G, панкреатическая фекальная

эластаза-1 (ФПЭ-1), копрограмма, динамика индекса массы тела (ИМТ); качество жизни оценивалось с использованием опросника SF-36.

Результаты исследования

Для оценки нарушений экзокринной функции основными считали следующие критерии: динамика изменений индекса массы тела до и после операции, показатели копрограммы, наличие стеатореи и уровень фекальной панкреатической эластазы-1. Больные были разделены на две группы. Первую группу составили 15 (28,8%) пациентов, у которых до операции ИМТ был в пределах 20–25 (вариант нормы). Вторую группу составили 37 (71,2%) больных с ИМТ менее 20. Больных с ИМТ более 25 не было. В дооперационном периоде у всех больных отмечалось снижение ИМТ в течение предшествовавших оперативному лечению 12–18 месяцев, что указывало на прогрессирование внешнесекреторной недостаточности ПЖ. По данным копрограммы, стеаторея (тяжелая степень панкреатической недостаточности) наблюдалась у 1 (1/15; 6,7%) пациента первой группы и 8 (8/37; 21,6%) – второй. Другие микроскопические показатели общеклинического исследования кала, соответствующие среднетяжелой экзокринной недостаточности ПЖ, были выявлены у 9 (9/15; 60%) пациентов первой группы и 21 (21/37; 56,7%) – второй. У остальных пациентов 13 (13/52; 25%) изменения копрограммы соответствовали легкой панкреатической недостаточности. Одновременно уровень фекальной панкреатической эластазы 1 исследован до операции у 10 (10/15; 66,6%) пациентов первой группы и 23 (23/37; 62,1%) – второй. У всех пациентов этот показатель был ниже 200 мкг\г, при этом у 2 (2/10; 20%) пациентов первой группы и у 20 (20/23; 90%) – второй группы уровень ФПЭ-1 был ниже 100 мкг\г. Таким образом, у 22 (22/33; 66,7%) пациентов, обследованных методом ФПЭ-1, наблюдалась тяжелая степень экзокринной недостаточности. В то же время по данным копрограммы тяжелая степень определена только у 9 (9/52; 17,3%) из 52 обследованных. Результаты, полученные методом ФПЭ-1, дают более точное представление о степени внешнесекреторной недостаточности у больных ХП с протоковой гипертензией, коррелируя с данными ИМТ.

Характерные результаты наблюдались при обследовании больных в сроки до 3-х лет после операции. Отрицательной динамики ИМТ не отмечено. У 38 (38/52; 73,1%) пациентов отмечена выраженная положительная динамика: увеличение индекса массы тела до уровня нормы (23–25). У остальных 14 (14/52; 26,93%) пациентов прибавка массы тела была незначительной (1–3 кг). У пациентов с дооперационной стеатореей положительной динамики без заместительной ферментной терапии, по данным копрограммы, не наблюдалось. Соотношение количества пациентов со среднетяжелой и легкой степенями панкреатической недостаточности изменилось в положительную сторону (30\13 – до операции и 22\21 после операции). Уровень фекальной панкреатической эластазы-1 после операции исследован у 12 (12/15; 80%) пациентов первой группы и 31 (31/37; 83,7%) – второй. У 4 (4/12; 33,3%) пациентов 1 группы этот показатель колебался от 200 до 400 мкг\г (легкая экзокринная недостаточность). У 2 (2/12; 16,7%) пациентов первой группы и у 8 (8/31; 25,8%) – второй уровень ФПЭ-1 был ниже 100 мкг\г. У 6 (6/12; 50%) пациентов первой и 23 (23/31; 74,2) – второй группы показатели ФПЭ1 составили 100–200 мкг\г (средняя степень экзокринной недостаточности). Таким образом, уменьшение клинических проявлений экзокринной недостаточности после операции отмечено у 16 (16/43; 37,2%) из 43 обследованных пациентов методом ФПЭ-1, что указывает на устранение протоковой гипертензии и прогрессирования фиброзно-дегенеративного процесса в ПЖ, повышение качества жизни.

Выводы

1. Применение паренхимосохраняющего метода операции у больных ХП с протоковой гипертензией улучшает экзокринную функцию поджелудочной железы.
2. Положительная составляющая динамики индекса массы тела и уровня фекальной панкреатической эластазы-1 тесно коррелирует в оценке степени экзокринной недостаточности у больных ХП после паренхимосохраняющих операций.
3. Больные ХП с протоковой гипертензией должны оперироваться на более раннем этапе до развития тяжелых проявлений экзокринной недостаточности.

Литература

1. Винокурова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите // Дисс. ... доктора мед. наук. – Москва. – 2009. – 247с.
2. Клименко В. Н., Клименко А. В., Стещенко А. А. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы преемственности терапевтического и хирургического методов лечения. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2001. – Том 10. – № 2. – Ч. 2. – С. 43–46.
3. Коротько Г. Ф. Регуляторная роль ферментов, экзо- и эндосекретируемых пищеварительными железами / Г. Ф. Коротько // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27, № 4. – С. 96 – 115.
4. Маев И. В. Хронический панкреатит / Маев И. В. – М.: Медицина, 2005. 456 с.

5. Уголев А. М. Адаптация пищеварительной системы. /А. М. Уголев, Н. М. Тимофеева, А. А. Груздков. // Физиология адаптационных процессов: Рук. по физиологии. Москва.: Наука. – 1986. – С.371 – 480.
6. Beger H. G. Diseases of the pancreas. Current surgical therapy. / Hans G. Beger, Seiki Matsuno, John L. Cameron. – Springer, – 2008. – 949 p.
7. Domnguez-Muoz J. Enrique. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Wiley & Sons, – 2008. – 560 p.
8. Lankisch P. G. Natural course of chronic pancreatitis. // Pancreatology. – 2001. – 1. – p. 3–14.
9. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. Beger H.G., Buchler M., Kozarek R. et all. John Wiley & Sons, – 2009 – 1024 p.
10. Which is a less invasive pancreatic head resection: PD, PPPD, or DPPHR? Yamaguchi K., Yokohata K., Nakano K. et all. Dig. Dis. Sci. 2001; 46: 282–288.

ЕКЗОКРИННА ФУНКЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З ПРОТОВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЙ

Клименко А. В.

Запорізький державний медичний університет

Підшлункова залоза відіграє провідну роль у перетравленні їжі. Порушення її екзокринної функції при тяжкому перебігу хронічного панкреатиту, а також після резекційних операцій призводять до значних порушень нутритивного статусу пацієнта. В даній статті оцінені результати хірургічного лікування ХП з використанням паренхімозберігаючої операції – тотальної продольної панкреатикоєюнодуоденостомії. При обстеженні 52 хворих методом фекальної панкреатичної еластази-1, копрограми та визначення індексу маси тіла до та після операції встановлено, що до операції у 66,7% пацієнтів був тяжкий ступінь екзокринної недостатності, у решти – середньої важкості. В термін до 3-х років після операції спостерігалось значне покращення екзокринної функції підшлункової залози у 37,2% пацієнтів.

Ключові слова: хронічний панкреатит, екзокринна недостатність, хірургічне лікування, стеаторея, фекальна еластаза-1.

EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION IN CHRONIC PANCREATITIS PATIENTS WITH DUCTAL HYPERTENSION AFTER PARENCHYMA PRESERVING SURGERY

Klymenko A. V.

Zaporizhzhya State Medical University

The pancreas plays a key role in food digestion. Pancreatic exocrine insufficiency in severe chronic pancreatitis or after pancreatic surgical resection hampers sustainably patient's nutritional status. The article deals with the CP surgical therapy results after a parenchyma preserving technique – total longitudinal pancreaticojejunostomy. Having examined 52 patients by fecal pancreatic elastase-1 test, coprogramma, body mass index before and after surgery we determined that 66,7% of the patients had had severe degree of exocrine pancreatic insufficiency. The rest of the patients – had moderate degree. 37,2% of the patients had sufficient improve of the exocrine pancreatic function in a 3 year period of observation.

Keywords: chronic pancreatitis, exocrine function, surgery, steatorhea, fecal elastase-1.

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ В ПРОЦЕССАХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Визир В. А., Волошина И. Н.

Запорожский государственный медицинский университет

В работе проведена оценка взаимосвязи плазменной концентрации вазоактивных пептидов с процессами цереброваскулярной реактивности у больных с эссенциальной артериальной гипертензией. Впервые предложено анализировать соотношение «эндотелин-1/кальцитонин-ген-ассоциированный пептид» в качестве диагностического критерия церебральной сосудистой дисфункции. Показано, что увеличение этого соотношения более 0,5 ассоциируется с нарушением церебрального резерва вазодилатации и вазоконстрикции.

Ключевые слова: эндотелин-1, кальцитонин-ген-ассоциированный пептид, цереброваскулярная реактивность, гипертензия.

Цереброваскулярная реактивность (ЦВР) – интегральный показатель адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения, способность сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровоток соответственно этим условиям. Объективная оценка ЦВР производится с применением функциональных нагрузок и вычислением коэффициентов реактивности, характеризующих степень согласованности параметров с условиями проводимой пробы. Наиболее часто определение ЦВР осуществляют с помощью метода транскраниальной доплерографии (ТКДГ), так как показатели, полученные с помощью разнонаправленных тестов, применяемых в ультразвуковой диагностике, являются объективными критериями диагностики дисфункции мозгового кровообращения и характеризуют его резервно-адаптационные возможности [4].

Сосудистый тонус регулируется рядом системных и локальных вазоактивных субстанций, дисбаланс которых является триггерным фактором инициации и прогрессирования морфологических и функциональных изменений сосудов. Одним из значимых факторов вазоконстрикции считается эндотелин-1 (ЭТ-1), пептид, кодируемый тремя генами, который синтезируется в различных тканях, в том числе, эндотелием сосудов [8]. Эндотелин-1 воздействует паралибо аутокринно на эндотелииновые рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных или гладкомышечных клеток, вызывая констрикцию, пролиферацию и гипертрофию клеток гладкой мускулатуры сосудов. В процессах вазодилатации ведущая роль отводится NO (оксида азота). Ряд субстанций, ассоциированных с Ca⁺² каналами, таких как ацетилхолин, бради-

кинин, кальцитонин-ген-ассоциированный пептид (КГАП), субстанция Р, оказывают стимулирующее влияние на продукцию NO, тем самым, способствуя вазодилатации [6]. Кальцитонин-ген-ассоциированный пептид является наиболее мощным и продолжительным в действии фактором артериальной и венозной вазодилатации, оказывая сосудорасширяющее действие в 10 раз сильнее простагландинов и в 100–1000 раз сильнее, чем классические вазодилататоры (ацетилхолин, аденозин и субстанция Р). Исследования, посвященные изучению КГАП показали, что его вазодилатирующая активность проявляется в ряде органов и систем, прежде всего в регуляции мозгового кровообращения [7].

Изучение роли пептидных факторов регуляции цереброваскулярной реактивности имеет важное клиническое значение, так как позволяет оценить выраженность церебральной сосудистой дисфункции, повышающей риск развития ишемических инсультов вследствие снижения гемодинамического резерва и ухудшения коллатерального кровотока [5].

Цель исследования: оценить взаимосвязь плазменную концентрацию эндотелина-1 и кальцитонин-ген-ассоциированного пептида с процессами цереброваскулярной реактивности у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Обследовано 45 больных (25 мужчин, 20 женщин) с эссенциальной АГ II стадии с различной степенью повышения АД (табл. 1), в возрасте 38–69 лет.

Контрольную группу составили 20 клиниче-

ски здоровых лиц (11 мужчин, 9 женщин), не имеющих в анамнезе артериальной гипертензии и цереброваскулярных заболеваний.

Транскраниальная доплерография производилась после предварительного обследования экстракраниальных артерий на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия) датчиком частотой 2–2,5 МГц по стандартной методике [4]. Производилась регистрация показателей скорости кровотока. Определяли усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТАМХ) в средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА), базилярной артерии (БА) и вычислялись индексы ЦВР на гиперкапническую нагрузку (Δ ТАМХ CO_2), гипокапническую нагрузку (Δ ТАМХ O_2) по формулам:

$$\Delta \text{ТАМХ } \text{CO}_2 = \frac{(\text{ТАМХ } \text{CO}_2 - \text{ТАМХ исходная})}{\text{ТАМХ исходная}} \times 100\%$$

$$\Delta \text{ТАМХ } \text{O}_2 = \frac{(\text{ТАМХ } \text{O}_2 - \text{ТАМХ исходная})}{\text{ТАМХ исходная}} \times 100\%$$

Гиперкапническая проба проводилась с задержкой дыхания на 30 сек, с оценкой указанных показателей через 3 мин (в период максимальной дилатации). Гипервентиляционная проба осуществлялась путем форсированного дыхания в течение 30 сек и оценкой данных показателей сразу после прекращения пробы, в период снижения напряжения углекислого газа в крови и максимальной вазоконстрикции сосудистой сети.

Уровни изучаемых показателей определяли иммуноферментным методом (ИФА) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ЗГМУ (зав. д. мед. н. проф. А. В. Абрамов). Уровень ЭТ-1 в плазме крови определяли с помощью наборов Biomedica (Австрия), Peninsula (США) – для определения КГАП. С целью опре-

деления плазменного баланса вазоактивных пептидов рассчитывали математическое отношение уровня ЭТ-1/КГАП. Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, где измерялось АД, утром, натощак, до приема медикаментов, в состоянии покоя. На момент проведения исследования все обследованные лица либо не получали постоянной антигипертензивной терапии, либо она была отменена за 48 часов до включения больных в исследование. Плазму (либо сыворотку) отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Полученные результаты представляли в виде средней (М) и стандартной ошибки среднего (m), или 95% доверительного интервала (ДИ). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью двухвыборочного Т-теста или χ^2 -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Статистически достоверными считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что плазменная концентрация вазоконстрикторного ЭТ-1 была достоверно выше у больных с АГ в сравнении с контрольной группой (табл. 2). Средний уровень КГАП был несколько ниже у лиц с гипертензией, однако, статистической разницы между группами достигнуто не было. При расчете соотношения ЭТ-1/КГАП обнаружилось значительные межгрупповые различия: у пациентов с АГ данный показатель почти в два раза превышал аналогичный в контрольной группе, отражая имеющийся дисбаланс вазоактивных пептидов.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	Больные с АГ (n=45) М [95% ДИ]	Контрольная группа (n=20) М [95% ДИ]
Возраст, лет	54 [41–64]	53 [49–57]
Женщин, n (%)	20 (44)	9 (45)
АД Сист., мм рт. ст. Диаст., мм рт. ст.	154 (146–164)* 94 (91–98)*	127 (122–133) 77 (73–80)
Длительность ГБ, лет	11 (6–15)	NA
Тяжесть АГ, I/II/III, %	45/33/22	NA
Сопутствующая ИБС, %	4 (9)	NA
Сопутствующая СН (I–II ФК NYHA), %	4 (9)	NA

Примечание: Данные представлены в виде средней (М) либо в долях; * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ДИ – доверительный интервал; NA – неприменимо, СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца

Учитывая выявленное достоверное повышение ЭТ-1 и убедительное повышение соотношения ЭТ-1/ КГАП при АГ, для анализа ЦВР больные были распределены на две подгруппы: в первую вошли пациенты с соотношением ЭТ-1/ КГАП менее 0,5 (25% нижний квартиль, показатели наиболее приближены к контрольным), во вторую подгруппу вошли пациенты с соотношением ЭТ-1/ КГАП более или равно 0,5 (второй–четвертый квартиль). На рисунках 1 и 2 представлена динамика коэффициентов реактивности средней мозговой артерии с учетом пептидного соотношения.

Графические данные наглядно отражают зависимость реактивности СМА от показателя пептидного соотношения. Достоверное снижение ЦВР как при гиперкапнии, так и при гипокапнии наблюдалось у всех пациентов с АГ, при этом наибольшая сосудистая ригидность была отмечена в подгруппе больных с ЭТ-1/КГАП более 0,5. Результаты исследования ЦВР в бассейнах ЗМА и ОА обнаружили те же тенденции, что и в русле СМА (табл. 3).

При измерении толщины интимо-медиадного сегмента общей сонной артерии (ТИМС ОСА) были выявлены следующие значения: в контрольной группе ТИМС ОСА составила 0,78 [0,76–0,90] мм, что было достоверно меньше, чем у пациентов с АГ – 0,91 [0,88–0,95] мм и 0,99 [0,94–1,1] мм соответственно (в зависимости от ЭТ-1/ КГАП менее или более 0,5).

Полученные в работе результаты отражают значимость вклада вазоактивных пептидов в механизмы регуляции церебральной гемодинамики при АГ. Факт повышения вазоконстрикторного пептида ЭТ-1 у пациентов с АГ был описан нами ранее [1], а также имел подтверждение в работах других исследователей [3, 7, 10]. Нами впервые предложена оценка баланса вазоактивных пептидов по соотношению ЭТ-1/ КГАП. Именно этот показатель, по-нашему мнению, наиболее чувствительно может отражать возникший дисбаланс в системе сосудистой регуляции между вазоконстриктором ЭТ-1 и вазодилататором КГАП при артериальной гипертензии. Достоверное увеличение соотношения ЭТ-1/ КГАП в сравнении с контрольными значениями отражает стойкое преобладание вазоконстриктивных факторов в условиях АГ, что сказывается на состоянии церебральных сосудов (табл. 3). Достоверное снижение реактивности церебральных артерий при проведении пробы с гиперкапнией у всех больных с АГ свидетельствует об истощении вазодилататорного компонента ЦВР в этих отделах мозга, т. е. начальных стадиях нарушения ауторегуляции. Как известно, основным центром регуляции системного АД является ростральный отдел продолговатого мозга [9], берущий кровоснабжение от вышеуказанных артерий, поэтому наличие метаболической дисфункции магистральных артерий, обеспечивающих жизнедеятельность сосудодвигательного центра может

Таблица 2

Уровни вазоактивных пептидов в группах обследуемых лиц

№ п/п	Показатель	Больные с АГ (n=45) М [95% ДИ]	Контрольная группа (n=20) М [95% ДИ]	Р
1	КГАП, нг/мл	1,14 [1,05–1,23]	1,33 [0,99–1,67]	>0,05
2	ЭТ-1, фмоль/мл	0,79 [0,57–0,86]	0,43 [0,38–0,50]	<0,05
3	ЭТ-1/ КГАП	0,69 [0,54–0,7]	0,32 [0,3–0,38]	<0,05

Примечание: Р – уровень значимости

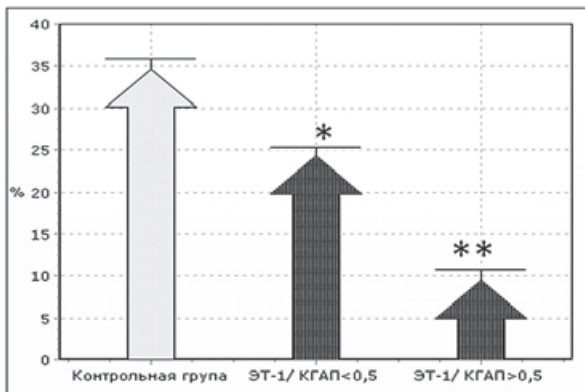


Рис. 1. Динамика ΔТАМХ (%) средней мозговой артерии в пробе с гиперкапнией (* – p<0,05 в сравнении с контрольной группой, ** – p<0,05 в сравнении с подгруппой пациентов с АГ и ЭТ-1/КГАП<0,5)

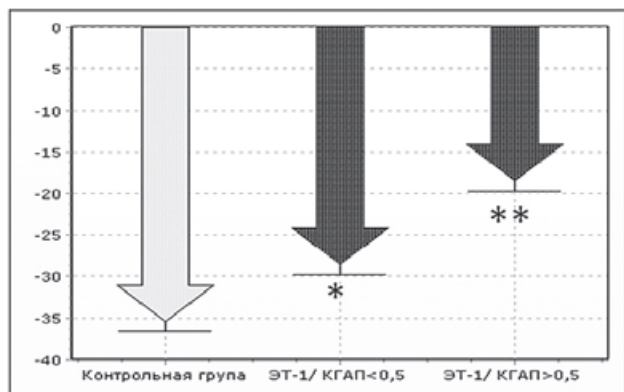


Рис. 2. Динамика ΔТАМХ (%) средней мозговой артерии в пробе с гипервентиляцией (* – p<0,05 в сравнении с контрольной группой, ** – p<0,05 в сравнении с подгруппой пациентов с АГ и ЭТ-1/КГАП<0,5)

усугублять течение гипертензии. Повышение соотношения ЭТ-1/КГАП более 0,5 ассоциируется также с изменениями реактивности вазоконстрикторного компонента ЦВР на уровне СМА, ЗМА и ОА, что наблюдалось в пробах с гипервентиляцией. Подобные нарушения реактивности сосудистой стенки объясняются их ремоделированием (гиалиноз) на фоне повышения ЭТ-1, что прослеживалось достоверным увеличением ТИМС ОСА у больных данной подгруппы, а также уже существующим вазоспазмом, подтвержденным снижением скорости кровотока в ЗМА, и, соответственно, невозможностью сужаться в большей мере.

