



СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Комплексне лікування гнійних ускладнень
відкритих переломовивихів
гомілковоступневого суглобу
на тлі цукрового діабету**

**Gender distribution impact on tuberculosis
features and outcome**

Огляди

**Рефрактерні форми герміногенних
пухлин яєчка: фактори прогнозу
та принципи лікування
(аналітичний огляд літератури)**



Державний заклад
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Міністерства охорони здоров'я України»

90 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ



Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.

*Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
професор Никоненко О. С.*

ISSN 2072-9367

№ 2 (33), 2017

Modern Medical Technology

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

Засновник:
ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства
освіти і науки України
06.03.2015 № 261
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 ДЗ «ЗМАПО
МОЗ України»
Запоріжжя

Протокол №5 від 19.06.2017 р.

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

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.

Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Леонов В. Л. (Томск, Росія)
Березницький Я. С. (Дніпро)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Н. С. (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Мішалов В. Г. (Київ)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Ничитайло М. Ю. (Київ)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Гусаков О. Д. (Запоріжжя)	Просветов Ю. В. (Запоріжжя)
Запорожан В. М. (Одеса)	Решетілов Ю. І. (Запоріжжя)
Калінін Р. Є. (Рязань, Росія)	Русин В. І. (Ужгород)
Лаврик А.С. (Київ)	Усенко О. Ю. (Київ)
Коваленко В. М. (Київ)	Фомін П. Д. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Кошля В. І. (Запоріжжя)	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)
Лазоришинець В. В. (Київ)	

© «Сучасні медичні технології», 2017
www.mmt.zmapo.edu.ua

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

Відповідальний секретар: Каширін В. О.

Зміст

4 Оригінальні дослідження

- 4 Комплексне лікування гнійних ускладнень відкритих переломовивихів гомілковоступневого суглобу на тлі цукрового діабету
Побєл Є. А., Кляцький Ю. П., Трибушний О. В., Труфанов І. І., Баніт О. В.
- 8 Оцінка дії 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси) пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину на показники кисневого балансу у крові щурів на тлі гіперліпідемії
Остапенко А. О., Білай І. М., Романенко М. І.
- 13 Особливості імунофізіологічних показників у хворих з лімфорезою після мастектомії
Бойко В. В., Овчаренко О. В., Макаров В. В., Бодрова А. Ю.
- 18 Клініко-епідеміологічні особливості поєднаної торакальної травми
Ступницький М. А., Павленко А. Ю., Білецький О. В.
- 26 Патоморфологические особенности резекционного края печени на 7 сутки после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки и монополярного электрокоагулятора
Черняев Н. С.
- 33 Периферическая артерио-венозная фистула как сосудистый доступ для длительной химиотерапии
Костюк А. Г., Ткачук Т. В., Киселев Ф. В., Ковалев А. А.
- 37 Оптимизация хирургического лечения острого деструктивного холецистита
Гром А. П.
- 41 Вплив гендерного розподілу на особливості і наслідки перебігу туберкульозу
Леснік О. В., Тодоріко Л. Д.
- 51 Мікробіологічна характеристика емпієми плеври
Перцов В. І., Телушко Я. В., Савченко С. І.
- 56 Актуальність розробки м'якої лікарської форми із ефірною олією чебрецю звичайного для профілактики гінекологічних захворювань
Фуклева Л. А., Пучкан Л. О., Бірюк І. А.

60 Огляди

- 60 Рефрактерні форми герміногенних пухлин яєчка: фактори прогнозу та принципи лікування (аналітичний огляд літератури)
Сакало А. В.

67 Клінічні випадки

- 67 Синдром молчащего синуса
Раскин И. А., Каширин В. А.

69 Методологічні інструменти дослідника

- 69 Компьютерные технологии статистического анализа биомедицинской информации. (Часть вторая. Непараметрические методы сравнения трех и более групп. Точный критерий Фишера)
Каширин В. А., Леонов В. П., Томашевский А. В.

Contents

4 Original research

- 4 Complex treatment of purulent complications of open fractures-dislocations ankle joint in diabetes mellitus
Pobel E. A., Klyatskiy Yu. P., Trybushnyi O. V., Trufanov I. I., Banit O. V.
- 8 Evaluation of oxygen balance indicators of 7-(2'-hydroxy-3'-isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-fenilpiperazin-1'-yl)-Xanthine in rats blood on hyperlipidemia background
Ostapenko A. O., Bilay I. M., Romanenko M. I.
- 13 Features of immunological and physiological parameters in patients with lymphorrhea after mastectomy
Boyko V. V., Ovcharenko O. V., Makarov V. V., Bodrova O. Yu.
- 18 Clinical and epidemiological features of combined thoracic trauma
Stupnytskyi M. A., Pavlenko A. Yu., Biletskyi O. V.
- 26 Pathomorphological features of liver edge resection in 7 days after high-frequency electrosurgical welding and monopolar electro-coagulator apparatus using
Chernyaev N. S.
- 33 Peripheral arteriovenous fistula as vascular access for prolonged chemotherapy
Kostyuk A. G., Tkachuk T. V., Kiselev F. V., Kovalev A. A.
- 37 Optimization of surgical treatment of acute destructive cholecystitis
Grom A. P.
- 41 Gender distribution impact on tuberculosis features and outcome
Lesnic E. V., Todoriko L. D.
- 51 Microbiological characteristics of pleural empyema
Pertsov V. I., Telushko Ya. V., Savchenko S. I.
- 56 Actuality of development soft medicinal drugs with essential oil of *Thymus vulgaris* L. usual for the prophylaxis of gynecological diseases
Fukleva L. A., Puchkan L. O., Biriuk I. A.

60 Review

- 60 Refractory germ cell testicular tumors: prognostic factors and principles of treatment (analytic literature review)
Sakalo A. V.

67 Clinical cases

- 67 Silent sinus syndrome
Raskin I. A., Kashirin V. A.

69 Methodological tools of the researcher

- 69 Computer technologies of statistical analysis of biomedical information. (Part second. Nonparametric methods for comparing three or more groups. Fisher's exact test)
Kashirin V. A., Leonov V. P., Tomashevskiy A. V.

Є. А. Побел, Ю. П. Кляцький, О. В. Трибушний, І. І. Труфанов, О. В. Банім
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

E. A. Pobel, Yu. P. Klyatskiy, O. V. Trybushnoy, I. I. Trufanov, O. M. Banit
SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ВІДКРИТИХ ПЕРЕЛОМОВИВИХІВ ГОМІЛКОВОСТУПНЕВОГО СУГЛОБУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Complex treatment of purulent complications of open fractures-dislocations ankle joint in diabetes mellitus

Резюме

Мета роботи – розробити системний підхід до лікування різних клінічних форм гнійних ускладнень після відкритих переломовивихів у гомілково-ступному суглобі у хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи. Проліковано 37 хворих. З них 29 (78,3%) чоловіків і 8 (21,7%) жінок працездатного віку. Основу хірургічного лікування становила радикальна секвестрэктомія – резекція суглобових поверхонь суглоба і через кістковий остеосинтез по Ілізарову.

У післяопераційний період хворі отримували антибіотикотерапію, судинну і дезінтоксикаційну терапію. Під час перев'язок виконувалася ультразвукова кавітація рани, лазеротерапія, пролонговані внутрішньокісткові блокади. Значну роль у лікуванні грала корекція цукру крові.

Результати та обговорення. Віддалені результати досліджень у 31 (83,7%) хворого. Кістковий анкілоз настав у 29 (78,3%) пацієнтів, 3 (8,1%) хворим у зв'язку з прогресуванням запального процесу в таранній кістці виконувалася друга операція – астрагалектомія.

Висновки. При ураженні запальним процесом суглобової поверхні необхідна резекція суглоба з подальшим компресуючим артродезом. Апарат Ілізарова забезпечує стабільну фіксацію на місці резекції.

Ключові слова: гнійні артрити, сепсис, анкілоз, антибіотикотерапія, цукровий діабет.

Abstract

Objective – to develop a systematic approach to the treatment of various clinical forms of septic complications after open fractures-dislocations in the ankle joint in patients with diabetes.

Materials and methods. 37 patients were treated. Of these, 29 (78,3%) are men and 8 (21,7%) are women of working age. The basis of surgical treatment was radical sequestrectomy – resection of articular joint surfaces and through bone osteosynthesis according to Ilizarov.

In postoperative period, patients received antibiotic therapy, vascular and detoxification therapy. During the dressings, ultrasound cavitation of the wound, laser therapy, prolonged intraosseous blockades were performed. A significant role in the treatment played a correction of blood sugar.

Results and discussion. Long-term results were studied in 31 (83,7%) patients. Bone ankylosis occurred in 29 (78,3%) patients, 3 (8,1%) patients in connection with the progression of the inflammatory process in the talus bone performed the second operation astragalectomy.

Conclusion. When the inflammation of the articular surface is affected, resection of the joint with subsequent compression of the arthrodesis is necessary. The Ilizarov apparatus provides a stable fixation at the site of resection.

Keywords: septic arthritis, sepsis, ankylosis, antibiotic therapy, diabetes.

ВСТУП

Гнійна ранова інфекція гомілковоступневого суглобу виникає при відкритих переломовивихах і складає до 10,9% випадків серед пошко-

джень даного суглобу [1]. Лікування травматичних гнійних остеоартритів пов'язане з певними труднощами і не завжди буває ефективним не дивлячись на сучасні консервативні та оперативні методи лікування [2, 4, 5]. Негативну роль в

перебігу захворювання відіграє захворювання на цукровий діабет.

Вирішальну роль у визначенні виду оперативного втручання відіграють рентгенологічні ознаки пошкодження кістково-хрящових структур разом з клінічними симптомами патологічного процесу [3].

МЕТА РОБОТИ

Розробити системний підхід до лікування різноманітних клінічних форм гнійних ускладнень після відкритих переломовивихів у гомілковоступневому суглобі у хворих на цукровий діабет.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період з 2010 по 2015 роки в клініці кістково-гнійної хірургії кафедри травматології та ортопедії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» з гнійними артритидами гомілковоступневого суглоба лікувалося 37 хворих. З них 29 (78,3%) чоловіків і 8 (21,7%) жінок. Усі хворі були працездатного віку від 20 до 60 років.

Причиною гнійного ураження була тяжка травма – відкритий переломовивих в гомілковоступневому суглобі. Середній термін госпіталізації травмованих в клініку складав три-чотири тижні після травми. Усі пацієнти знаходилися в середній ступені тяжкості. Скаржилися на біль в травмованій кінцівці, порушення опірності, ходили користуючись милицями. При огляді суглоб і стопа були збільшені в об'ємі, рухи в суглобі неможливі із-за болю. Стопа знаходилася в положенні підвивиху. В основній масі пацієнтів в проекції внутрішньої кісточки була рана яка проникала в суглоб, мала гнійний вміст та сірий фібриновий наліт.

Загальний стан хворих вказував на інтоксикацію організму. Вечірня температура тіла підіймалася до 38°–38,5°С. Шкіра бліда, відмічалася загальна слабкість. В аналізі крові спостерігалася анемія, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ. В загальному аналізі сечі з'являвся білок. У всіх хворих був підвищений цукор крові.

На рентгенограмах ушкодженого суглоба було видно переломи однієї або обох кісток та зміщення стопи. При тривалому перебігу хвороби спостерігалися ознаки остеопорозу та наявність секвестрів в епіметафізі великогомілкової кістки.

У 8 (27,6%) пацієнтів запальний процес розповсюдився на тарану кістку. На рентгенограмах секвестри не виявлялися, а відмічалися осередки остеолізу. Тарана кістка перетворювалася в «гнійну губку».

Враховуючи загальний стан усі пацієнти вимагали ретельної передопераційної підготовки організму та місцевих тканин за допомогою антибактеріальної терапії, дезінтоксикаційної та

імунотерапії, препаратів що покращують кровообіг в кінцівках. При госпіталізації в клініку спочатку призначалася емпірична антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії. А після отримання результатів бактеріологічних посівів з рани згідно з чутливістю мікроорганізмів до антибіотиків [6, 7].

Основу хірургічного лікування складала радикальна секвестректомія – резекція суглобових поверхонь гомілково-ступневого суглобу та через кістковий остеосинтез по Ілізарову. Операція виконувалася під джгутом. Доступом Кохера позаду зовнішньої кісточки оголювалися сухожилки малоомілкових м'язів (часто пересікалися). Скальпелем навколо кісточки розсікалися зв'язки які розповсюджуються від верхівки кісточки до таранної і п'яткової кісток та капсула суглобу. Після чого стопа поверталася в середину і вивихувалася. При цьому ставали доступними суглобові поверхні великогомілкової та таранної кісток. Далі виконувалася резекція суглобових поверхонь з видаленням секвестрів, некротичних тканин. Після санації стопа вправлялася і проводилася ультразвукова кавітація рани з антисептиками. Рана зашивалася з підведенням ірігаційно-аспіраційних дренажів. Операція закінчувалася компресійним артрорезом за допомогою апарату Ілізарова. На гомілці дві спиці проводилися через проксимальний епіметафіз великогомілкової кістки і одна спиця на рівні надкісточкової області. Через п'яточну кістку проводилися дві навхрест спиці і одна спиця через передній відділ стопи. Спиці закріплювалися в двох кільцях і двох півкільцях. Стопа фіксувалася під кутом 95–100 градусів. На операційному столі створювалося одночасне зближення в гомілковоступневому суглобі, яке в подальшому підтримувалося шляхом компресії 1–2 мм на тиждень.

Після зняття швів призначалося часткове навантаження на стопу, а через 1,5 місяці дозволялося ходити користуючись ціпком. Фіксація апаратом Ілізарова тривала на протязі 3–3,5 місяців, після чого апарат демонтувався і 1,5 місяці фіксація тривала за допомогою гіпсового чобітка, при цьому дозволялося навантаження на ногу.

В післяопераційний період хворі продовжували отримувати антибіотико-терапію, судину та дезінтоксикаційну терапію. Під час щоденних перев'язок виконувалася ультразвукова кавітація рани 10–15 сеансів що сприяло очищенню рани від гнійно-некротичних тканин. Для прискорення епітелізації використовувалася лазеротерапія до 15 сеансів, 32 (86,4%) хворих отримували пролонговані внутрішньо кісткові блокади по Полякову [7]. Значну роль в лікуванні відігравала корекція цукру крові. Усі хворі знаходилися під контролем ендокринолога.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ
ОБГОВОРЕННЯ

Віддалені результати вивчені у 31 (83,7%) хворого. Кістковий анкілоз наступив у 29 (78,3%) пацієнтів, 3 (8,1%) хворим в зв'язку з прогресуванням запального процесу в таранній кістці виконувалася друга операція астрагалектомія. Запалення ліквідовано у всіх хворих, пацієнти залишили миліци, користуються ортопедичним взуттям яке компенсує вкорочення кінцівки до 3 см.

Клінічний приклад: хвора В., 47 років госпіталізована у відділення кістково-гнійної хірургії в квітні 2015 року зі скаргами на біль в правому гомілково-ступневому суглобі, неможливість опори на праву стопу, підвищення температури

тіла до 38,2° С, наявність рани по внутрішній поверхні правого гомілковоступневого суглобу. Травма чотири тижні тому падіння з висоти на праву нижню кінцівку. Отримала відкритий переломових в правому гомілковоступневому суглобі.

Лікувалася в ЦРЛ в гіпсовій шині. Лікування ускладнилося гнійним процесом. Хвора переведена в спеціалізоване відділення.

При госпіталізації права нижня кінцівка в гіпсовій шині, стопа і гомілка збільшені в об'ємі, біля внутрішньої кісточки рана 3×4 см. Поверхня рани покрита некротичними тканинами, гноетеча, дном рани є гомілковоступневий суглоб. На рентгенограмах просліджуються переломи обох кісточок, підвивих стопи назовні (рис. 1).

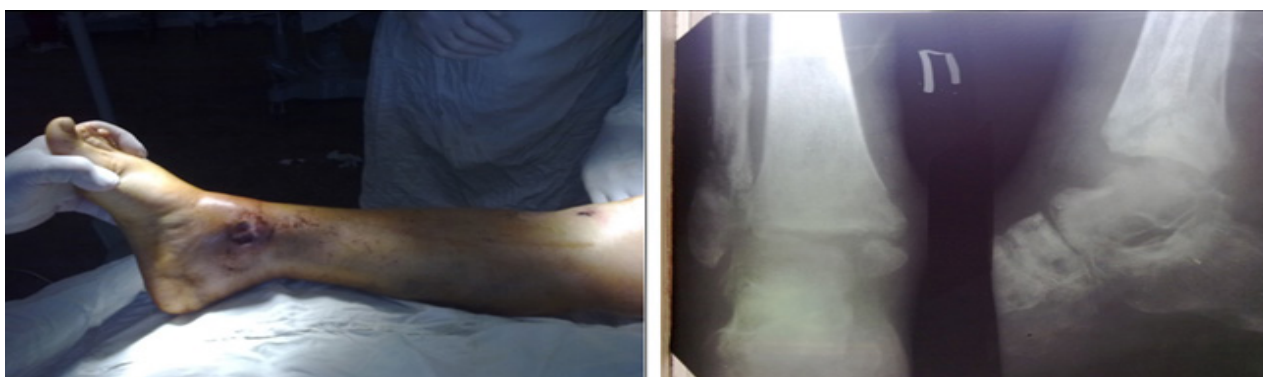


Рис. 1. Гнійна рана в області правого гомілковоступневого суглобу, на рентгенограмі – перелом обох кісточок, підвивих стопи зовні

Після обстеження і передопераційної підготовки виконана резекція гомілковоступневого суглобу і артродез по Ілізарову. В післяопераційний період хвора отримувала антибіотики згідно з результатами бактеріологічного обстеження, інфузійну терапію, перев'язки, ультразвукову

кавітацію та лазеротерапію. Через 3,5 місяці наступив анкілоз, рани загоїлися (рис. 3).

Відмічається вкорочення правої нижньої кінцівки до 3 см, тому хвора користується ортопедичним взуттям. Ходить без допоміжної опори.

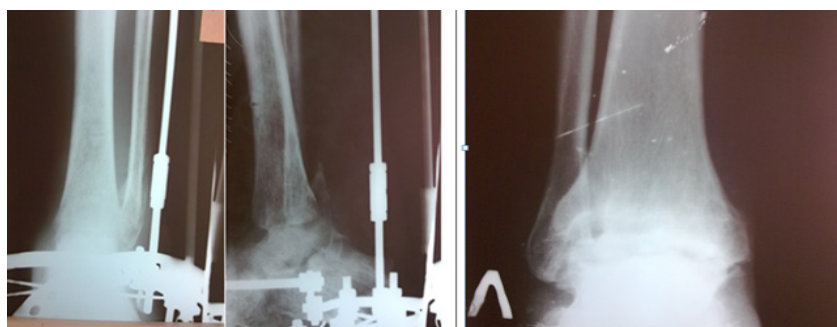


Рис. 2. Артродез по Ілізарову. Анкілоз гомілково-ступневого суглобу

ВИСНОВКИ

1. Лікування гнійних остеоартритів гомілковоступневого суглобу повинно бути комплексним з використанням сучасних методів лікування в спеціалізованих відділеннях.

2. При ураженні запальним процесом суглобової поверхні необхідна резекція суглоба з по-

дальшим компресуючим артродезом.

3. Апарат Ілізарова забезпечує стабільну фіксацію на місці резекції, що дає можливість отримати через 3–3,5 місяці анкілоз та вщухання гнійного процесу.

4. У хворих на цукровий діабет обов'язкова корекція цукру крові в до операційний та післяопераційний періоди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каплан А. В., Махсон Н. Е., Мельникова В. М. Гнойная травматология костей и суставов. – М.: Медицина, 1985. – 384 с.
2. Кумар Раджеш. Лечение инфицированных повреждений голеностопного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 34 с.
3. Ли Синьхао. Комплексное лечение и профилактика гнойных осложнений при открытых и сложных закрытых переломах лодыжек: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.15 / Ли Синьхао; [Место защиты: Саратов, 2015. – 121 с.
4. Сепсис: термінологія та сутність понять // Даценко Б. М., Тамм Т. І., Даценко О. Б., Кравцов Є. О. // Львівський медичний часопис. – 2001. – Т. VII, № 3 – С. 8–9.
5. Светухин А. М., Звягин А. А., Слепнев С. Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть I // Хирургия, 2012. – № 9, – С. 51–57.
6. Шаповал С. Д. Современные подходы к проблеме хирургического сепсиса // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – № 7 – С. 105–111.
7. Яковлев С. В. Максимальная (деэскалационная) эмпирическая терапия жизненноопасных инфекций в стационаре // Антибиотики и химиотер. – 2002. – № 3 (47) – С. 1–8.

REFERENCE

1. Kaplan A, Makhson N, Melnikova V. (1985) Gnoynaya travmatologiya kostey i sustavov [Purulent traumatology of bones and joints]. Moscow, Medicine (in Russia).
2. Kumar R. (2004) Lecheniye infitsirovannykh povrezhdeniy golenostopnogo sustava [Treatment of infected ankle damage] (PhD Thesis), Moscow, (in Russia).
3. Sinhao L. (2001) Kompleksnoye lecheniye i profilaktika gnoynykh oslozhneniy pri otkrytykh i slozhnykh zakrytykh perelomakh lodyzhek [Complex treatment and prevention of purulent complications in open and complex closed fractures of the ankles] (PhD Thesis), Saratov, (in Russia).
4. Datsenko B. M., Tamm T. I., Datsenko O. B., Kravtsov E. O. (2001) Sepsys: terminolohiya ta sutnist ponyat [Sepsis: terminology and concepts of nature], Lvivskiy medychnyi chasopys, vol. 7, no 3, pp. 8–9.
5. Svetukhin A. M., Zvyahin A. A., Slepnev S. Yu. (1999) Systemy obektyvnoy otsenky tyazhesty sostoyaniya bolnykh. Chast I [Systems for objective assessment of the severity of patients. Part I], Khirurgiia, no 9, pp. 51–57.
6. Shapoval S. D. (1999) Sovremennyye podkhody k probleme khirurgicheskogo sepsis [Modern approaches to the problem of surgical sepsis], Visnik problem biolohiyi i medytsyny, no 7, pp. 105–111.
7. Yakovlev S. V. (2002) Maksimalnaya (deescalatsionnaya) empiricheskaya terapiya zhizneopasnykh infektsiy v statsionare [Maximum (de-escalation) empirical therapy of life-threatening infections in a hospital], Antibiotiki i khimioter., vol. 47, no 3, pp. 1–8.

А. О. Остапенко, І. М. Білай¹, М. І. Романенко¹

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

¹ Запорізький державний медичний університет

Запоріжжя, Україна

A. O. Ostapenko, I. M. Bilay¹, M. I. Romanenko¹

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»

¹ Zaporizhia State Medical University

Zaporizhia, Ukraine

ОЦІНКА ДІЇ 7-(2'-ГІДРОКСИ-3'-ІЗОПРОПОКСИ) ПРОПІЛ-3-МЕТИЛ-8-(4'-ФЕНІЛПІПЕРАЗИН-1'-ІЛ)- КСАНТИНУ НА ПОКАЗНИКИ КИСНЕВОГО БАЛАНСУ У КРОВІ ЩУРІВ НА ТЛІ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Evaluation of indicators on oxygen balance of 7-(2'-hydroxy-3'-isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-fenilpiperazin-1'-yl)- Xanthine in blood of rats on background hyperlipidemia

Резюме

Проведено вивчення та оцінка показників кисневого балансу 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину при експериментальній гіперліпідемії на білих щурах.

Матеріали та методи. Формування модельної патології здійснювали шляхом перорального зондового введення 47 дорослим нелінійним щурам-самцям атерогенної суміші, що складається з розчину холестерину в 0,125% олійному розчині ергокальциферолу, з розрахунку доз холестерину 40 мг/кг і дози ергокальциферолу 350000 од/кг (0,8 мл/кг) протягом 5 діб. Водну суспензію 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину додавали *per os* за годину 1 раз на добу, за годину після атерогенної суміші протягом всього терміну проведення дослідження. На шосту добу збирали кров в спеціальні гепаринізовані шприци і капіляри для дослідження показників кисневого балансу. Біохімічні показники досліджували потенціометрично на аналізаторі кислотного стану ABL 800 Flex і гемоксиметрі OSM-3. Дані для сполук порівнювали з аналогічними для інтактних щурів (еталонні препарати: аторвастатин, фенофібрат і нікотинова кислота).

Висновок. Виявлено, що досліджувана речовина сприяла зменшенню респіраторного ацидозу, що вказує на нормалізацію КОС, сприяла зменшенню споживання O_2 , активації тканин-

Abstract

Xanthine derivatives increase the resistance of tissue to hypoxia and act as cytoprotectors that can be used to prevent complications of atherosclerosis. The creation of new antiatherosclerotic agents based on derivatives of xanthine is a promising task for modern pharmacological science.

Materials and methods. The formation of a model pathology was performed by oral administration to 47 adult non-linear male rats atherogenic mixture consisting of a cholesterol solution in 0,125% ergocalciferol oil solution, 40 mg/kg cholesterol dose and 350000 u/kg ergocalciferol (0,8 ml/kg) for 5 days. An aqueous suspension of 7-(2'-hydroxy-3'-isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-phenylpiperazin-1'-yl)-xanthine was added *per os* 1 hour per day, an hour after the atherogenic Mixture throughout the study period. On the sixth day, blood was taken to special heparinized syringes and capillaries to study the oxygen balance. Biochemical parameters were studied potentiometrically on the acid-base analyzer ABL 800 Flex and the OSM-3 hemoximeter. Data for the compounds were compared with those for intact rats (reference preparations: atorvastatin, fenofibrate and nicotinic acid).

Conclusions. Revealed that the studied substance assisted reduction of respiratory acidosis that specifies on indicating that normalization of acid-base balance, helped reduce the consumption of O_2 , activating of tissue respiration, normalized the

ного дихання, нормалізувала показники обміну гемоглобіну, не впливала патологічно на вуглеводний обмін. Досліджуване з'єднання проявляло нормалізуючу дію на показники оксигенації крові і метаболічні показники, що пов'язані з оксигенацією в крові щурів на тлі гіперліпідемії.

Ключові слова: з'єднання 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину, показники кисневого обміну, експериментальна гіперліпідемія.

indexes of exchange of haemoglobin, did not influence pathologically on the indexes of carbohydrate exchange rates. The obtained results allow the study to prove effective impact 7-(2'-hydroxy-3 'isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-fenilpiperazin-1'-yl)-xanthine for all listed processes. Besides it was stayed finally the perspectives, of future pharmacological achievements at this synthetic line of xanthine's derivatives.

Keywords: compound 7-(2'-hydroxy-3 'isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-fenilpiperazin-1'-yl)-xanthine, indexes of oxygen exchange, experimental hyperlipidemia.

ВСТУП

За даними ВООЗ, кожен шостий житель планети страждає на атеросклероз (АС), при якому в стінках судин відкладаються жирові речовини, що звужують їхній просвіт і знижують постачання киснем життєво важливих органів [7]. На жаль, в такому випадку навіть ліки не завжди допомагають людині. Однак профілактика АС допоможе відсунути наступ цього грізного захворювання. Відсутність або погане кровопостачання органів при АС, викликає різноманітні захворювання: стенокардію, інфаркт міокарда, облітеруючий ендартеріт, інсульт, системне ураження артерій і інші судинні захворювання: стеноз ниркових артерій, ураження артерій, що живлять кишківник і статеві органи. АС стосується не тільки судин, а й стану певних органів, часом не просто знижуючи їх функції, але взагалі виводячи їх з ладу.

Застосування нових методів профілактики та лікування, розроблені в кінці минулого століття, в економічно розвинених країнах світу призвело до зниження смертності від ішемічної хвороби серця та інсульту на 50–60%.

Серцю необхідно 0,1–0,2 мл кисню на 1 г маси в хвилину. Такий інтенсивний газообмін можливий у зв'язку з високим перфузійним тиском в коронарних артеріях, що відходять безпосередньо з гирла аорти, значним обсягом припливу, складовим 5% ОЦК, і посиленої екстракцією кисню міокардом (більше 75% в спокої і майже 100% при максимальному навантаженні). При стенозуванні коронарних артерій менше 70–75% їх просвіту порушення перфузії міокарда виникають тільки при навантаженні, а в спокої зниження перфузії не перевищує 5% нормальних показників. Навіть при повній оклюзії однієї з магістральних коронарних артерій рівень перфузії «скомпрометованої» зони міокарда знижується лише на 50% завдяки колатерального кровообігу. При гемодинамічно значущих стенозах декількох коронарних басейнів залежність порушення перфузії міокарда у спокої від ступеня стенозу носить майже лінійний характер, тому багатосудинне враження завжди асоціюється з гіршим прогнозом. При значній невідповідності між потребами серцевого м'яза в кисні і фактичної його доставкою розви-

вається стан загрозливого інфаркту міокарда.

Лікування атеросклерозу в клініці проводиться в комплексі. Організм розглядається як єдина система. АС може бути як причиною, так і наслідком значних порушень в організмі, і тільки комплексний підхід дозволяє виявити усі задіяні в патологічний процес структури. Незважаючи на весь сучасний арсенал медичних засобів, погана прохідність судин часто не дає можливості доставити ці ліки в те місце, де вони повинні проявити свій ефект.

Сучасна фармакотерапія АС спрямована на нормалізацію ліпідного обміну, процесів тромбогенезу, транспорту кальцію та ін. Останнім часом значної уваги дослідників привертають й інші фармакологічні чинники, спрямовані на нормалізацію порушених при АС функцій клітин крові, її реологічних властивостей, метаболізм судинної стінки. Оскільки розвиток АС супроводжується багатьма патофізіологічними та метаболічними порушеннями, постає питання про вибір ефективних шляхів фармакотерапії в кожному конкретному випадку, критеріїв ефективності та безпеки, режиму дозування, необхідності комбінованого використання лікарських засобів.

Зважаючи на те, що використовувані в сучасній медицині деякі похідні ксантину (пентоксифілін, агапурин, еуфілін) виявляють комплексність терапевтичної дії завдяки унікальному клітинному механізмові: впливові на А1-А3-аденозинові рецептори, розташовані в більшості цікавих для нас органів, зі зрушенням активності різних ізоферментів 3', 5' – фосфодіестерази PDE1-PDE5. Крім того окремими дослідженнями доведено, що ряд похідних 8-бромксантину виявляють антиоксидантну та протизапальну дію Крім цього, наприклад, похідне ксантину – препарат «Трентал», потенціює дію протидіабетичних препаратів. Похідні ксантину інгібують різні форми фосфодіестерази, що призводить до накопичення внутрішньоклітинного сАМФ, блокади транспорту іонів кальцію з депо та тканинної вологи в цитозоль. Це зумовлює периферійну вазодилатуючу дію та діуретичну активність [1–9].

Завдяки такій активності похідні ксантину підвищують стійкість тканин до гіпоксії та діють як цитопротектори, що можна використовувати

для попередження ускладнень АС.

Тому створення нових антиатеросклеротичних препаратів на основі похідних ксантину є перспективним завданням сучасної фармакологічної науки

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити дію 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину на показники кисневого балансу у крові щурів на тлі гіперліпідемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальну гіперліпідемію створювали за «вітамінною» моделлю: формування модельної патології відбувається шляхом перорального зондового введення 47 дорослим нелінійним щурам-самцям атерогенної суміші, яка складається з розчину холестерину в 0,125% олійному розчині ергокальциферолу (вітамін D₂, фактор порушення ліпідного метаболізму й посилення всмоктування стероїдів в кишківнику) з розрахунку доз холестерину – 40 мг/кг та дози ергокальциферолу 350 000 од/кг (0,8 мл/кг) протягом 5 діб. Водну суспензію 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину додавали per os через одну годину 1 раз на добу через годину після введення атерогенної

суміші на протязі усього строку проведення дослідження, тобто в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням патологічного стану) [8]. На шосту добу забирали кров в спеціальні гепаринізовані шприци та капіляри для дослідження показників кисневого балансу.

Біохімічні показники досліджували потенціометрично на аналізаторі кислотно-лужного стану ABL 800 Flex та гемоксиметрії OSM-3 (Данія). Дані для сполук порівнювали з аналогічними для інтактних щурів, контролю та еталонних препаратів (аторвастатину, фенофібрату та нікотинової кислоти).

Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакета STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0). Порівняння досліджуваних показників виконували за допомогою критерію Мана-Уїтні, при рівні значущості $p=0,05$ [6]. Аналізовані дані представлені як «середнє \pm стандартне відхилення» ($M \pm s$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження показників кислотно-лужного стану (КЛС) крові щурів, що відображає співвідношення концентрацій водневих (H⁺) та гідроксильних (OH⁻) іонів у біологічних середках, встановлено, що рН крові щурів змінювався у бік ацидозу (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив досліджуваної сполуки на показники кислотно-лужного стану в крові щурів при гіперліпідемії

Препарати, група	Показники ($M \pm s$)		
	рН	pO ₂ мм рт.ст.	pCO ₂ мм рт.ст.
Інтактна (n=7)	7,270 \pm 0,016	73,7 \pm 1,016	56,43 \pm 0,783
Контрольна(n=8)	7,150 \pm 0,002	71,8 \pm 0,683	59,8 \pm 0,948
Аторвастатин (n=8)	7,190 \pm 0,01*	68,8 \pm 0,790*	50,7 \pm 0,948*
Фенофібрат (n=8)	7,290 \pm 0,013	57,1 \pm 2,887*	60,78 \pm 1,490
Нікотинова кислота (n=8)	7,131 \pm 0,002*	71,2 \pm 0,646	60,61 \pm 0,915
Сполука 25 (n=8)	7,190 \pm 0,005*	57,23 \pm 3,245*р	56,4 \pm 1,405

Примітки: * – при $p < 0,05$ між контрольною і дослідною групами

7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин сприяв зменшенню респіраторного ацидозу, викликаного експериментальною гіперліпідемією, що проявлялося збільшенням рН, компенсаторним споживанням O₂ (pO₂), зниженням гіперкапнії (pCO₂), а це вказує на нормалізацію КЛС. 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин, як і препарати порівняння фенофібрат і аторвастатин, мали тенденцію до підвищення рН, тобто зменшення ацидозу, що позитивно діє на нормалізацію активності

ферментативних систем кисневого гомеостазу і благотворно впливає на міру іонізації біологічно активних молекул гемоглобінового буфера організму.

Спостерігалось компенсаторне достовірне зниження парціального тиску кисню (pO₂) венозної крові при введенні фенофібрату і 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин (на 20,5% і 20,3%, відповідно) що вказує на зміни дихальної функції крові та нормалізацію порушень тканевого метаболізму, зокрема, тканинної або гістотоксичної гіпоксії. Декіль-

ка у меншій мірі знижувався pO_2 при введенні аторвастатину (на 4,2%), це доказує що він не впливає на здатність тканин утилізувати кисень та на доступність кисню для тканин. При цьому парціальний тиск вуглекислого газу (pCO_2) знижувався на 15,2% при засто-

суванні аторвастатину. При аналізі обміну гемоглобіну в крові (табл. 2) було показано, що рівень цього показника відновлювався при експериментальній гіперліпідемії після введення 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси) пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазін-1'-іл)-ксантину (на 6,23%).

Таблиця 2

Дослідження фракцій гемоглобіну в крові щурів при «вітамінній» моделі гіперліпідемії

Препарати групи	Показники (M±s)		
	Гемоглобін, Hb, г/л	Метгемоглобін metHb, %	Карбоксиге-моглобін HbCO, %
Інтактная (n=7)	28,0±1,944	1,86±0,247	2,20 ±0,173
Контроль (n=8)	122,38±1,354	2,46±0,228	2,23±0,165
Аторвастатин (n=8)	126,63±1,653	1,46±0,298	1,26±0,126
Фенофібрат (n=8)	126,0±1,400	0,83±0,103*	1,40±0,140*
Нікотинова кислота (n=8)	126,63±1,905	2,0±0,181	1,86±0,323
Сполука 25 (n=8)	130,0±1,818*	1,93±0,308	1,33±0,279*

Примітки: * – при $p < 0,05$ між контрольною і дослідною групами

Досліджувана сполука і препарати порівняння аторвастатин, фенофібрат і нікотинова кислота знижували рівень продуктів перетворення гемоглобіну – метгемоглобіну (metHb) і карбоксигемоглобіну (HbCO) (на 16,29–40,45%), що, можливо, обумовлено потенціуючою дією на ферментні системи (в тому числі карбо- та метгемоглобінредуктазу).

Рівень насичення гемоглобіну киснем (сатурація крові) при цьому знижувався після введення 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси) пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазін-1'-іл)-ксантину

значно (на 21,31%) і аторвастатину не виражено (на 7,74%), що вказувало на компенсаторне підвищення споживання кисню тканинами (табл. 3).

Одним з кінцевої мети оцінки кисневого балансу організму є отримання даних про споживання кисню організмом (VO_2). Показник споживання кисню організмом тварин при експерименті після введення досліджуваної сполуки перевищувала 250 мл/хв/м², що перевищує нормальні значення і доводять її вплив на підвищення десатурацію крові тканинами.

Таблиця 3

Дослідження маркерів активації тканинного дихання в крові при «вітамінній» моделі гіперліпідемії

Препарати групи	Показники (M±s)		
	Лактат (ммоль/л)	Глюкоза(ммоль/л)	Сатурація (SAT, %)
Інтактная (n=7)	6,8±0,343	6,09±0,112	85,63±1,027
Контрольна (n=8)	6,3±0,077	6,1±0,121	85,6±0,807
Аторвастатин (n=8)	5,4±0,141	4,98±0,154*	79,0±1,578*
Фенофібрат (n=8)	6,2±0,151	6,1±0,131	67,38±0,231
Нікотинова кислота (=8)	6,4±0,123	6,2±0,129	83,0±1,750
Сполука 25 (n=8)	8,3±0,249*	4,9±0,132*	67,38±1,750*

Примітки: * – при $p < 0,05$ між контрольною і дослідною групами

При цьому, рівень лактату знижувався (на 14,12%) при введенні фенофібрата, що є показником зниження кисневої заборгованості тканин, і підвищувався (на 32,21%) при введенні відповідно аторвастатина і 7-(2'-гідрокси-3'-

ізопропокси) пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазін-1'-іл)-ксантину.

Вплив на рівень лактату є показником ефективності проведеної терапії та є доказом впливу препаратів на анаеробний метаболізм та маркером змен-

шення гіпоксії тканин. Отримані дані доводять вплив досліджуваної сполуки на активацію гліколітичних реакцій.

Аторвастатин і 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин нормалізували рівень глюкози (зниження на 19,67% і 18,44%, відповідно), що є доказом впливу на цикл Корі, нормалізуючи процеси глюконеогенезу в клітинах печінки.

Нормальний метаболізм і вироблення енергії в організмі можливі за наявності: достатнього транспорту кисню; адекватного обміну метаболітів; цілісності ферментних систем.

Отримані при дослідженні результати дозволяють доказати дієвий вплив 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину на усі перераховані процеси.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗРОБОК

Досліджувана речовина – 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин сприяла зменшенню респіраторного ацидозу, викликаного експериментальною гіпер-

ліпідемією, що проявлялося збільшенням рН, компенсаторним споживанням O_2 (pO_2), зниженням гіперкапнії (pCO_2).

7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин сприяв зменшенню споживання O_2 , активації тканинного дихання, зменшенню рівня несприятливих продуктів перетворення гемоглобіну (HbCO і metHb), при цьому компенсаторно активуючи анаеробний гліколіз та тканеве дихання.

7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин не поступається препаратам порівняння з нормалізацією показників обміну гемоглобіну.

Перспективи подальших розробок. Вивчення дії 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину на показників кисневого балансу свідчить про широкий діапазон активності цієї сполуки і має безперечну користь для подальшого проведення цілеспрямованого синтезу та вивчення фармакологічної активності в низці похідних ксантину з метою створення нових, більш ефективних і менш токсичних лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волков В. И. Атеросклероз: патогенетические механизмы и принципы лечения / В. И. Волков, В. И. Строна // *Международ. мед. журн.*, 2003. – № 4. – С. 14–17.
2. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини // Підручник. Пер. з англ. – Львів: БаК, 2012. – С. 784.
3. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб: Питер Пресс, 2015. – 297с.
4. Биохимия человека / [Марри Р., Гриннер О., Майер П., Родуэл В.]. – Под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. – М.: Изд-во ин-та био-медицины РАМН, 2011. – 400 с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства / Машковский М. Д. – М: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О. Ю. Реброва // М: МедиаСфера. – 2012. – 312 с.
7. Синтез и гиполлипидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Н. И. Романенко, Б. А. Прийменко, В. С. Якушев [и др.] // *Запорожский мед. журнал.* – 2004. - № 3 (24). – С.127–129.
8. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Стефанов О. В. – К: Авіцена, 2001. – 521 с.
9. Yousufzai S. Y. K., Siddiqi M. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S. Y. K. Yousufzai, M. Siddiqi // *Experientia.* – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033–1034.

REFERENCE

1. Volkov V. I., Strona V. I. (2003) Atherosclerosis: pathogenetic mechanisms and principles of treatment [Atherosclerosis: pathogenetic mechanisms and principles of treatment] *Mezhdunar. med. zhurn.*, no 4, pp. 14–17.
2. Ganong V.F. (2012) *Fiziologiya lyudini* [Human Physiology], Lviv: BaK (in Ukraine).
3. Klimov A. N., Nikul'cheva N. G. (2015) *Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz* [Lipids, lipoproteins and atherosclerosis], SPb: Piter Press (in Russia).
4. Marri R., Grinner O., Mayyer P., Roduel V. (2011) *Biokhimiya cheloveka* [Human Biochemistry], M.: Izd-vo in-ta bio-medkhemii RAMN (in Russia).
5. Mashkovskiy M. D. (2005) *Lekarstvennyye sredstva* [Medicinal products], Moskva.: OOO Novaya Volna (in Russia).
6. Rebrova O. Yu. (2012) *Statisticheskiy analiz meditsinskih dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package] Moskva., Mediasfera (in Russia).
7. Romanenko N. I., Priyenko B. A., Yakushev V. S. i dr (2004) *Sintez i gipolipidemicheskaya aktivnost' 7,8-dizameshchennykh 3-metilksantina* [Synthesis and hypolipidemic activity of 7,8-disubstituted 3-methylxanthine] *Zaporozhskiy med. zhurnal*, vol. 24, no 3, pp. 127–129.
8. Stefanov O. V. (2001) *Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs] Kyiv, Avitsena (in Ukraine).
9. Yousufzai S. Y. K., Siddiqi M. (1976) *3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats.* *Experientia*, vol. 32, no 8, pp. 1033–1034.