Перспективы дальнейших исследований

Результаты данной работы диктуют необходимость изучения цереброваскулярной реактивности не только у больных с обратимыми изменениями органов-мишеней, но и у пациентов с органической цереброваскулярной патологией на фоне гипертензии для выяснения характера нарушения, патофизиологической роли вазоак-

тивных пептидов в регуляции церебральной гемодинамики и прогностического значения выявленных изменений.

Выводы

1. Для больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии характерно наличие дисбаланса вазоактивных пептидов, что проявляется стойким увеличением соотношения «эндотелин-1/кальцитонин-ген-ассоциированный пептид» в сравнении с нормотензивными лицами.

2. Увеличение соотношения «эндотелин-1/кальцитонин-ген-ассоциированный пептид» ассоциируется с увеличением толщины интимомедиального сегмента общей сонной артерии и значимым нарушением цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии.

3. Нарушение цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией проявляется снижением как вазодилататорного так и вазоконстрикторного резерва, что определяется в пробах с гиперкапнией и гипервентиляцией.

Таблица 3

Состояние цереброваскулярной реактивности в зависимости от соотношения вазоактивных пептидов

Исходный уровень и динамика ТАМХ в пробе	Больные с АГ (n=45)		Контрольная группа (n=20) М [95% ДИ]
	ЭТ-1/ КГАП <0,5 (n=16)	ЭТ-1/ КГАП 0,5 (n=29)	
Задняя мозговая артерия			
ТАМХ(см/сек)	56 [45–59]	43 [39–48]*	53 [46–65]
ΔТАМХ CO ₂ (%)	21 [18–25]*	12 [8–18]*^	29 [24–36]
ΔТАМХ O ₂ (%)	- 25 [23–30]	- 18 [15–24]* ^	- 32 [26–38]
Основная артерия			
ТАМХ(см/сек)	36 [31–40]	30 [27–39]	35 [30–39]
ΔТАМХ CO ₂ (%)	28 [24–32]	13 [10–17]*^	31 [27–35]
ΔТАМХ O ₂ (%)	-28 [-24 – -32]	-16 [-13 – -19]*^	-33[-26 – -36]

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с пациентами, имеющими уровень ЭТ-1 < 0,76 фмоль/мл

Литература

1. Визир В. А., Березин А. Е., Демиденко А. В. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в плазме крови с процессами ремоделирования сердца и артерий у больных с артериальной гипертензией / В. А. Визир., А. Е. Березин, А. В. Демиденко // Укр. терапевт. журн. – 2003. – № 6. – С. 25–31.
2. Гераскина Л. А., Суслина З. А., Фоякин А. В. Реактивность сосудов головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риск развития гипоперфузии мозга / Л. А. Гераскина, З. А. Суслина, А. В. Фоякин // Терапевтический архив. – 2001; 2: 43–48.
3. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О. А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–55.
4. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – 323 с.
5. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии: Руководство для врачей / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков. – М.: Медицина, 2001. 240 с.
6. Calcitonin Gene-Related Peptide Selectively Relaxes Contractile Responses to Endothelin-1 in

- Rat Mesenteric Resistance Arteries / J.P. Meens, G.E. Fazzi, M.A. van Zandvoort [et al.] // J.P.E.T. – 2009. – Vol. 331 no. 1. – P. 87–95
7. CGRP and ET-1 plasma levels in normal subjects /C. Parlapiano, V. Paoletti, E. Campana [et al.] // Eur. Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 1999. – Vol.3. – P. 139–141.
8. Davenport A.P. Endothelin. Handbook Exp. Pharmacol. / A.P. Davenport, J.J. Maguire. – 2006. – P. 295–329
9. McAllen R.M, May C.N. Differential drives from rostral ventrolateral medullary neurons to three identified sympathetic outflows / R.M. McAllen, C.N. May //Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 267. – P.935–944.
10. Role of Endothelin in the Pathogenesis of Hypertension / P.de V. Candelas, C.J.G. Alonso, C.A. Feldstein, L.A.Juncos // Mayo Clin. Proc. – 2005. –Vol. 80 (1). – P. 84–96.

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНИХ ПЕПТИДІВ В ПРОЦЕСАХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Візір В. А., Волошина І. М.

Запорізький державний медичний університет

У роботі проведена оцінка взаємозв'язку плазмової концентрації вазоактивних пептидів з процесами цереброваскулярної реактивності у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією. Вперше запропоновано аналізувати співвідношення «ендотелін-1/кальцитонін-ген-асоційований пептид» як діагностичного критерію церебральної судинної дисфункції. Показано, що збільшення цього співвідношення більше 0,5 асоціюється з порушенням церебрального резерву вазодилатації і вазоконстрикції.

Ключові слова: ендотелін-1, кальцитонін-ген-асоційований пептид, цереброваскулярна реактивність, гіпертензія.

VASOACTIVE PEPTIDES AND CEREBROVASCULAR REACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Vizir V. A., Voloshyna I. M.

Zaporizhzhya State Medical University

We evaluated the relationship between vasoactive peptides plasma concentrations with the processes of cerebrovascular reactivity in hypertensive patients. For the first time the ratio “endothelin-1/calcitonin-gene-related peptide” was offered as diagnostic criteria for cerebral vascular dysfunction. It was shown that the increasing of this ratio more than 0.5 is associated with disturbances of cerebral vasodilation and vasoconstriction reserve.

Keywords: endothelin-1, calcitonin-gene-associated peptide, cerebrovascular reactivity, hypertension.

ИММУННАЯ ДЕЗАДАПТАЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Воронин К. В., Лоскутова Т. А., Филиппова Е. В.¹

Днепропетровская государственная медицинская академия,

¹Комунальное учреждение «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова»

В работе проведено исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета у беременных в зависимости от степени тяжести преэклампсии. Установлено, что с нарастанием степени тяжести преэклампсии происходит превалирование цитотоксического звена иммунного ответа, о чем свидетельствует повышенное количество CD8+, CD 16+(NK), CD25+, снижение иммунорегуляторного индекса. Отмечено повышение функциональной активности клеток фагоцитарной системы, системы комплемента, повышенного количества ЦИК. Установлено, что активация неспецифической иммунной защиты, превалирование цитотоксического звена иммунного ответа, на фоне дисбаланса гуморальной составляющей иммунного ответа сопровождается развитием острой воспалительной реакции сосудистой стенки, активации свертывающей системы с развитием тотального эндотелиоза. Изменение показателей иммунограммы следует дополнительно учитывать при определении степени тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, гестационная артериальная гипертензия.

Преэклампсия остается одной из актуальных проблем акушерства. Высокая частота материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при преэклампсии объясняется отсутствием точных сведений о патогенезе заболевания, достоверных методов диагностики, и, как следствие, действенных мер профилактики [1, 7, 9]. Существует представление о преэклампсии как о мультифакторном заболевании, в генезе которого важная роль принадлежит как генетическим, так и различным неблагоприятным экзогенным факторам [1]. Результатом воздействия этих факторов является системная эндотелиопатия. Известно, что пациентки с преэклампсией имеют иммунологические нарушения, однако остается открытым вопрос являются ли эти нарушения причиной или следствием преэклампсии [7, 8]. Исходя из современных представлений о патогенезе преэклампсии, высока вероятность наличия ассоциации с преэклампсией совокупности полиморфизмов генов, вовлеченных в сложный процесс регулирования многообразных функций эндотелия: генов тромбофилии, генов дисфункции эндотелия и генов иммунной дезадаптации [1]. Эти полиморфизмы приводят к нарушенной инвазии трофобласта, развитию ишемии, активации иммунной системы и повреждению эндотелия.

Известно, что при нормальном развитии беременности происходит угнетение иммунного ответа материнского организма по Th1-типу (снижается выработка цитотоксических цитокинов, превалирует образование регуляторных цитокинов), происходит активация Th2-типа иммунно-

го ответа и угнетается активность естественных киллеров, что способствует пролонгированию беременности и обеспечивает нормальные гемореологические взаимоотношения между матерью и плодом. При преэклампсии характерен Th1 ответ, с гиперпродукцией мононуклеаров, естественных киллеров, активацией апоптоза, увеличение количества провоспалительных цитокинов [4, 6–9]. В литературе отсутствуют сведения об использовании показателей клеточного иммунитета для прогноза оценки тяжести течения и в качестве контроля над эффективностью лечения преэклампсии. В отечественной литературе имеются единичные указания на угнетения гуморального звена иммунитета, а в зарубежной в основном клеточного звена и только при преэклампсии и эклампсии [8, 9]. **Целью исследования** явилась оценка клеточного и гуморального иммунитета у беременных в зависимости от степени тяжести преэклампсии.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели было обследовано 142 беременных в третьем триместре беременности. Все женщины были поделены на три клинические группы с учетом тяжести преэклампсии. I группу составили 52 беременных с гестационной артериальной гипертензией и преэклампсией легкой степени, II группу – 32 беременных с преэклампсией средней тяжести, III группу – 15 беременных с преэклампсией тяжелой степени. Контрольную (К) группу составили 43 здоровых беременных. Степень тяжести

гипертензивних порушень була діагностована в відповідності з клінічним протоколом МЗ України № 676 [4]. Всем вагітним було проведено клініко-лабораторне обстеження, вивчення показників згортливої та протизгортливої систем, а також проведено збір периферическої крові для імунологічного дослідження. Кількість CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+ визначали з використанням моноклональних антитіл виробництва «Гранум», Харків методом проточної цитофлуориметрії. Функціональну активність кліток фагоцитарної системи (поглинальну активність і здатність до накоплення реактогенних метаболітів кисню) визначали в тесті з відновленням нітросинього тетразолію (НСТ-тест) [3]. Визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) проводили спектрофотометричним методом після селективної преципітації їх із сироватки крові в 4,17% розчині поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 Д. Оцінку системи комплементу проводили на основі титру комплементу до 50% гемолізу. Визначення імуноглобулінів А, М, G (Ig А, М, G) проводили методом імунотурбодиметрії на апараті Colos с System, з використанням моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини виробництва Roche Diagnostics GmbH (Німеччина). Статистичний аналіз проводили з допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2000 і Graph Pad Prism 5 for Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій χ^2 . Для порівняння кількісних величин використовували непарний критерій t. За значимий приймали рівень достовірності $p < 0,05$.

Результати дослідження і їх обговорення

Вагітні були рівномірно розподілені в групах за віком. В I групі середній вік склав $27,7 \pm 0,8$, в II групі – $27,3 \pm 0,8$, в III групі – $27,0 \pm 1,6$ і в контрольній $26,12 \pm 0,8$ років ($p > 0,05$). Кількість первородячих в I групі було 59,6%, в II групі 62,5%, в III групі 53,3% і в контрольній 58,1% ($p < 0,05$). Термін породження в II групі ($34,0 \pm 0,7$ тижнів) і III групах ($32,5 \pm 0,9$) був достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж в I ($37,5 \pm 0,4$) і К ($38,4 \pm 0,3$) групах.

Преждевременно роды наблюдались в 65,4% случаев среди беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени, именно наличие ПЭ и отсутствие эффекта от ее лечения являлись показанием для индуцированных досрочных родов. По способу родоразрешения обращает внимание высокая частота оперативных родов в группах с преэклампсией: в II группе путем операции кесарева сечения 46,9%, в III – 66,7%, в контрольной группе – 18,7% ($p < 0,05$).

Показанием к кесареву сечению было отсутствие эффекта от консервативного лечения преэклампсии, нарастание явлений преэклампсии при отсутствии условий для родоразрешения через естественные родовые пути, осложнение течения преэклампсии развитием дистресса плода, задержки внутриутробного развития плода тяжелой степени. Весоростовые характеристики новорожденных во II и III группах были достоверно ниже, чем в I (3057 ± 87 г и $50,4 \pm 0,5$ см) и контрольной (3406 ± 81 г и $51,9 \pm 0,4$ см) группах и составили 1927 ± 139 г, $44,2 \pm 1,0$ см и 1495 ± 230 г, $41,0 \pm 1,7$ см соответственно ($p < 0,05$, К). Досрочное родоразрешение в группах с преэклампсией средней и тяжелой степени привело к рождению детей с морфофункциональной незрелостью и достоверно более низкой оценкой плода по шкале Апгар. Оценка по Апгар на 1 и 5 минутах была в I группе $6,5 \pm 0,1$ и $7,6 \pm 0,08$ балла, в II группе $5,7 \pm 0,3$ и $6,7 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$, К), в III группе $4,8 \pm 0,1$ и $5,8 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$, К) и в контрольной группе $6,9 \pm 0,09$ и $7,9 \pm 0,09$. 21,2% новорожденных во II группе и 57,1% новорожденных в III группе имели задержку внутриутробного развития плода. В III группе – 8, а во II – 16 новорожденных потребовали лечения в отделении интенсивной терапии и были переведены на второй этап оказания помощи в связи с их морфофункциональной незрелостью, в четырех случаях отмечалась антенатальная гибель плода на фоне преэклампсии тяжелой степени.

Анализ показателей специфического клеточного иммунитета показал (табл. 1), что в исследуемых группах наблюдались различной степени выраженности изменения, которые характеризовались субпопуляционным дисбалансом состава Т-лимфоцитов со снижением иммунорегуляторного индекса.

Было отмечено снижение общего количества лимфоцитов во всех группах исследования, с минимальными показателями в группе с тяжелой преэклампсией ($p < 0,01$). Достоверного отличия в содержании общей популяции Т-лимфоцитов (CD3+) между группами исследования не было. Не отмечено, также изменений в содержании циркулирующих Т-хелперов (CD4+). В тоже время, у беременных с преэклампсией повышено количество клеток с фенотипом CD8+. Их количество было достоверно выше в 1,3 раза в группе с преэклампсией тяжелой степени ($p < 0,05$), чем в группе контроля. С нарастанием степени тяжести преэклампсии отмечено превалирование цитотоксического звена иммунного ответа, о чем свидетельствует повышенное количество CD16+(NK) у беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени в сравнении с показателями контроля ($p < 0,05$) и превалирование CD8+, которые продуцируют провоспалительные цитокины. В связи с развившимися нарушениями в показателях клеточного иммунитета регулятор-

Таблиця 1

Состояние клеточного звена иммунитета у беременных с различной степенью тяжести преэклампсии

Показатели иммунограммы	I группа	II группа	III группа	Контроль
Лейкоциты*10 ⁹	8,6±0,4	9,7±0,6	9,0±0,6	8,5±0,6
Лимфоциты, %	24,5±0,9*	26,7±1,8	21,7±1,9*	27,35±1,1
Лимфоциты	2,05±0,1*	2,45±0,2	2,05±0,15*	2,28±0,1
CD3, %	44,2±1,7	42,8±1,8	41,14±2,5	41,46±2,6
CD3*10 ⁹	0,94±0,07	1,08±0,1	0,85±0,08	0,89±0,01
CD4, %	37,23±1,3	36,6±2,0	35,3±1,7	34,33±2,1
CD4*10 ⁹	0,78±0,06	0,93±0,01	0,77±0,07	0,74±0,07
CD8, %	31,6±1,6	31,5±2,2	37,7±2,6*	29,9±1,9
CD8*10 ⁹	0,66±0,05	0,79±0,01*	0,8±0,06*	0,66±0,06
CD16, %	27,9±1,6	26,8±2,1	31,8±2,3*	27,04±2,3
CD16*10 ⁹	0,59±0,05	0,69±0,07*	0,68±0,06*	0,58±0,07
CD25, %	24,4±1,7	26,6±3,9	35,7±3,3*	25,3±2
CD25*10 ⁹	0,45±0,05	0,56±0,09	0,73±0,02	0,6±0,07
CD4/CD8	1,23±0,04	1,2±0,06	0,99±0,06* ¹	1,18±0,04
CD20, %	25,2±1,7	25,5±2,3	30,7±2,3	26,9±2,0
CD20*10 ⁹	0,5±0,04	0,68±0,01	0,65±0,07	0,63±0,07

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверное отличие с показателями контрольной группы, 1 – $p < 0,05$ достоверное отличие с показателями I группы

Таблиця 2

Анализ показателей состояния гуморального иммунитета в зависимости от степени тяжести преэклампсии

Показатели иммунограммы	I группа	II группа	III группа	Контроль
Ig A, г/л	1,75±0,01	1,9±0,01	1,8±0,02	1,6±0,09
Ig M, г/л	1,5±0,01*	1,7±0,01*	1,4±0,02*	2,1±0,03
Ig G, г/л	8,6±0,03	7,8±0,03*	7,7±0,05*	8,98±0,04
ЦИК, усл.ед	0,08±0,001	0,06±0,001	0,1±0,001	0,06±0,001
Фагоцитарная активность, %	61,8±1,6	62,6±2,4	68,0±3,2	59,7±2,3
Фагоцитарное число	5,04±0,3	5,2±0,27	4,9±0,2	5,07±0,2
Индекс завершенности фагоцитоза	0,79±0,04	0,9±0,06	1,07±0,09	0,86±0,02
НСТ-спонтанный, %	15,1±1,6	17,6±2,6	18,7±2,6	16,9±1,7
НСТ-индуцированный, %	32,5±3,5	38,1±6,8	44,9±2,8*	37,2±2,3
Активность комплемента, усл. ед.	61,7±3,3	51,4±2,5	73,8±1,8*	62,4±3,9

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверное отличие с показателями контрольной группы

ный индекс, который отражает соотношение T4+ и T8+, был снижен относительно показателей контрольной группы в 1,3 раза.

Было также установлено, что с увеличением степени тяжести преэклампсии достоверно увеличивается количество CD25+, что отражает наличие Т-лимфоцитов несущих рецепторы к интерлейкину 2. Интерлейкин 2 стимулирует цитотоксичность лимфоцитов, продукцию интерферона γ , активизирует макрофаги и стимулирует

ответ клеточного типа. Индивидуальный анализ иммунограмм позволил установить, что наблюдается параллелизм между степенью иммунодефицита и выраженностью клинической симптоматики. При наиболее выраженной клинической манифестации наблюдается более выраженная Т-лимфопения и снижение иммунорегуляторного индекса. При незначительной Т-лимфопении и минимальном увеличении уровня CD8+ имеет место тенденция к увеличению данного индекса,

что может свидетельствовать о реализации компенсаторных реакций, данные изменения отмечаются в I и II группах. Достоверных отличий в содержании CD20+ в группах исследования выявлено не было.

Анализ функции фагоцитов показал усиление их активности у беременных с преэклампсией: отмечается увеличение фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза с нарастанием степени тяжести преэклампсии (табл. 2). Также значительно повышена функциональная активность клеток фагоцитарной системы, о чем свидетельствует увеличение показателя спонтанного и индуцированного НСТ-теста.

Активность фагоцитоза тесно связана с системой комплемента. Установлено повышение ее активности у беременных с преэклампсией. Система комплемента тесно связана с системой свертывания крови и системой кининов. Через компонент комплемента C3 происходит активация фактора XII и тромбоцитов, что приводит к гиперкоагуляции. Активация системы комплемента сопровождается острой воспалительной реакцией сосудистой стенки или отдельных ее участков.

Анализ содержания иммуноглобулинов различных классов показал, что с нарастанием степени тяжести заболевания отмечается тенденция к нарастанию количества IgA и снижению IgM, IgG. Уровень ЦИК также повышен у беременных с преэклампсией [2]. Отложение ЦИК в сосудах плаценты, почек ведет к активации системы комплемента, стимуляции ПОЛ, альтерации тканевых элементов, повышению активации тромбоцитов (возрастанию уровня тромбоса-

на), гиперкоагуляции, отложению фибрина, что вызывает ишемию плаценты и других органов. Ишемия плаценты (ацидоз, набухание базальной мембраны сосудов) способствует повышению проницаемости плацентарного барьера и возрастающему воздействию на плод различных повреждающих факторов, что приводит к фетоплацентарной недостаточности и гипотрофии плода. Указанные изменения свидетельствуют, что при преэклампсии, особенно при тяжелом ее течении происходит нарушение функции гуморальной составляющей иммунитета.

Выводы

1. Развитие преэклампсии связано с возникновением субпопуляционного дисбаланса Т-лимфоцитов.