В. В. Бойко, О. В. Овчаренко, В. В. Макаров, А. Ю. Бодрова

Харківський національний медичний університет
Харків, Україна

V. V. Boyko, O. V. Ovcharenko, V. V. Makarov, O. Yu. Bodrova

Kharkiv National Medical University
Kharkiv, Ukraine

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З ЛІМФОРЕЄЮ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ

Features of immunological and physiological parameters in patients with lymphorrhea after mastectomy

Резюме

Післяопераційний період при хірургічних втручаннях на грудній залозі визначається рівнем фізіологічного резерву, станом іммунофізіологічних показників. Метою дослідження було визначення маркерів прогнозування ризику розвитку постмастектомічної лімфореї. Проведено ретроспективний аналіз результатів лабораторного дослідження 78 пацієнток з раком молочної залози після мастектомії в період з 2006 по 2011 року. I група включала пацієнток з сприятливим післяопераційним перебігом. У II групу увійшли пацієнтки з тривалою постмастектомічною лімфореєю. У II групі на доопераційному етапі виявили: зниження ФІ ($73,1 \pm 9,0$), підвищення ФЧ до $4,3 \pm 0,4$ і вище, зниження індексу завершеності фагоцитозу до $0,8 \pm 0,08$ і нижче, підвищення показника СРБ до $4,1 \pm 3,34$, а в ранньому післяопераційному періоді: збереження тенденції до зниження ФІ і підвищення ФЧ в порівнянні з показниками референтних значень, зниження ІЗФ до $0,8 \pm 0,08$, підвищення показника СРБ на 25% і більше. У першій групі в ранні терміни після мастектомії показники активності фагоцитозу були в межах референтних значень, відмічена і тенденція до нормалізації ФЧ. Використання розширеного лабораторного дослідження у пацієнток з раком молочної залози дозволяє визначити маркери прогнозування ризику розвитку післяопераційної лімфореї та її несприятливий перебіг у кожній окремій пацієнтки, внаслідок чого можливе застосування додаткових профілактичних і лікувальних заходів.

Ключові слова: рак молочної залози, мастектомія, лімфорея, іммунофізіологічні показники.

Abstract

Postoperative period after surgical interventions on the breast are determined by the level of physiological reserve and by the statement of immunological and physiological parameters. The purpose of this research was to determine the risk prediction of postmastectomy lymphorrhea markers. A retrospective analysis of laboratories results of 78 patients with breast cancer after mastectomy during 2006 till 2011 years was made. Group I included patients without postoperative lymphorrhea. Group II included patients with prolonged postoperative lymphorrhea. Before operation patients of the II group had: PhI level decrease ($73,1 \pm 9,0$), PhA level increase ($4,3 \pm 0,4$) and higher, level decrease of completion of index of phagocytosis ($0,8 \pm 0,08$), CRP rate increase ($4,1 \pm 3,34$). In the early postoperative period patients of the II group had: the preservation of downward trends the PhI and PhA level increase, level decrease of completion of index of phagocytosis ($0,8 \pm 0,08$), CRP rate increase +25% and more. In the early postoperative period patients of the I group had normal phagocytosis activity parameters and tendency to normalization of the PhA level. Using advanced laboratory researches in patients with breast cancer to determine the risk prediction of markers of postmastectomy lymphorrhea allows the use of additional preventive and curative interventions in the future.

Keywords: breast cancer, mastectomy, lymphorrhea, immunological and physiological parameters.

ВСТУП

Перебіг післяопераційного періоду при хірургічних втручаннях на грудній залозі багато в чому визначається рівнем фізіологічного резерву, станом факторів первинної резистентності і факторів

гуморального і Т-клітинного імунітету [1–4].

Відома ключова роль імунної відповіді у розвитку багатьох патологічних процесів. При онкологічних захворюваннях імунopatологічні реакції розглядаються як один з визначальних факторів

перебігу захворювання, що сприяють посиленню запального процесу і порушення репарації [5–9].

Оцінка фагоцитарної ланки системи імунітету є невідкладним елементом оцінки імунного статусу, який порушується при багатьох запально-інфекційних захворюваннях. Нейтрофіли, володіючи потужним цитотоксичним потенціалом, виключною реактивністю і високою мобілізаційною готовністю, виступають в першій лінії ефективних механізмів імунологічного гомеостазу. Вони знищують пошкоджені і загиблі клітини, беруть участь в процесі видалення старих еритроцитів і очищення поверхні рани. Мононуклеарні фагоцити беруть участь як в руйнуванні, так і в ініціації і стимуляції фібробластичних процесів. Вони сприяють синтезу біологічно активних речовин і формуванню імунної відповіді (шляхом модифікації антигенів та подання їх лімфоцитам). Таким чином, клітини мононуклеарно-фагоцитарної системи відіграють важливу роль в ініціації імунної відповіді за допомогою захоплення антигену, представлення його Т-лімфоцитам і секреції інтерлейкіну-1 [2, 7, 8, 10].

Оцінка фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів є критерієм ступеня мікробної контамінації, а активність первинної бар'єрної функції гуморальної ланки по активності комплексу дозволяє оцінити резерви загальної первинної резистентності у пацієнтів з РГЗ.

Відомо, що нейтрофіли руйнують бактерії, метаболізуючись кисень з утворенням продуктів токсичних для поглинутих мікроорганізмів. Токсичні продукти генеруються Оксидазним комплексом, що складається з флавін- і гемовмісного цитохрому b558. Нейтрофіл генерує супероксид і перекис водню [2, 7, 8, 11].

Однак, вивчення взаємозв'язку лабораторних змін і тривалості і об'ємності течії лімфореї після радикальних мастектомій, методик їх корекції у пацієнток в післяопераційному періоді в доступній нам літературі ми не зустріли.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення маркерів прогнозування ризику

розвитку післяопераційної лімфореї після мастектомії та її несприятливого перебігу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз результатів лабораторного дослідження (фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу нейтрофілів, С-реактивний білок) в доопераційний та післяопераційний періоди 78 пацієнток з раком грудної залози (РГЗ) з 2006 по 2011 роки, яким були виконані радикальні оперативні втручання на грудній залозі за класичною методикою без прогнозування розвитку лімфореї, застосування будь-яких додаткових інтраопераційних і післяопераційних методів профілактики лімфореї. Операція у даних хворих завершувалася встановленням вакуум-дренажів. Всі пацієнтки були розподілені на дві підгрупи: у першу увійшли хворі зі сприятливим післяопераційним перебігом, а у другу – хворі з тривалою об'ємною лімфореєю.

Статистичну значимість порівнюваних показників з нормальним розподілом, яке визначалося за критерієм згоди Колмогорова-Смирнова, встановлювали з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин і F-критерію Фішера для дисперсії, при рівні значущості $p=0,05$.

Аналізовані дані представлені як «середнє ± стандартне відхилення» ($M \pm s$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що ефективність клітинної захисної реакції залежить не тільки від кількості певних субпопуляцій лейкоцитів, а й від їх функціональної активності, яка визначається цілою низкою властивостей – здатність до адгезії, хемотаксису, киснезалежних і киснево-бактерицидних внутрішньоклітинних механізмів фагоцитозу [7, 8].

Неспецифічна резистентність представлена показниками фагоцитарних реакцій і концентрації гострофазового С-реактивного білка (СРБ) в обох групах оперованих з приводу раку грудної залози пацієнток в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники фагоцитозу і вмісту С-реактивного білка у пацієнток до операції

Показник	ФІ, %	ФЧ	ІЗФ	СРБ
Референтні значення	73,1±9,0	3,6±0,1	1,1±0,08	3,0±2,8
I група	84,1±7,9	3,6±0,1	1,0±0,08	3,64±4,6
II група	68,2±8,1	4,3±0,4	0,9±0,08	4,1±3,34

У всіх хворих в доопераційному періоді виявили порушення процесів фагоцитозу: показник фагоцитарного індексу (ФІ) в першій групі був здебільшого підвищений та знаходився в межах його «верхніх» референтних значень,

тоді як в II групі – знижений та знаходився в межах «нижніх» референтних значень; фагоцитарне число (ФЧ) було підвищено у всіх пацієнтів, тоді як в I групі ФЧ було в рамках референтних значень; індекс завершеності фагоцитозу

(ІЗФ) був знижений, а СРБ був підвищений в обох групах щодо референтних величин.

Тому отримані дані дозволяють виділити такі прогностичні маркери ризику розвитку лімфореї на доопераційному етапі: зниження ФІ та знаходження його в межах «нижніх» референтних значень; підвищення ФЧ.

На 3–5 добу після мастектомії в II групі відзначено статистично значиме зниження фагоцитарного індексу і підвищення фагоцитарного числа, при цьому індекс завершеності знизився до значення (0,82±0,07). В I групі хворих показники активності фагоцитозу практично не змінювалися (табл. 2).

Таблиця 2

Показники фагоцитозу і змісту С-реактивного білка у пацієнток на 3–5 добу операції

Показник	ФІ, %	ФЧ	ІЗФ	СРБ
Референтні значення	73,1±9,0	3,6±0,1	1,1±0,08	3,0±2,8
I група	85,6±2,4	3,5±0,2	1,1±0,08	3,82±4,6
II група	52,4±2,2	4,36±0,3	0,82±0,07	8,66±8,4

Тому за даними ретроспективного аналізу до несприятливих лабораторних критеріїв прогностичної оцінки перебігу післямастектомічної лімфореї в ранньому післяопераційному періоді ми віднесли: збереження тенденції до зниження ФІ та підвищення ФЧ в порівнянні до показників референтних значень, зниження ІЗФ до 0,8±0,08, підвищення СРБ на 25% та більше.

На 8–10 добу післяопераційного періоду стан клітинної неспецифічної резистентності у обох

групах хворих характеризувався наступним чином: ФЧ, що відображає інтенсивність поглинання антигену, у хворих в групі порівняння залишалось підвищеним при зниженому індексі завершеності фагоцитозу.

Відзначається значне підвищення СРБ в II групі, що відображає ускладнений лімфореею післяопераційний перебіг. В I групі хворих в післяопераційному періоді спостерігали тенденцію до нормалізації процесів ендодитозу, про що свідчить фагоцитарне число (табл. 3).

Таблиця 3

Показники фагоцитозу і змісту С-реактивного білка у пацієнток на 8–10 добу операції

Показник	ФІ, %	ФЧ	ІЗФ	СРБ
Референтні значення	73,1±9,0	3,6±0,1	1,1±0,08	3,0±2,8
I група	84,1±7,9	3,6±0,3	1,08±0,08	3,62±2,4
II група	64,5±3,0	4,3±0,4	0,91±0,08	8,89±10,1

Виявлені відмінності в реакціях фагоцитозу у досліджуваних груп хворих, оперованих з приводу раку грудної залози, свідчать про те, що в розвитку післяопераційних ускладнень певна роль належить порушенням процесів фагоцитозу нейтрофілів периферичної крові.

Одним з показників гострої фази перебігу запальних і некротичних процесів є СРБ, який стимулює і посилює процеси фагоцитозу. При вивченні гострофазових білків в сироватці крові в доопераційному періоді виявили підвищений вміст СРБ в обох досліджуваних групах. У ранньому післяопераційному періоді (3–5 добу) відзначено збільшення концентрації цього маркера запальних процесів в обох групах хворих, а максимальне збільшення СРБ відзначали у хворих II групи, які мали на 3–5 добу післяопераційні ускладнення (табл. 2). На 8–10 післяопераційну добу в I групі хворих відзначено поступове зниження СРБ, проте в II групі у хворих його концентрація залишалася високою (табл. 3).

Таким чином, достовірні зміни показників фагоцитозу виявлені у пацієнтів II групи, у яких в післяопераційному періоді розвивалася лімфореея (ФІ був нижче референтних величин в усі терміни дослідження, як і ІЗФ, що характеризує перетравлюючу здатність фагоцитуючих клітин). Це свідчить про незавершеність процесу ендодитозу і можливості поширення гематогенним шляхом нейтрофілів, які захопили і перетравилися патогенні мікроорганізми. На час обстеження в ранньому післяопераційному періоді у хворих II групи виявили дворазове підвищення концентрації СРБ сироватки крові.

З огляду на отримані результати дослідження клітинних і гуморальних факторів неспецифічної резистентності організму, можна зробити висновок, що у хворих I групи, у яких післяопераційний період протікав без ускладнень, інтенсивність запального процесу була менш виражена, ніж в II групі, в усі терміни обстеження.

Тому прогностичними показниками спри-

ятливого перебігу та ефективності лікування в ранній післяопераційний період слід виділити: зниження ФІ, підвищення ФЧ, зниження ІЗФ, зниження СРБ щодо відповідних значень на попередньому дослідженні з тенденцією наближення до референтних значень.

Таким чином отримані результати проведеного ретроспективного клініко-лабораторного дослідження у хворих на рак грудної залози дозволяють виділити прогностичні маркери ризику розвитку лімфореї на доопераційному етапі: зниження ФІ та знаходження його в межах «нижніх» референтних значень ($73,1 \pm 9,0$); підвищення ФЧ до $4,3 \pm 0,4$ та вище, зниження індексу завершеності фагоцитозу до $0,8 \pm 0,08$ та нижче, підвищення показника СРБ до $4,1 \pm 3,34$.

За даними ретроспективного аналізу в групі порівняння до несприятливих лабораторних критеріїв прогностичної оцінки перебігу післямастектомічної лімфореї в ранньому післяопераційному періоді (на третю добу після операції) ми відносили: збереження тенденції до зниження ФІ та підвищення ФЧ в порівнянні до показників референтних значень, зниження ІЗФ до $0,8 \pm 0,08$, підвищення СРБ на 25% та більше.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барсуков В. Ю. Рак молочной железы: современные принципы диагностики и комплексной терапии / В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, Н. П. Чеснокова. – Саратов: Саратовский медицинский университет, 2008. – 309 с.
2. Булынский Д. Н. Современные технологии диагностики и лечения рака молочной железы / Д. Н. Булынский, Ю. С. Васильев. – Челябинск: ЧелГМА, 2009. – 83 с.
3. Выбор лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез / [Е. П. Куликов, М. Е. Рязанцев, А. П. Загадаев та ін.]. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – №3. – С. 23–26.
4. Чен У. И. Рак молочной железы / У. И. Чен, Э. Уордли, А. Т. Скарин. – Москва: ООО "Рид Элсивер", 2009. – 205 с.
5. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли / Н.М. Бережная. // Онкология. – 2009. – № 1. – С. 6–17.
6. Давыдов М. И. Клиническая маммология: практическое руководство / М. И. Давыдов, В. П. Летыгин. – Москва: АБВ-пресс, 2010. – 154 с.
7. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
8. Лабораторная диагностика при осложненной хирургической патологии / [Е. М. Климова, Н. В. Ефимова, Н. С. Григорьева та ін.]. – Харків: «Содружество», 2000. – 60 с.
9. Плохое В. Н. Прогностическая значимость

На основе отриманих результатів проведеного клініко-лабораторного дослідження можна виділити прогностичні маркери сприятливого післяопераційного перебігу та ефективності лікування в ранні строки після мастектомії: знаходження показників активності фагоцитозу в межах референтних значень, тенденція до нормалізації ФЧ в доопераційний період та зниження ФІ, підвищення ФЧ, Зниження ІЗФ, зниження СРБ щодо відповідних значень на попередньому дослідженні з тенденцією наближення до референтних значень в ранній післяопераційний період.

ВИСНОВОК

Використання розширеного лабораторного (імунологічного та біохімічного) дослідження в доопераційний та післяопераційний періоди у пацієнток з раком грудної залози дозволяє визначити маркери прогнозування ризику розвитку післямастектомічної лімфореї та її несприятливого перебігу у кожної окремої пацієнтки, в наслідок чого можливе застосування додаткових профілактичних та лікувальних засобів у подальшому.

REFERENCE

1. Barsukov V. Yu., Plokhov V. N., Chesnokova N. P. (2008) Rak molochnoy zhelezy: sovremennyye printsipy diagnostiki i kompleksnoy terapii [Breast Cancer: Modern Principles of Diagnosis and Complex Therapy], Saratov: Saratov Medical University, (in Russia).
2. Bulynskiy D. N., Vasilyev Yu. S. (2009) Sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya raka molochnoy zhelezy [Modern technologies of diagnosis and treatment of breast cancer], Chelyabinsk, ChelSMA, (in Russia).
3. Kulikov Ye. I., Ryazantsev M. Ye., Zagadayev A. P. (2013) Vybor lechebno-diagnosticheskoy taktiki pri nepalpuyemykh opukholyakh molochnykh zhelez [The choice of therapeutic and diagnostic tactics for non-palpable mammary tumors], Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy, no. 3, pp. 23–26.
4. Chen Yu. I., Yuordli Ye., Skarin A. T. (2009) Rak molochnoy zhelezy [Breast Cancer], Moscow, Red Elsvier, (in Russia).
5. Berezhnaya N. M. (2009) Rol kletok sistemy immuniteta v mikrookruzhении opukholi [The role of cells of the immune system in the microenvironment of a tumor], Oncology, no. 1, pp. 6–17.
6. Davydov M. I., Letyagin B. P. (2010) Klinicheskaya mammologiya: prakticheskoye rukovodstvo [Clinical mammology: practical guidance], Moscow, ABB-press, (in Russia).
7. Kamyshnikov V. S. (2004) Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike [Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics], Moscow, MEDpress-inform, (in Russia).
8. Klimova Ye. M., Yefimova H. V., Grigoryeva H. S. et al. Laboratornaya diagnostika pri oslozhnennoy khirurgicheskoy patologii [Laboratory diagnostics in complicated surgical pathology], Khark v: Sodruzhestvo, (in Ukraine).

биологических параметров опухоли при отдаленном метастазировании рака молочной железы / В. Н. Плехое, И. И. Андреяшкина. // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №1. – С. 13–14.

10. Степанянц Г. Р. Ранняя доклиническая диагностика новообразований молочной железы: дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.27 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Степанянц Г. Р. – Москва, 2008. – 132 с.

11. Чиссов В. И. Онкология: клинические рекомендации / В. И. Чиссов, С. Л. Дарьялова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 928 с.

9. Plokhoye V. N., Andreyashkina I. I. (2011) Prognosticheskaya znachimost biologicheskikh parametrov opukholi pri otdalennom metastazirovanii raka molochnoy zhelezy [Prognostic significance of biological parameters of a tumor with distant metastasis of breast cancer], Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal, no. 1, pp. 13–14.

10. Stepanyants G. R. (2008) Early preclinical diagnosis of neoplasms of the breast (PhD Thesis), Moscow, (in Russia).

11. Chissov V. I., Daryalova S. L. (2009) Onkologiya: klinicheskiye rekomendatsii [Oncology: clinical recommendations], Moscow, GEOTAR-Media, (in Russia).

Стаття надійшла до редакції 3.05.2017

М. А. Ступницький¹, А. Ю. Павленко², О. В. Білецький²

¹Харківський національний медичний університет

Харків, Україна

²Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, Харків, Україна

M. A. Stupnytskyi¹, A. Yu. Pavlenko², O. V. Biletskyi²

¹Kharkiv National Medical University

Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv City Clinical Hospital of Emergency on the name of prof. O. I. Meshchaninov

Kharkiv, Ukraine

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОЇ ТОРАКАЛЬНОЇ ТРАВМИ

Clinical and epidemiological features of combined chest trauma

Резюме

Метою даної роботи було дослідження клініко-епідеміологічних показників у пацієнтів з поєднаною торакальною травмою і пошук прогностичних критеріїв серед них. Обстежено 73 пацієнта чоловічої статі у віці від 20 до 68 років, які перебували у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для пацієнтів з поєднаною травмою Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. А. І. Мещанінова з 1.08.2008 по 1.12.2010 року. Встановлено, що вік пацієнтів, тривалість на догоспітальному етапі, кількість пошкоджених анатомо-функціональних ділянок тіла, етіологія політравми та вид торакального пошкодження не впливають на прогноз поєднаної торакальної травми. Наявність краниального компонента політравми збільшує ймовірність летального результату з 18,47–19,37% до 25,66–26,79%. Якщо тяжкість ушкодження голови за шкалою AIS відповідає 4 балам, ймовірна летальність становить 48,75–50,22%, а в разі 5 балів – 72,08–73,25%.

Ключові слова: поєднана торакальна травма, черепно-мозкова травма, прогноз виживання.

Abstract

The aim of the study was investigation of clinical and epidemiological indexes in patients with combined chest trauma and searching of predicting criteria among them. Study was performed on 73 male patients aged from 20 to 68 who were treated at the Anaesthesiology and Intensive Care Department for Patients with Combined Trauma of Kharkiv City Clinical Hospital of Emergency on the name of prof. O. I. Meshchaninov from 1.08.2008 till 1.12.2010. The patients' age, duration of pre-hospital period, the number of damaged anatomical areas of the body, cause of trauma and kind of thoracic damage does not affect the outcome of combined thoracic trauma. The presence of cranial trauma component increases the likelihood of fatal outcome from 18,47–19,37% to 25,66–26,79%. If the severity of head injuries according to AIS scale is 4 points, the probable mortality rate is 48,75–50,22%, in the case of 5 points – 72,08–73,25%.

Keywords: combined chest trauma, traumatic brain injury, outcome prediction.

ВСТУП

Незважаючи на високий рівень практичного досвіду сучасної медицини та глибокі знання патогенезу порушень гомеостазу, що виникають під час травматичної хвороби, на початку XXI століття травма як причина летальності займає четверте місце серед всіх вікових категорій, але для осіб до 50 років і надалі посідає перше місце [3, 17]. За даними ВООЗ щорічно від політравми гине близько 2 мільйони людей [6]. Близько 30–60% потерпілих з поєднаною травмою мають тяжкі пошкодження грудної клітки [16, 21]. Після черепно-мозкової травми, то-

ракальна травма – найчастіша причина летальності внаслідок нещасних випадків [24].

Незважаючи на удосконалення методів діагностики та лікування, летальність у разі тяжких поєднаних травм грудної клітки залишається високою і складає 13–18% у разі пошкодження ще однієї системи органів, та зростає до 30–35% у разі поєднання більше ніж з однією системою [18], а за деякими даними – 30–40% [16]. Виходячи з аналізу літературних джерел (табл. 1) можна стверджувати про середній рівень летальності у пацієнтів з тяжкою поєднаною торакальною травмою 18,92% з 95% довірчим інтервалом 18,47–19,37%.

Дані літератури з приводу летальності у разі поєднаної торакальної травми

Автор, рік	Кількість пацієнтів	З летальним результатом	Примітка
Ried M. 2013 [23]	52	11 (21%)	Порівнювалось 2 техніки екстракорпоральної дихальної підтримки
Demirhan R. 2009 [18]	2775	491 (17,7%)	Ретроспективне дослідження 10-річного досвіду лікування торакальної травми
G. Costa G. 2010 [16]	46	17 (36,6%)	Пацієнти лише з торакоабдомінальною травмою
Соханева И. Л. 2004 [12]	343	48 (13,9%)	Вік травмованих від 15 до 78 років
Пурас, Ю. В. 2013 [10]	304	128 (42%)	Пацієнти лише з краніоторакальною травмою
Шейко В. Д. 2001 [13]	152	41 (26,9%)	Пацієнти лише з тяжкою торакоабдомінальною травмою
Mommsen P. 2012 [22]	278	22 (7,9%)	Виключались пацієнти з тяжкістю пошкодження голови AIS>2
Полторацький В. Г. 2004 [9]	1065	475 (44,6%)	Пацієнти з торакальною травмою у складі поєднаної черепно-мозкової травми
Міщенко В. В. 2014 [7]	115	8 (6,9%)	Пацієнти лише з торакоабдомінальною травмою
Veysi V.T. 2009 [25]	1164	218 (18,7%)	Пацієнти віком з 16 років
Al-Eassa E.M. 2013 [15]	301	23 (7,6%)	Пацієнти віком від 1 до 90 років
Huber S. 2014 [20]	22462	3969 (17,5%)	Дорослі пацієнти лише з закритими пошкодженнями
Virg s B. 2004 [26]	63	27 (42,8%)	Виключались пацієнти з травмою опорно-рухового апарату
Emircan S. 2011 [19]	247	80 (32,4%)	Не спостерігалось травм магістральних судин та стравоходу

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження клініко-епідеміологічних показників у пацієнтів з тяжкою поєднаною торакальною травмою та пошук прогностичних критеріїв серед них.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 73 пацієнти чоловічої статі віком від 20 до 68 років з поєднаною травмою грудної клітки, що перебували у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для пацієнтів з поєднаною травмою Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О. І. Мещанінова з 1.08.2008 по 1.12.2010 року.

Для дослідження обирались пацієнти з поєднаною закритою травмою грудної клітки за наявності внутрішньогрудних об'ємів, забою легень, серця, переломів ребер. Пацієнти були

розподілені на 2 групи: 1-а – пацієнти, котрі виважали та 2-га – пацієнти з летальним результатом травматичної хвороби. Характеристика груп пацієнтів представлена у таблиці 2. Усі пацієнти отримували інтенсивну інфузійно-трансфузійну, знеболюючу, протизапальну, антибактеріальну та метаболічну терапію, профілактику стресових виразок шлунково-кишкового тракту, відповідно до важкості стану та отриманих пошкоджень.

Тяжкість травми визначали за допомогою шкали ISS (Injury severity score), а важкість стану пацієнтів на момент госпіталізації оцінювали за шкалою RTS (Revised trauma score) [2]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми GraphPad Prism 5.03. Достовірність різниці між групами визначали за допомогою тестів Mann – Whitney, Kruskal – Wallis. Аналіз статистичної значущості різниці якісних ознак проводили за допомогою двостороннього критерію Fisher (Ф, кутове перетворення) та χ^2 . Значимою вважали різницю за умов $p < 0,05$.

Характеристика груп пацієнтів (Me, 95% ДІ)

Показник	Пацієнти, що видужали	Пацієнти з летальним результатом	Тест Mann Whitney
Чисельність групи, чол.	42	31	p-level
Вік пацієнтів, роки	41 (38,2–44,9)	42 (36,7–46,5)	0,1000
Тяжкість політравми за шкалою ISS, бали	24,5 (22,7–28,2)	34 (30,4–38,5)	0,0006
Тяжкість політравми за шкалою PTS, бали	19 (16,9–23,8)	24 (21,9–28,8)	0,0181
Тяжкість політравми за шкалою ВПХ-МТ, бали	7,5 (7,5–11,6)	17,9 (13,8–20,1)	0,0002
Тяжкість стану пацієнтів за шкалою RTS, бали	7,8 (7,1–7,7)	6,2(5,4–6,5)	0,0001
Імовірність виживання за шкалою TRISS	0,96 (0,87–0,96)	0,72 (0,56–0,77)	0,0001
Тривалість догоспітального етапу, год	1 (0,86–1,97)	1 (0,44–3,29)	0,8434
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, дні	9 (8,17–18,92)	7 (7,36–25,16)	0,4143

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У відповідності до анатомічного принципу класифікації політравми краніоторакальна травма була діагностована у 9 випадках (12,3%), торакоабдомінальна – 4 (5,5%), торакоскелетна – 8 (10,9%), краніоторакоабдомінальна – 10 (13,7%), кра-

ніоторакоскелетна – 14 (19,2%), торакоабдомінальноскелетна – 7 (9,6%), краніоторакоабдомінальноскелетна – 21 (28,8%). Не було отримано статистично значимої різниці ($p=0,0901$ згідно χ^2 -тесту для тренду) між групами пацієнтів за типом політравми (рис. 1).

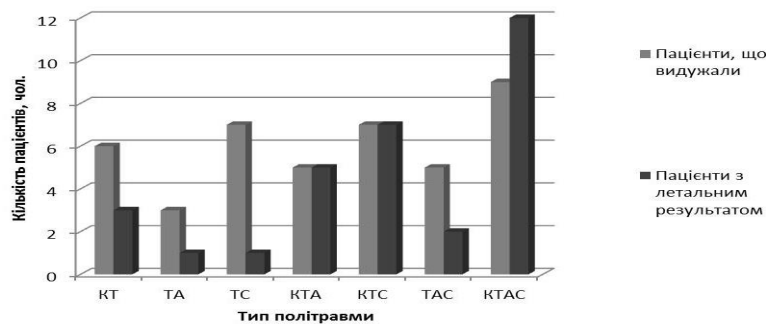


Рис. 1. Розподіл типу поєднаної травми у групах пацієнтів.

* – КТ – краніоторакальна, ТА – торакоабдомінальна, ТС – торакоскелетна, КТА – краніоторакоабдомінальна, КТС – краніоторакоскелетна, ТАС – торакоабдомінальноскелетна, КТАС – краніоторакоабдомінальноскелетна травма

У таблиці 3 представлено розподіл пацієнтів за тяжкістю пошкодження різних анатомічних ділянок тіла згідно шкали AIS. Як видно, групи пацієнтів були однорідними за тяжкістю пошкодження усіх ділянок тіла за винятком тяжкості пошкодження голови. Відомо, що краніоторакальна травма є найяскравішим прикладом розвитку синдрому взаємного обтяження, коли кожне з пошкоджень погіршує важкість загальної патологічної ситуації і поряд з тим кожне конкретне пошкодження у випадку поєднаної трами перебігає важче, з

більшим ризиком ускладнень, ніж у разі ізольованої травми [4, 5]. Ці обидва компоненти політравми впливають одне на одного і погіршують прогноз пацієнтів [1, 11]. Патогенез синдрому взаємного обтяження у разі поєднаної травми представлений багатьма різноманітними механізмами, для більшості яких основною ланкою є універсальний патогенетичний фактор – тканинна гіпоксія. До системного неспецифічного пошкодження функцій організму приєднуються наслідки специфічних пошкоджень органів та систем [8, 14].

Тяжкість пошкодження окремих анатомічних ділянок

Показник		Пацієнти, що видужали	Пацієнти з летальним результатом	χ^2 -тест для тренду
Шкірні покриви	AIS 0	18	15	p=0,7837
	AIS 1	22	14	
	AIS 2	2	2	
Голова	AIS 0	18	4	p=0,0008
	AIS 1	10	7	
	AIS 2	1	1	
	AIS 3	9	7	
	AIS 4	3	6	
Обличчя	AIS 0	31	24	p=0,9312
	AIS 1	10	5	
	AIS 2	0	1	
	AIS 3	1	1	
Грудна клітка	AIS 3	12	3	p=0,0772 ^a
	AIS 4	30	28	
Живіт	AIS 0	20	11	p=0,2169
	AIS 1	11	8	
	AIS 2	1	2	
	AIS 3	6	4	
	AIS 4	4	6	
Кінцівки	AIS 0	14	9	p=0,6032
	AIS 1	4	2	
	AIS 2	9	7	
	AIS 3	13	12	
	AIS 4	2	1	

Пошкодження центральної нервової системи несе за собою порушення регуляції та координації багатьох вегетативних процесів. Це знижує ефективність негайних компенсаторних механізмів і значно збільшує частоту гнійно-септичних ускладнень у посттравматичний період, викликає порушення імунітету, знижує загальну неспецифічну резистентність організму, підвищує ризик тромботичних ускладнень, значно обтяжує перебіг травми грудної клітки.

Травма грудної клітки, що супроводжується порушенням реберного каркасу, контузією легень та серця, утворенням гемо- та пневмотораксу, неминуче пов'язана з обтяженням вентиляційної та циркуляторної гіпоксії, що може значно ускладнити перебіг та погіршити прогноз черепно-мозкової травми.

Для оцінки впливу наявності черепно-мозкової травми на результат травматичної хвороби у пацієнтів з тяжкою поєднаною торакаль-

ною травмою застосовували метод побудови таблиць спряженості. Так було встановлено, що наявність черепно-мозкової травми будь-якого ступеня тяжкості (AIS>0) достовірно збільшує ризик летального результату. Чутливість тесту складає 87,1% (70,17–96,37), специфічність – 42,86% (27,72–59,04), позитивна прогностична цінність – 52,94% (38,46–67,07), негативна прогностична цінність – 81,82% (59,72–94,81), відносний ризик – 2,912 (1,156–7,333), відношення шансів – 5,063 (1,502–17,07), відношення правдоподібності – 1,524, імовірність помилки згідно двостороннього точного критерію Fisher 0,0091, точність складає 62,5%.

Такі дані дають можливість дати прогностичну оцінку щодо виживання для пацієнтів з поєднаною торакальною травмою згідно теорії Bayes. Враховуючи, що апіорна імовірність летального завершення травматичної хвороби складає 18,47–19,37% (табл. 4), можна

стверджувати, що за умов наявності черепно-мозкової травми (AIS>0) у пацієнтів з тяжкою поєднаною торакальною травмою імовірність летального результату травматичної хвороби зростає до 25,66–26,79%. У таблиці 4 представлені результати прогностичної значимості для ступеня тяжкості компоненту травми голови у пацієнтів з тяжкою поєднаною торакальною

травмою, розраховані методом побудови таблиць спряженості відносно групи пацієнтів без краніального компоненту поєднаної торакальної травми (AIS 0 балів). Враховуючи, що значення ступеня тяжкості травматичного пошкодження згідно шкали AIS 1 та 2 трактуються як незначні та помірні, відповідно, їх об'єднали в одну групу.

Таблиця 4

Прогностичні критерії краніального компоненту тяжкої поєднаної торакальної травми

Показники (% , (ДІ))	AIS 1 та 2	AIS 3	AIS 4	AIS 5
Чутливість	66,67 (34,89-90,08)	63,64 (30,79-89,07)	60 (26,24-87,84)	60 (26,24-87,84)
Специфічність	62,07 (42,26-79,31)	66,67 (46,04-83,48)	85,71 (63,66-96,95)	94,74 (73,97-99,87)
Позитивна прогностична цінність	42,11 (20,25-66,5)	43,75 (19,75-70,12)	66,67 (29,93-92,51)	85,71 (42,13-99,64)
Негативна прогностична цінність	81,82 (59,72-94,81)	81,82 (59,72-94,81)	81,82 (59,72-94,81)	81,82 (59,72-94,81)
Відносний ризик (ДІ)	2,316 (0,825-6,497)	2,406 (0,845-6,852)	3,667 (1,349-9,965)	4,714 (1,847-12,03)
Відношення Шансів (ДІ)	3,273 (0,794-13,48)	3,5 (0,807-15,17)	9 (1,549-52,29)	27 (2,502-291,4)
Відношення правдоподібності	1,758	1,909	4,2	11,4
Точність, %	63,41	65,79	77,42	82,75
p-level	0,1677	0,1471	0,0152	0,0026

Як видно з таблиці 4 статистично достовірні результати отримано лише у випадку тяжкої черепно-мозкової травми (AIS 4 та 5 балів), що може свідчити про відсутність значного впливу на перебіг травматичної хвороби наявності у травмованого легкої та середньотяжкої травми голови. Помітно, що із зростанням тяжкості отриманих пошкоджень голови зростає відношення правдоподібності – показник, що виражає відношення імовірності летального результату травматичної хвороби до імовірності видужати у разі наявності краніального компонента політравми визначеної тяжкості. Такі дані дають можливість з високою точністю дати прогностичну оцінку щодо виживання для пацієнтів з поєднаною торакальною травмою згідно теореми Bayes. Якщо тяжкість пошкодження голови за шкалою AIS становить 4 бали, імовірна летальність становить 48,75–50,22%, а у випадку AIS 5 балів імовірна летальність зростає до 72,08–73,25%.

За механізмом травми переважали випадки падіння з висоти (32,87%), водії автомобілів, що потрапили у ДТП (21,91%), пішоходи збиті автомобільним транспортом (20,54%). Однакову частку займали водії двоколісних транспортних засобів та пасажери автомобілів що потрапи-

ли у ДТП (по 6,85%, відповідно). Побої – 4 випадки (5,448%). Придавлення автомобілем та пошкодження внаслідок нещасних випадків на виробництві внаслідок травмування рухомими елементами механічних верстатів – по 2 випадки (2,74%), відповідно. На рисунку 2 представлено розподіл по групах пацієнтів за механізмом травми. Імовірність похибки становить 0,1216 згідно χ^2 -тесту для тренду.

Не було отримано статистично значущої різниці по групах за етіологією політравми, що свідчить про відсутність взаємозв'язку причини травматичного пошкодження з летальним результатом в обраній популяції пацієнтів.

Наявність внутрішньогрудних об'ємів була виявлена у 71 випадку, з них однієї гемоторакс та пневмоторакс – 27 та 31 випадок (10,9 та 12,5%, відповідно), гемо/пневмомедіастинум – у 6 випадках (2,42%). Ушкодження кісткового каркасу грудної клітки у 57 випадках, з яких 13 (5,24%) випадків переломів ребер, 41 (16,%) випадок множинних (3 та більше) переломів ребер, 2 (0,8%) випадки перелому грудини та 1 (0,4%) випадок діагностики нестабільної грудної клітки. Пошкодження внутрішніх органів грудної клітки було виявлено у 103 випадках, з них забій ле-

гень – 47 (18, 95%) випадків, двобічний забій легень – 5 (2%) та забій серця – у 51 випадку, що склало 20,56%. Крім того торакальна травма містила спінальний компонент у 3-ох випадках (1,2%), розрив діафрагми було діагностовано у 1 випадку (0,4%) та наявність підшкірної

емфіземи була виявлена у 13 випадках, що склало 5,24% від усієї суми компонентів торакальної травми у популяції пацієнтів з поєднаною торакальною травмою.

У таблиці 5 подано розподіл по групах пацієнтів у залежності від результату травматичної хвороби.

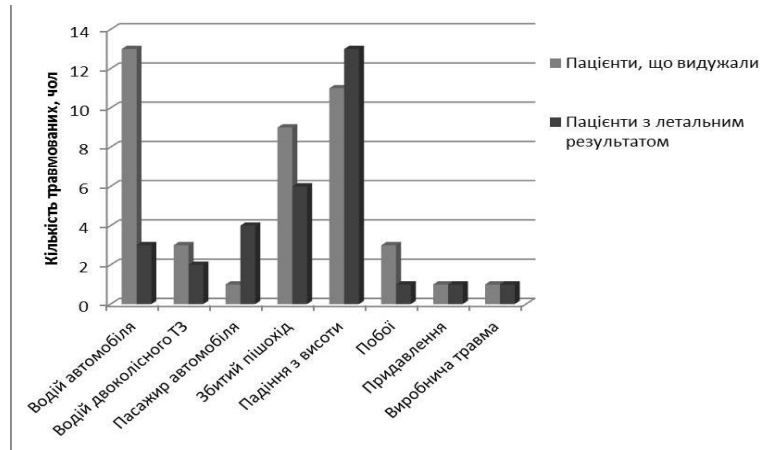


Рис. 2. Розподіл етіології поєднаної торакальної травми у групах пацієнтів

Таблиця 5

Розподіл компонентів торакальної травми по групах пацієнтів

Показник	Пацієнти, що видужали	Пацієнти з летальним результатом	p-level
Однібічний пневмоторакс	20	11	0,3446
Однібічний гемоторакс	18	9	0,3268
Двобічний пневмо/гемоторакс	2	5	0,1269
Гемо/пневмомедіастинум	4	2	1
Однібічний забій легень	27	20	1
Двобічний забій легень	1	4	0,1559
Забій серця	28	23	0,6081
Переломи ребер <3	8	5	1
Переломи 3 та більше ребер	25	16	0,6338
Нестабільна грудна клітка	1	0	1
Перелом грудини	1	1	1
Перелом грудного відділу хребта	0	3	0,0723
Розрив діафрагми	1	0	1
Підшкірна емфізема	9	4	0,5373

ВИСНОВОК

Виходячи з даних, які демонструють відсутність достовірної різниці між групами пацієнтів котрі одужали та тими, у кого травматична хвороба завершилась летальним результатом за кількістю окремих компонентів торакальної травми можна стверджувати, що групи були однорідними за отриманими пошкодженнями грудної клітки.

1. Вік пацієнтів, тривалість догоспітального етапу, кількість пошкоджених анатомо-функціональних ділянок тіла, етіологія політравми та вид торакального пошкодження не впливають на прогноз тяжкої поєднаної торакальної травми.

2. Наявність краніального компоненту політравми збільшує імовірність летального про-

гнозу з 18,47–19,37% до 25,66–26,79%.

3. Супутня черепно-мозкова травма легкого та середнього ступеню не має достовірного впливу на летальність у разі тяжкої поєднаної торакальної травми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Политравма: хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия / Ф. С. Глумчер, П. Д. Фомин, Е. Г. Педаченко [и др.]. – ВСИ "Медицина" – Киев, 2012.
2. Объективная оценка тяжести травм. Учебное пособие / Е. К. Гуманенко, В. В. Бояринцев, Т. Ю. Супрун [и др.]. – Санкт-Петербург, 1999.
3. Ермолов А. С. Основные принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы / А. С. Ермолов. – Медиа Медика – Москва, 2010.
4. Калинин А. Г. Тяжелая кранио-торакальная травма (диагностика и лечение на догоспитальном и раннем госпитальном этапах) / А. Г. Калинин. – Автореф. дисс. на соиск. ученой степени д. мед. н. – Санкт-Петербург, 2009.
5. Проблемы оказания неотложной помощи пациентам с травматическим шоком и основные направления организации интенсивной терапии / А. Н. Колесников, А. И. Серединская, М. М. Симаков [и др.] // Травма. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 42–52.
6. Поєднана травма: дожити до світанку (проблемна стаття) / О. В. Лінчевський, Д. В. Мясников, А. В. Макаров [та ін.] // Травма. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 98–102.
7. Міщенко В. В. Торако-абдомінальна травма в практиці ургентного хірурга - оптимізація алгоритму надання допомоги / В. В. Міщенко, В. В. Грубник, В. В. Горячий // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1, Ч 1. – С. 87–90.
8. Пасько В. Г. Лечение полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / В. Г. Пасько // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2008. – № 3. – С. 3–30.
9. Полторацький В. Г. Клініко-епідеміологічні особливості поєднаної краніо-торакальної травми / В. Г. Полторацький // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 4 (48). – С. 63–64.
10. Пурас Ю. В. Факторы риска развития неблагоприятного исхода в хирургическом лечении острой черепно-мозговой травмы / Ю. В. Пурас, А. Э. Тальшов // Нейрохирургия. – 2013. – № 2. – С. 8–16.
11. Невідкладні стани / М. С. Регада, В. Й. Кресюна, І. Г. Гайдучок [та ін.]. – Магнолія. – Львів, 2008.
12. Лечебно-диагностическая тактика у больных с торакальной травмой при сочетанных повреждениях. / И. Л. Соханева, Ю. П. Костиков, Г. Р. Гильборг [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Сборник статей Харьковской городской клинической больницы скорой неотложной медицинской помощи. – 2004. – № 7. – С. 101–103.
13. Шейко В. Д. Деякі показники гемодинаміки

4. Якщо тяжкість пошкодження голови за шкалою AIS відповідає 4 балам, імовірна летальність становить 48,75–50,22%, а у випадку AIS 5 балів імовірна летальність зростає до 72,08–73,25%.