2. С нарастанием степени тяжести преэклампсии отмечено превалирование цитотоксического звена иммунного ответа, о чем свидетельствует повышенное количество CD8+, CD 16+(NK), CD25+, снижение иммунорегуляторного индекса.

3. Активация неспецифических факторов иммунной защиты, имеющей место при преэклампсии, сопровождается развитием острой воспалительной реакцией сосудистой стенки, активации свертывающей системы и развитием тотального эндотелиоза, с клиническими проявлениями характерными для преэклампсии.

4. Изменение показателей иммунограммы следует дополнительно учитывать при определении степени тяжести преэклампсии.

Литература

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мостовая. – М.: МЕДпресс-информ. – 2008. – 272 с.
2. Иванов И.И. Значение определения уровня циркулирующих иммунных комплексов в оценке эффективности лечения преэклампсии беременных / И. И. Иванов, Е. Н. Прочан // Таврический мед.-биол. вестн. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 62–67.
3. Модзлевский А. Ф. Современные методы диагностики вирусных респираторных инфекций и их терапии с использованием препаратов интерферона / А. Ф. Модзлевский, Н. С. Дяченко, Н. Я. Спивак. – К. – 1994. – 18 с.
4. Посисеева Л. В. Иммунология беременности / Л. В. Посисеева, Н. Ю. Сотникова. // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 42–45.
5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ МОЗ України № 676.
6. Сельков С. А. Механизмы иммунорегуляции развития плаценты / С. А. Сельков, О. В. Павлов, Д. И. Соколов // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – № 3. – С. 136–140.
7. Сидорова И. С. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелоз) / И. С. Сидорова, О. И. Гурина, А. П. Милованов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 13–17.
8. Kolarz D. D. The immunoregulatory disturbances in the pathogenesis of pre-eclampsia / D. D. Kolarz, M. Sternik // Archives of Perinatal Medicine. – 2010 – Vol. 16. – № 2. – P. 67–73.
9. Walker J. J. Pre-eclampsia. / J. J. Walker // Lancet. – 2000. – N 356. P. 1260–1265.

ІМУННА ДЕЗАДАПТАЦІЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Воронін К. В., Лоскутова Т. О., Філіппова Є. В.

Дніпропетровська державна медична академія,

Комунальний заклад «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»

В роботі проведено дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у вагітних в залежності від ступеня тяжкості преєклампсії. Встановлено, що з наростанням ступеня тяжкості преєклампсії відбувається превалювання цитотоксичного ланки імунної відповіді, про що свідчить підвищена кількість CD8+, CD16+(NK), CD25+, зниження імунорегуляторного індексу. Відзначено підвищення функціональної активності клітин фагоцитарної системи, системи комплементу, підвищеної кількості циркулюючих імунних комплексів. Встановлено, що активація неспецифічного імунного захисту, превалювання цитотоксичної ланки імунної відповіді, на тлі дисбалансу гуморальної складової імунної відповіді супроводжується розвитком гострої запальної реакції судинної стінки, активації системи згортання з розвитком тотального ендотеліозу. Зміна показників імунограми слід додатково враховувати при визначенні ступеня тяжкості преєклампсії.

Ключові слова: преєклампсія, вагітність, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, гестаційна артеріальна гіпертензія.

IMMUNE DISADAPTATION IN DEPENDING ON THE SEVERITY OF PREECLAMPSIA

Voronin K. V., Loskutova T. A., Filippova E. V.

Dnipropetrovsk State Medical Academy,

Communal Institution "Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. Mechnikov"

The work focuses on the state of cellular and humoral immunity in pregnant women, depending on the severity of preeclampsia. It was established that with an increase in the severity of preeclampsia is the prevalence of the cytotoxic level of immune response, as evidenced by the increased number of CD8+, CD16+(NK), CD25+, reduction of immunoregulatory index. It was established the increased functional activity of phagocytic cells, the complement system, increased the number of circulating immune complex. It was established that the activation of nonspecific immune defense, the prevalence of the cytotoxic immune response, humoral imbalance is accompanied by the development of acute inflammatory response of the vascular wall, activation of coagulation with the development of total endotheliosis. Changes in immunological examination should be considered in determining the severity of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, cells immunity, humoral immunity, gestational arterial hypertension.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТАБЛЕТОВАНИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АДГЕЗИВНІ ВЛАСТИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ

Жорняк О. І., Палій В. Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

В роботі представлено результати вивчення впливу антимікробних препаратів на адгезію грам-позитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Показано, що антисептичні препарати септефрил, себедин, септолете та аджисепт пригнічують адгезію бактерій. Найнижчий індекс адгезивності спостерігали в присутності препарату септефрил. У музейних штамів стафілококу він дорівнював від 39,51 до 34,08%, що у 2,5–2,9 рази менше, а у клінічних штамів 57,5–57,6%, що у 1,7 рази менше в порівнянні з контролем.

Ключові слова: адгезія, антисептичні препарати, декаметоксин, септефрил, себедин, септолете, аджисепт.

Досягнення в галузі вивчення молекулярної природи патогенності, складають основу для впровадження нових і вдосконалення застосування існуючих антимікробних препаратів. Для проникнення крізь захисні бар'єри макроорганізму та подальшої персистенції в ньому мікроорганізми повинні мати високу здатність заселяти слизові оболонки людини. Здатність бактерій до адгезії є одним з факторів, що забезпечують колонізацію. Не спроможні до адгезії бактерії видаляються з організму людини механізмами природного захисту. Адгезивність мікроорганізмів до еукаріотичних клітин є початковою ланкою патогенезу при розвитку інфекційних захворювань, що викликають патогенні та умовно-патогенні штами і одним із механізмів захисної дії нормальної мікрофлори, яка безпосередньо приймає участь у формуванні пристінкових шарів слизових оболонок [1, 3].

В процесі вивчення інфекційних захворювань велику увагу приділяють адгезії мікроорганізмів. Науковці досліджують дію різних засобів на адгезивні властивості мікроорганізмів. Протимікробні препарати діють на структурні елементи клітинної стінки, що і зумовлює взаємодію з клітинами макроорганізму. Блокування адгезії негативно впливає на розвиток інфекційного захворювання [4].

Адгезивний процес характеризується специфічністю, що полягає у вибірковій здатності мікробів прикріплюватися до епітеліальних клітин певних тканин макроорганізму. У межах одного і того ж органу або системи спостерігають мозаїчність адгезії. Мікробна адгезія відрізняється в різних тканинах особин одного і того ж виду в залежності від віку, генетичних особливостей.

Виділяють дві групи механізмів адгезії – неспецифічну та специфічну. Основою неспецифічної адгезії є фізико-хімічні процеси, що визначаються

силами молекулярного тяжіння, гідрофобними та електростатичними силами. Як правило, неспецифічна адгезія є зворотною.

Незворотною вважають специфічну адгезію, яка відбувається в результаті молекулярної взаємодії між адгезинами мікробної клітини і рецепторами клітини хазяїна (ліганд-рецепторна взаємодія). Специфічна адгезія, колонізація можливі тільки у випадку, якщо мікроорганізми мають стійкість проти мікробостатичних та мікробіцидних факторів.

Специфічна адгезія включає етапи, в результаті яких мікробні клітини прикріплюються до поверхні чутливої тканини. Елементи клітинної стінки мікроорганізмів, що взаємодіють з рецепторами клітин макроорганізму називають адгезинами. З ними пов'язують властивість мікроорганізмів прилипати і колонізувати епітелій. Адгезини являють собою поверхневі структури мікробних клітин, до складу яких входять макромолекули лектинів, протеїнів, що здатні зв'язуватись з рецепторами чутливої клітини. Рецептори представлені білковими фрагментами або карбогідратами, що комплементарні адгезинам.

Грампозитивні, грамнегативні мікроорганізми мають різну будову адгезинів. У грампозитивних бактерій адгезини представлені білковими молекулами, які міцно зв'язані з цитоплазматичною мембраною. Такі адгезини називають афімбріальними. Рецепторами для адгезинів грампозитивних бактерій є фібрoneктин та білки міжклітинного матриксу. У грамнегативних мікроорганізмів адгезини входять до складу ворсинок, тому їх називають фімбріальними адгезинами. Рецептори чутливих клітин представлені білковими фрагментами, що комплементарні адгезинам. Фімбрілярні адгезини забезпечують більш ефективну адгезію ніж афімбріальні, оскільки локалізують-

ся на довгій тонкій ніжці, що полегшує їх контакт з рецепторами. У капсульних бактерій в адгезії приймають участь капсульні полісахариди і поліпептиди. У мікоплазм адгезини входять до складу виростів цитоплазматичної мембрани. У вірусів адгезія відбувається за рахунок білків капсули і глікопротеїнів суперкапсули [5, 7].

Видовий склад мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини може змінюватись протягом життя. Суттєве значення має збалансований склад нормофлори, її антагоністичні властивості. Серед них провідне місце займають стафілококи, кишкова паличка, які мають широке розповсюдження, множинну лікарську стійкість до антимікробних засобів.

Фактори вірулентності стафілококу пов'язані з їх адгезією на рецепторах чутливих клітин, колонізацією та іншими патогенними властивостями. Адгезивна здатність стафілококів виражена у відношенні клітин та міжклітинних речовин різних тканин (епітелій, фібронектин, колаген, фібриноген та ін.). Так, стафілококи не прикріплюються до тромбів, якщо вони вкриті гнійним ексудатом, внаслідок блокування фібронектинових рецепторів. Білок А, який розміщується в клітинній стінці володіє антифагоцитарними властивостями. Він зв'язується з фібронектином – адгезивним глікопротеїном, який вкриває поверхню клітин і знаходиться в базальних мембранах сполучної тканини.

Важлива роль в здійсненні взаємодії мікроорганізмів із мішенями належить процесам міжмембранної адгезивної взаємодії. Профілактика захворюваності потребує детального вивчення колонізуючих властивостей мікроорганізмів, оскільки колонізація це природна форма існування як сапрофітів, так і збудників патологічних процесів. Дослідження взаємодії бактерій з клітинами є актуальним завданням, яке відкриває перспективу створення нових антиадгезивних засобів та ефективних препаратів. Після втрати адгезивних властивостей мікроорганізми втрачають здатність викликати захворювання [6].

Мета роботи. Вивчити вплив таблетованих антисептичних препаратів септефрилу (декаметоксин), себедину (хлоргексидину дигідрохлорид), септолете (бензалконію хлорид) та аджисепту (амілметакрезол) на адгезивні властивості мікроорганізмів.

Матеріали і методи

Для дослідження використовували таблетовані антисептичні лікарські препарати септефрил, себедин, септолете та аджисепт в бактеріостатичних концентраціях. Об'єктом дослідження були клінічні штами *S.aureus* 44, *S.aureus* 110, *E.coli* 128, *E.coli* 34, виділені від хворих на гнійно-запальні захворювання. Для порівняння застосовували музейні штами *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* NCTC

7447, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* M-17.

Адгезивні властивості бактерій досліджували на формалінізованих еритроцитах людини О (І) групи Rh (+) в присутності мінімальних бактеріостатичних концентрацій (МБсК) септефрилу, себедину, септолете та аджисепту за методикою Бріліса [2]. Контролем служили пробірки без антисептичного препарату. Під світловим мікроскопом на 100 еритроцитах визначали індекс адгезивності (ІА) – число прикріплених мікроорганізмів на одному еритроциті, що приймав участь в адгезивному процесі.

Результати та обговорення

Як показали результати досліджень, антисептичні препарати септефрил, себедин, септолете та аджисепт впливали на адгезивну здатність музейних та клінічних штамів стафілококу. Так, у контролі кількість адгезованих клітин як музейних так і клінічних штамів складала 100%. При порівнянні контрольних та експериментальних досліджень адгезивна здатність стафілококу в присутності антисептичних препаратів зменшилась (рис. 1, 2).

У досліді явище прилипання стафілококу при МБсК антисептичних

препаратів у музейного штаму *S. aureus* ATCC 25923 знизилось від 56,8 до 39,51%, а у *S. aureus* NCTC 7447 від 54,82 до 34,08%. Адгезивна активність клінічного штаму стафілококу *S. aureus* 44 знизилась від 68,1 до 51,9%, а у *S. aureus* 110 від 68,02 до 51,7%.

У подальших дослідженнях було вивчено вплив таблетованих антисептичних препаратів на адгезивні властивості кишкової палички. Слід зазначити, що її адгезивна активність була вище ніж у стафілококу. Можливо, це обумовлено будовою фімбріальних адгезинів кишкової палички, які забезпечували більш ефективну адгезію.

Відомо, що кишкова паличка прикріплюється на поверхні чутливих клітин за допомогою специфічних фімбрій, що взаємодіють з рецепторами епітеліальних клітин. Фімбрії поділяють на декілька типів, які значно відрізняються по складу у патогенних і непатогенних ешерихій. Це дає змогу кишковій паличці проявляти високу адгезивну активність і успішно конкурувати з патогенними видами ентеробактерій.

При порівнянні контрольних та експериментальних досліджень адгезивна здатність кишкової палички, як і стафілококів, в присутності таблетованих антисептичних препаратів зменшувалась. Результати проведених досліджень представлені на рисунках 3, 4. В контролі адгезивна здатність кишкової палички дорівнювала 100%. У досліді в присутності антисептичних препаратів явище прилипання кишкової палички при МБсК у музейного штаму *E. coli* ATCC 25922 знизилось від 72,8 до 43,6%, а у *E. coli* M-17 – від 70,7 до

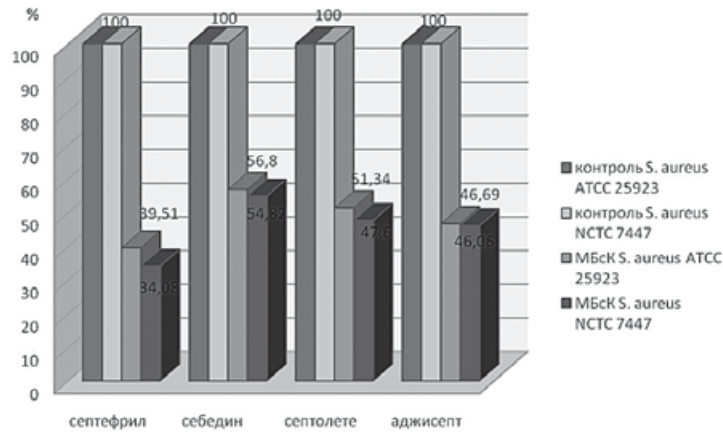


Рис. 1. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості музейних штамів *S. aureus*

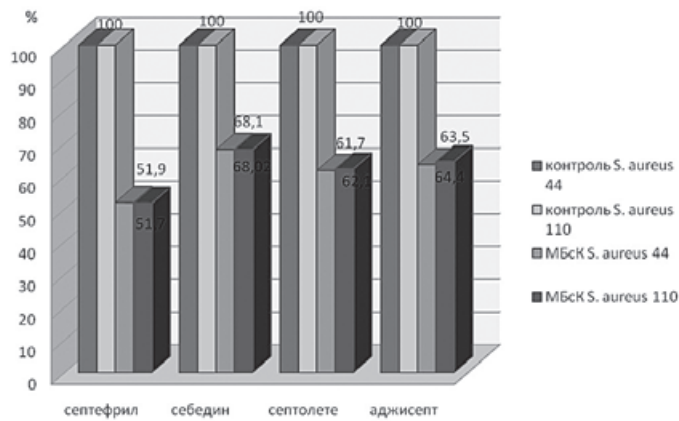


Рис. 2. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості клінічних штамів *S. aureus*

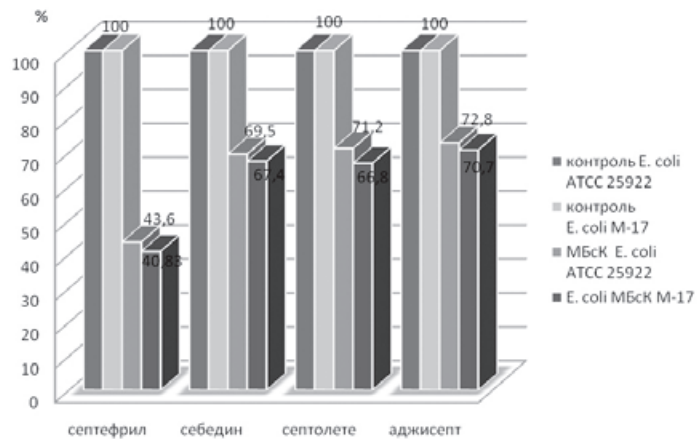


Рис. 3. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості музейних штамів *E. coli*

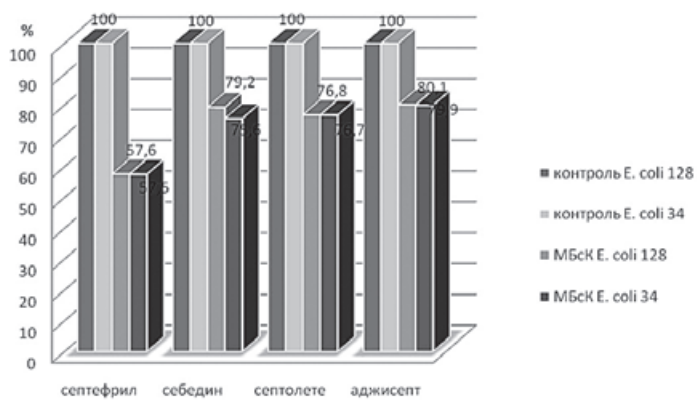


Рис. 4. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості клінічних штамів *E. coli*

40,83%. Адгезивна здатність клінічного штаму *E. coli* 128 знизилась від 80,1 до 57,6%, а у *E. coli* 34 – від 79,9 до 57,5%.

Як свідчать результати досліджень, найнижчий відсоток адгезованих стафілококів та кишкової палички визначали в присутності препарату септефрилу на основі декаметоксину. У музейних штамів стафілококу він дорівнював від 39,51 до 34,08%, що у 2,5–2,9 рази менше, а у клінічних штамів 57,5–57,6%, що у 1,7 рази менше в порівнянні з контролем.

Успішно проходила адгезія кишкової палички в присутності препарату аджисепт. Для музейних штамів кишкової палички відсоток адгезованих бактерій дорівнював від 72,8 до 70,7%, що в 1,3–1,4 рази менше в порівнянні з контролем. У клінічних штамів відсоток адгезованих мікроор-

ганізмів дорівнював 80,1–79,9%, що в 1,3 рази менше ніж в контролі.

Висновки. На підставі проведених досліджень доведено, що антисептичні препарати септефрил, себедин, септолете та аджисепт впливають на адгезивну здатність музейних, клінічних штамів стафілококу, кишкової палички. Порівняно з музейними штамми, адгезивна активність клінічних штамів виявилась вище.

Вивчення впливу таблетованих антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів дає змогу поглибити знання про механізм дії на мікроорганізми лікарських антисептичних препаратів, які в подальшому доцільно враховувати в процесі лікування гнійно – запальних захворювань.

Література

1. Бабич Є. М. Ступінь зміни біологічних властивостей *E. Coli*, *K. Pneumoniae* та *P. Aeruginosae* під впливом екзотоксину *C. Diphtheriae* / Є. М. Бабич, С. В. Калініченко, Т. А. Рижкова // *Annals of Mechnikov Insttute*. – 2007. – № 4. – С. 25–29.
2. Брилис В. И. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В. И. Брилис, Х. П. Ленцер, А. А. Ленцер // *Лаб. дело*. – 1989. – № 4. – С. 210–212.
3. Адгезивні властивості та антилізоцимна активність свіжовилучених від хворих дітей шигел і сальмонел / [Воронкіна І. А., Деркач С. А., Носатенко А. І. та ін.] // *Вісник СумДУ. Серія Медицина*. – 2007. – № 2. – С. 38–43.
4. Жорняк О. І. Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій / О. І. Жорняк, О. К. Стукан, В. В. Сухляк // *Annals of Mechnikov Insttute*. – 2010. – № 4. – С. 53–58. Режим доступу до журналу: <http://www.imiamn.org/journ/>.
5. Жорняк О. І. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів / О. І. Жорняк, О. К. Стукан // *Буковинський медичний вісник*. – 2010. – Т. 14. – № 4. – С. 122–124.
6. Жорняк О. І. Вплив септефрилу та септолете на адгезивні властивості стафілококів / О. І. Жорняк // *Довкілля і здоров'я : мат. всеукр. наук-практ. конф., 23-24 квітня 2010 р. – Тернопіль, 2010*. – С. 36–37.
7. Палій Г. К. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / Г. К. Палій. – К. : *Здоров'я*, 2004. – 201 с.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ

Жорняк Е. И., Палий В. Г.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

В работе представлены результаты изучения влияния антимикробных препаратов на адгезию грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Показано, что антисептические препараты септефрил, себедин, септолете и аджисепт угнетают адгезию бактерий. Самый низкий индекс адгезивности наблюдали в присутствии препарата септефрил. У музейных штаммов стафилококка он составил от 39,51 до 34,08%, что в 2,5–2,9 раза меньше, а у клинических штаммов 57,5–57,6%, что в 1,7 раза меньше по сравнению с контролем.