REFERENCE

1. Glumcher F. S., Fomin P. D., Pedachenko Ye.G. i dr. (2012) Politravma: khirurgiya, travmatologiya, anesteziologiya, intensivnaya terapiya [Polytrauma: surgery, traumatology, anesthesiology, intensive care], Meditsina, Kiev, (in Ukraine).
2. Gumanenko Ye. K., Boyarintsev V. V., Suprun T. Yu i dr. (1999) Obyektivnaya otsenka tyazhesti travm. Uchebnoye posobiye [Objective assessment of the severity of injuries. Textbook], Sankt-Peterburg, (in Russia).
3. Yermolov A. S. (2010) Osnovnyye printsipy diagnostiki i lecheniya tyazheloy sochetannoy travmy [Basic principles of diagnosis and treatment of severe combined injury], Media Medika, Moskva, (in Russia).
4. Kalinichev A. G. (2009) Tyazhelaya kranio-torakal'naya travma (diagnostika i lecheniye na dogospital'nom i rannem hospital'nom etapakh) [Severe craniocerebral trauma (diagnosis and treatment at prehospital and early hospital stages)], (MD Thesis), Sankt-Peterburg, (in Russia).
5. Kolesnikov A. N., Seredinskaya A. I., Simakov M. M. i dr Problemy okazaniya неотложной помощи пациентам с травматическим шоком и основные направления организационной интенсивной терапии [Problems in the provision of emergency care for patients with traumatic shock and the main directions of the organization of intensive care] Travma, vol. 12, no 1, pp. 42–52.
6. Lincheykyy O. V., Myasnikov D. V., Makarov A. V. ta in. (2012) Poyednana travma: dozhyty do svitanku (problemna stattya) [Combined injury: live to the dawn (problematic article)], Travma, vol. 13, no 2, pp. 98–102.
7. Mishchenko V. V., Hrubnyk V. V., Horyachyy V. V. (2014) Torako-abdominal na travma v praktytsi urhentnoho khirurha - optymizatsiya alhorytmu nadannya dopomohy [Thoraco-abdominal injury in the practice of urgent surgery – optimization algorithm assistance], Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu vol. 18, no 1, part 1, pp. 87–90.
8. Pasko V. G. (2008) Lecheniye poliorgannoy nedostatochnosti u postradavshikh s tyazheloy sochetannoy travmoy [Treatment of multiple organ failure in patients with severe combined trauma], Novosti anesteziologii i reanimatologii, no 3. pp. 3–30.
9. Poltoratskiy V. G. (2013) Kliniko-epidemiologicheskiye osoblyvosti poyednanoyi kranio-torakal'noyi travmy [Clinical and epidemiological features combined craniothoracic trauma], Odeskyy medychnyy zhurnal, vol. 48, no 4, pp. 63–64.
10. Puras Y. U., V., Talypov F. E. (2013) Faktory riska razvitiya neblagopriyatnogo iskhoda v khirurgicheskom lechenii ostroy cherepno-mozgooy travmy [Risk factors for the development of an unfavorable outcome in the surgical treatment of acute craniocerebral trauma], Neyrokhirurgiya, no 2 / pp. 8–16.
11. Reheda M. S., Kresyuna V. Y., Hayduchok I. H. ta in. (2008) Nevidkladni stany [Pressing conditions], Mahnoliya, Lviv, (in Ukraine).
12. Sokhaneva I. L., Kostikov YU. P., Gil'borg G. R. i dr. (2004) Lechebno-diagnosticheskaya taktika u bol'nykh

при різних варіантах тяжкої поєднаної травми в гострому періоді травматичної хвороби / В. Д. Шейко // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 4. – С. 34–37.

14. Штейнле А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (часть 1) / А. В. Штейнле // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. Выпуск 1, № 3. – С. 119–127.

15. Factors affecting mortality of hospitalized chest trauma patients in United Arab Emirates. / E. M. Al-Eassa, M. J. Al-Marashda, A. Elsherif [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 57.

16. The prognostic significance of thoracic and abdominal trauma in severe trauma patients / G. Costa, F. Tomassini, S. M. Tierno [et al.] // Ann. Ital. Chir. – 2010. – Vol. 81. – P. 171–176.

17. Trauma fatalities: time and location of hospital deaths / D. Demetriades, J. Murray, K. Charalambides [et al.] // J Am Coll Surg. – 2004. – Vol. 198. – P. 20–26.

18. Comprehensive analysis of 4205 patients with chest trauma: a 10-year experience. / R. Demirhan, B. Onan, K. Oz [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 450–453.

19. Factors affecting mortality in patients with thorax trauma / S. Emircan, H. Ozcuc, S. A. Aydin [et al.] // Turkish J. Trauma Emerg. Surg. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 329–333.

20. Predictors of poor outcomes after significant chest trauma in multiply injured patients: a retrospective analysis from the German Trauma Registry (Trauma Register DGU®) / S. Huber, P. Biberthaler, P. Delhey [et al.] // Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 52.

21. Miller D. L. Blunt Traumatic Lung Injuries / D. L. Miller, K. A. Mansour // Thorac. Surg. Clin. – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 57–61.

22. Comparison of different thoracic trauma scoring systems in regards to prediction of post-traumatic complications and outcome in blunt chest trauma / P. Mommsen, C. Zeckey, H. Andruszkow [et al.] // J. Surg. Res. – 2012. – Vol. 176, № 1. – P. 239–247.

23. Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. / M. Ried, T. Bein, A. Philipp [et al.] // Crit. Care. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. R110.

24. Smolle J. Emergency treatment of chest trauma an e-learning simulation model for undergraduate medical students. / J. Smolle, G. Prause, F.-M. Smolle-Juttner // Eur. J. cardio-thoracic Surg. – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 644–647.

25. Prevalence of chest trauma, associated injuries and mortality: A level I trauma centre experience / V. T. Veysi, V. S. Nikolaou, C. Paliobeis [et al.] // Int. Orthop. – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 1425–1433.

26. Predictors of outcome in blunt chest trauma / B. Virgos Senior, A. C. Nebra Puertas, C. Sanchez Polo [et al.] // Arch. Broncopneumol. vol. 40, no 11, pp. 489–494.

s torakal'noy travmoy pri sochetannykh povrezhdeniyakh Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch. [Treatment-diagnostic tactics in patients with thoracic trauma with combined injuries Emergency medical care.], Sbornik statey Kharkovskoy gorodskoy klinicheskoy bolnitsy skoroy neotlozhnoy meditsinskoy pomoshchi, no 7, pp. 101–103.

13. Sheyko V. D. (2001) Deyaki pokaznyky hemodynamiky pry riznykh variantakh tyazhkoyi poyednanoyi travmy v hostromu periodi travmatychnoyi khvoroby [Some hemodynamic parameters in different variants of severe combined trauma in acute traumatic disease], Shpytalna khirurgiya, no 4. pp. 34–37.

14. Shteynle A. V. (2009) Patologicheskaya fiziologiya i sovremennyye printsipy lecheniya tyazhelykh sochetannykh travm (chast 1) [Pathological physiology and modern principles of treatment of severe combined injuries (part 1)] Sibirskiy meditsinskiy zhurnal, vol. 1, no 3, pp. 119–127.

15. Al-Eassa E. M., Al-Marashda M. J., Elsherif A. et al. (2013) Factors affecting mortality of hospitalized chest trauma patients in United Arab Emirates. J. Cardiothorac. Surg., vol. 8, no 1, p. 57.

16. Costa G., Tomassini F., Tierno S.M. et al. (2010) The prognostic significance of thoracic and abdominal trauma in severe trauma patients. Ann. Ital. Chir., vol. 81, pp. 171–176.

17. Demetriades D., Murray J., Charalambides K. et al. (2004) Trauma fatalities: time and location of hospital deaths. J Am Coll Surg., vol. 198, pp. 20–26.

18. Demirhan R., Onan B., Oz K. et al (2009) Comprehensive analysis of 4205 patients with chest trauma: a 10-year experience. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg., vol. 9, no 3., pp. 450–453.

19. Turkish J., Emircan S., Ozcuc H., Aydin S. A. et al. (2011) Factors affecting mortality in patients with thorax trauma. Trauma Emerg. Surg., vol. 17, no 4., pp. 329–333.

20. Huber S., Biberthaler P., Delhey P. et al. (2014) Predictors of poor outcomes after significant chest trauma in multiply injured patients: a retrospective analysis from the German Trauma Registry (Trauma Register DGU®). Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med., vol. 22, no 1, p.52.

21. Miller D. L., Mansou K. A. (2007) Blunt Traumatic Lung Injuries. Thorac. Surg. Clin., vol. 17, no 1, pp. 57–61.

22. /Mommsen P., Zeckey C., Andruszkow H. et al. (2012) Comparison of different thoracic trauma scoring systems in regards to prediction of post-traumatic complications and outcome in blunt chest trauma. J. Surg. Res., vol. 176, no 1, pp. 239–247.

23. Ried M., Bein T., Philipp A. et al. (2013) Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. Crit. Care. vol. 17, no 3, p. R110.

24. Smolle J., Prause G., Smolle-Juttner F.-M. (2004) Emergency treatment of chest trauma - an e-learning simulation model for undergraduate medical students. Eur. J. Cardio-thoracic Surg., vol. 32, no 4, pp. 644–647.

25. Veysi V.T., Nikolaou V.S., Paliobeis C., et al (2009) Prevalence of chest trauma, associated injuries and mortality: A level I trauma centre experience. Int. Orthop., vol. 33, no 5., pp. 1425–1433.

26. Virgos Senior B., Nebra Puertas A.C., Sanchez Polo C. et al. (2004) Predictors of outcome in blunt chest trauma. Arch. Broncopneumol., vol. 40, no 11, pp. 489–494.

Н. С. Черняев

Харьковский национальный медицинский университет
Харьков, Украина

N. S. Chernyaev

Kharkiv National Medical University
Kharkiv, Ukraine.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗЕКЦИОННОГО КРАЯ ПЕЧЕНИ НА 7 СУТКИ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АППАРАТА ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОЙ СВАРКИ И МОНОПОЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОКОАГУЛЯТОРА

Pathomorphological features of the resection edge of the liver on the 7th day after using the bipolar tissue sealing system and monopolar electro-coagulator

Резюме

Цель исследования. Исследовать патоморфологические особенности резекционного края печени кроликов после применения аппарата высокочастотного электрохирургического сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме и монополярного электрокоагулятора, на 7 сутки после оперативного вмешательства.

Материал и методы. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы в зависимости от типа коагулятора, который использовался: группа А – 15 случаев исследования резекционных края печени после применения высокочастотного электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме; группа В – 15 случаев исследования резекционного края печени после применения монополярного электрокоагулятора. Края резекции печени кроликов изымались на 7 сутки после обработки электрокоагуляторами. Группой контроля (К) служили образцы печени 4 здоровых кроликов. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином и по методу ван Гизона. При обзорной микроскопии оценивали общий характер состояния тканей резекционного края печени, морфологические особенности гепатоцитов, клеток Купфера, состояние сосудистого русла.

Результаты. На 7 сутки после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме (группа А) и монополярного электрокоагулятора (группа В), выявлено, что в резекционном крае при примененных методах электрокоагуляции достоверно документируются

Abstract

Objectives. To study the pathological features of liver resection edge of rabbits after using the bipolar tissue sealing system «Patonmed EKVZ-300» and monopolar electrocoagulator on the 7th day after surgery.

Materials and methods. Experimental animals were divided into two main groups according to the type of coagulator that was used: 1) A – 15 cases of liver resection edge after application of the high frequency electrosurgical welding in the automatic mode; 2) B – 15 cases of liver resection edge after application of monopolar electrocoagulator. Resection margins of rabbit livers were removed in the 7th day after the liver resection and achieving of surgical hemostasis. A control group (K) were 4 cases examination of liver tissue of physiologically healthy and mature rabbits. Preparations were painted with hematoxylin and eosin, and van Gieson method. At the review microscopy estimated general nature of the tissues of liver resection edge, morphological features of hepatocytes, Kupffer cells, and the state of the vascular bed.

Results. Analyzing the morphological data of the resection margin of liver of rabbits on the 7th day after using the apparatus of high frequency electrosurgical welding «Patonmed EKVZ-300» (group A) and monopolar electrocoagulator (group B), revealed that the resection edge with both methods significantly

три морфологические зоны – зона некроза (I зона), зона некробиоза (II зона) и зона пролиферации (III зона). Электрохирургическая сварка аппаратом «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме приводит к неглубокому повреждению печеночной паренхимы (глубина повреждения – $5,3 \pm 0,03$ мм), минимальному воспалению и повреждению эндотелия сосудов, умеренному нарушению печеночной микроциркуляции. Использование монополярного электрокоагулятора приводит к более тяжелому повреждению печеночной паренхимы в крае резекции (глубина повреждения – $6,3 \pm 0,02$ мм), вызывает интенсивное воспаление, которое существенно расширяет первичную зону повреждения, приводит к тяжелому нарушению микроциркуляции, венозному застою и повреждению эндотелия.

Вывод. Исходя из макроскопических особенностей края резекции печени, а также количественных и качественных микроскопических показателей глубины повреждения паренхимы печени, мы приходим к выводу, что более щадящей методикой резекции печени является высокочастотная электрохирургическая сварка «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме (группа А).

Ключевые слова: электрохирургическая сварка, электрокоагуляция, резекция печени, хирургический гемостаз.

documented in three morphological zones – the zone of necrosis (I zone), the zone of necrobiosis (II zone), and the zone of proliferation (III zone). Electrosurgical welding "Patonmed EKVZ-300" in the automatic mode leads to the superficial damage of liver parenchyma (depth of damage – $5,3 \pm 0,03$ mm), minimal inflammation and damage of the vascular endothelium, mild hepatic impairment of microcirculation. Monopolar electrocoagulator leads to severe, deep damage to the liver parenchyma (depth of damage – $6,3 \pm 0,02$ mm), that causes intense inflammation (which significantly expands the primary zone of damage), leads to severe impairment of microcirculation, venous stasis and endothelial damage.

Conclusion. Based on the macroscopic features of the resection margins of the liver, as well as quantitative and qualitative indicators of the depth of microscopic damage to the liver parenchyma, it can be concluded that a more soft method in the 7th day after surgery is a high frequency electrosurgical welding (group A).

Keywords: bipolar tissue sealing system, electrosurgical welding, electrocoagulation, liver resection, surgical hemostasis, electrocautery.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается рост количества дорожно-транспортных происшествий, криминальных террористических актов и других видов травм, о чем свидетельствует все еще высокая распространенность тяжелых травматических повреждений печени. Также наблюдается увеличение количества пациентов с первичными и вторичными (метастатическими) поражениями печени, обусловленное как абсолютным ростом числа заболеваний, так и улучшением качества диагностики. Вышеизложенные факты приводит к необходимости разработки более совершенных технологий при хирургических вмешательствах на печени [1–3].

На сегодняшний день резекция печени – основной метод, позволяющий добиться радикального излечения пострадавших с тяжелой травмой печени и пациентов с новообразованиями печени. Обширные резекции печени продолжают оставаться операциями высокого риска в связи с опасностью возникновения массивных кровотечений и функциональной недостаточности паренхимы печени в послеоперационном периоде, что требует разработки и внедрения хирургических технологий, совмещающих надежность гемостаза и минимальное воздействие на паренхиму печени [4]. Классическое ушивание печени чревато высоким процентом осложнений в послеоперационном периоде – образование зон вторичного ишемического некроза, вторичные кровотечения, желчеистечения, острая пече-

ночная недостаточность, гнойно-септические осложнения, аллергические реакции организма к инородному телу [5].

В настоящее время важное место в хирургии печени занимают электрохирургические методики, применение которых сопровождается меньшим количеством осложнений и которым все чаще отдается предпочтение перед классическими методами гемостаза – моно-, биполярная электрокоагуляция, электрохирургическая сварка. Особенности воздействия электрохирургических аппаратов на ткань печени в различные сроки после оперативного вмешательства является актуальной проблемой хирургии печени [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить патоморфологические особенности резекционного края печени кроликов после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» и монополярного электрокоагулятора на 7-е сутки после оперативного вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили биопсийные препараты резекционного края печени кроликов после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» и монополярного электрокоагулятора на 7 сутки после оперативного вмешательства.

Экспериментальные животные были разделены на 2 группы в зависимости от типа используемого коагулятора: группа А – 15 случаев исследования резекционного края печени после применения высокочастотной электрохирургической сварки в автоматическом режиме; группа В – 15 случаев исследования резекционного края печени после применения монополярного электрокоагулятора. Группой контроля (К) служили образцы печени 4 здоровых кроликов.

Техника хирургических вмешательств. Проводились резекции левой медиальной или правой латеральной долей печени, после чего электрокоагуляторами обрабатывались плоскости резекции до достижения окончательного гемостаза. Релапаротомия выполнялась через 7 суток, после чего изымались края резекции печени кроликов (рис. 1).

Эксперимент проводился в соответствии с

принципами биоэтики. Анестезия кроликам проводилась ксилазином (5 мг/кг) + кетаминном (6–8 мг/кг) однократно в ушную вену, продолжительность операции не более 30 мин. Всем животным придавали горизонтальное положение, после чего фиксировали на операционном столе. Во время операции всем животным производили непрерывную инфузию подогретого до 38°C физиологического раствора или гелофузина (15–20 мл/кг/час). После окончания операции вводили антибиотики цефалоспоринового ряда (дозировка рассчитывалась по инструкции к препарату), а после восстановления рефлексов (30–40 минут) животные обеспечивались питьем в достаточном количестве. Прием пищи разрешался через 13–15 часов. Выведение животных из эксперимента производили передозировкой кетамина (100 мг в/в).

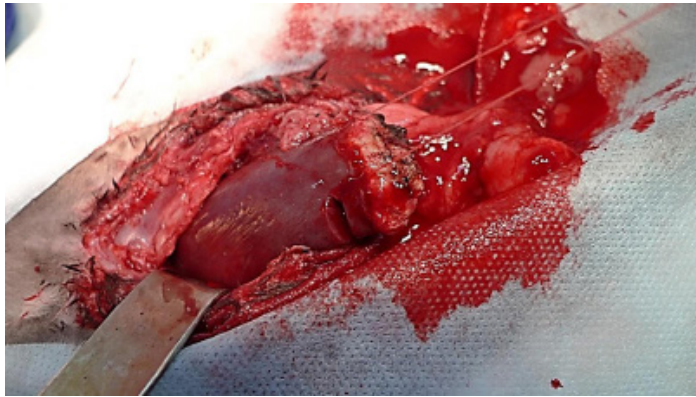


Рис. 1. Иссечение резекционной поверхности печени кролика группы А на 7 сутки после применения аппарата высокочастотной электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300»

Морфологические исследования. Макроскопически описывались особенности состояния тканей печени и ее резекционного края. Для микроскопического исследования вырезались кусочки резекционного края печени с целью проведения сравнительного морфофункционального и морфометрического анализов компонентов паренхимы печени в этих зонах. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином и по методу ван Гизон. Каждый исследуемый случай подвергался обзорной микроскопии, при которой оценивался общий характер состояния тканей резекционного края печени, морфологические особенности гепатоцитов, клеток Купфера, состояние сосудистого русла. Для оценки морфофункционального состояния гепатоцитов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием компьютер-

ных программ пакета STATISTICA (StatSoft Statistica v 7.0).

Статистическую значимость сравниваемых показателей устанавливали с использованием Wald-Wolfowitz runs test, при уровне значимости $p=0,05$. Анализируемые данные представлены как «среднее \pm стандартное отклонение» ($M \pm s$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты морфологического исследования резекционного края печени кроликов группы контроля – при макроскопическом исследовании печень имела тонкую полупрозрачную блестящую капсулу, ткань печени эластичная на ощупь. На разрезе печень была красно-коричневого цвета, однородная, печеночные вены развиты правильно, неравномерно полнокровны. Микроскопически в печени гистоархитектоника сохранена, балочно-радиарное строение прослеживалось четко (рис. 2).

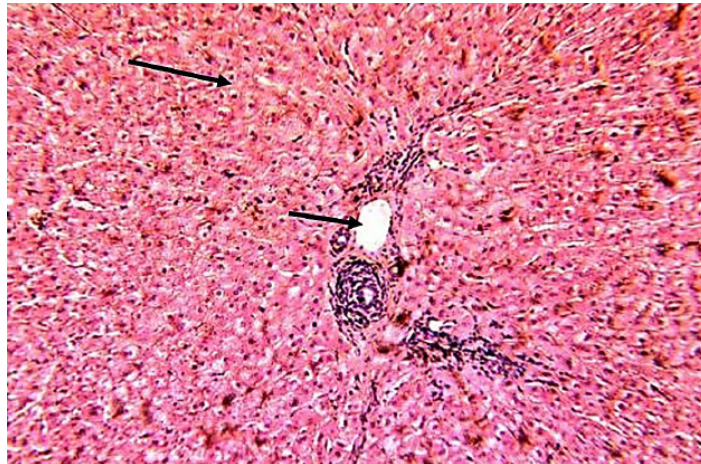


Рис. 2. Печень кролика групи К. Нормальна гистоархитектоника, малокровие портальной вены (короткая стрелка) и умеренное полнокровие синусоидов (длинная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Морфологическое исследование резекционного края печени кроликов на 7 сутки после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки (группа А) – при макроскопическом исследовании резекционная поверхность мелкобугристая, вокруг нее – рыхлый спаечный процесс. Микроскопически в резекционном крае определяются три последовательные, начиная от края резекции, зоны – I зона (зона некроза), II зона (зона некробиоза) и III зона (зона пролиферации).

Зона некроза представляет собой нечетко отграниченную полоску неорганизованного бесструктурного детрита, представленного фрагментами клеток, соединительной ткани и реактивными изменениями в виде очаговой ма-

крофагально-лимфоцитарной инфильтрации. Ширина этой зоны составила $2,9 \pm 0,03$ мм.

Зона некробиоза представлена достаточно сохраненной паренхимой и стромой, гепатоциты набухшие, местами плотно прилегают друг к другу, с пенистой светлой цитоплазмой и пикнотичными гиперхромными ядрами. В некоторых полях зрения встречаются двуядерные гепатоциты. ЯЦИ гепатоцитов составил $0,27 \pm 0,02$. Клетки Купфера увеличены в размерах, округлой формы с пенистой светлой цитоплазмой. Реактивные изменения в зоне некробиоза документируются в виде умеренной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации. Ширина этой зоны составила $1,1 \pm 0,03$ мм (рис. 3).