Ключевые слова: адгезия, антисептические препараты, декаметоксин, септефрил, себедин, септолете, аджисепт.

EXPERIMENTAL INVESTIGATION ACTION OF THE PILL ANTISEPTICS ONTO ADHESION OF BACTERIA

Zhornjak O. I., Paliy V. G.

Vinnitsa National Medical University N.I. Pirogov

The results of studying of effect of antimicrobial agents on the adhesion of gram-positive and gram-negative microorganisms were described. Studies have shown that antiseptics septeфрил, sebidin, septelete, adzhisept inhibited adhesion of bacteria. The lowest index of adhesiveness observed in the presence of septeфрил. It was 39,51–34,08% for museum strains of staphylococcus and 57,5–57,6% for clinical strains of staphylococcus, that in 2,5 and 1,7 times less in comparison with the control.

Keywords: Adhesion, antiseptics, decamethoxin, septeфрил, sebidin, septelete, adzhisept.

ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АДГЕЗИВНУ ЗДАТНІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ

Кордон Ю. В., Палій Д. В., Шевчук Н. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

В роботі наведені результати дослідження впливу лікарських антисептичних препаратів горостену[®], мірамістину, хлоргексидину біглюконату пригнічують на адгезивну здатність мікроорганізмів. Встановлено, що антисептики пригнічують адгезивну здатність музейних, клінічних штамів стафілококів, ешерихій.

Ключові слова: адгезія, антисептики, горостен[®], мірамістин, хлоргексидину біглюконат.

Відкриття та впровадження в практику антибіотиків не зупинило пошуки нових ефективних препаратів для боротьби з інфекційними захворюваннями. Вчені продовжили вивчення значення адгезії у виникненні інфекційного процесу. Патогенні мікроорганізми активно долають природні захисні бар'єри макроорганізму, прикріплюючись до поверхні шкіри, слизових оболонок. Бактерії, інші мікроорганізми мають здатність прикріплюватись до поверхні тканин організму хазяїна. Без цього збудники хвороб «змітаються» з потенційних місць інфікування механізмами нормальної життєдіяльності організму.

Для практичних цілей виділяють дві групи механізмів адгезії – специфічну та неспецифічну. Адгезія характеризується специфічністю, котра проявляється у вибірковій здатності мікробів прикріплюватись до епітеліальних клітин певного виду хазяїна, систем та органів. У межах одного і того ж органу або системи відмічають мозаїчність адгезії. Бактеріальна адгезія до різних тканин одного і того ж виду реалізується в залежності від віку, генетичних особливостей і стану здоров'я.

Неспецифічна адгезія обумовлена фізико-хімічною взаємодією бактерій з поверхнями. Неспецифічні фізико-хімічні механізми, забезпечують взаємодію між клітиною збудника та організмом господаря і пов'язані з гідрофобністю мікробних клітин та сумою енергії притягання і відштовхування (електростатична взаємодія).

Специфічна адгезія відбувається в результаті молекулярної взаємодії між адгезинами мікробної клітини і рецепторами клітини хазяїна. Структури бактерій, що відповідають за прикріплення, називають адгезинами або лігандами. Вони є поверхневими структурами мікробних клітин і входять до складу макромолекул, як правило, білків. Завдяки макромолекулам відбувається прикріплення до специфічних поверхонь, вкритих рецепторними структурами комплексних адгезин, котрі знаходяться на поверхні еукариотичної клітини. Стійка адгезія і колонізація можливі тільки в тому випадку, якщо мікро-

організми здатні вистояти проти біоцидних і біостатичних факторів шкіри і слизових оболонок.

У грамнегативних мікроорганізмів молекули адгезинів входять до складу спеціалізованих органел-ворсинок (фімбрії, пілі), які отримали назву фімбріальних I типу, а також білків зовнішньої мембрани і ліпополісахаридів II типу. У грампозитивних бактерій фімбрії відсутні, тому адгезія відбувається безпосередньо афімбріальними адгезинами. Більшість з них є білковими молекулами, зв'язаними з цитоплазматичною мембраною мікробної клітини. Рецепторами для адгезинів грампозитивних бактерій є фібронектин та білки міжклітинного матриксу.

Адгезія є початковим і безумовно необхідним етапом інфекційного процесу. Багатоклітинні організми в процесі еволюції виробили систему захисту, яка обмежує адгезію. У процесі інфекційного ураження адгезія мікроорганізму важлива не тільки для запуску патологічного процесу, але і для наступних ушкоджень клітин макроорганізму і є важливим патогенетичним механізмом. Фактори вірулентності стафілококу пов'язані з їх адгезією на рецепторах чутливих клітин, колонізацією та іншими властивостями. Адгезивна здатність стафілококів виражена у відношенні клітин та міжклітинних речовин різних тканин (епітелій, фібронектин, колаген, фібриноген та ін.). Стафілокок представляє головну проблему в терапії ВЛІ із-за розповсюженості, множинної лікарської стійкості, постійної пристосованості до нових і збереження резистентності до антибіотиків, антисептиків.

Профілактика захворюваності, а також знання патогенезу інфекційної патології потребують детального вивчення колонізуючих властивостей бактерій, оскільки колонізація це природна форма існування сапрофітів, патогенних бактерій. Розробка методів дослідження взаємодії бактерій з клітинами еукариот є актуальним завданням і відкриває перспективу створення антиадгезивних препаратів. Адгезія бактерій на клітинах макроорганізму детермінується адгезинами, які

чутливі до впливу протимікробних засобів. На даний процес можна вплинути за допомогою препаратів, в яких поєднуються різні властивості.

Метою роботи є дослідження впливу лікарських антисептичних препаратів на адгезивну здатність мікроорганізмів.

Матеріали та методи

Для дослідження було взято лікарські антисептичні препарати горостен®, мірамістин (МР), хлоргексидину біглюконат (ХГ) у бактеріостатичній та бактерицидній концентраціях. Об'єктом вивчення були штами стафілококу і кишкової палички, виділені від хворих з різними гнійно-запальними процесами і музейні штами *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922.

Для вивчення адгезивних властивостей використовували загально-прийнятну методику, яка передбачає застосування формалізованих еритроцитів людини О (І) групи Rh (+). Еритроцити вибрали в якості універсальної моделі, оскільки на своїй поверхні вони несуть глікофорин – речовину, ідентичну глікокаліксу епітеліальних клітин.

Готували суспензії клітин культури тест-мікробів в концентрації 10⁹/мл, еритроцитів – 10⁸/мл. В пробірки вносили по 0,5 мл вказаних суспензій і додавали антисептичні препарати в неохідній концентрації в об'ємі 0,1 мл. Контрольна пробірка містила розчин фосфатного буфера. Компоненти інкубували протягом 30 хвилин в термостаті при 37°C періодично струшуючи, після чого готували мазки на предметному склі, котрі висушували на повітрі, фіксували метиловим спиртом. Фарбували загальноприйнятими методами. Під світловим мікроскопом на 100 еритроцитах визначали індекс адгезивності (ІА) мікроорганізмів – число адгезованих мікроорганізмів на одному еритроциті, який приймав участь в адгезивному процесі. Суттєвими рахували відмінності, що відрізнялись від контрольного дослідження на 20% і більше (р 0,05).

Результати. Обговорення

Дослідження впливу антисептичних препаратів горостену®, МР, ХГ показало, що антисептичні препарати впливали на адгезивні властивості як

музейного так і клінічного штамів стафілококу. Аналізуючи дані досліджень слід зазначити, що адгезивність стафілококу в контролі дорівнювала 100% (рис. 1).

У досліді в присутності антисептичних препаратів прилипання стафілококу при використанні МБсК антисептиків у музейного штаму знизилось до 65,8–56,4%. У клінічного штаму до 73,7–59,1%. При МБцК у музейного штаму з 24,8 до 18,01% і клінічного від 30,09 до 22,3% відповідно в присутності досліджуваних антисептичних препаратів.

Найнижчий відсоток прикріплених бактеріальних клітин до еритроцитів був в присутності антимікробного препарату горостену® і дорівнював 18,01% у музейного штаму і 22,3% у клінічного, що у 5,5 і 4,5 разів менше в порівнянні з контролем.

Досліджуючи адгезивну здатність кишкової палички як музейного, так і клінічного штамів необхідно відмітити деякі особливості. Адгезивна активність представників грамнегативної мікрофлори була вищою ніж грампозитивних бактерій. Напевно це явище забезпечується їх особливостями – поверхневими адгезинами, котрі більше розвинуті у кишкової палички.

Відомо, що адгезія кишкової палички забезпечується специфічними фімбріями, зв'язаними з рецепторами епітеліальних клітин. Вони розділені на декілька типів і значно відрізняються за складом у патогенних і непатогенних ешерихій. Ця властивість, очевидно, дозволяє кишкової паличці проявляти високу адгезивну здатність і успішно конкурувати з патогенними видами ентеробактерій.

У контролі кількість адгезованих клітин як музейного так і клінічного штамів, була найвищою і складала 100% (рис. 2).

В присутності МБсК найбільша кількість адгезованих клітин музейного штаму складала 67,01% і знизилась до 52,1%, при МБцК – від 30,2 до 19,3% відповідно. У клінічного штаму кишкової палички в присутності МБсК з 75,1 до 69,5%.

В присутності МБцК *E. coli* адгезувалась у кількості 33,2% і зменшилась до 23,3%. Найнижчий відсоток адгезованих бактерій спостерігали в присутності антимікробного препарату горостену®. Кількість адгезованих *E. coli* дорівнювала 19,3% у музейного і 23,3% у клінічного штамів, що

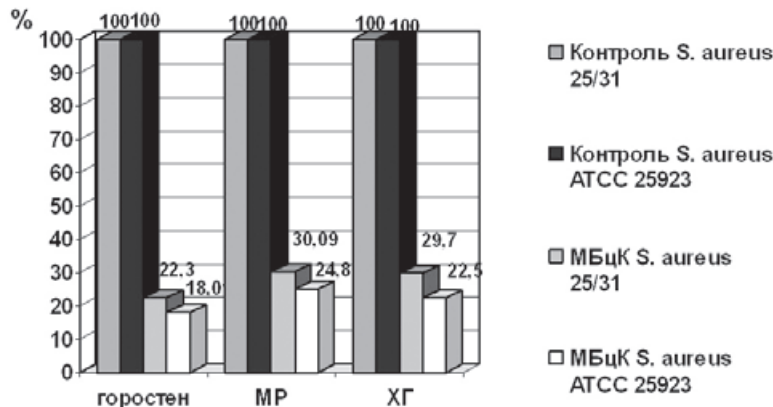


Рис. 1. Вплив лікарських антисептичних препаратів на адгезивні властивості золотистого стафілококу

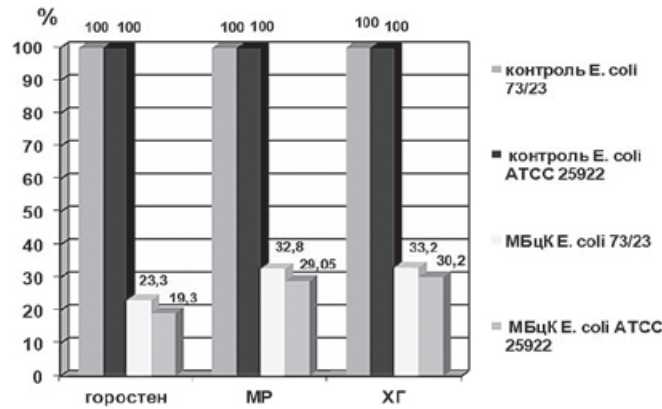


Рис. 1. Вплив лікарських антисептичних препаратів на адгезивні властивості золотистого стафілококу

зменшувало кількість адгезованих *E. coli* у 5,2 і 4,3 рази у порівнянні з контролем (рис. 2).

Індекс адгезивності клінічних штамів стафілококів знижувався під дією горостену® (22,3%), мірамістину (30,09%), хлоргексидину біглюконату (29,7%). Індекс адгезивності клінічних штамів ешерихій зменшувався під впливом горостену® (23,3%), МР (32,8%), ХГ (33,2%). Для музейного штаму *S. aureus* ATCC 25923 індекс адгезивності в присутності горостену® дорівнював 18,01%, мірамістину – 24,8%, хлоргексидину біглюконату – 22,5%, для *E. coli* ATCC 25922 під дією горостену® ІА склав 19,3%, мірамістину – 29,05%, хлоргексидину біглюконату – 30,2% відповідно.

Висновки та перспективи подальших розробок:

1. Отриманні результати дозволяють зробити

висновок, що грампозитивні, грамнегативні бактерії адгезуються на поверхні еритроцитів. Музейні штами *S. aureus*, *E. coli* характеризуються меншою адгезивністю ніж клінічні, про це свідчить індекс адгезивності (ІА).

2. Аналіз адгезивних властивостей грампозитивних і грамнегативних бактерій дозволив встановити, що сучасні штами мають вищу адгезивну здатність ніж музейні представники. Отримані дані дозволяють стверджувати, що розвиток інфекційних процесів супроводжується формуванням резистентності у збудників, високою адгезивністю.

3. Антисептичні препарати горостену®, мірамістин, хлоргексидину біглюконат пригнічують адгезивну здатність музейних, клінічних штамів стафілококу та ешерихій, що заслуговує на подальше дослідження цих явищ.

Література

1. Бирюкова С. В. Адгезивный потенциал *S. aureus* и *C. albicans*, выделенных из экссудата воспаленных слюнных желез под влиянием озонирования / С. В. Бирюкова, Г. М. Большакова // *Анали Мечниковського інституту*. – Харьков: Харьковский институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова. – 2006. – № 2. – С. 17–21.
2. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и букального эпителия / А. Г. Бойцов, С. В. Рищук, Ю. Ю. Ильясов [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургской Медицинской академии им. И. И. Мечникова*. – 2004. – № 4(5) – С. 191–193.
3. Бриллис В. И. Изучение действия протимикробных препаратов на адгезивные свойства микроорганизмов / В. И. Бриллис, Л. А. Левков // *Журнал микробиологии*. – 1981. – № 4. – С. 47–50.
4. Бриллис В. И. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В. И. Бриллис, Х. П. Ленцер, А. А. Ленцер // *Лаб. дело*. – 1989. – № 4. – С. 210–212.
5. Палій Г. К. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / Г. К. Палій. – К.: Здоров'я, 1997. – 201 с.
6. Павлова И. Б. Электронно-микроскопическое исследование адгезивности бактерий / И. Б. Павлова, Е. М. Ленченко // *Журн. микробиол.* – 2002. – № 1. – С. 3–6.
7. Оценка влияния отваров лекарственных растений и противобактериальных антител к бифидобактериям *in vitro* / С. М. Попкова, Е. П. Кичишина, С. И. Лещук [и др.]. // *Журн. микробиол.* – 2004. – № 2. – С. 70–74.

INFLUENCE OF ANTISEPTIC DRUGS ON ADHESIVE PROPERTIES OF MICROORGANISMS

Kordon Y. V., Paliy D. V., Shevchuk N. M.
Vinnitsa National Medical University N I Pirogov

In this article the results of the research antiseptic drugs' influence on the adhesive properties of microorganisms are shown. Antiseptic drugs as horosten®, miramistin, chlorhexidine bigluconate depress adhesive property of museum and clinical strains of *Staphylococcus*, *E. coli*.

Keywords: adhesion, antiseptics, horosten®, miramistin, chlorhexidine bigluconate.

РОЛЬ ЛЕКТИН-ВУГЛЕВОДНОЇ ВЗАЄМОДІЇ В КАНЦЕРОГЕНЕЗІ

Пащенко С. М.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

В огляді проаналізовано сучасні дані щодо особливостей лектин-вуглеводної взаємодії при злоякісній трансформації клітин, наведено характеристики лектинів і механізми їх дії в канцерогенезі.

Ключові слова: глікопротеїни, вуглеводи, лектини, рак, пухлинні клітини, адгезія, інвазія.

Лектин-вуглеводна взаємодія стала об'єктом інтенсивного дослідження та широкого впровадження в різних областях біологічних і медичних досліджень. В даний час вивчено велику кількість глікопротеїнів, які стали біомаркерами багатьох захворювань [26]. Вуглеводи є важливими компонентами плазмалеми, які взаємодіючи між собою, ліпідами, білками формують гетерогенні області з різними біологічними властивостями [41].

Сучасні досягнення глікобіології дозволили по-новому поглянути на роль і функції лектинів. Багатьма дослідниками система пізнання вуглеводів білками розглядається, як додаткова до генетичного коду. Вуглеводи в живих організмах представлені у вигляді глікопротеїнів, гліколіпідів і полісахаридів, вони мають величезний потенціал кодування біологічної інформації. Інформаційна значущість олігосахаридів пов'язана з особливостями їх розгалуження, що зумовлює їх структурну різноманітність є результатом позиційної поляризації, аномірної конфігурації і розташування точок розгалуження. Інформація, яку несуть вуглеводи, що входять до складу клітинних мембран і колагенових волокон, може визначати структуру тканин, а особливість їх синтезу при канцерогенезі веде до втрати впорядкованості структури. Спосіб передачі біологічної інформації за допомогою вуглевод-білкового впізнання є одним з основних на рівні клітини. Тому лектини відіграють ключову роль у морфогенезі та канцерогенезі [1].

Характеристика деяких лектинів та їх роль в канцерогенезі

Галектини – галактозидзв'язуючі білки, об'єднані в одну групу з гомології амінокислотної послідовності вуглеводзв'язуючого сайту. Це сімейство тваринних лектинів, що мають спорідненість до β-галактозид. В області розпізнавання вуглеводів вони містять N-кінцевий і C-кінцевий домени, що взаємодіють з поверхнею клітини і позаклітинною матрицею глікопротеїнів і гліколіпідів, а також з цитоплазматичними та ядерними білками. На сьогоднішній день в тканинах

виявлено п'ятнадцять галектинів. Галектини регулюють багато важливих процесів клітини, в тому числі диференціації, дозрівання, активації, міграції та апоптозу. В канцерогенезі вони сприяють злоякісній трансформації, визначають виживаність пухлинних клітин, ангиогенез і здатність до метастазування [16]. Галектини полегшують циркуляцію пухлинних клітин, беруть участь у зв'язуванні вуглеводних лігандів на поверхні пухлинних клітин та ендотелію судин [47]. Важливою властивістю галектинів є здатність модулювати імунні реакції.

Процеси глікозилювання часто змінюються при пухлинній трансформації. Ці зміни можуть вплинути на взаємодію поверхні гліканів пухлинних клітин і ендогенних лектинів. Глікозил епітопи були визначені як пухлино-специфічні маркери товстого кишечника, їх появу пов'язують з порушенням синтезу, транспорту і секреції глікопротеїнів у пухлині. З порушенням процесу глікозилювання, яке виявляється за допомогою моноклональних та поліклональних антитіл, в клітинах колоректального раку пов'язана висока частота мутацій [38, 42].

Найбільш значимими у регуляції пухлинного росту є рецептори до галектинів-1 і 3, менше – до галектинів-4 і 8. Рецептори до галектину-7 були виражені в клітинах багатьох пухлин, до галектинів-2 і 9 виявлялися рідше. Рецептори до галектину-1, 2, 3, 8 відомі як маркери раку сечового міхура, і служать мішенню для терапії [27]. У процесі пухлинної прогресії виявлені зміни вмісту рецепторів до галектинів-1, 3, 7, 8. Зростання інтенсивності фарбування рецепторів до галектину-8 було помічено у хворих на рак гортаноглотки [10].

Встановлений тісний зв'язок між злоякісною трансформацією і галектином-1, який має широкий спектр біологічної активності. Галектин-1 бере участь в диференціюванні нормальних і патологічних тканин, він був описаний в якості одного з регуляторів імунної відповіді. Експресію рецепторів до галектину-1 у пухлинах і оточуючих тканинах, слід розглядати як прояв злоякісної прогресії, що часто пов'язано з метастазуванням клітин, і сприяє їх вислизанню

з-під імунного нагляду [5, 39].