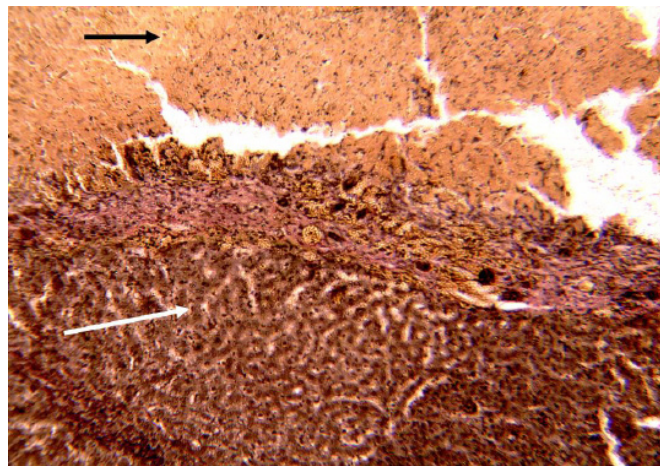


Рис. 3. Печень кролика группы А. Зоны некроза и некробиоза: бесструктурные фрагменты ткани печени и клеток в зоне некроза (короткая стрелка), набухание гепатоцитов и расширение синусоидов в зоне некробиоза (длинная стрелка). Окраска по методу ван Гизона. $\times 100$

Зона пролиферации представлена созревающей грануляционной тканью и паренхиматозными элементами. Гепатоциты имеют крупные эухромные ядра и эозинофильную цитоплазму. Во всех полях зрения встречаются двуядерные

гепатоциты. Некоторые гепатоциты имеют пикнотичные ядра и пенистую цитоплазму. ЯЦИ гепатоцитов составил $0,29 \pm 0,02$. Ширина этой зоны составила $1,3 \pm 0,01$ мм.

Морфологическое исследование резекцион-

ного края печени кроликов на 7 сутки после применения монополярной электрокоагуляции (группа В) – при макроскопическом исследовании резекционная поверхность бугристая, вокруг нее рыхлый спаечный процесс.

Микроскопически в резекционном крае определяются три последовательные, начиная от края резекции, зоны – I зона (зона некроза), II зона (зона некробиоза) и III зона (зона про-

лиферации).

Зона некроза представляет собой достаточно нечетко отграниченную полоску неорганизованного бесструктурного детрита, представленного фрагментами клеток, соединительной ткани и реактивными изменениями в виде выраженной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации (рис. 4). Ширина этой зоны составила $3,3 \pm 0,02$ мм.

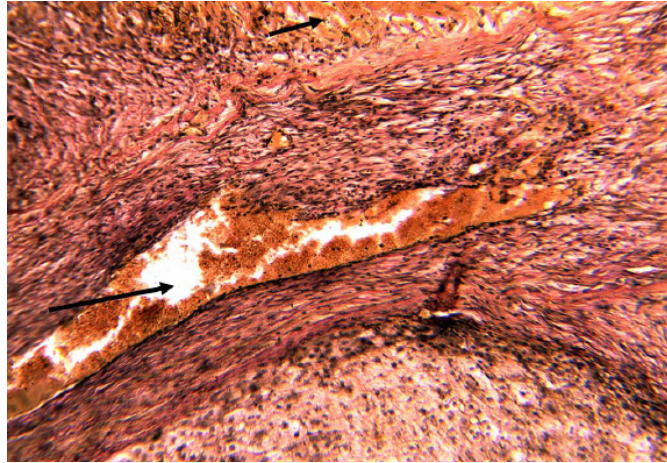


Рис. 4. Печень кролика группы В. Зоны некроза и некробиоза: бесструктурные фрагменты ткани печени и клеток в зоне некроза (короткая стрелка), резкое полнокровие печеночной вены в зоне некробиоза (длинная стрелка). Окраска по методу ван Гизона. $\times 100$

Зона некробиоза представлена плохо сохраненной паренхимой и стромой, гепатоциты резко отечные, плотно прилегают друг к другу, с пенистой светлой цитоплазмой и резко пикнотичными гиперхромными ядрами. В некоторых полях зрения встречаются двуядерные гепатоциты (рис. 4, рис. 5). ЯЦИ гепатоцитов составил $0,24 \pm 0,02$. Клетки Купфера увеличены в размерах, округлой формы с пенистой светлой цитоплазмой. Реактивные изменения в зоне некробиоза документируются в виде массивной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации. Ширина этой зоны составила $1,5 \pm 0,02$ мм.

Зона пролиферации представлена созревающей грануляционной тканью и паренхиматозными элементами. Гепатоциты с крупными эухромными ядрами и эозинофильной цито-

плазмой. Во всех полях зрения встречаются двуядерные гепатоциты. Некоторые гепатоциты имеют пикнотичные ядра и пенистую цитоплазму. ЯЦИ гепатоцитов составил $0,28 \pm 0,01$. Ширина этой зоны составила $1,5 \pm 0,02$ мм.

Анализируя полученные морфологические данные края резекции печени кроликов на 7-е сутки после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» (группа А) и монополярного электрокоагулятора (группа В), мы констатируем тот факт, что в резекционном крае при примененных методах электрокоагуляции достоверно документируются три морфологические зоны – зона некроза (I зона), зона некробиоза (II зона) и зона пролиферации (III зона) – таблица 1.

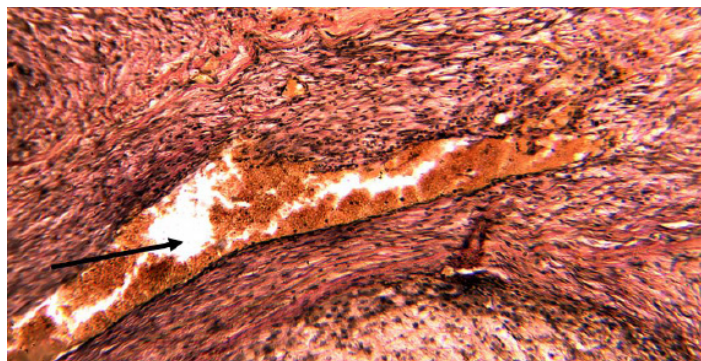


Рис. 5. Печень кролика группы В. Зона некробиоза: резкое набухание гепатоцитов (короткая стрелка), выраженное полнокровие центральных вен с диапедезными кровоизлияниями (длинная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Морфометрические параметры края резекции печени кроликов на 7-е сутки после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки и монополярного электрокоагулятора

Группы	Ширина в мм (M±s)					
	I зона	p	II зона	p	III зона	p
A	2,9±0,03	0,02	1,1±0,03	0,02	1,3±0,01	0,01
B	3,3±0,02		1,5±0,02		1,5±0,02	

Из представленных в таблице 1 данных видно, что глубина повреждения печеночной паренхимы (сумма ширины зоны I, зоны II и зоны III) после использования высокочастотной электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме (группа А) равна 5,3±0,02 мм, после использования монополярного электрокоагулятора (группа В) равна 6,3±0,02 мм.

Таким образом, морфологически, зона некроза на 7-е сутки в обеих группах исследования представляет четко отграниченную полоску неорганизованного бесструктурного детрита и рыхлый спаечный процесс вокруг. Макроскопически после высокочастотной электрохирургической сварки в автоматическом режиме (группа А) край резекции имеет мелкобугристый вид; после монополярного электрокоагулятора (группа В) край резекции имеет бугристую поверхность, что указывает на более интенсивное повреждение паренхимы печени при использовании монополярного электрокоагулятора.

Как видно из таблицы 1, на 7-е сутки максимальная ширина зоны некроза (I) и зоны некробиоза (II) регистрируется после использования монополярного электрокоагулятора (группа В), причем эти показатели статистически значимо выше в сравнении с группой А (автоматический режим биосварки).

Ширина зоны пролиферации отражает степень тяжести повреждения паренхимы: чем интенсивнее повреждение, тем шире зона пролиферации. Показатели ширины зоны пролиферации (III) паренхимы печени в крае резекции полностью коррелируют с показателями ширины зоны некроза (I) и зоны некробиоза (II) в соответствующих группах. Максимальная ширина зоны пролиферации регистрируется после использования монополярного электрокоагулятора (группа В) и эти показатели достоверно выше по сравнению с группой А. Глубина повреждения печеночной паренхимы (сумма ширины зон I, II и III) после использования высокочастотной

электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме (группа А) составила 5,3±0,02 мм, а после использования монополярного электрокоагулятора (группа В) – 6,3±0,02 мм, что также имеет статистически значимое различие и указывает на более интенсивное повреждение паренхимы печени при использовании монополярного электрокоагулятора.

Исходя из макроскопических особенностей края резекции печени, а также количественных и качественных микроскопических показателей глубины повреждения паренхимы печени, мы приходим к заключению, что более щадящей методикой резекции печени является высокочастотная электрохирургическая сварка «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме (группа А).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электрохирургическая сварка аппаратом «Патонмед ЕКВЗ-300» в автоматическом режиме приводит к неглубокому повреждению печеночной паренхимы (глубина повреждения 5,3±0,02 мм), минимальному воспалению и повреждению эндотелия сосудов, умеренному нарушению печеночной микроциркуляции.

Применение монополярного электрокоагулятора приводит к более тяжелому повреждению печеночной паренхимы в крае резекции (глубина повреждения – 6,3±0,02 мм), вызывает интенсивное воспаление (которое существенно расширяет первичную зону повреждения), приводит к тяжелому нарушению микроциркуляции, венозному застою и повреждению эндотелия.

Перспективным является изучение состояния края резекции печени кроликов на 21-е сутки после хирургического вмешательства с использованием аппарата высокочастотной электрохирургической сварки «Патонмед ЕКВЗ-300» и монополярного электрокоагулятора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbuscia M, Querci A., Tonante A. et al. (2012) Liver trauma. Diagnosis and treatment J. Surg. vol. 33, pp. 66–70.
2. Suen K., Skandarajah A. R., Knowles B. et al.

(2015) Changes in the management of liver trauma leading to reduced mortality: 15-year experience in a major trauma centre. ANZ J. Surg., vol.58, no 5, pp. 1070–1073.

3. Hommes M., Navsaria P. H., Schipper I. B. et al. (2015) Management of blunt liver trauma in 134

severely injured patients Injury, vol.46, pp. 837–842.

4. Doklestic K , Karamarkovic A , Stefanovic B , et al.(2012).The efficacy of three transection techniques of the liver resection: a randomized clinical trial. Hepatogastroenterology, vol 59, pp. 1501–1506.

5. Ikeda T., Akahoshi T., Kawanaka H. (2013) Optimum hepatic parenchymal dissection to prevent bile leak: a comparative study using electrosurgical and stapling devices in swine. Fukuoka Igaku Zasshi, vol. 104, no 12, pp.507–514.

6. Yoshimoto M., Endo K., Hanaki T. et al (2014)

Effectiveness of the Liga Sure Small Jaw Vessel-Sealing System in Hepatic Resection Yonago. Acta Med., vol.57, no 2, pp. 93–98.

7. Babiy A. M., Shevchenko B. F., Ratchik V. M. (2014) Opyt primeneniya otechestvennoy vysokochastotnoy elektrosvarivayushchey tekhnologii v khirurgicheskom lechenii bolnykh s abdominalnoy patologiyey [Experience in the use of the national high-frequency electrowelding technology in the surgical treatment of patients with abdominal pathology]. Gastroenterolog ya, vol. 52, no 2, pp. 61–68.

Стаття надійшла до редакції 16.06.2017

А. Г. Костюк, Т. В. Ткачук, Ф. В. Киселев, А. А. Ковалев¹

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. Пирогова
Винница, Украина

¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина

A. G. Kostyuk, T. V. Tkachuk, F. V. Kiselev, A. A. Kovalev¹

Vinnitsia National Medical University n.af. N. Pirogov
Vinnitsa, Ukraine

¹SI «Zaporozhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»
Zaporozhye, Ukraine

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ АРТЕРИО-ВЕНОЗНАЯ ФИСТУЛА КАК СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Peripheral arteriovenous fistula as vascular access for prolonged chemotherapy

Резюме

Для обеспечения длительного сосудистого доступа в клинической онкологии наиболее часто используют периферические вены предплечья (в Украине до 95% больных), центральный венозный доступ и так называемые «полностью имплантированные сосудистые системы». У многих онкологических пациентов имеются противопоказания к катетеризации верхней полой вены, к тому же при эксплуатации центральных вен возможны технические и инфекционные осложнения.

Проведен анализ периферического венозного русла у 40 онкологических больных, получавших длительное химиотерапевтическое лечение. Использованы методы доплерографии, морфологические и иммуногистохимические исследования.

Сделан вывод о непригодности периферических вен предплечья для длительного введения цитостатиков. При отсутствии возможности эксплуатации центральных вен, альтернативным сосудистым доступом может быть артерио-венозная фистула.

Ключевые слова: центральный венозный доступ, периферический венозный доступ, артерио-венозная фистула, химиотерапия.

Abstract

To ensure long vascular access to clinical oncology is most commonly used peripheral vein (in Ukraine up to 95% of patients), central venous access, and "totally implantable vascular system. Many cancer patients have contraindications to catheterization of the superior vena cava, besides the operation of the central veins are potential technical and infectious complications.

The article analyzes the state of the peripheral venous system in 40 cancer patients receiving long-term treatment with chemotherapy. The methods of Doppler, morphological and immunohistochemical study was used.

The conclusion is made about the unsuitability of peripheral veins for long-term administration of cytostatics. In the absence of operation of the central veins, alternative vascular access may be arterio-venous fistula.

Keywords: central venous access, peripheral venous access, arteriovenous fistula, chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Создание длительно функционирующего сосудистого доступа является обязательным компонентом противоопухолевой химиотерапии. С этой целью в настоящее время могут быть использованы периферические венозные катетеры или «полностью имплантируемые сосудистые системы».

Многократная пункция периферических вен

во время проведения полихимиотерапии неизбежно приводит к механическому повреждению венозной стенки и облитерации просвета вены. Высокие пиковые концентрации цитостатиков во время проведения химиотерапии, а также хроническая химически индуцированная активация эндотелия вены приводит к ее склерозу. Эти факторы также повышают риск экстравазации химиопрепарата и делают невозможным дли-

тельное использование вен верхних конечностей для введения цитостатиков.

Осложнениями длительного использования синтетических наружных или полностью погружных венозных катетеров являются нейтропения, тромбоцитопения, коагулопатия, хроническая или острая активная инфекции [1–4].

Разработка современного сосудистого доступа, отвечающего требованиям простоты эксплуатации, безопасности и надежности является актуальным.

Альтернативным методом сосудистого доступа для проведения химиотерапии может быть подкожная артерио-венозная фистула, предложенная James Cimino и Michael Brescia в 1965 году для лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с помощью метода хронического гемодиализа. Данный метод в онкологической практике до настоящего времени не использовался.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ближайшие и отдаленные результаты эксплуатации артерио-венозной фистулы в качестве сосудистого доступа для длительной противоопухолевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ результатов обследования, лечения и наблюдения за 41 больным (23 мужчины и 18 женщин) с гистологически подтвержденными диагнозом злокачественного новообразования, которым в 2012–2015 годах проводили противоопухолевую химиотерапию в Винницком и Запорожском областных онкологических диспансерах.

Контрольная группа – 27 больных, которым химиопрепараты вводились в периферическую вену предплечья методом пункции или временной катетеризации катетером «butterfly».

Основная группа – 14 пациентов с карциномой молочной железы, желудка и ободочной кишки (5 мужчин и 9 женщин в возрасте 36–58 лет), которым планировалась длительная химиотерапия в адъювантном и паллиативном режимах и которым, с целью сосудистого доступа, использовали артерио-венозную фистулу, наложенную на предплечье.

В зависимости от уровня формирования различали дистальные (лучезапястные) артерио-венозные фистулы (в области «анатомической табакерки» – у 3 и в нижней трети предплечья у 4 больных) и проксимальную артерио-венозную фистулу (в области средней трети предплечья или в кубитальной ямке у 7 больных). Во всех наблюдениях использовали вариант артериовенозного анастомоза по типу конец вены в бок артерии.

У 5 больных артерио-венозную фистулу фор-

мировали перед началом терапии, у 9 больных в различные сроки (4–6 месяцев) после ее начала.

С целью противоопухолевой химиотерапии использовали комбинацию цитостатиков, согласно существующим национальным стандартам (схемы CMF, AC, TAC, FOLFOX4, FOLFIRI). По механизму действия на мягкие ткани и эндотелий вен цитостатики относились к нарывным и раздражающим группам химиопрепаратов (ESMO, 2009).

При планировании формирования артерио-венозной фистулы оценивали анатомическую пригодность и функциональный резерв вен предплечья. Для этого проводили дуплексную доплерографию вен шеи и верхних конечностей и рентгенконтрастную ангиографию.

Допплерографическое исследование выполняли на аппарате Lgi PVR/APL (USA) с использованием датчика 7,2 мГц. Дуплексное сканирование вен предплечья и артерио-венозной фистулы проводили на аппарате Acuson 300 фирмы Siemens. Изучали качественные (характер доплерографической кривой, анакротический и дакротический зубцы) и количественные показатели (площадь сечения, линейная и объемная скорость кровотока).

Для оценки повреждающего влияния цитостатиков различного механизма действия на состояние венозной стенки проводили морфологическое исследование. Биопсию с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием вен предплечья выполняли во время этапа наложения артерио-венозной фистулы.

После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина и проводки по спиртам возрастающей концентрации материал заливали в парафин. При гистологическом исследовании выполняли окраску препаратов гематоксилин-эозином и пикрофусцином по Ван-Гизону. При гистохимическом исследовании выполняли окраску срезов по методу Маллори, проводили ШИК-реакцию и определяли экспрессию CD-34 (маркер пролиферирующего эпителия). Во время морфологического исследования использовали иммуноморфологический, морфометрический и статистический методы.

Ближайшие и отдаленные результаты эксплуатации артерио-венозной фистулы оценивали как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. Для этого использовали стандартный опросник EFC11784/XRP6258, адаптированный к оценке сосудистого доступа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Качественные и количественные доплерографические изменения в венах предплечья в различные сроки после начала химиотерапии были обнаружены у большинства пациентов.

По мере эксплуатации, чаще всего после 3–4 курса химиотерапии, наблюдали утолще-

ние плотности стенки вены предплечья не только в месте ее пункции, но и на значительном протяжении по направлению к цефалической вене. Одновременно регистрировали снижение эластичности стенок вены и уменьшение диаметра ее просвета. Внутренний контур вен был неровный, бугристый. Клапанный аппарат вен был частично разрушен. В местах пункций и паравазально в мягких тканях обнаруживались организованные гематомы с кальцификацией.

Количественные изменения в венах предплечья после их эксплуатации по данным доплеросонографии у 12 больных представлены

в таблице 1.

На степень тяжести морфологических повреждений венозной стенки влияли число проведенных курсов и длительность химиотерапии, сочетание используемых цитостатиков и наличие технических осложнений во время эксплуатации вены.

Основными морфологическими проявлениями повреждения венозной стенки были химические флебиты, локальное или продолжительное склерозирование стенки вены, венозные тромбозы и экстравазации с некрозом и последующим склерозом паравазальных тканей.

Таблица 1

Количественные показатели доплеросонографии и дуплексного сканирования при использовании периферических вен предплечья для проведения химиотерапии

Показатели кровотока	Исходные показатели	Через 6 месяцев
ПЭСС, мм	3,1±0,4	1,9±0,9
ТАмх1, см/сек	6,4±2,4	0
FV1, л/мин	0,053±0,012	0

В сроки от 2 до 4 месяцев после начала химиотерапии в интима стенки вены обнаруживали изменения по типу миоэластоза – нарушение целостности стенки сосуда с образованием дефектов и изменение структурного расположения эндотелиоцитов на базальной мембране. При

окраске по Массону было выявлено, что в интима вены исчезал клеточный компонент и начинали преобладать пучки коллагена. У некоторых пациентов наблюдали деструкцию эндотелиальных клеток и наличие массивных очагов повреждения эндотелия (рис. 1).

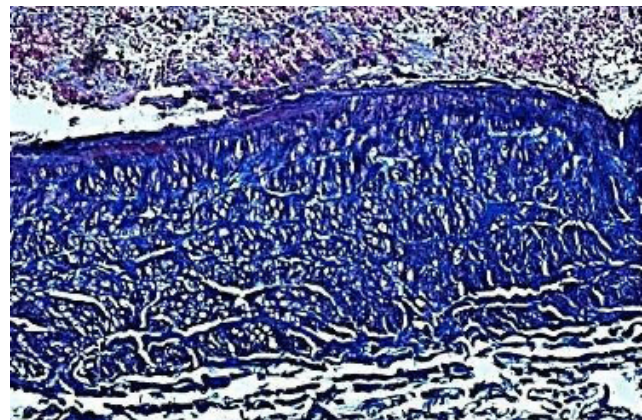
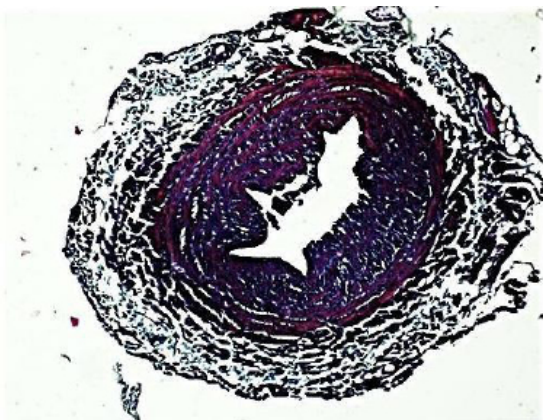


Рис. 1. Микрофотография (x40) поперечного среза кубитальной вены после 4 месяцев паллиативной химиотерапии по схеме FАС (просвет вены сужен и облитерирован. Видна фрагментация участка эндотелия. Внутренняя оболочка вены гипертрофирована, вместо эндотелиоцитов преобладают пучки коллагена. Имеются массивные очаги некрозов) и микроскопические и иммуногистохимические изменения (x100) в мышечной оболочке стенки вены через 6 месяцев ее эксплуатации для введения цитостатиков (в мышечном слое видны изменения в виде гипертрофии, разволокнения мышечных волокон и массивное разрастание соединительной ткани)

Таким образом, изменения во внутренней оболочке вены свидетельствуют о ее миоэластозе, в мышечной оболочке развивались гипертрофия и склероз, в наружной оболочке – деструктивные изменения и склероз. Найденные изменения свидетельствовали, что уже на ранних стадиях использования периферического сосудистого доступа с целью проведения цитотоксической хи-

миотерапии, даже при отсутствии технических осложнений во время пункции и катетеризации вены, во всех трех структурных слоях вены развиваются воспалительные и склеротические изменения, что следует расценивать как субклинический химический флебит.