Галектини-1 і 3 активують різні типи клітин, за допомогою перехресних зв'язків відповідних глікопротеїнів клітинної поверхні, а також модулюють клітинну адгезію. Галектин-3 сприяє зростанню нейронів, індукує диференціацію і ангиогенез ендотеліальних клітин. Він здійснює хемотаксис моноцитів та ендотеліальних клітин, в той час як галектин-9 ініціює хемотаксис для еозинофілів. Галектин-1 і 9 активує апоптоз Т-клітин і тимоцитів, через виявлення глікопротеїнів клітинної поверхні. Галектин-3 стимулює синтез ДНК і проліферацію клітин [24].

Галектин-3 специфічний до β -галактозид поверхні клітини і позаклітинних гліканів. Встановлено його участь в диференціюванні, морфогенезі, прогресуванні пухлини і метастазів. Вивчено прогностичне значення експресії рецепторів до галектину-3 в пухлинній прогресії раку язика. Рівні вмісту рецепторів до галектину-3 в ядрі помітно знизилися при переході від норми до раку, в той час як в цитоплазмі спостерігалася збільшення вмісту цих рецепторів. Виявлення рецепторів до галектину-3 в цитоплазмі було пов'язано зі зменшенням безрецидивної виживаності хворих на рак язика. Отримані результати дозволяють припустити, що переміщення галектину-3 з ядра в цитоплазму при пухлинній прогресії може служити прогностичним фактором [22]. Також виявлено підвищення вмісту рецепторів до галектину-3 в метастазах колоректального раку в порівнянні з первинною пухлиною, з якої вони виникають [29].

Збільшення вмісту рецепторів до галектину-3 спостерігалася в лімфомах, карциномах голови і шиї, щитоподібної залози, печінки, шлунка, молочної залози, тіла матки, передміхурової залози. Дослідження показали, що вміст рецепторів до галектину-3 збільшується на різних етапах канцерогенезу і пов'язаний з метастазуванням [35]. Рецептори до галектину-3 в непухлинному епітелії передміхурової залози виявлялися як в ядрі, так і цитоплазмі. У клітинах раку передміхурової залози, рецептори до галектину-3 були відсутні або їх виявлення зменшувалося у порівнянні з нормальною залозою. Ці рецептори не виявлялися в ядрі і були присутні тільки в цитоплазмі [37]. Виявлення рецепторів до галектину-3 в пухлинних клітинах в значній мірі було пов'язано із вмістом простато-специфічного антигену (PSA). Рецидив, як правило, супроводжується видаленням рецепторів до галектину-3 з ядра [55]. Галектин-3 сприяє розвитку раку передміхурової залози, тому він може служити як діагностичним маркером, так і терапевтичною мішенню для лікування захворювання в майбутньому [60]. Зменшення вмісту рецепторів до галектину-3 призводить до зниження ядерного β -катеніну і одночасного зменшення транскрипційної активності та експресії генів [45]. Тому для вивчення ініціації, прогресії, і по-

ширення раку важлива оцінка генів, відповідальних за синтез галектину-3 [35].

Поряд із збільшенням вмісту в клітинах раку рецепторів до галектину-3 в сироватці крові хворих помітно збільшувалася концентрація циркулюючого галектину-3. У хворих з метастазами спостерігалася більш висока концентрація циркулюючого галектину-3, ніж при локалізованих пухлинах. Таким чином, галектин-3 в крові онкологічних хворих пов'язаний з гематогенним поширенням пухлинних клітин. Це дає уявлення про молекулярну регуляцію метастазування, і має важливі наслідки для розвитку терапевтичних стратегій запобігання метастазуванню [61]. Незважаючи на те, що більшість спостережень вказує на ріст вмісту рецепторів до галектину-3 у злоякісних клітинах, існує і інша думка. Так T. Shimamura et al. [44] вказують на погіршення післяопераційної загальної виживаності у хворих на рак підшлункової залози в групі з низькою експресією рецепторів до галектину-3, ніж з високою. Виявлення рецепторів до галектину-3 було пов'язано зі стадією, диференціюванням і метастазуванням.

Заслужують на увагу внутрішньоклітинні функції галектинів. Наприклад, галектин-12 має ріст-регуляторні функції і може впливати на клітинний цикл. Галектин-12 мРНК можна знайти у багатьох тканинах і клітинних лініях, де він регулює клітини, синхронізуючи G1 фазу або кордон G1/S фази клітинного циклу. Підвищення вмісту рецепторів до галектину-12 в пухлинних клітинах є причиною зупинки клітинного циклу у G1 фазі і пригнічення росту клітин. Здатність галектину-12 блокувати клітинний цикл і гальмувати проліферацію пухлинних клітин дозволяє запропонувати генну терапію з використанням галектину-12 ДНК для лікування хворих на рак. Галектин-3 регулює ріст клітин, їх апоптоз і затримку в G1 фазі клітинного циклу. Галектин-1 затримує клітинний цикл. Таким чином, регуляція клітинного циклу є важливою функцією галектинів. Чотири галектини, галектин-1, 3, 7, 9 різними механізмами викликають або гальмують апоптоз [40]. Галектин-3 пригнічує апоптоз, галектин-7 навпаки сприяє апоптозу і може відповідати за проапоптичну функцію p53. Галектин-7, індукує p53 у плоскоклітинному раку [44]. Галектин-1 виявляє антипроліферативну дію за допомогою накопичення p27 і p21, перешкоджає дії циклін-залежною кінази, що в кінцевому підсумку призводить клітину в G1 фазу циклу і уповільнює зростання [19]. Гени лектина сім'ї REG кодують секреторні білки, які можуть бути залучені в клітинну проліферацію, диференціювання і канцерогенез [23].

Гіперекспресія рецепторів до галектину-8 спостерігається при раку простати, а до галектину-9 в лімфомі Ходжкіна. Рецептори до галектину-1 були виявлені в плоскоклітинних раках, а також ендо-

теліальних клітинах, Т-лімфоцитах і макрофагах. Строма пухлини містить значно більше рецепторів до галектину-1 у порівнянні з нормальною. Галектин-1 модулює міграцію лімфоцитів при запаленні і бере участь в ангиогенезі, він негативно корелює з міграцією в пухлину CD45-лімфоцитів. Так середня кількість CD45-позитивних лімфоцитів навколо лектин-позитивних судин була значно нижче, ніж середня кількість CD45-позитивних клітин навколо лектиннегативних. Низькі концентрації галектину-1 сприяли проліферації клітин, не викликаючи їх загибель. Важливо відзначити, що дисахарид лактоза запобігає ефектам галектину-1. Це впливає на такі функції галектину-1 як поширення і зчеплення, диференціювання та індукція апоптозу незрілих тимоцитів і активування Т-клітин. Ряд досліджень показав збільшення вмісту рецепторів до галектину-1 в астроцитомі, меланомі і карциномі щитовидної залози. Крім того, відзначена кореляція між вмістом рецепторів до галектину-1 і злоякісністю гліом, навпаки, зниження їх експресії спостерігалось при пухлинах голови і шиї [4].

Рецептори до галектину-7 знаходяться в основному в багат шаровому плоскому епітелії, а їх вміст у пухлинних клітинах корелює з прогресією. Дослідження показали, що рецептори до галектину-7 сприяють поширенню клітин лімфоми [11].

N-глікани поверхневих глікопротеїнів беруть участь у регуляції епідермального фактора росту (EGF) і трансформуючого фактора росту- β (TGF- β). У зв'язку з цим дослідження, проведені K. S. Lau and J. W. Dennis [28], дозволяють запропонувати системний підхід до лікування хворих на рак, який враховує поверхневий розподіл рецепторів і розгалуження N-гліканів.

Важливе місце в пухлинному рості займають маннозозв'язуючі лектини. Встановлено, що в сироватці і пухлинних клітинах хворих на колоректальний рак виявляється манозозв'язуючий білок-лектин С-типу специфічний до манози, N-ацетилглюкозаміну і до фукозних залишків [33]. З манозоспецифічними лектинами пов'язана резистентність організму. Низький рівень специфічного до манози лектину, пов'язаний з різними інфекційно-запальними захворюваннями [8]. Для дітей, хворих на рак, характерна лихоманка при індукованій хіміотерапією нейтропенії. Інфекційні ускладнення пов'язані з дефіцитом манозоспецифічного лектину (MBL), що можуть збільшити схильність інфекції. Оптимізуючу дію MBL пов'язують із фагоцитарною активністю [20]. У карциномах міститься в 4 рази вищий рівень Man6-P глікопротеїнів, ніж в доброякісних пухлинах і нормальних зразках молочної залози. У 15% випадках раку рівень Man6-P глікопротеїнів був різко підвищений (у 7–10 разів). Man6-P глікопротеїни в карциномах обумовлюють зміни в синтезі деяких лізосомальних ферментів [49].

У ссавців важливу роль у лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії, взаємодії з мікроорганізмами, а також у канцерогенезі належить гліканам фукози. Зміни включення в клітинні мембрани фукозовміщуючих олігосахаридів спостерігалися не тільки при раку, а й у ряді патологічних процесів серед яких найбільш важливе місце займає атеросклероз [2].

У світовій літературі щорічно з'являються публікації про участь у канцерогенезі селективних, з якими пов'язане метастазування пухлинних клітин та їх фіксація в мікроциркуляторному руслі. Метастатичний потенціал пухлинних клітин залежить від експресії рецепторів до селектину в метастазах [54].

Роль лектинів у взаємодії паренхіми і стромі пухлини

Поведінка клітин пухлини в значній мірі визначається взаємодією з факторами мікрооточення стромі. У зв'язку зі зростаючим розумінням того, що глікани, як частина глікокон'югатів, є багатим джерелом біохімічних сигналів і значенням цукру як будівельного матеріалу для біологічних систем, які несуть біологічний код, все більшу увагу в цей час спрямовано на вивчення їх ролі в канцерогенезі [13]. У цьому контексті ендогенні лектини виступають в якості «перекладача» і викликають потужний регуляторний сигнал після контакту з відповідним стикувальним сайтом [14, 57]. Тому лектин-вуглеводні взаємодії між паренхімою і стромою пухлини можуть значною мірою визначати напрямок канцерогенезу. Встановлено, що строма пухлини містить значно більше галектину-1 у порівнянні з нормальною. У нормальній стромі рецептори до галектину-1 слабо виявлялися в невеликій кількості у веретеноподібних клітинах. Доведено, що вміст рецепторів до галектину-1 в стромі регулює ріст пухлини. Було встановлено, що галектин-1 впливає на поширення клітин плоскоклетинного раку, ендотеліальних клітин, Т-лімфоцитів і макрофагів [39]. Із вмістом рецепторів до галектину-1 в стромі пов'язують міграцію лімфоцитів.

У стромі також присутні рецептори до галектину-3, який визначає адгезивні властивості тканин. Взаємодія галектину-3 із гліканами може регулювати адгезію клітин, що призвело до розгляду його клінічної значущості у хворих на рак молочної залози. Гістохімічним методом оцінювали вміст рецепторів до галектину-3 в цитоплазмі, ядрі і стромі пухлин у хворих на рак молочної залози. Встановлений слабкий позитивний зв'язок зі статусом рецепторів стероїдних гормонів у цитоплазмі. Ядерне забарвлення корелювало з інвазивним раком. Виявлення рецепторів до цього лектину у стромі визначає прояв злоякісного характеру росту пухлини. Наявність галектину-3 в стромі пов'язують з не-

сприятливим прогнозом. Галектин, присутній у позаклітинному матриксі, також може брати участь у адгезії клітин карциноми яєчників. Відзначається взаємодія позаклітинного матриксу зі специфічними рецепторами вуглеводів клітинної поверхні. Вуглеводно-опосередкована специфічність цієї адгезійної взаємодії була продемонстрована в гальмуванні її лактозою. Обробка клітин нейрамінідазою збільшувала клітинне приєднання на 30%, в той час як обробка клітин бета-галактозидазою зменшила приєднання на 65% [48]. З рецепторами манози в колагені пов'язують прогресію пухлини [59].

Важливим фактором канцерогенезу є здатність рецепторів до селектину в стромі впливати на міграцію лімфоцитів у тканині. Встановлено, що L-селектин пов'язує сульфати гепаран в колагені і здійснює самовиведення лімфоцитів у лімфатичні вузли [9].

Лектини у регуляції функції лімфоцитів

Важливим механізмом канцерогенезу є вплив системи імунітету на злоякісний ріст. Тому актуальним є вивчення лектин-вуглеводної взаємодії в залежності від стану захисних реакцій у хворих на рак. Встановлено, що міграція лейкоцитів пов'язана з наявністю молекул адгезії лейкоцитів L-селектину [58]. Сіглек-8, зв'язуючись з антитілами, генерує активність каспаз-3 і зниження життєздатності еозинофілів шляхом індукції апоптозу. Активація сіглек-8 може стати корисним терапевтичним підходом до скорочення числа еозинофілів у патологічних станах, де ці клітини мають важливе значення [34]. Міграція лімфоцитів у лімфатичні вузли при запаленні регулюється L, E, P-селектинами [50]. L-селектин визначає міграцію лімфоцитів з крові у вогнище запалення [30]. Крім того, L-селектини регулюють активовані T-клітини, управляють рециркуляцією лімфоцитів у лімфатичний вузол за рахунок самонаведення рецепторів [7]. Значення L-селектину було визначено в якості ключової молекули в рециркуляції нативних T-клітин і клітин пам'яті з крові у периферичні лімфатичні вузли [56].

Процеси міграції лімфоцитів пов'язані з взаємодією L-селектину, який експресується на поверхні лімфоцитів і його ліганда на ендотеліальних клітинах венул [21]. Самонаведення T-клітин периферичних лімфатичних вузлів вимагає взаємодії між рецепторами клітинної поверхні, L-селектину і ліганда ендотелію венул [12]. Галектини також регулюють міграцію лімфоцитів. Галектин-1 індукує фагоцитоз, впливає на міграцію лейкоцитів і їх функції [52]. Галектин-3 є гальмівним для регулятора функції T-клітин. Галектин-8 викликає апоптоз T-лімфоцитів. Фукозаміщуючі глікани формують імунну відповідь за рахунок їх взаємодії C-тип рецепторами

лектинів на дендритних клітинах [43]. Дендритні клітини займають важливе місце у протипухлинних імунних реакціях, на їх поверхні виявлено також вуглеводні залишки манози [32].

Вибірково розпізнають і лізують клітини пухлини природні кілери (NK)- клітини. На поверхні NK виявлені рецептори лектинів C-типу [17]. Натуральні кілери розпізнають і знищують пухлинні клітини за допомогою різних механізмів. Вони можуть також модулювати адаптивну імунну відповідь до раку, взаємодіючи з дендритними клітинами і T-клітинами. Хоча NK клітини відіграють важливу роль у придушенні пухлини, дуже мало відомо про механізми їх міграції в пухлину. Встановлено, що ріст пухлин і відсутність в них NK відзначається при дефіциті селектину [51].

Участь лектин-вуглеводної взаємодії в процесах метастазування

Метастазування є суттєвим параметром прогресії пухлини і основним чинником, що визначає несприятливий прогноз. Процес гематогенного метастазування можна розділити на 4 етапи: інвазія пухлинних клітин у судини, їх поширення по кровоносній системі, міграція клітин з кровотоком у різних органах, утворення нової пухлини в органі. Метастазування вимагає не тільки проліферації клітин пухлини, а й індукції ангиогенезу. Важливе значення для метастазування має взаємодія молекул міжклітинного мікрооточення. Лектин-вуглеводні взаємодії можуть впливати на метастазування, активацію, міграцію і адгезію клітин.

Сучасні дослідження показали, що селектини впливають на метастазування клітин. Селектини є судинними молекулами адгезії, вони беруть участь в обміні, запаленні, тромбозі, аутоімунних захворюваннях і раку. З метастатичною прогресією в першу чергу, пов'язаний L-селектин. P та L селектини здатні ефективно зв'язувати сульфати на плазмовій мембрані гранулоцитів і пухлинних клітин. Підвищені рівні сульфатів були виявлені при колоректальному раку, каціномах яєчників і пов'язані з поганим прогнозом. Сульфати є посередниками адгезії і модулюють метастатичний потенціал карцином. Ферментативне видалення сульфатів з пухлинних клітин послаблює метастазування. Таким чином, будь-яке втручання в P-селектин опосередковану взаємодію пухлинних клітин і тромбоцитів і / або ендотелію, досягається або шляхом видалення лігандів з пухлинних клітин, або тимчасовим гальмуванням гепарину. Воно призводить до послаблення метастазування. Сульфати на пухлинних клітинах, можуть служити в якості лігандів для P-селектин опосередкованих взаємодій, тим самим сприяючи метастазуванню [15]. Склад сульфатованих глікокон'югатів змінюється в тканинах при кан-

цереогенезі. На сульфатацію протеогліканів і розповсюдження клітин колоректального раку впливає відключення гену транспорту [25].

З селектинами пов'язані особливості метастазування пухлинних клітин. Встановлено, що рецептори до L-селектину сприяють метастазуванню у лімфатичні вузли [18]. Проходження циркулюючих пухлинних клітин через ендотелій є одним з найважливіших факторів метастазування. Виявлено, що E-селектин потрібен не тільки для початкової адгезії на ендотелій і циркуляції клітин раку товстої кишки, але і для їх подальшого діapedезу. Існує три різних механізми, за допомогою яких циркулюючі пухлинні клітини взаємодіють з E-селектином для початку діapedезу: створення мозаїки між пухлинними та ендотеліальними клітинами, парацелюлярний діapedез на стику ендотеліальних клітин, трансцелюлярний діapedез [36]. Гематогенне метастазування раку пов'язано зі здатністю пухлинних клітин утворювати емболи. P-селектин є посередником метастатичної прогресії шляхом взаємодії з сульфатідами на пухлинній клітині. Відомо, що P-селектин опосередкована взаємодія тромбоцитів з пухлинними клітинами в основному базуються на муцині і глікозаміноглікан зв'язуючих типів лігандів селектину. Ферментативне видалення сульфатів з поверхні клітин призвели до зниження впливу P-селектину на метастазування [15].

Збільшення SS 1,6-розгалужених олігосахаридів пов'язано з прогресуванням і метастазуванням пухлини у лімфатичні вузли. У зв'язку з цим було запропоновано забарвлення клітин колоректального раку лектином *Phaseolus Vulgaris* (PHA-L), який є незалежним прогностичним показником рецидиву пухлини і виживання пацієнтів. З експресією рецепторів до цього лектину пов'язують наявність метастазів у лімфатичних вузлах [46].

Останні дослідження показали, що міграції клітин сприяє галектин-3 [6]. З пухлинною про-

гресією корелював рівень експресії рецепторів до галектину-1. З цим лектином пов'язують інвазію пухлинних клітин у судини плоскоклітинного раку і аденокарциноми легені. Галектин-1 бере участь у інвазії пухлини і метастазуванні за рахунок активації металопротеїназ та реорганізації цитоскелету [31]. Вуглеводні залишки мають біологічне значення також при периневральній міграції [3].

Адгезія циркулюючих пухлинних клітин до ендотелію кровоносних судин є важливим етапом метастазування. Співвідношення молекул адгезії та їх лігандів на поверхні пухлинних та ендотеліальних клітин, як вважають, регулює метастазування. Виявлено, що вміст галектину-3 підвищується у хворих на рак, в результаті посилюється адгезія до ендотелію судин і капілярів, а також трансендотеліальна міграція пухлинних клітин. Взаємодія циркулюючого в крові хворих на рак галектину-3, ліганда (Gal β 1, 3GalNAc-) і пухлинних клітин сприяє метастазуванню. Це дає уявлення про молекулярну регуляцію метастазування і має важливі значення для розвитку нових терапевтичних підходів для профілактики метастазів. Клітинні молекули адгезії грають ключову роль також у метастазуванні меланоми [53].

Бурхливий розвиток глікобіології дозволив з'ясувати ряд закономірностей лектин-вуглеводної взаємодії у процесах злоякісної трансформації клітин. У першу чергу, це пов'язано з високою інформаційною ємкістю вуглеводів, яка на цілий порядок вище ніж у білків і нуклеїнових кислот. Представлені сучасні дані літератури про роль лектин-вуглеводних взаємін у канцерогенезі не тільки розкривають і поглиблюють теоретичні уявлення про особливості росту, розвитку та метастазування пухлин, але і мають прикладне значення у діагностиці, оцінці прогнозу і розробці нових підходів до лікування хворих на злоякісні новоутворення.