Клиническая эксплуатация периферических вен предплечья через 4 месяца химиотерапии

была затруднена у 21 (77,8%) больного, а через 6 месяцев невозможна у 24 больных (88,9%).

В группе больных, которым был сформирован альтернативный сосудистый доступ, длительно функционировали 12 фистул (85,7%). У двух больных (14,3%) сосудистый доступ был непригоден для эксплуатации – у 1 больного наступил ранний тромбоз сформированного соустья, еще у 1 пациента кровоток по фистуле был неадекватен (менее 5 мл/мин) и артериализации венозного сегмента фистулы не произошло. У обоих пациентов в дальнейшем использовали временный сосудистый доступ через центральную вену.

У 12 больных сформированный сосудистый доступ полностью отвечал критериям адекватности (безопасность, многократное использование, долгосрочность, реализация запланированной лечебной программы). Осложнений во время и после инъекции лекарственных препаратов (экстравазация, паравазальная гематома) не наблюдали. Доступ к крови был облегчен большим диаметром артериализированной вены и всегда осуществлялся без необходимости проведения повторных пункций.

Длительность эксплуатации функционирующих артерио-венозных фистул превысила 12

месяцев. У 6 больных проведение химиотерапии прекращено из-за завершения запланированной лечебной программы. Необходимость в разобщении артерио-венозного соустья отсутствует. У 6 больных эксплуатация артерио-венозной фистулы продолжалась до завершения запланированного лечебного протокола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие целого спектра повреждений, от асимптоматических до клинически значимых химических флебитов, склерозов и облитераций, позволяют сделать заключение, что вены предплечья в целом не должны использоваться для проведения противоопухолевой химиотерапии. Их эксплуатация возможна только для гидратации, введения антибиотиков и мониторингования биохимических анализов крови.

При наличии противопоказаний или невозможности применить имплантацию «полностью погружных сосудистых систем» для проведения длительной системной химиотерапии у онкологических больных в качестве альтернативного сосудистого доступа может быть использована артерио-венозная фистула.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baarslag H. J, van Beek E. J. R, Koopman M. M. W., Reekers J. A. (2002) Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med*, vol. 136, pp. 865–872.

2. Evans D. H, McDicken, W. N. (2000) *Doppler Ultrasound* (Second ed.). New York: John Wiley and Sons. ISBN 0-471-97001-8.

3. Falk R. L, Smith D. F (1987) Thrombosis of upper extremity thoracic inlet veins: diagnosis with duplex Doppler sonography. *Am J Roentgenol*, vol.149, pp. 677–682.

4. Knudson G. J, Wiedmeyer D. A, Erickson S. J, et al. (1990) Color doppler sonographic imaging in the assessment of upper-extremity deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol*, vol 154, pp. 399–403.

Стаття надійшла до редакції 2.06.2017

А. П. Гром

КУ «Криворожская городская больница № 5»
ДОО, Кривой рог, Украина

A. P. Grom

MI «Krivoy Rog city hospital № 5»
DRC, Krivoy Rog, Ukraine

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Optimization of surgical treatment of acute destructive cholecystitis

Резюме

Прооперировано 150 больных с острым деструктивным холециститом. На основе анализа показаний к хирургическому лечению, выбора метода оперативного вмешательства (лапароскопическая и лапаротомическая холецистэктомии) определены преимущества и недостатки существующих методов хирургического лечения острого деструктивного холецистита. Предложен, как наиболее целесообразный метод, лапароскопическая холецистэктомия, позволяющая снизить количество осложнений и уменьшить продолжительность госпитализации в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: острый деструктивный холецистит, лапароскопическая холецистэктомия.

Abstract

The 150 patients with acute destructive cholecystitis were operated. Indications for the surgical treatment and choice of surgical intervention method were analyzed. Advantages and disadvantages of the laparoscopic cholecystectomy and cholecystectomy with laparotomy in the treatment of acute destructive cholecystitis are defined. The most appropriate method of laparoscopic cholecystectomy is proposed, because this allows reduces the complications quantity and of the postoperative period duration.

Keywords: acute destructive cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Острый холецистит в Украине регистрируется в 18% случаев среди всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. При этом статистика указывает на то, что деструктивная его форма (флегмонозная, гангренозная, перфоративная) развивается в 80% случаев в течение 72 часов от начала заболевания. Кроме того, для нашей страны проблема острого холецистита является особенно актуальной, поскольку в силу ряда причин социального характера число операций при данной патологии превышает число плановых операций по поводу хронического холецистита [1]. И если в случае наличия хронической формы заболевания выбор хирургического лечения чаще происходит в пользу лапароскопического метода, то при осложненных видах острого холецистита к выполнению эндовидеохирургических операций практические врачи подходят с осторожностью. По данным современных авторов, на сегодняшний день кроме общих

противопоказаний к пневмоперитонеуму, единственным местным абсолютным противопоказанием к лапароскопическому варианту холецистэктомии при остром холецистите является распространённый перитонит [2, 3].

Анализируя результаты научных трудов многих исследователей по оценке эффективности лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) при остром деструктивном холецистите (ОДХ), необходимо отметить, что данный вид хирургического лечения позволяет выполнить адекватный объем операции при минимальной операционной травме, обладая тем самым преимуществом перед открытыми операциями [4]. Однако, технические трудности при выполнении ЛХЭ при ОДХ, не вполне отработанные методологические приемы операции обуславливают необходимость совершенствования данного вида оперативного вмешательства, что позволит уменьшить риски возникновения осложнений, обусловленные

тяжелыми патоморфологическими изменениями в зоне воспалительного инфильтрата.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Путем определения наиболее рациональной хирургической тактики, повысить эффективность лечения больных острым деструктивным холециститом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 150 больных острым деструктивным холециститом, операции которым, в течение последних 5 лет, были выполнены в хирургическом отделении КУ «Криворожская городская больница № 5» ДООС.

Возраст больных от 18 до 76 лет. Лица пожилого и старческого возраста составили 62%. Мужчин было 47 (31,3%), женщин – 103 (68,7%). Все пациенты были госпитализированы в стационар по экстренным показаниям с направительным диагнозом «Острый холецистит». Время от начала последнего приступа болей в правом подреберье до поступления в стационар составило до 24 часов в 11 случаях (7,3%), до 48 часов – 32 случая (21,3%), до 72 часов – 47 случаев (31,3%). В остальных наблюдениях этот срок составил более трех дней. Средняя продолжительность заболевания с момента возникновения приступа болей в правом подреберье до момента

госпитализации составила $4,9 \pm 2,0$ суток.

У лиц пожилого и старческого возраста отмечались следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (76), ишемическая болезнь сердца (82), сахарный диабет (23), ожирение (48), хронический пиелонефрит (39).

Инструментальное предоперационное обследование было стандартным и включало, кроме общих (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенография грудной клетки), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, а также эндоскопическую оценку верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Эхо-признаками деструктивного холецистита считали: утолщение стенки желчного пузыря более 4,0 мм, слоистость или прерывистость стенки, отсутствие регистрации кровотока в стенке желчного пузыря.

Основную группу составили 68 (45,3%) пациентов, которым выполняли ЛХЭ. Контрольную группу составили 82 пациента (54,6%), которым была выполнена лапаротомная холецистэктомия ввиду наличия противопоказаний к пневмоперитонеуму или возникновения показаний к конверсии доступа. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности приступа перед операцией.

Имеющиеся осложнения острого холецистита у больных исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Осложнения острого деструктивного холецистита у пациентов исследуемых групп

Осложнения ОДХ	Основная группа (n = 68)	Контрольная группа (n = 82)
Флегмона желчного пузыря	42 (61,8%)	61 (74,4%)
Водянка желчного пузыря	6 (8,8%)	5 (6,1%)
Перивезикальный рыхлый инфильтрат	13 (19,1%)	18 (21,9%)
Перивезикальный плотный инфильтрат	19 (27,9%)	23 (28,1%)
Перивезикальный абсцесс	3 (4,4%)	5 (6,1%)
Панкреатит с высоким содержанием панкреатических ферментов в крови и моче	6 (8,8%)	8 (9,7%)

Критериями исключения явились механическая желтуха и холангит.

В период от момента госпитализации до выполнения хирургического вмешательства выполняли интенсивную предоперационную подготовку, включающую антибактериальную, инфузионную, кардиотропную и антиферментативную терапию.

Лапаротомную холецистэктомию у пациентов контрольной группы выполняли по стандартной методике через верхнесрединную лапаротомию или выполняя косой разрез тканей передней брюшной стенки в правом подреберье по Кохеру. Мобилизацию желчного пузыря выполняли от шейки или от дна, в зависимости от интраоперационных находок. Подпечёночное

пространство обязательно дренировали через контрапертуру в правом подреберье.

Лапароскопическую холецистэктомию выполняли набором инструментов с использованием видеолапароскопической стойки фирмы «Эконт» (Украина) по стандартной 4-портовой методике: два десятимиллиметровых порта вводили над пупком и под мечевидным отростком, два 5-миллиметровых порта – на 2 см ниже края правой рёберной дуги по среднеключичной и передней подмышечной линии.

После визуальной ревизии органов брюшной полости желчный пузырь пунктировали и выделяли зону треугольника Кало с помощью монополярной коагуляции. После идентификации общего печёчного и общего желчного протоков пузырные проток и артерию раздельно клипировали и пересекали. Мобилизовав желчный пузырь ложе его коагулировали. Извлекали желчный пузырь через окологруничную троакарную рану, подпечёчное пространство обязательно дренировали через троакарную

рану по передней подмышечной линии. Технические трудности, обусловленные наличием твердого инфильтрата каменистой плотности в области шейки пузыря и печеночно-двенадцатиперстной связки, у 7 (10,3%) больных явились причиной перехода на лапаротомию.

Статистическую проверку гипотезы о зависимости/независимости исследуемых дихотомических данных проводили с использованием точного критерия Фишера (φ, угловое преобразование). Показатели средней продолжительности послеоперационного лечения больных представлены как «среднее±стандартное отклонение» ($M\pm s$), при уровне значимости $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Интраоперационных осложнений у пациентов обеих групп зафиксировано не было. Для оценки результатов лечения выполнен анализ видов и частоты послеоперационных осложнений, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Послеоперационные осложнения у пациентов с ОДХ

Послеоперационные осложнения	Основная группа (n = 68)	Контрольная группа (n = 82)
Отечность мягких тканей послеоперационной раны	4 (5,8%)	21 (25,6%)
Серома послеоперационной раны	1 (1,5%)	17 (20,7%)
Гематома послеоперационной раны	–	9 (10,9%)
Кровотечение из ложа ЖП	–	7 (8,5%)
Несостоятельность культи пузырного протока	–	2 (2,4%)
Нижнедолевая пневмония	–	1 (1,2%)
Нагноение послеоперационной раны	–	2 (2,4%)

Проанализировав данные таблицы можно сделать вывод о большем количестве осложнений у пациентов контрольной группы, в которой осложнения со стороны послеоперационной раны составили 77% всех осложнений раннего послеоперационного периода в этой группе, что связано с длиной лапаротомной раны в сравнении с лапароскопическим доступом ($p<0,05$).

Несостоятельность культи пузырного протока устраняли повторным лигированием при релапаротомии. Гипостатическая правосторонняя нижнедолевая пневмония у пациентки 77 лет с острым гангренозным калькулезным холециститом развилась к 12 дню после операции и потребовала назначения адекватной антибактериальной терапии и лечения симптомов прогрессирующей дыхательной недостаточности, что обусловило положительную динамику заболевания и полное выздоровление пациентки. Летальных исходов в

исследуемых группах не было.

Показатель средней продолжительности послеоперационного лечения у пациентов основной группы составлял $(8,7\pm 3,2)$ суток, в контрольной – $(14,6\pm 2,6)$ суток ($p<0,05$).

Таким образом, благодаря меньшей травматичности доступа и меньшей частоте осложнений в послеоперационном периоде отмечено значимое снижение продолжительности послеоперационного лечения у больных, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, что обуславливает приоритетность данного хирургического направления в лечении острого деструктивного холецистита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных острым деструктивным холециститом лапароскопическая холецистэк-

томия может быть операцией выбора.

2. Выполнение ЛХЭ у данной категории больных позволяет снизить частоту осложнений в послеоперационном периоде и сократить продолжительность послеоперационного лечения.

3. Послеоперационный косметический

эффект после ЛХЭ, не являясь фактором выбора метода оперативного лечения острого деструктивного холецистита, представляет собой неоспоримое преимущество, не противоречащее принципам ургентной хирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иващенко А. В. Некоторые вопросы эпидемиологии желчнокаменной болезни у пациентов молодого возраста в свете 20-летнего опыта лапароскопической хирургии / А. В. Иващенко // *Клінічна хірургія*. – 2012. – № 10. – С. 45–48.

2. Быков А. В. Срочная холецистэктомия при скрытой форме деструктивного холецистита / А. В. Быков, А. Ю. Орешкин // *Методические рекомендации*. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет. – 2006. – 70 с.

3. Сотниченко Б. А. Лапароскопическая холецистэктомия при деструктивных формах острого холецистита / Б. А. Сотниченко, В. И. Макаров, Н. В. Савинцева и др. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2007. – № 2. – С. 60–63.

4. Уханов А. П. Использование лапароскопической холецистэктомии при лечении деструктивных форм острого холецистита у больных старших возрастных групп / А. П. Уханов, А. И. Игнатъев, С. В. Ковалев и соавт. // *Эндоскопическая хирургия*. – 2012. – № 2. – С. 16–20.

5. Уханов А. П. Лапароскопическая хирургия острого деструктивного холецистита у больных пожилого и старческого возраста / А. П. Уханов, Е. В. Новожилов, С. В. Большаков и соавт. // *Эндоскопическая хирургия*. – 2014. – № 1. – С. 412–413.

REFERENCE

1. Ivashchenko A. V. (2012) Nekotoryye voprosy epidemiologii zhelchnokamennoy bolezni u patsiyentov molodogo vozrasta v svete 20-letnego opyta laparoskopicheskoy khirurgii [Some issues of the epidemiology of cholelithiasis in patients of young age in the light of 20 years of experience in laparoscopic surgery], *Klinichna khirurgiya*, no 10, pp. 45–48.

2. Bykov A. V., Oreshkin A. Yu. (2006) Srochnaya kholetsistektomiya pri skrytoy forme destruktivnogo kholetsistita [Urgent cholecystectomy with latent form of destructive cholecystitis], *Guidelines*, Volgograd, Volgograd State Medical University (in Russia).

3. Sotnichenko B. A., Makarov B. I., Savintseva N. V. et al. (2007) Laparoskopicheskaya kholetsistektomiya pri destruktivnykh formakh ostrogo kholetsistita [Laparoscopic cholecystectomy with destructive forms of acute cholecystitis], *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*, no. 2, pp. 60–63

4. Ukhanov A. P., Ignatiev A. I., Kovalev S. V. et al. (2012) Ispolzovaniye laparoskopicheskoy kholetsistektomii pri lechenii destruktivnykh form ostrogo kholetsistita u bol'nykh starshikh vozrastnykh grupp [The use of laparoscopic cholecystectomy in the treatment of destructive forms of acute cholecystitis in patients of older age groups], *Endoskopicheskaya khirurgiya*, no. 2, pp. 16–20.

5. Uhanov A. P., Novozhilov E. V., Bolshakov C. V. et al. (2014) Laparoskopicheskaya khirurgiya ostrogo destruktivnogo kholetsistita u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Laparoscopic surgery of acute destructive cholecystitis in elderly and senile patients], *Endoskopicheskaya khirurgiya*, no. 3, pp. 412–413.

Стаття надійшла до редакції 01.06.2017

E. V. Lesnic¹, L. D. Todoriko²

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau
Republic of Moldova

²Higher State Education Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University»
Chernivtsi, Ukraine

О. В. Леснік¹, Л. Д. Тодоріко²

¹Державний університет медицини і фармації Ніколая Тестеміцану
Кишинів, Республіка Молдова

²Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
Чернівці, Україна

GENDER DISTRIBUTION IMPACT ON TUBERCULOSIS FEATURES AND OUTCOME

Вплив гендерного розподілу на особливості і наслідки перебігу туберкульозу

Резюме

Мета дослідження. Оцінити вплив статі на особливості перебігу туберкульозу, його еволюцію і результати лікування в двох регіонах з високим рівнем захворюваності і хворобливості – Кишинів (Республіка Молдова) і в Чернівецькій області (Україна).

Матеріали і методи: ретроспективне вибіркове, описове дослідження з урахуванням соціальних, демографічних, економічних та епідеміологічних особливостей, тематичний підбір, діагностика радіологічних аспектів і мікробіологічних показників 390 пацієнтів (279 чоловіків і 111 жінок) з туберкульозом, зареєстрованих в місті Кишинів (Республіка Молдова-МДА) і 278 пацієнтів (204 чоловіки та 74 жінки) з туберкульозом, зареєстрованих в Чернівецькій області (Україна-УКР) за період з 1.01.2015 по 31.12.2015.

Результати і обговорення. Жінки Молдови переважали в групі 18–34 років, а чоловіки в групі 35–54 років. В українській групі переважали чоловіки з групи 35–54 роки і жінки старше 55 років.

Мікробіологічно позитивні пацієнти і пацієнти з МЛС-ТБ частіше зустрічалися в українській групі. Легеневий інфільтративний туберкульоз частіше діагностували в молдавській групі, але поширеність туберкульозу в українській групі не мала відмінностей між чоловіками і жінками. Ко-інфекція ВІЛ / ТБ була в два рази вищою в українській групі і вищою у молдавських жінок. Соціально вразливі пацієнти, особи з груп високого ризику і пацієнти з супутньою патологією були практично порівнянними як в молдавській, так і в українській групах, без гендерних відмінностей. Ефективність стандар-

Abstract

Background: Relationship between male sex and tuberculosis risk is underrecognized due to involving of a highly complex network of factors. The aim of the study was to assess the impact of gender distribution on the tuberculosis features, evolution and treatment outcome in two high burden regions: Chisinau and Chernivtsi region.

Material and methods: A retrospective selective, descriptive study targeting social, demographic, economic and epidemiological peculiarities, case-management, diagnosis radiological aspects and microbiological characteristics of 390 patients (279 men and 111 women) with tuberculosis registered in Chisinau (Republic of Moldova) and 278 patients (204 men and 74 women) with tuberculosis registered in Chernivtsi region (Ukraine) in the period 1.1.2015–31.12.2015.

Results: Moldovan women predominated in the group of 18–34 years and men in the group of 35–54 years. In the Ukrainian group predominated men from the group 35–54 years and women older than 55 years. The rate of hard-to-reach groups were higher in Moldovan groups.

The microbiological positive patients and MDR-TB patients were more frequently in the Ukrainian group. Pulmonary infiltrative tuberculosis was diagnosed more frequently in the Moldovan group, but disseminated tuberculosis in the Ukrainian group, without differences between men and women. TB-HIV co-infection was twice higher in the Ukrainian group, and higher in Moldovan women. Social-vulnerable patients, individuals from high risk groups and comorbid patients were in a similar rate in both Moldovan and Ukrainian group, without differences between men and women. Treatment

тизованих методів лікування хворих була вище в молдавській групі. Неприятливий результат, який включав померлих пацієнтів і пацієнтів контроль за якими було втрачено, розподілявся в аналогічній пропорції як в молдавській, так і в українській групах без відмінностей між чоловіками і жінками.

Висновки. Рання діагностика, тестування на сприйнятливості до лікарських засобів і підвищення обізнаності пацієнтів про необхідність дотримання правил безперервного лікування покращують як результат лікування, так і заходи протитуберкульозної боротьби на регіональному рівні.

Ключові слова: фактори ризику, чоловіки, жінки, результат.

success rate was higher in Moldovan group, due to using of standardized outcomes. The low outcome, that included: died and lost to follow-up patients were distributed in similar proportion in both Moldovan and Ukrainian group, without differences between men and women.

Conclusions: Early diagnosis, drug susceptibility testing and raising awareness among patients about treatment compliance will improve disease outcome and disease control at the regional level.

Keywords: risk factors, men, women, outcome.