Література

1. Волошин Н. А., Григорьева Е. А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал академії медичних наук України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 223–237.
2. Becker D. J., John B. Lowe. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals // *Glycobiology*. – 2003. – Vol. 13, № 7. – P. 41–53.
3. Benjamin J. Swanson, Kimberly M. McDermott, Pankaj K. Singh, John P. Eggers, Paul R. Crocker. Hollingsworth MUC1 Is a Counter Receptor for Myelin-Associated Glycoprotein (Siglec-4a) and Their Interaction // *Glycobiology*. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 51–63.
4. Biron V. A., Iglesias M. M., Troncoso M. F., Besio-Moreno M., Patrignani Z. J. Galectin-1: biphasic growth regulation of Leydig tumor cells // *Glycobiology*. – 2006. – Vol. 16, № 9. – P. 810–821.
5. Camby I., Mercier M. L., Lefranc F., Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions // *Glycobiology*. – 2006. – Vol. 16, № 11. – P. 137–157.
6. Chandrasegar Saravanan, Fu-Tong Liu, Ilene K. Gipson. Galectin-3 promotes lamellipodia formation in epithelial cells by interacting with complex N-glycans on $\alpha 3\beta 1$ integrin // *Journal of Cell Science*. – 2009. – Vol. 122. – P. 3684–3693.
7. Chao C. C., Jensen R., Dailey M. O. Mechanisms of L-selectin regulation by activated T cells // *The Journal of Immunology*. – 1997. – Vol. 159, № 4. – P. 1686–1694.
8. Christiansen O. B., Nielsen H. S., Lund M., Steffensen R., Varming K. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses // *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 291–299.
9. Celie J. W., Keuning E. D., Beelen R. H., Dräger A. M. Identification of L-selectin Binding Heparan Sulfates Attached to Collagen Type XVIII // *J. Biol. Chem.* – 2009. –

- Vol. 280, № 29. – P. 26965–26973.
10. Cludts S., Decaestecker Ch., Mahillon V. Galectin-8 Up-regulation During Hypopharyngeal and Laryngeal Tumor Progression and Comparison with Galectin-1, -3 and -7// *Anticancer Research* December. – 2009. – Vol. 29, № 12. – P. 4933–4940.
 11. Demers M., Biron-Pain K., Hébert J., Lamarre A., Magnaldo Th. Galectin-7 in Lymphoma: Elevated Expression in Human Lymphoid Malignancies and Decreased Lymphoma Dissemination by Antisense Strategies in Experimental Model// *Cancer Research*. – 2007. – Vol. 67, March 15. – P. 2824–2829.
 12. Dutt S., Ermann J., Tseng D., Yin Ping Liu, George T. I., Fathman C. G. L-selectin and 7 integrin on donor CD4 T cells are required for the early migration to host mesenteric lymph nodes and acute colitis of graft-versus-host disease// *Blood*. – 2005. – Vol. 106, № 12. – P. 4009–4015.
 13. Gabius H. J. *The Sugar Code. Fundamentals of Glycosciences*. Weinheim, Wiley-VCH. – 2009.
 14. Gabius H. J., Siebert H. C., André S., Jiménez-Barbero J., Rüdiger H. The chemical biology of the sugar code//*Chem Bio Chem*. – 2004. – № 5. – P. 740–764.
 15. Garcia J., Callewaert N., Borsig L. P-selectin mediates metastatic progression through binding to sulfatides on tumor cells// *Glycobiology*. – 2007. – Vol. 17, № 2. – P.185–196.
 16. Earl Lesley A., Bi Shuguang, Baum Linda G. Galectin multimerization and lattice formation are regulated by linker region structure//*Glycobiology*. – 2011. – Vol. 21 (Jan). – P. 6–12.
 17. Farag Sh. S., Fehniger T. A., Ruggeri L., Caligiuri V.A. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect *Blood*. – 2002. – Vol. 100, № 6. – P. 1935–1947.
 18. Fawn Qian, Douglas Hanahan, Irving L. Weissman L-selectin can facilitate metastasis to lymph nodes in a transgenic mouse model of carcinogenesis // *PNAS*. – 2001. – Vol. 98, № 7. – P. 3976–3981.
 19. Fischer Ch., Sanchez-Ruderisch H., Welzel M., Wiedenmann B., Sakai T. Galectin-1 Interacts with the $\alpha 5 \beta 1$ Fibronectin Receptor to Restrict Carcinoma Cell Growth via Induction of p21 and p27// *The Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280, (November 4). – P. 37266–37277.
 20. Frakking F. N. J., van de Wetering M. D., Brouwer N. The role of mannose-binding лектин (MBL) in paediatric oncology patients with febrile neutropenia// *European Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 42, № 7. – P. 909–916.
 21. Hauff P., Reinhardt M., Briel A., Debus N., Schirner M. Molecular Targeting of Lymph Nodes with L-Selectin Ligand-specific US Contrast Agent: A Feasibility Study in Mice and Dogs//*Radiology*. – 2004. – Vol. 231. – P. 667–673.
 22. Honjo Y., Inohara H., Akahani S., Yoshii T., Takenaka Y., Yoshida J. Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma // *Clin Cancer Res*. – 2000. – Vol. 6, № 12. – P. 4635–4640.
 23. Hua-chuan Zheng, Akira Sugawara, Hiroshi Okamoto, Shin Takasawa, Hiroyuki Takahashi, Shinji Masuda, Yasuo Takano Expression Profile of the REG Gene Family in Colorectal Carcinoma//*Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. – 2011. – Vol. 59. – P. 106–115.
 24. Inohara H., Akahani S., Raz A. Galectin-3 stimulates cell proliferation//*Exp. Cell. Res*. – 1998. – Vol. 245, № 2. – P. 294–302.
 25. Kamiyama Shin, Ichimiya Tomomi, Ikehara Yuzuru, Takase Tomofumi, Fujimoto Izumi, Suda Takeshi, Nakamori Shoji, Nakamura Mitsuru Expression and the role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters in human colorectal carcinoma// *Glycobiology*. – 2011. – Vol. 21, (Feb). – P. 235–46.
 26. Kuno A. Focused Differential Glycan Analysis with the Platform Antibody assisted Lectin Profiling for Glycan-related Biomarker Verification // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2009. – № 8. – C. 99–108.
 27. Langbein S., Brade J., Badawi J. K., Hatzinger M., Kaltner H., Lensch M. Gene-expression signature of adhesion/growth-regulatory tissue lectins (galectins) in transitional cell cancer and its prognostic relevance// *Histopathology*. – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 681–690.
 28. Lau K. S., Dennis J. W. N-Glycans in cancer progression// *Glycobiology*. – 2008. – Vol. 18, № 10. – P. 750–760.
 29. Mazurek N., Conklin J., Byrd J. C. Phosphorylation of the β -Galactoside binding Protein Galectin-3 Modulates Binding to Its Ligands// *J. Biol. Chem*. – 2000. – Vol. 275, № 46 (November 17). – P. 36311–36315.
 30. Mikulowska-Mennis A., Baohui Xu, Berberian J. M., Michie S. A. Lymphocyte Migration to Inflamed Lacrimal Glands Is Mediated by Vascular Cell Adhesion Molecule-1/ $\alpha 5 \beta 1$ Integrin, Peripheral Node Addressin/L-Selectin, and Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 Adhesion Pathways// *American Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 159. – C. 671–681.
 31. Ming-Heng Wu, Tse-Ming Hong, Hui-Wen Cheng, Szu-Hua Pan Galectin-1-Mediated Tumor Invasion and Metastasis, Up-Regulated Matrix Metalloproteinase Expression, and Reorganized Actin Cytoskeletons// *Mol. Cance.r Res*. – 2009. – Vol. 7. – № 3. – P. 311–318.
 32. Napper C. E., Taylor M. E. The mannose receptor fails to enhance processing and presentation of a glycoprotein antigen in transfected fibroblasts// *Glycobiology*. – 2004. – Vol. 14, № 10. – P. 7–12.
 33. Nobuko Kawasaki, Chia Wei Lin, Risa Inoue, Kay-Hooi Khoo, Nana Kawasaki, Bruce Yong Ma, Shogo Oka Highly fucosylated N-glycan ligands for mannan-binding protein expressed specifically on CD26 (DPPVI) isolated from a human colorectal carcinoma cell line, SW1116// *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 437–450.
 34. Nutku E., Aizawa H., Hudson Sh. A., Bochner B. S. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis// *Blood*. – 2003. – Vol. 101, № 12, 15 June. – P. 5014–5020.
 35. Parco I. E-L., Gendronneau G., Dang T., Delacour D. Genetic assessment of the importance of galectin-3 in cancer initiation, progression, and dissemination in mice// *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 68–75.
 36. Pierre-Luc Tremblay, Jacques Huot, François A. Auger Mechanisms by which E-Selectin Regulates Diapedesis of Colon Cancer Cells under Flow Conditions// *Cancer Research*. – 2008. – Vol. 68, (July 1). – P. 5167–5176.
 37. Plzák J., Betka J., Smetana K. Galectin 3 – an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma// *European Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 40, (15 October). – P. 2324–30.
 38. Powlesland A. S., Hitchen P. G., Parry S., Graham S. A., Barrio M. M., Elola M. T. Targeted glycoproteomic identification of cancer cell glycosylation// *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 899–909.
 39. Przemyslaw Juszczynski, Scott J. Rodig, Jing Ouyang, Evan O'Donnell, Kunihiko Takeyama MLL-Rearranged B Lymphoblastic Leukemias Selectively Express the Immunoregulatory Carbohydrate-Binding Protein Galectin-1// *Clin Cancer Res*. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 2122–2130.

40. Ri Yao Yang, Daniel K. Hsu, Lan Yu, Jian Ni, Fu-Tong Liu Cell Cycle Regulation by Galectin-12, a New Member of the Galectin Superfamily//The Journal of Biological Chemistry. – 2001. – Vol. 276, (June 8). – P. 2025–2060.
41. Rinaldi S., Brennan K. M., Goodyear C. S., O’Leary C. Analysis of lectin binding to glycolipid complexes using combinatorial glycoarrays//Glycobiology. – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 789–796.
42. Roeckel N., Woerner S. M., Kloor M., Yan-Ping Yuan, Patsos G., Grome R. High Frequency of LMAN1 Abnormalities in Colorectal Tumors with Microsatellite Instability//Cancer Res.– 2009.– Vol. 69, № 1.– P. 292–299.
43. Shih-Chang Hsu, Chien-Ho Chen, Shih-Han Tsai, Hirokazu Kawasaki, Chih-Hsing Hung Allergens and a C-type Lectin Receptor, Dendritic Cell-specific ICAM3-grabbing Non-integrin (DC-SIGN), on Human Dendritic Cells// The Journal of Biological Chemistry.– 2010.– Vol.285,(March 12).– P.7903–7910.
44. Shimamura T., Sakamoto M., Ino Y., Shimada K., Kosuge T., Sato Y. Clinicopathological significance of galectin-3 expression in ductal adenocarcinoma of the pancreas//Clin. Cancer Res.– 2002.– Vol.8, № 8.– P. 2570–2755.
45. Shumei Song, Nachman Mazurek, Chunming Liu, Yunjie Sun, Qing Qing Ding, Kaifeng Liu, Mien-Chie Hung Galectin-3 Mediates Nuclear β -Catenin Accumulation and Wnt Signaling in Human Colon Cancer Cells by Regulation of Glycogen Synthase Kinase-3 β Activity//Cancer Res.– 2009.– Vol. 69, № 4.–P 1343–1349.
46. Seelentag W. K. F., Wei Ping Li, Shu-Fang Hsu Schmitz, Metzger U., Aeberhard P., Heitz Ph.U., Roth J. Prognostic Value of β 1,6-Branched Oligosaccharides in Human Colorectal Carcinoma// Cancer Research.– 1998.– Vol. 58, (December 1).– P. 5559–5564.
47. Senapati Shantibhusan, Chaturvedi Pallavi, Chaney William G, Chakraborty Subhankar Novel Interaction of MUC4 and Galectin: Potential Pathobiological Implications for Metastasis in Lethal Pancreatic Cancer// Clin. Cancer Res.– 2011.– Vol.17, (Jan).– P. 267 – 274.
48. Skrincosky D. M., Allen H. J., Bernacki R. J. Galaptin-mediated adhesion of human ovarian carcinoma A121 cells and detection of cellular galaptin-binding glycoproteins//Cancer Res.– 1993.– Vol.53, № 11.– P. 2667–2675.
49. Sleat D. E., Chen T-L., Raska K., Lobel P. Increased Levels of Glycoproteins Containing Mannose 6-Phosphate in Human Breast Carcinoma // Cancer Research.– 1995.– Vol.55, (August 1).– P. 3424–3430.
50. Smithson G., Rogers C. E., Smith P. L., Scheidegger E. P. Selectin Ligand Expression and Recruitment in Inflammation, and Together with Fuc-TIV Regulates Naive T Cell Trafficking to Lymph Nodes//The Journal of Experimental Medicine.– 2001.– Vol. 194, № 5, September 3.– P. 601–614.
51. Sobolev O., Stern P., Lacy-Hulbert A., Hynes R. O. Natural Killer Cells Require Selectins for Suppression of Subcutaneous Tumors// Cancer Res.– 2009.– Vol.69,№6.– 2531–2539.
52. Stowell S. R., Karmakar S., Arthur C. M. Galectin-1 Induces Reversible Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane// MBC.– 2009. – Vol. 20, (Issue 5) March 1.– P. 1408–1418.
53. Thies A., Schachner M., Moll I., Berger J., Schulze H. J., Brunner G. Overexpression of the cell adhesion molecule L1 is associated with metastasis in cutaneous malignant melanoma//Eur. J. Cancer.– 2002.– Vol. 38, № 13.– P. 1708–1716.
54. Thomas S. N., Schnaar R. L., Konstantopoulos K. Podocalyxin-like protein is an E-/L-selectin ligand on colon carcinoma cells: comparative biochemical properties of selectin ligands in host and tumor cells// Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2009.– Vol. 296.– P. 505–513.
55. Van den Brule F. A., Waltregny D., Liu F. T., Castronovo V. Alteration of the cytoplasmic/nuclear expression pattern of galectin-3 correlates with prostate carcinoma progression// Int. J. Cancer.– 2000. – Vol. 89, № 4.– P. 361–367.
56. Van Wely C. A., Beverley P. C. L., Brett S. J., Britten Ch. J. Expression of L Selectin on Th1 Cells Is Regulated by IL-12// The Journal of Immunology.– 1999.– Vol. 163.– P. 1214–1221.
57. Villalobo A., Nogales-González A., Gabius H.J. A guide to signalling pathways connecting protein-glycan interaction with the emerging versatile effector functionality of mammalian lectins//Trends Glycosci Glycotechnol.– 2006.– Vol. 18.– P. 1–37.
58. Wan-Chao Wang, Lorin M. Goldman, David M. Schleider, Michelle M. Appenheimer, John R. Subjeck Fever-Range Hyperthermia Enhances L-Selectin-Dependent Adhesion of Lymphocytes to Vascular Endothelium//The Journal of Immunology.– 1998.– Vol. 160. – P. 961–969.
59. Wienke D., Mac Fadyen J. R., Isacke C.M. Identification and characterization of the endocytic transmembrane glycoprotein Endo180 as a novel collagen receptor//Mol. Biol. Cell.– 2003.– Vol. 14, № 9.– P. 3592–3604.
60. Yi Wang, Pratima Nangia-Makker, Larry Tait Regulation of Prostate Cancer Progression by Galectin-3// American Journal of Pathology. – 2009.– Vol. 174. – P. 1515–1523.
61. Zhao Qicheng, Xiuli Guo, Gerard B. Nash, Philip C. Stone, John Hilkens Circulating Galectin-3 Promotes Metastasis by Modifying MUC1 Localization on Cancer Cell Surface //Cancer Res.– 2009.– Vol.69, № 17.– P. 6799–6806.

ROLE OF LECTIN-CARBOHYDRATE INTERACTIONS IN CARCINOGENESIS

Paschenko S. N.

SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»

This review analyzes modern data about the peculiarities of lectin-carbohydrate interactions in malignant cell transformation, shows the characteristics of lectins and their mechanisms of action in carcinogenesis.

Keywords: glycoprotein, carbohydrates, lectins, cancer, tumor cell adhesion, invasion.

МЕТОДОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Волошина Н. Н.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Статья посвящена методологии и организации программы цитологического скрининга рака шейки матки. Целью скрининга является выявление предопухолевых заболеваний и начальных стадий рака, что ведет к изменению структуры заболеваемости, за счет увеличения числа выявленных предраковых процессов и уменьшения числа запущенных форм рака шейки матки. Проанализированы основные этапы скрининга, освещены вопросы организации работы специализированных кабинетов патологии шейки матки. Выделены методологические подходы к обучению персонала и контролю за проводимыми исследованиями. Акцентировано внимание на необходимости компьютерного учета и мониторинга проводимых исследований.

Ключевые слова: скрининг, цитология, рак шейки матки, вирус папилломы человека, мониторинг.

Организованный скрининг рака шейки матки (РШМ) формируется на государственном уровне и эффективен он только тогда, когда разработана система выявления, наблюдения и лечения пациентов с предопухолевыми процессами.

В настоящее время среди проводимых в различных странах мира скрининговых программ наиболее эффективными считаются программы цитологического скрининга РШМ [1, 7, 17]. Цитологическое исследование позволяет выявить предраковые изменения в эпителии шейки за 3–5 лет до развития РШМ [11, 14, 15].

Установление этиологической роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии РШМ привело к необходимости выявления ДНК ВПЧ как важнейшего этапа скрининга РШМ [9, 18, 20]. В последние годы во многих странах Европы и Америки накоплен опыт применения различных методов выявления ДНК ВПЧ в скрининговых исследованиях. Тем не менее, прогностическое значение тестирования на ВПЧ продолжает обсуждаться. [19, 20, 21].

В Украине сложилась неблагоприятная обстановка по профилактике РШМ. Созданная в 70-годы XX столетия система профилактических осмотров позволила в ряде областей Украины значительно снизить заболеваемость РШМ [1, 8]. К сожалению, в связи с социально-экономическими преобразованиями в стране значительно снизилось число крупных производственных коллективов женщин, которых можно было охватить организованным скринингом. Сейчас скрининг можно назвать оппортунистическим, так как обследуются женщины, которые сами обратились в лечебные учреждения по поводу каких-либо причин.

В последнее десятилетие отмечается повышение заболеваемости РШМ у пациенток раннего

репродуктивного возраста, что сопоставимо с ростом заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП) [4, 5, 12, 13]. Ежегодно в Украине умирает более 2 тысяч больных РШМ, из них до 700 человек – женщины репродуктивного возраста. Проведение профилактических мероприятий и внедрение органосохраняющих методов лечения РШМ у пациенток репродуктивного возраста имеет важное медицинское и социальное значение [5, 6, 10].

Отраслевая программа «Скрининг патологии шейки матки в Украине», которая была принята на 2005–2010 годы ставила цель создать единую систему проведения скрининга патологии шейки матки в Украине. Предполагалось усовершенствовать оказание медицинской помощи женщинам с патологией шейки матки, разработать и ввести программу до- и последипломной подготовки врачей-цитологов, реорганизовать деятельность цитологической службы.

Одним из путей реализации Программы явилось создание сети кабинетов патологии шейки матки на базе существующей инфраструктуры системы охраны здоровья.

Основной функцией кабинетов патологии шейки матки (ПШМ) является оказание организационно-методической помощи врачам женской консультации, семейным врачам территориальных больниц по вопросам оказания лечебно-диагностической помощи женщинам с патологией шейки матки.

В кабинетах ПШМ необходимо обучать средний медицинский персонал и врачей правилам проведения клинко-визуального обследования и правилам забора цитологического материала для проведения первого и второго этапов диагностического скрининга. За указанный период сделано немало, хотя остались нерешенными ряд

моментов, от которых зависит эффективность скрининга рака шейки матки. Не разработана система компьютерного мониторинга цитологических исследований, а также профилактических и лечебных мероприятий, направленных на профилактику РШМ.

Для оценки эффективности скрининга РШМ необходимо в лабораториях и лечебных учреждениях учитывать ряд показателей:

- количество взятых мазков,
- число положительных результатов исследования мазков,
- численность женщин, направленных для уточнения диагноза и лечения,
- количество диагностированных случаев рака шейки матки.
- число выявленных предраковых и доброкачественных изменений.

Такие данные должны быть проанализированы по возрасту пациенток для подтверждения того, что женщины целевой группы прошли скрининг и что последующее лечение было адекватным. Но эти показатели не могут быть использованы для оценки эффективности программы в разрезе профилактики инвазивного рака шейки матки до тех пор, пока данные о случаях выявленного рака не будут сопоставлены с информацией, отражающей ситуацию во всей популяции. Для этого необходим уже имеющийся в стране канцеррегистр, либо регистр рака шейки матки, созданный специально для этой цели.

Наиболее простой формой оценки, обеспечивающей показатель эффективности программы, является увеличение числа выявленных случаев цервикальных неоплазий (ЦИН и CIS), изменение в показателях заболеваемости инвазивным раком шейки матки. Более детальная оценка требует выявления всех женщин, у которых развился инвазивный рак шейки матки, в целевой группе населения и сравнение с документированием результатов их скрининга.

Такую документацию можно получить, сравнивая новые случаи рака шейки матки в целевой группе населения с регистром женщин из этой же группы, прошедших скрининг. Это позволяет установить относительный риск для женщин, прошедших скрининг, и для тех, кто от него отказался, и сравнить затем комбинированный эффект с положением в период до проведения скрининга.

Если таких регистров нет, данные о скрининге следует получать у всех женщин, страдающих раком шейки матки, хотя получаемые сведения могут и не иметь ценности, так как многие женщины забывают, брали ли у них ранее мазок.

Для эффективного мониторинга скрининга РШМ нужна система связанных данных:

- регистр населения (или его аналог), который позволяет периодически вызывать женщин для повторного скрининга через соответствующие

интервалы времени.

– регистр данных цитологических исследований, который связан с канцеррегистром (может быть подготовлен специально и быть специфичным для рака шейки матки), что позволяет вызывать женщин с цитологическими изменениями для повторного скрининга диагностики и лечения.

Важным моментом оценки программы скрининга РШМ, является учет и контроль за лечением женщин с положительными результатами мазков, анализ ложноположительных результатов исследования мазков, а также разбор случаев рака, выявленного в период между двумя последовательными скринингами.

Предлагаемый скрининг направлен на выделение при профилактических осмотрах группы лиц, имеющих риск развития злокачественных новообразований.

Скрининг РШМ предусматривает три этапа:

I этап (популяционный скрининг) – деление женского населения на подгруппы здорова/больна на основании клинико-визуальных осмотров.

II этап (диагностический скрининг) – деление на подгруппы по степени онкологического риска: 1) фоновые процессы, 2) предраковые процессы – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН), 3) рак.

III этап – формирование групп диспансерного наблюдения для мониторинга и коррекции по нозологическому принципу.

Для осуществления **первого этапа** скрининга основными структурами являются: фельдшерско-акушерский пункт (ФАП) и смотровой кабинет амбулаторно-поликлинического учреждения. При проведении первичного осмотра акушерки или врачи обязательно проводят опрос пациенток, берут мазок с поверхности шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования на предмет выявления острых и хронических воспалительных процессов, предопухолевых и опухолевых заболеваний.

В последние годы в Украине внедряется практика семейной медицины, когда первичный осмотр женщин проводит врач общей практики. Поэтому семейные врачи должны знать правила забора цитологического материала с поверхности и цервикального канала шейки матки и владеть навыками клинико-визуального осмотра шейки матки.

В Украине скринингу на РШМ подлежат все женщины с 18 лет или с момента начала половой жизни. При выявлении патологии, пациентки должны быть направлены к гинекологу в территориальную женскую консультацию для дообследования и лечения (на второй этап скрининга).

Скринингу не подлежат женщины, у которых уже имеется диагноз заболевания женской поло-

вой сферы и которые уже состоят на учете у гинеколога или онкогинеколога.

Второй этап диагностического скрининга проводит в женской консультации врач акушер-гинеколог. Здесь назначается лечение воспалительных, фоновых и предопухолевых заболеваний – ЦИН-I и ЦИН-II. При выявлении ЦИН-III, CIS и РШМ пациентка направляется в онкологический диспансер для подтверждения диагноза и последующего лечения.

Алгоритм второго этапа скрининга РШМ включает: опрос, осмотр в зеркалах, бимануальное исследование, цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки и из цервикального канала, кольпоскопию, ПЦР исследование на ДНК ВПЧ, биопсию с морфологической верификацией (по показаниям), УЗИ органов малого таза с использованием вагинального датчика и общеклиническое обследование.

Особое значение для диагностики патологических состояний шейки матки на первом и втором этапе скрининга отводится цитологическому исследованию. С целью ранней диагностики ЦИН производят исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала.

Частота обнаружения диспластических изменений при использовании только цитологического метода от 30 до 90%. Цитологический метод доступен, безопасен, безболезнен. Метод считается одним из основных в диагностике воспалительных, предраковых и раковых поражений шейки матки. Применяется для скрининга и динамических наблюдений при патологии шейки матки [12, 15, 16].

Недостатки метода – прямая зависимость качества диагностики, от правильности забора материала, невозможность диагностики распространенности процесса.

Цитологическое исследование может не выявить атипических клеток при наличии патологии шейки матки из-за неправильного забора материала, когда в мазке преобладают клетки крови, бактериальная флора, а клеток плоского и железистого эпителия нет.

Отрицательные стороны цитологического исследования заключаются в том, что выявленные атипические клетки специфичны не только для рака и диагноз требует подтверждения гистологическим исследованием.

У 18–20% больных, с преклиническим РШМ, макроскопически шейка матки выглядит не измененной [12, 14]. В постменопаузальном периоде у женщин преобладает внутрицервикальная патология. Исходя из этого, мазки для цитологического исследования при первичном осмотре следует брать у всех женщин, учитывая возрастные особенности расположения зоны трансформации (ЗТ). В случаях, когда воспалительный налет затрудняет интерпретацию, предварительно показано лечение специфической инфекции

[4, 21].

В кабинетах патологии шейки матки территориальных женских консультаций должно проводиться дообследование пациенток с ЦИН-II, -III и более тяжелой патологией. Врачи кабинетов ПШМ осуществляют третий этап скрининга РШМ.

Третий этап скрининга предполагает формирование групп диспансерного наблюдения согласно приказа МОЗ Украины № 503 от 28.12.2002 г. «Об усовершенствовании амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» и приказа МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

При морфологической верификации ЦИН-III, CIS и РШМ пациентки должны обязательно быть направлены в онкологический диспансер для уточнения диагноза и выработки тактики ведения индивидуально каждой больной. Эта группа больных, особенно репродуктивного возраста, когда решается вопрос о проведении органосохраняющих операций направляется на консультации к сотрудникам кафедры онкологии или в Институт Рака.

При создании службы проведения скрининга необходимо обязательно учесть ряд организационных моментов:

Регистр мазков

Все практикующие врачи первичной медико-санитарной помощи должны быть нацелены на выявление женщин целевой группы населения, установление с ними контакта, приглашение их и проведение скрининга в зоне своей практики.

Можно создать простой регистр, специально для скрининга на рак шейки матки. Он может быть разработан на основе системы простых карточек. На карточке следует помечать имя и фамилию женщины, адрес, дату рождения, семейное положение и оставлять место для даты каждого цервикального мазка, результатов его исследования и лечения. Данные цитологического исследования должны быть подколоты к карточке.

Обучение персонала

Все врачи, акушерки и медицинские сестры, участвующие в проведении цитологического скрининга, должны быть специально обучены правильно проводить забор мазков, используя влажные зеркала и цитобраши, проводить визуальный осмотр, пробу с раствором уксуса и Люголя (водным), интерпретировать состояние шейки матки. Обучение персонала должно проводиться в кабинете патологии шейки матки женской консультации или в гинекологическом

отделении районной больницы, если это необходимо. Весь персонал должен иметь четкое представление о вопросах вакцинации против вируса папилломы человека, планировании семьи и контрацепции для проведения разъяснительной работы с женщинами репродуктивного возраста.

Помещения и оборудование

Помещения, для проведения скрининговых обследований, должны быть адекватно оборудованы. Комнаты – чистые, теплые, хорошо проветриваемые и освещенные. Кабинет профосмотров должен иметь: гинекологическое кресло, удобные кушетки и манипуляционный столик. Для забора мазков необходимы перчатки, зеркала, цитобраши, корнцанги, предметные стекла и спиртово-эфирная жидкость (смесь Никифорова) для фиксации взятых мазков. Должны быть созданы условия для стерилизации инструментов или иметься достаточное количество одноразовых инструментов.

Взаимосвязь с лабораторией

Для доставки стекол с мазками в лабораторию и результатов исследования из лаборатории специалистам необходима система доставки. В лаборатории необходимо отработать методы контроля качества цитологических исследований. Хорошо налаженная связь с лабораторией является существенной частью процесса скрининга.

Взаимосвязь с лечебными учреждениями

Успех скрининга на рак шейки матки зависит от адекватного лечения любых обнаруженных при скрининге цитологических изменений. Если в данном регионе нет соответствующих учреждений для такого лечения (например, женских консультаций или гинекологического отделения в районной больнице), скрининг обесценивается.

На местах должен существовать механизм, гарантирующий, что женщины с патологическими изменениями будут направлены в лечебное учреждение для уточнения диагноза и лечения. Ответственность за обеспечение понимания женщиной такой необходимости лежит на враче или медсестре первичной медико-санитарной помощи.

Информирование женщины о результатах исследования

Все женщины, прошедшие скрининг, должны быть информированы о результатах исследования мазка. Чаще это может быть сделано в форме письма. Объем и содержание этого письма

следует тщательно продумать. Если результаты нормальны, это должно быть изложено ясно, и дана информация, когда следует брать следующий мазок. Если результаты исследования мазка неудовлетворительны, женщине следует посоветовать прийти для взятия повторного мазка. Когда больная направляется для диагностики и лечения, ей должны быть даны подробные инструкции. Необходимо сделать все возможное для гарантии того, чтобы результаты исследования мазков были переданы женщине своевременно. Изложенные результаты обследования в легкодоступной форме будут способствовать тому, что женщина пройдет, если потребуется, дальнейший скрининг.

Лечение женщин, у которых взятые мазки были аномальными

Цитологический скрининг предназначен для выявления доклинических изменений шейки матки. Эти аномалии описывают по-разному, но все они заключены в термине «аномальный» мазок. Проще говоря, аномальный мазок – это мазок, в котором обнаруживают патологические изменения по цитологическим признакам. Женщин, у которых взятые мазки были аномальными, нужно вывести из программы скрининга и направить для соответствующей диагностики и лечения. У женщин с нормальными результатами исследования мазков скрининг следует продолжить с рекомендованными интервалами.

Рекомендации

Женщинам, у которых взятые мазки были аномальными, необходимо дать рекомендации для гарантий, что им будет поставлен диагноз, и они пройдут лечение. Следует позаботиться о том, чтобы женщины с предраковой патологией знали, что она поддается лечению. Если не учесть эти психологические аспекты лечения, **при отсутствии квалифицированной помощи патология, которая поддается лечению, может стать неизлечимой.** В развитых странах имеются данные, что важной причиной запущенного рака у женщин, прошедших скрининг, является то, что они не прошли соответствующее лечение [17]. Подобные ситуации отмечаются и в нашей стране.

Повторное цитологическое исследование

Если мазок является неинформативным, его, по возможности, следует повторить в течении ближайших 3-х месяцев, пока нет клинических признаков поражения шейки матки. Повторное цитологическое исследование также необходимо для большинства женщин, у которых взятые мазки были аномальными, но без определенного

цитологического диагноза неоплазии. Женщинам, у которых при цитологическом скрининге обнаруживают аномальные клетки, соответствующие доброкачественным поражениям шейки матки, легкой дисплазии (CIN I) или папилломавирусной инфекции с признаками или без признаков легкой дисплазии, нужно рекомендовать повторить мазок в течение 6–12 месяцев.

Важным фактором результативности цито-

логического скрининга является широта охвата женского населения, мониторинг его результатов и эффективность лечения выявленных предопухолевых процессов в половых органах. Только совместная работа гинекологов, цитологов и онкологов может обеспечить качественное проведение скрининга и профилактику РШМ, что будет способствовать сохранению здоровья женщин и предупредит развитие инвазивных форм рака.

Литература

1. Болгова Л. С., Туганова Т. Н., Воробьева Л. И., Жилка Н. Я., Махортова М. Г. Цитологический скрининг рака шейки матки (Пособие для врачей). – Киев – 2007. – 147 с.
2. Вакуленко Г. А., Манжура Е. П., Щепотин И. Б. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы // Здоровье женщины – 2006. – № 2 (26). – С. 202–206.
3. Волошина Н. Н. Современные аспекты скрининга патологии шейки матки // Жіночий лікар – 2008 – № 3 (17). – С. 16–22.
4. Волошина Н. Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (Методические рекомендации) – Запорожье – 2007 – 36 с.
5. Волошина Н. Н., Петрова О. Ю., Шатовский Ю. А., Кузнецова Т. П. Комбинированное лечение преинвазивного рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста // Репродуктивное здоровье женщины. – № 1 (21). – 2005. – С. 86–88.
6. Волошина Н. Н., Волошин Н. А. Скрининг и профилактика рака шейки матки. – Запорожье – 2010 – 155 с.
7. Воробйова Л. І., Лигирда Н. Ф., Воронова А. Л. та інш. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнок (Методичні рекомендації) – Київ – 2006 – 23 с.
8. Воробьева Л. И., Лигирда Н. Ф., Федоренко З. П. и др. Рак шейки матки: международный опыт скрининга и возможности его реализации в Украине // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні принципи діагностики та лікування візуальних форм геніального раку у жінок» – Київ – 2002. – С.11–13.
9. Галузева програма «Скринінг патології шийки матки на 2005–2010 роки» – Київ – 31.12.2004 р. – Наказ № 677.
10. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Компания «Димитрейд График Групп». – 2004. – 180 с.
11. Новикова Е. Г. и др. Органосохраняющее и функционально-щадящее лечение при раке шейки матки // Вопросы онкологии. – 2006 – Т. 52. – № 1. – С. 78–82.
12. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии // Гинекология – 2007 – т. 9, № 1. – С. 12–14.
13. Профилактика рака шейки матки. Руководство. Медпресс, Москва, 2007. С. 55.
14. Роговская С. И Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – М., 2008. – 188 с.
15. American Cancer Society Guidline for early detection of cervical neoplasia and cancer. / CA Cancer O Clin 2002, 52, P. 342–362.
16. Arbyn M., Buntinx F., Van Ranst M. et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Papanicolaou smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia // J Nat Cancer Inst. 2004 Feb; 18; 96 (4):280–93.
17. Cuzick J., Mayrand M., Ronco G. et al / Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening // Vaccine 2006. – 24 S3. – P. 90–97
18. Goldie S., Gafficin L., Goldhaber-Fiebert J. et al. Cost-effectiveness of Cervical-cancer Screening in Five Developing Countries // N Engl J Med. 2005; 353 (20): 2158–2168.
19. Petry U., German Project Uses HPV-testing as Primary Screening Test in the Prevention of Cervical Cancer // HPV Today, 2006; 09:7.
20. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection / Gynecologic Oncology/ Vol.107, № 2, suppl 1, nov. 2007. P. 14–19.
21. Tabrisi S. N. et al. Epidemiological characteristics women with high grade CIN who do not have HPV // Br. Obst& Gyn. – 1999. – Vol. 106. – P. 252–257.
22. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer/ Recommendations and rationale. AHRG Pub. № 3–515 A, January 2003. Accessed 19 June 2006.

ВІДПОВІДНІСТЬ УКРАЇНСЬКОЇ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ / СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОМУ ВИЗНАЧЕННЮ

Одринський В. А.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

За європейським визначенням загальна практика/сімейна медицина характеризується 12 обов'язковими ознаками. Метою даної роботи було оцінити наскільки базові характеристики дисципліни ЗП/СМ є притаманними для української сімейної медицини. Для вирішення завдань дослідження було розроблено спеціальну анкету експертної оцінки, яка вміщувала 12 базових характеристик ЗП/СМ. Середня оцінка відповідності української ЗП/СМ європейському визначенню склала 2,99 бали за п'ятибальною шкалою. Серед перешкод на шляху подальшого розвитку української ЗП/СМ: недостатня підготовка організаторів ОЗ в питаннях функціонування ПМСД на засадах ЗП/СМ, та її базових характеристик; програма підготовки лікарів ЗП/СМ не відповідає європейським критеріям до таких програм; відсутні наукові дослідження і доказова база дисципліни, що не дозволяє використовувати специфічний процес прийняття рішень на основі достовірних епідеміологічних даних в українських умовах; біомедична модель підготовки лікарів в цілому в країні унеможливує використання холистичного (цілісного) підходу і прийняття невизначеності як складової діяльності ЗП/СМ. Вищенаведені перешкоди потребують розробки системних рішень і першим кроком у цьому напрямку має стати прийняття в Україні положення про ЗП/СМ, яке відповідало б міжнародним підходам до визначення дисципліни і спеціальності ЗП/СМ.

Ключові слова: європейське визначення загальної практики/сімейної медицини.

Розвиток первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) на принципах загальної практики/сімейної медицини (ЗП/СМ) визначено одним головних пріоритетів реформування української охорони здоров'я (ОЗ). Переваги орієнтації системи ОЗ на розвиток ПМСД показано у ряді міжнародних досліджень [1]. Основою зазначених переваг є наявність в країні окремої, незалежної від інших, чітко визначеної і добре розвинутої спеціальності загальної практики/сімейної медицини. Професія лікаря ЗП/СМ ще долає важкий шлях до власного визнання в Україні. Навіть не всі лікарі, що працюють за спеціальністю ЗП/СМ, добре розуміють сутність цієї дисципліни. Тому існує необхідність визначити, на якій стадії розвитку знаходиться українська ЗП/СМ. І якщо кількісні показники є відомими і зрозумілими, то зміст спеціальності потребує додаткового вивчення і усвідомлення для можливості розробки політичних і адміністративних рішень, що мають на меті розвиток ЗП/СМ в Україні.

Становлення ЗП/СМ в Європі тривало декілька десятиліть. Спроба визначення спеціальності була здійснена в 1974 році, коли група Leeuwenhorst підготувала документ «Лікар загальної практики в Європі» [2]. На той час ЗП/СМ як дисципліна знаходилася в зародковому стані, особливо її викладацька та дослідницька бази. За наступні 30 років світ змінився і ніде ці зміни не були більш очевидними, ніж в наданні

медичної допомоги. ЗП/СМ була впроваджена в усіх системах охорони здоров'я в Європі і її роль постійно зростає. Це було підкреслено Європейським регіональним бюро ВООЗ в 1998 у відповідному рамковому документі [3]. Найбільш системно до визначення спеціальності підійшла WONCA (Міжнародна організація ЗП/СМ). У 2002 році Європейським відділенням WONCA був розроблений документ під назвою «Європейське визначення ЗП/СМ», а у 2005 та 2011 рр. були здійснені його перегляди [4]. Документ містить визначення дисципліни та спеціальності ЗП/СМ, а також основних компетенцій лікаря ЗП/СМ.

За європейським визначенням ЗП/СМ є академічною і науковою **дисципліною** зі своїми власними змістом освіти, науковими дослідженнями, доказовою базою та клінічною діяльністю і характеризується 12 обов'язковими ознаками, які не залежать від системи ОЗ і є базовими для дисципліни.

Метою даної роботи було оцінити наскільки базові характеристики дисципліни ЗП/СМ є притаманними для української сімейної медицини.

Матеріал і методи

Для вирішення завдань дослідження було розроблено спеціальну анкету експертної оцінки, яка вміщувала 12 базових характеристик

ЗП/СМ і коротке пояснення до кожної з них. Як пояснення були використані цитати із «Європейського визначення ЗП/СМ» [4]. Респондентам було запропоновано оцінити за п'ятибальною шкалою наскільки та чи інша характеристика відображає реальну діяльність української сімейної медицини. Група респондентів складалася із 148 лікарів, з яких 52 лікарів ЗП/СМ і 96 організаторів ОЗ. З метою об'єктивізації процесу оцінки і більш глибокого вивчення досліджуваного питання анкетування здійснювалося двома шляхами. Частина лікарів (69 респондентів – 31 лікар ЗП/СМ і 38 організаторів ОЗ) отримали анкету для заповнення і керувалися лише поясненнями анкети. Друга група (79 респондентів – 21 лікар ЗП/СМ і 58 організаторів ОЗ) отримали від інтерв'юера більш детальну інформацію по кожному пункту анкети, що було проілюстровано прикладами із діяльності європейських лікарів ЗП/СМ. Також респонденти із другої групи мали змогу обговорити кожну характеристику в дискусії.

Для вимірювання внутрішньої погодженості питань анкети використовувалася α Кронбаха.

Результати і обговорення

В таблиці 1 наведено всі 12 характеристик ЗП/СМ і експертна оцінка діяльності української сімейної медицини (де X_1 та X_2 – середні бали оцінки першої та другої груп, σ_1 та σ_2 – стандартне відхилення першої та другої груп, V_1 та V_2 – коефіцієнти варіації першої та другої груп, X_3 – середні бали оцінки для всієї вибірки, $\Delta X_{1,2}$ – відносна різниця між X_1 та X_2 , $\Delta V_{1,2}$ – різниця між коефіцієнтами варіації першої і другої груп).

Середня оцінка відповідності української ЗП/СМ європейському визначенню склала 2,99 бали за п'ятибальною шкалою. При цьому відмічається значна різниця між оцінками першої і другої груп – 3,42 і 2,52 відповідно. Зменшення оцінок відмічається по всіх 12 характеристиках – від 2 до 46% по кожному окремому пункту. Така різниця свідчить про недостатню поінформованість вітчизняних фахівців щодо змісту діяльності ЗП/СМ в Європі. Із зростанням зазначеної поінформованості відбувається більш критичне оцінювання реалій української сімейної медицини і відповідне зменшення балів оцінки (рис. 1).

Найнижчі бали респондентів (2,34) отримала характеристика ЗП під номером 2 – «Забезпечення ефективного використання ресурсів охорони здоров'я через координацію допомоги, співробітництво з фахівцями на рівні ПМСД, а також управління взаємодією зі спеціалістами на інших рівнях та виконання ролі захисника інтересів пацієнта в разі потреби». Мінімальні оцінки вказують на низький рівень СЛ в медичній ієрархії і незначну реальну роль СМ в українській системі

ОЗ попри законодавче декларування, що ПМСД є основним видом медичної допомоги. Ознайомлення респондентів із координуючою функцією ЗП в європейських системах ОЗ і її можливостями в забезпеченні ефективного використання ресурсів системи, а також знайомство із організаційними рішеннями, що стимулюють СЛ брати на себе функції захисника інтересів пацієнта в разі потреби, призводять до більш критичних оцінок – від 2,90 до 1,86 ($\Delta X_{1,2}$ – 36%).

Ще однією ознакою ЗП, яка отримала найменшу кількість балів (2,48), стала характеристика під номером 4 – «Сприяння розширенню власних можливостей пацієнтів». Цей пункт є новим у «Європейському визначенні ЗП/СМ» і з'явився лише у виданні 2011 року як віддзеркалення існуючих тенденцій у європейській ЗП [4]. Саме тому цей пункт характеристик потребує попереднього інформування респондентів: що саме він означає, чому він є обов'язковим елементом ЗП і яким чином СЛ може забезпечити реалізацію цієї характеристики. Значна різниця між оцінками першої і другої груп від 3,0 до 2,03 ($\Delta X_{1,2}$ – 32%) свідчить про необхідність такого інформування.

Найбільш складним для оцінювання пунктом виявилася характеристика під номером 5 – «Унікальність процесу консультування в ЗП, який забезпечує довготривалі стосунки, через ефективну взаємодію між лікарем і пацієнтом». В першій групі респондентів цей пункт набрав найвищу оцінку (4,19) із всіх 12 характеристик. Увага респондентів в першу чергу була акцентована на «довготривалих стосунках лікаря і пацієнта» в ПМСД, що є досить притаманним українській первинній ланці. Друга група після ознайомлення з питанням «В чому саме полягає унікальність процесу консультування в ЗП/СМ?» і європейським досвідом у впровадженні та навчанні лікарів навичкам недерективного консультування і сучасним підходам у процесі взаємодії «лікар–пацієнт» [5–7] змінила своє ставлення до цієї характеристики і досить критично оцінила українську практику – 2,28. Відносна різниця між середніми показниками двох груп склала 46%.

Ще одним питанням, яке мало значні відмінності в оцінках двох груп стала характеристика під номером 9 – «Забезпечення ведення пацієнтів із захворюваннями на самих ранніх, недиференційованих стадіях їх розвитку, включаючи за необхідності невідкладну медичну допомогу». Перша група оцінила цю характеристику у 3,84 бали, друга група у 2,16 (відносна різниця в оцінках 44%). Другій групі респондентів інтерв'юером було надано інформацію про застосування синдромального підходу в ЗП/СМ і приклади використання Міжнародної Класифікації Хвороб для ПМСД (ICPC-2) [8]. Було також наведено приклади «використання часу як інстру-

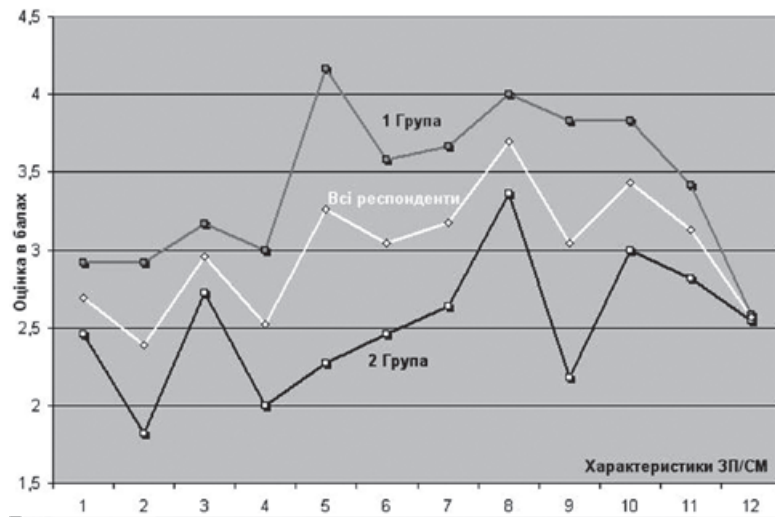


Рис. 1. Результати оцінювання респондентами української ЗП/СМ за 12 базовими характеристиками за 5-бальною шкалою

менту» для ведення пацієнтів із захворюваннями на ранніх стадіях та ознайомлення респондентів з навичками управління ризиками в ЗП. Особливо слід зазначити, що ніхто з респондентів не знав про існування спеціальної Міжнародної Класифікації Хвороб для ПМСД, що ще раз вказує на недостатню роботу з поширення світового досвіду в організації ПМСД серед вітчизняних організаторів ОЗ. Навіть після пояснень інтерв'юера і наведення прикладів застосування такої класифікації у деяких країнах Європи, окремі респонденти в дискусії повідомляли про несприйняття синдромального підходу в діяльності лікаря. Це призвело до поляризації оцінок другої групи, про що свідчить зростання коефіцієнта варіації від 16% у першій групі до 40% у другій.

Найбільш узгоджені оцінки отримала характеристика під номером 12 – «Вирішення проблем здоров'я, враховуючи їх фізичні, психологічні, соціальні, культурні та екзистенційні аспекти». Більшість респондентів погодилася, що так повинно бути, але українська ЗП/СМ відповідає цій характеристиці лише на 2,57 бали (2,61 в першій групі і 2,54 в другій з відносною різницею у показниках 2%).

Характеристикою, яка отримала найбільш високі оцінки (3,69) і першої (4,03) і другої (3,39) груп став пункт 8 – «Одночасне вирішення як гострих, так і хронічних проблем зі здоров'ям окремих пацієнтів». Така оцінка засвідчує високу орієнтованість української ЗП/СМ на лікування хвороб (біомедична парадигма) і відповідну клінічну підготовку лікарів. Незначне зменшення оцінок в другій групі пов'язано із обговоренням умов підготовки майбутніх лікарів в Україні і не зовсім адекватним підходом, коли сімейних лікарів готують в стаціонарних відділеннях лікарень. В дискусії було відмічено, що підходи до лікування в стаціонарі (де в основному навча-

ються майбутні СЛ) і в амбулаторних умовах відрізняються і саме набуття такого досвіду бракує лікарям під час їх навчання.

Оцінка внутрішньої погодженості питань анкети з використанням α Кронбаха показала високу ступінь погодженості ($\alpha=0,87$), що підтверджує можливість використання анкети для експертної оцінки характеристик вітчизняної ЗП/СМ.

Висновки

Оцінка української ЗП/СМ за всіма переліченими складовими вказує на існування перешкод на шляху її подальшого розвитку. По-перше, звертає увагу недостатня підготовка організаторів ОЗ в питаннях функціонування ПМСД на засадах ЗП/СМ, та її базових характеристик. Вони дуже мало знайомі з роботою ЗП/СМ в світі і це призводить до завищених і неадекватних оцінок діяльності вітчизняної СМ. По-друге, програма підготовки лікарів ЗП/СМ не відповідає європейським критеріям до таких програм [7] і, відповідно, українські лікарі не набувають необхідних компетенцій, що обмежує їх професійне визнання в Європі. По-третє, відсутні наукові дослідження і доказова база дисципліни, що не дозволяє використовувати специфічний процес прийняття рішень на основі достовірних епідеміологічних даних в українських умовах. В четвертих, біомедична модель підготовки лікарів в цілому в країні унеможлиблює використання холистичного (цілісного) підходу і прийняття невизначеності як складової діяльності ЗП/СМ. Вимагання від лікарів первинної ланки за будь-що встановлювати діагноз за МКХ-10 на ранніх, недиференційованих (і часто оборотних) стадіях захворювань є наслідком такої медичної парадигми. Це також є причиною нерозуміння керів-

никами ОЗ, які зазвичай є представниками спеціалізованої ланки, наявності в пацієнтів ПМСД великої кількості проблем, що не відповідають стандартним біомедичним діагнозам і різної поширеності захворювань у загальній практиці в порівнянні з вторинною ланкою.

Вищенаведені перешкоди потребують розробки системних рішень і першим кроком у цьому напрямку повинно стати прийняття в Україні положення про ЗП/СМ, яке відповідало б міжнародним підходам до визначення дисципліни і спеціальності ЗП/СМ.

Таблиця 1

**Експертна оцінка української ЗП/СМ
за 12 базовими характеристиками за 5-бальною шкалою**

№	Характеристика	X ₁	σ ₁	V ₁	X ₂	σ ₂	V ₂	X ₃	σ ₃	ΔX ₁₋₂	ΔV ₁₋₂
1	Як правило, вона є точкою першого медичного контакту пацієнтів з системою охорони здоров'я, забезпечуючи їм відкритий і необмежений доступ з усіма проблемами здоров'я, незалежно від віку, статі або будь-яких інших характеристик людини	2,93	1,18	40%	2,51	0,85	34%	2,70	0,42	14%	-7%
2	Забезпечує ефективне використання ресурсів охорони здоров'я через координацію допомоги , співробітництво з фахівцями на рівні первинної медичної допомоги, а також управління взаємодією зі спеціалістами на інших рівнях, виконуючи роль захисника інтересів пацієнта в разі потреби	2,90	0,96	33%	1,86	0,76	41%	2,34	1,04	36%	8%
3	Розвиває підхід, орієнтований на пацієнта , його сім'ю та громаду	3,25	1,25	39%	2,75	0,72	26%	2,98	0,50	15%	-12%
4	Сприяє розширенню власних можливостей пацієнтів	3,00	1,04	35%	2,03	0,68	34%	2,48	0,97	32%	-1%
5	Має унікальний процес консультування , який забезпечує довготривалі стосунки, через ефективну взаємодію між лікарем і пацієнтом	4,19	0,58	14%	2,28	0,70	31%	3,17	1,91	46%	17%
6	Відповідає за надання тривалої та безперервної медичної допомоги, виходячи з потреб пацієнта	3,64	0,86	24%	2,53	0,75	30%	3,05	1,11	30%	6%
7	Має специфічний процес прийняття рішень на основі поширеності хвороб та захворюваності прикріпленого населення	3,72	0,78	21%	2,65	0,68	26%	3,15	1,08	29%	5%
8	Одночасно вирішує як гострі, так і хронічні проблеми зі здоров'ям окремих пацієнтів	4,03	1,00	25%	3,39	0,65	19%	3,69	0,64	16%	-6%
9	Забезпечує ведення пацієнтів із захворюваннями на самих ранніх, недиференційованих стадіях їх розвитку, включаючи за необхідності невідкладну медичну допомогу	3,84	0,61	16%	2,16	0,87	40%	2,95	1,68	44%	24%
10	Сприяє здоров'ю та благополуччю пацієнтів належними та ефективними заходами	3,84	0,98	26%	2,97	0,64	22%	3,38	0,87	23%	-4%
11	Несе особливу відповідальність за здоров'я громади	3,39	1,26	37%	2,81	0,99	35%	3,08	0,58	17%	-2%
12	Вирішує проблеми здоров'я, враховуючи їх фізичні, психологічні, соціальні, культурні та екзистенційні аспекти	2,61	0,99	38%	2,54	0,71	28%	2,57	0,06	2%	-10%

Література

1. Atun R. What are the advantages and disadvantages of restructuring a health care system to be more focused on primary care services? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report) 2004.
2. The General Practitioner In Europe: A statement by the working party appointed by the European Conference on the Teaching of General Practice, Leeuwenhorst, Netherlands 1974
3. Framework for Professional and Administrative Development of General Practice / Family Medicine in Europe, WHO Europe, Copenhagen, 1998
4. European Society of General Practice/Family Medicine WONCA Europe. The European definitions of the key features of the discipline of general practice and the role of the general practitioner. A description of the core competencies of the general practitioner/family physician. London: ESGP/FM; 2002, 2005, 2011
5. Pendleton D., Schofield T., Tate P., Havelock P. The New Consultation: Developing Doctor-Patient Communication, Oxford University Press, 2003
6. Tate P. The doctor's communication handbook, 6th ed, Oxford : Radcliffe Publishing, 2010. – 192 p.
7. EURACT educational agenda. European Academy of Teachers in General Practice EURACT. Leuven 2005
8. International Classification of Primary Care ICPC-2-R, Revised second edition, WONCA International Classification Committee, Oxford University Press 2005

СООТВЕТСТВИЕ УКРАИНСКОЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ/ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ ЕВРОПЕЙСКОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ

Одринский В. А.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

В европейском определении общая практика/семейная медицина характеризуется 12 обязательными признаками. Целью данной работы было оценить насколько базовые характеристики дисциплины ОП/СМ присущи украинской семейной медицине. Для решения задач исследования была разработана специальная анкета экспертной оценки, которая включала 12 базовых характеристик ОП/СМ. Средняя оценка соответствия украинской ОП/СМ европейскому определению составила 2,99 балла по пятибалльной шкале. Среди препятствий на пути дальнейшего развития украинской ОП/СМ: недостаточная подготовка организаторов ЗО в вопросах функционирования ПМСП на принципах ОП/СМ, и ее базовых характеристик; программа подготовки врачей ОП/СМ не соответствует европейским критериям для таких программ; отсутствуют научные исследования и доказательная база дисциплины, что не позволяет использовать специфический процесс принятия решений на основе достоверных эпидемиологических данных в украинских условиях; биомедицинская модель подготовки врачей в целом в стране делает невозможным использование холистического (целостного) подхода и принятия неопределенности как составляющей деятельности ОП/СМ. Вышеприведенные препятствия требуют разработки системных решений и первым шагом в этом направлении должно стать принятие в Украине положения об ОП/СМ, которое соответствовало бы международным подходам к определению дисциплины и специальности ОП/СМ.

Ключевые слова: европейское определение общей практики/семейной медицины.

COMPLIANCE UKRAINIAN GENERAL PRACTITIONERS/ FAMILY MEDICINE WITH EUROPEAN DEFINITION

Odrinskiy V. A.

SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»

The European definition of general practice/family medicine include 12 basic characteristics. The aim of this study was to evaluate how the basic characteristics of the discipline GP/FM inherent to Ukrainian family medicine. A special form of peer review included 12 basic characteristics of GP/FM was developed. Average compliance Ukrainian GP/FM with European definition was 2,99 points on a five-point scale. Among the obstacles to the further development of Ukrainian GP/FM: insufficient training of public health specialists in area of PHC and GP/FM; the GP/FM training program does not meet European standards for such programs; scientific research and evidence base of discipline are absent, which prevents using of a specific for GP decision-making process based on sound Ukrainian epidemiological data; biomedical model of doctors' training makes using a holistic approach impossible. The above obstacles require a development of system solutions and the first step in this direction should be creating of Ukrainian definition of GP/FM, which will be compliant with international approaches to the definition of discipline and specialty of GP/FM.

Keywords: European definition of general practice/family medicine.

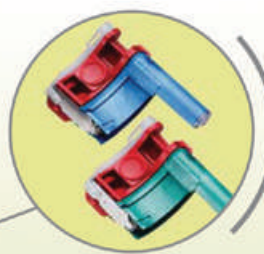
CONTOUR

МАКСИМАЛЬНО ГЛУБОКИЙ ДОСТУП В ПОЛОСТЬ МАЛОГО ТАЗА

Криволинейный швивающе-режущий аппарат для наложения на ткань четырех рядов титановых скобок с одновременным рассечением ткани между парными рядами скобочного шва



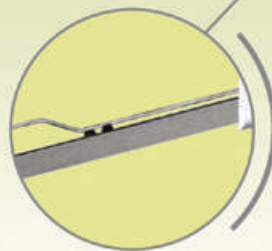
Изогнутая головка, согласующаяся с анатомией малого таза. Возможность накладывать шов длиной 4 см в пространстве шириной 3 см



Два вида взаимозаменяемых сменных кассет



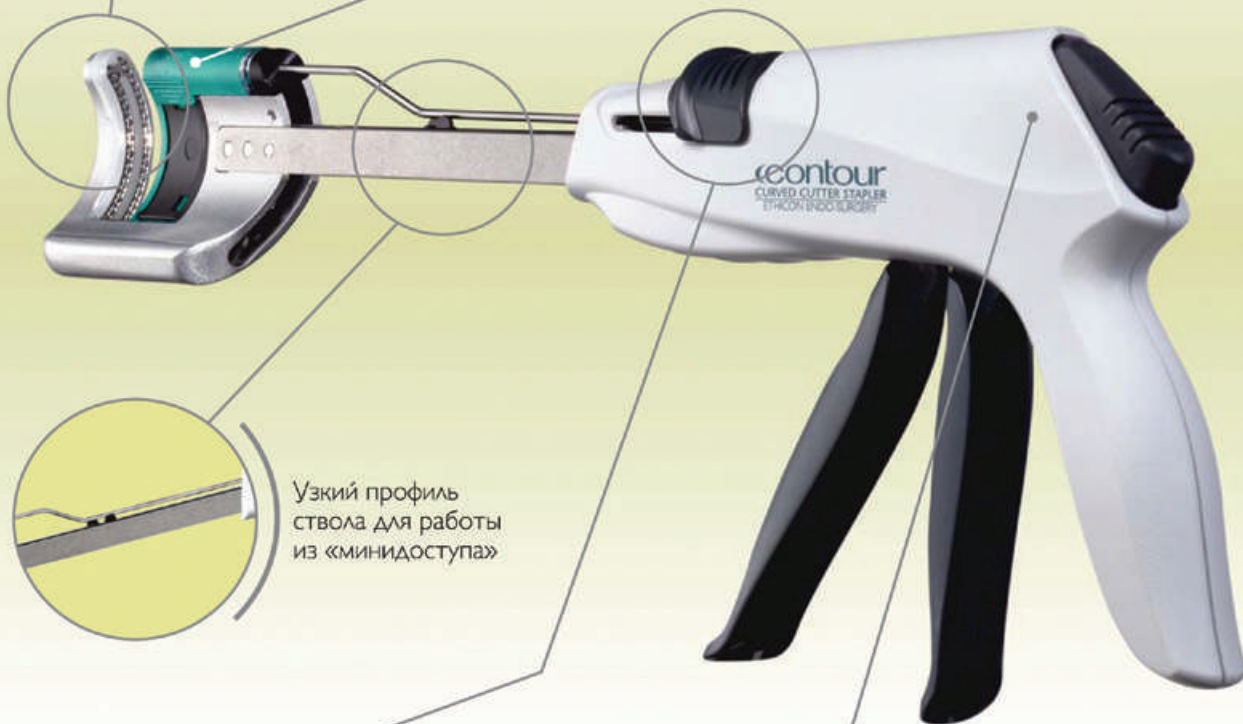
Узкий профиль ствола для работы из «минидоступа»



Ручное или автоматическое закрытие ограничителя тканей



Возможность работы аппаратом при помощи одной руки



Свидетельство гос. регистрации №8860/2009 от 11 августа 2009 г.

Представительство "ООО "Джонсон & Джонсон", Украина
ул. Г. Сковороды, 19, г. Киев, 04070
тел.: (044) 4906464, факс: (044) 4906465



Ethicon
Endo-Surgery

PART OF THE Johnson & Johnson FAMILY OF COMPANIES



Этикон Эндо-Хирургия Генератор G11 (Джен Илевен)

Технология Гармоник. Технология Энсил.
Две передовые технологии
в одном генераторе G11 (Джен Илевен)

Представительство "ООО "Джонсон & Джонсон", Украина, 04070
Киев, ул. Григория Сковороды, 19
тел.: +38(044)490 64 64; факс: +38 (044) 490 64 65

Свидетельство гос. регистрации № 10624/2011 от 08 июля 2011 г.