INTRODUCTION

Tuberculosis represents a social disease and reflects the problems that transcend the conventional medical approach. It is the consequence of gross defects in social organization and errors in individual behavior. Despite progress in tuberculosis control in Eastern Europe epidemic indices are concentrated in vulnerable populations. According to the WHO list of high burden countries in the post-2015 era Republic of Moldova (MDA) and Ukraine (UKR) are included in the list of 21 countries with the highest estimated numbers of incident MDR-TB cases as well as TB-HIV cases in Ukraine [1, 2, 3]. Social determinants increasing the susceptibility for tuberculosis are: poverty, low level of education, gender inequality, rapid urbanization, overcrowding, migration, malnutrition, smoking, alcoholism, HIV-infection and male sex. While the mechanism between the association of HIV infection and tuberculosis is well studied, the relationship between male sex and tuberculosis risk is underrecognized due to involving of a highly complex network of factors. Tuberculosis notification data showed a male female ratio of 1,9/1 worldwide and exposed important differences in age groups. Some authors suggested that male exceeding was due to underdiagnosis and underreporting of tuberculosis in women. However, analysis of surveys identified a strong relation between notification rates, prevalence and mortality and male sex. In addition, it was identified an important difference in health-care seeking behaviour between men and women. Important factors are behavioral and physiological (biological) differences. Behavioral factors reported more frequently in men include intense social activities, smoking, alcohol consumption, traveling, contacts and engaging in professions associated with a higher risk for tuberculosis. On the other hand, household contact with an infectious individual is more frequently in women.

Although epidemiological factors are important in the spread of the disease, specific issues that contributed to the increased risk of tuberculosis in men are underrecognized.

THE AIM OF THE STUDY

To assess the impact of gender distribution on the characteristics of the course of tuberculosis, the evolution and the results of its treatment: in two regions with a high incidence and morbidity – Chisinau and Chernivtsi region:

1. Comparative assessment of the main epidemiological indices in Chisinau and Chernivtsi region.
2. Assessment of general, socio-economical and epidemiological risk factors of tuberculosis patients by gender distribution.
3. Evaluation of case-management, diagnosis, radiological aspects and microbiological characteristics of patients by gender distribution.
4. Establishment the major predictive factors on the disease evolution.

MATERIAL AND METHODS

It was performed a retrospective selective, descriptive study targeting social, demographic, economic and epidemiological peculiarities, case-management, diagnosis radiological aspects and microbiological characteristics of 390 patients with tuberculosis registered in Chisinau city and 278 patients with tuberculosis registered in Chernivtsi region in the period 1.1.2015–31.12.2015. Inclusion criteria: age over 18 years, new case of tuberculosis and signed informed consent.

Moldovan patients were managed in the frame of clinical subdivisions of the Clinical Municipal Hospital of Phtysiopneumology of Chisinau city. Ukrainian patients were treated in the Anti-tuberculosis Dispensary of Chernivtsi.

Patients registered in Chisinau city were distributed in two groups: 1st group n=204 men and

the 2nd group n=74 women. The investigational schedule included demographic, social and epidemiological data: sex (male/female ratio), age (distribution in age groups), residence (urban/rural residence, presence of residence card, homeless and migrational status), socio-economic features (employed, unemployed, retired, disabled, student), health and social insurance status, history of detention, high risks (close contact with an infectious source, comorbidities, TB-HIV co-infection), patient's case-management, treatment category, adverse drug reactions, radiological forms, microbiological investigations, final outcome. All Moldovan patients were managed and diagnosed according to the National Clinical Protocole 123 «Tuberculosis in adults'» and all ukrainian patients were managed according to the national policy.

Compared statistical significance of the quantitative indicators with the normal distribution, which was determined by Kolmogorov-Smirnov's consent, established using Student's t-criteria for the average values and the Fisher's F-criteria for dispersion, at significance level $p=0,05$. Analysis of qualitative indicators, the ϕ -criterion Fisher was used. Analysis is performed using STATISTIC software.

For the comparative epidemiological assessment of major epidemiological indices in Moldova and Chisinau were used published data by National Statistical Bureau and National Centre for the Management in Health [1, 4, 5]. Ukrainian demographic and epidemiological data were based on analytical-statistical report «Tuberculosis in Ukraine» [2].

RESULTS AND DISCUSSION

The research was designed to incorporate health-related issues into epidemiological and demographic measures. According to the National

Statistical Bureau the stable population in Moldova Republic is continuously decreasing. Between 2013 to 2015 the total number of the Moldovan population decreased by 4 278 people from 3 559 497 in 2013 to 3 555 159 citizens in 2015. This decrease was due by the number of deaths that exceeded the number of live births and intense external migration (1 912 people in 2015). The sex ratio of the total population was 0,903 (903 males per 1 000 females in 2015), which was lower than the global sex ratio (1 016 males to 1 000 females in 2015). In 65 Moldovan towns, considered urban infectious cluster, were residing 1 492 165 Moldovan citizens (40,67% of the total population) in 2013, 1.502.996 (42,24% of the total population) in 2014 and 1 507 265 citizens (42,39% of the total population) in 2015. So, urban area increased its population between 2013 to 2015 with 10 831 people, by the other side the rural population decreased with 19 428 people in the same period. As comparison between 2013 and 2015, the population of Chisinau increased with 9 600 people. Global Competitiveness Report 2016–2016 placed Moldova on the 95 place from 138 by performance overview regarding the 4th pillar: health and primary education. Business impact of tuberculosis ranks on the 88 place from 138.

The population of Ukraine decreased by 2 209 727 in the assessed period due to migration reasons (net migration 36 651 people) and due to that in 2014 Crimea has become de-facto as part of Russia. The sex ratio of the total population was 0,852 (males 852 per 1 000 females). The urban population rate was in average 68,8% and the rate of the Chernivtsi population was lower than 2% from the entire population. According to the Global Competitiveness Report 2016–2016 Ukraine is placed on the 54 place from 138 by performance overview regarding the 4th pillar: health and primary education and on tuberculosis it takes on the 96 place from 138 (table 1).

Table 1

Demographic indices of regions

Index	2013		2014		2015	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Population of Moldova	3 559 437		3. 557 634		3 555 200	
Urban population rate	1 492 165	40,67	1 502 996	42,24	1 507 265	42,39
Population of Chisinau (rate/RM)	800 601	22,49	804 476	22,61	809 600	22,77
Population of Ukraine	44 629 813		42 903 211		42 420 086	
Urban population rate	N/A		29 502 272	68,76	N/A	
Population of Cernivtsi	907 139	2,03	905 443	2,06	906 828	1,87
Urban population of Cernivtsi	N/A		386 480	42,68	N/A	

Note: * – N/A – non available

Moldovan health care system is based on the universal access to major services through mandatory health insurance mechanisms. Compulsory health insurance policy costs in average 350 Euros. The financing of the most health services is performed by the National Health Insurance Company that is the seller of the health insurance policy. Uninsured part of Moldovan population ranges 10 to 25% from total population, depending by the demographic region (more frequent in rural area), by the ethnicity (minorities are more frequently uninsured), and other social disadvantaged conditions (unemployment, homelessness status, migration). Despite of the free specialised care of tuberculosis patients, the high rate of citizens with lack of health insurance determines a low medical coverage of the high risk groups with screening procedures and poor disease outcome. It is important to underline that all specialised services, including detection, diagnosis, anti-tuberculosis treatment and hospitalization during the intensive phase is free of charge regardless the health insurance state of the patient.

Moldovan specialised staff in pneumo-physiology involved in the health management of the tuberculosis patient included 216 pneumo-physiologists, that corresponds 0,6 specialists at 100 000 population in 2015. The major epidemiological indices describing the spread of the disease in the general population are: global incidence (number of new cases and relapses)

prevalence and mortality reported at 100 000 population. According to the published data by the Moldovan National Centre for the Management in Health during the period 2013–2015 was registered an important decline of all epidemiological indices. The global incidence in Moldova decreased between 2013 and 2015 by – 22% and in Chisinau by – 22,4%. A similar vector was established regarding the tuberculosis prevalence which decreased 2013–2015 in Moldova by – 23,3% and in Chisinau by – 25,5%. Multiple causes are involved in this rapid decline of epidemiological indices: low rate of high risks groups investigated in the frame of active way of screening (annual chest radiological examination), high rate of migration population inaccessible for screening procedures, poor health care seeking behavior of the high risk groups and low accessibility to health care services of patients with lack of health insurance. Mortality due to tuberculosis remains high, despite of decreasing tendency of the epidemiological indices. During the period 2013–2015 mortality decreased twice from 16,1 to 8,8 at 100 000 population in MDA, as well as from 10,8 to 6,9 at 100 000 population in Chisinau.

The global incidence in Ukraine decreased between 2013 and 2015 by – 2,9% (3 835 patients) but in Chernivtsi region increased by +3.3% (31 patients). The prevalence in Ukraine and Chernivtsi region decreased by – 5,9% and – 4,2% respectively. Mortality decreased by – 1,9% (1 150 patients) in Ukraine and – 1,9% (17 patients) in Chernivtsi region (table 2).

Table 2

Comparative epidemiological indices of tuberculosis

Index	2013		2014		2015	
	abs.	100.000 population	abs.	100.000 population	abs.	100.000 population
Global incidence Moldova	3 656	102,7	3 305	92,9	2 870	80,7
Global incidence Chisinau	755	94,1	659	81,7	579	71,7
Prevalence Moldova	3 904	109,7	3 450	97,0	3 073	86,4
Prevalence Chisinau	1008	125,6	878	108,8	808	100,1
Mortality Moldova	657	16,1	373	10,5	314	8,8
Mortality Chisinau	87	10,8	81	10,0	56	6,9
Global incidence Ukraine	33 986	74,9	30 236	70,5	30 151	70,1
Global incidence Chernivtsi	464	51,3	498	55,0	495	54,60
Prevalence Ukraine	N/A	N/A	35 733	90,2	36 066	84,3
Prevalence Chernivtsi	N/A	N/A	725	88,0	760	83,8
Mortality UKR	6 390	14,1	5 240	12,2	N/A	N/A
Mortality Chernivtsi	93	10,3	76	8,4	N/A	N/A

Note: N/A – non available

Sex distribution in Moldovan groups established the male-female ratio 2,51/1 with 279 (71,54%) men and 111 (28,46%) women. Distributions of patients in age groups identified the predominance of women in the group of 18–34 years and of men in the group of 35–54 years. Distribution of patients according to the demographic characteristics identified that two third of both groups were from urban areas. Hard-to-reach groups of patients that included individual with lack of residence card, homeless or migrants were every fifth patients of both groups.

Sex distribution identified that in the Ukrainian group the male-female ratio was 2,76/1, with 204 (73,38%) men and 74 (26,62%) women

($p < 0,001$). No difference was identified regarding the distribution of patients in the group of 18–34 years. However was identified the predominance of the 35–54 age group in both samples, but more frequently were men than women. By the other side, women were more frequently identified in the oldest group (more 55 years old). Distribution of patients according to the demographic characteristics identified a similar rate of patients from urban and rural areas. The lack of residence card or homeless status was established in the several cases of both groups. So, distributing patients according to the biological characteristics it was argued that young men and older women are more predisposed for tuberculosis (table 3).

Table 3

Distribution by demographic data

Indices	Age Residence	Chisinau group n=390		p-level
		Men n=279 (P%)	Women n=111 (P%)	
Age groups	18-34 years	78 (27,96)	53 (47,74)	<0,001
	35-54 years	132 (47,31)	36 (32,43)	<0,01
	>55 years	69 (24,73)	22 (19,82)	>0,05
Residence	urban	205 (73,47)	78 (70,27)	>0,05
	rural	74 (26,52)	33 (29,73)	>0,05
Other categories	Lack of residence card	27 (26,52)	19 (17,12)	>0,05
	Homeless	29 (10,39)	6 (5,41)	>0,05
	Labour migrant	36 (12,91)	10 (9,01)	>0,05
Chernivtsi group n=278				
		Men n=204 (P%)	Women n=74 (P%)	p-level
Age groups	18-34 years	55 (26,96)	27 (31,08)	>0,05
	35-54 years	101 (49,51)	23 (32,43)	<0,01
	>55 years	48 (23,53)	24 (47,29)	<0,001
Residence	urban	86 (42,16)	37 (50,00)	>0,05
	rural	118 (57,84)	37 (50,00)	>0,05
Other categories	Internal migrant	1 (0,49)	0	>0,05
	Homeless status	3 (1,47)	1 (1,35)	>0,05

Note: * – Applied statistical test: paired simple T-test, p – significance level

Assessing microbiological characteristics of Moldovan patients it was established that the molecular genetic test GeneXpert MTB/Rifampicin contributed to the diagnosis of tuberculosis in the most of the patients from both groups. GeneXpert MTB/Rifampicin resistant strains were identified in a similar rate of patients from both groups. Smear microscopy identified a similar rate of

microscopic positive for acid-fast bacilli men than women. Culture positive had a similar rate of patients from both groups. Drug susceptibility test on Lowenstein-Jensen medium and BACTEC identified a higher rate of multidrug-resistance than mono- and poly-resistance in both groups (table 4).

Table 4

Distribution of Moldovan patients by microbiological features

Characteristics		Chisinau group n=390		p-level
		Men n=279 (P%)	Women n=111 (P %)	
Microbiological results	GeneXpert MTB/Rifampicin positive	123 (44,08)	43 (38,74)	>0,05
	GeneXpert MTB/Rifampicin resistant	23 (8,24)	15 (13,51)	>0,05
	Microscopic positive	71 (25,45)	25 (22,52)	>0,05
	Culture positive	79 (28,31)	26 (23,42)	>0,05
Resistance type at DST	Mono-resistance	7 (2,51)	1 (0,91)	>0,05
	Poly-resistance	11 (3,94)	2 (1,8)	>0,05
	MDR-TB	28 (10,04)	15 (13,51)	>0,05

Note: * – Applied statistical test: paired simple T-test, p – significance level; DST-drug susceptibility test, N/A-non available

By microbiological methods were diagnosed two third of patients from both Ukrainian groups and only one fifth were diagnosed through the radiological methods. Smear microscopy identified a higher rate o microscopic positive for acid-fast-bacilli men than women. Culture positive had a similar rate of patients from both groups. Conventional phenotype drug susceptibility test on Lowenstein-Jensen medium and BACTEC identified a higher rate of mono-resistan women and poly-resistant men. Multidrug-resistant tuberculosis was diagnosed in a similar rate of both groups. The molecular genetic test GeneXpert MTB/Rifampicin contributed to the diagnosis of tuberculosis in one half of both groups. GeneXpert MTB/Rifampicin positive and resistant to rifampicin was positive in a similar rate of patients (table 5).

Table 5

Distribution of Ukrainian patients by microbiological features

Characteristics		Chernivtsi group n=278		p-level
		Men n=204 (P%)	Women n=74 (P%)	
Diagnosis confirmed	Microbiological	161 (78,92)	55 (74,32)	>0,05
	Radiological	43 (21,08)	17 (22,97)	>0,05
	Histological	1 (0,49)	2 (2,71)	>0,05
Microbiological results	GeneXpert MTB/Rifampicin positive	87 (52,65)	47 (63,51)	>0,05
	GeneXpert MTB/Rifampicin resistant	26 (12,74)	15 (20,27)	>0,05
	Microscopic positive	143 (70,09)	35 (47,29)	<0,01
	Culture positive	145 (71,08)	57 (77,03)	>0,05
Resistance type at DST	Mono-resistance	23 (11,27)	9 (12,16)	>0,05
	Poly-resistance	29 (14,22)	5 (6,67)	>0,05
	MDR-TB and Rif resistant	33 (16,17) incl. Rif resistant 3 (1,47)	14 (18,91) incl. Rif resistant 1 (1,35)	>0,05

Note: * – Applied statistical test: paired simple T-test, p – significance level; DST-drug susceptibility test, N/A-non available

Assessing case-management of the Moldovan patients it was identified that general practitioners detected 137 (49,11%) men comparing with 76 (68,48%) women. High risk group screening was used in a similar

proportion to detect patients from both groups: 90 (32,26%) men and 43 (38,74%) women. Direct addressing to the specialized clinical services was more frequently used by the men (table 6).

Table 6

Case-management of Moldovan patients

Health level	Detection ways	Chisinau group n=390		p-level
		Men n=279 (P%)	Women n=111 (P%)	
PHC	Detected by GPs-symptomatics	71 (25,45)	44 (39,64)	>0,05
	Detected by GPs-screening of HRG	66 (23,66)	32 (28,83)	>0,05
Ambulatory specialised level	Detected by SP-symptomatics	60 (21,51)	21 (18,92)	>0,05
	Detected by SP-screening of HRG	24 (8,61)	11 (9,91)	>0,05
Hospital	Direct addressing	43 (15,41)	3 (2,71)	>0,05
	Other ways	15 (5,38)		>0,05

Note: * – Applied statistical test: paired simple T-test, p – significance level

Studying case-management of the Ukrainian patients it was identified that 177 (86,76%) men were diagnosed and treated in the frame of the anti-tuberculosis dispensary of the Chernivtsi region, 25 (12,25%) by the anti-tuberculosis dispensary of Vinnitsa and 2 (0,98%) by other specialized institutions. By the other side 60 (81,08%) women were diagnosed and treated in the frame of the anti-tuberculosis dispensary of the Chernivtsi region and 14 (18,91%) by the anti-tuberculosis dispensary of Vinnitsa.

Assessing the clinical radiological forms of tuberculosis in Moldovan group it was established that pulmonary infiltrative tuberculosis was diagnosed in most of patients. Disseminated tuberculosis, lung destructions and involvement of both lungs slightly predominated in men. A similar rate of extra-pulmonary tuberculosis was identified in both groups; more frequently were pleurisy and tuberculosis of lymph nodes. TB-HIV co-infection predominated in women (table 7).

Table 7

Radiological characteristics and TB-HIV co-infection of Moldovan patients

Parametres	Types	Chisinau group n=390		p-level
		Men n=279 (P%)	Women n=111 (P%)	
Pulmonary TB forms	PIT	237 (89,45)	95 (85,59)	>0,05
	FCV	1 (0,36)	2 (1,81)	>0,05
	DT	18 (6,45)	6 (5,41)	>0,05
	Lung destructions	116 (41,58)	35 (31,53)	>0,05
	2 lungs involved	27 (9,67)	6 (5,41)	>0,05
Extrapulmonary TB	Total cases	22 (7,89)	7 (6,31)	>0,05
	Pleurisy	8 (2,87)	3 (2,71)	>0,05
	TLN	10 (3,48)	1 (0,91)	>0,05
	OAT	2 (0,71)	0	N/A
	Other localizations	2 (0,71)	3 (2,71)	>0,05
TB-HIV	Total cases	18 (6,45)	15 (13,51)	<0,05

Note: * – Applied statistical test: paired simple T-test, p – significance level; N/A – non available, PIT – pulmonary infiltrative tuberculosis, FCVT – fibro-cavernous tuberculosis, DT – disseminated tuberculosis, TLN – tuberculosis of lymph-nodes, OAT – osteo-articular tuberculosis

Identifying the clinical radiological forms of pulmonary tuberculosis in Ukrainian group it was established that pulmonary infiltrative tuberculosis was diagnosed in one half of both groups, but the disseminated tuberculosis statistically predominated in men. Other radiological forms such as nodular tuberculosis slightly predominated in women but severe forms (acute disseminated, generalized and fibro-cavernous tuberculosis) in men. Destructive forms

of pulmonary tuberculosis were identified in a higher proportion in men. A similar rate of extrapulmonary tuberculosis was identified in both groups: 16 (7,84%) men and 5 (6,76%) women. TB-HIV co-infection was established in a similar rate of both groups: 23 (11,27%) men and 11 (14,86%) women. Entire group of women was receiving the anti-retroviral treatment and chemoprophylaxis with cotrimoxazol comparing with one third of men (table 8).

Table 8

Radiological characteristics and the rate of TB-HIV co-infection of Ukrainian patients

Parametres	Types	Chernivtsi group N=278		p level
		Men N=204 (P%)	Women N=74 (P%)	
Pulmonary TB forms	PIT	96 (47,06)	44 (59,45)	>0,05
	NT	4 (1,96)	6 (8,11)	>0,05
	FCV	1 (0,49)	0	>0,05
	ADT	1 (0,49)	2 (2,27)	>0,05
	DT	100 (49,02)	22 (29,73)	<0,001
	Generalized TB	2 (0,98)	0	>0,05
	Lung destructions	132 (64,71)	36 (48,65)	<0,01
Extrapulmonary TB	Total cases	N=16	N=5	
	Pleurisy	6 (37,51)	1 (1,35)	N/A
	TLN	4 (25,00)	1 (1,35)	N/A
	OAT	2 (12,50)	1 (1,35)	N/A
	Other localizations	4 (25,00)	2 (2,71)	N/A
TB-HIV co-infection	Total cases	N=23	N=11	>0,05
	ARVT	17 (73,91)	11 (100)	<0,001
	Cotrimoxazol	18 (78,26)	11 (100)	<0,001

Note: * – Applied statistical test: paired simple T-test, p – significance level; N/A – non available, PIT – pulmonary infiltrative tuberculosis, NT – nodular tuberculosis, FCVT – fibro-cavernous tuberculosis, ADT – acute disseminated tuberculosis, DT – disseminated tuberculosis other than acute disseminated form, Generalised TB – including pulmonary localization, FCVT – pulmonary fibro-cavernous tuberculosis, TLN – tuberculosis of lymph-nodes, OAT – osteo-articular tuberculosis, ARVT – antiretroviral treatment

Distributing Moldovan patients according to the economic status, it was established that employed persons were in a low rate in both group and unemployed were one half of women group. Disease disabled were a limited number of patients. Distributing patients in high risk groups established that history of detention had only men. From infectious clusters were more frequently women, but the statistical threshold was not achieved. Co-morbid status was identified in a similar rate in both groups, however the HIV-infection predominated in women (table 9).

Distributing Ukrainian patients according to the economic status, it was established that employed persons were in a low rate in both group

and unemployed were two third of men and one half of women groups. Disease disabled were a limited number of patients. Distributing patients in high risk groups established that history of detention had only men. From infectious clusters, with an established contact with an infectious source were a limited number of patients from both groups. The patients among medical staff were: 4 (1,96%) men and 3 (4,05%) women. Involved in the medical care of tuberculosis patients were: 2 (0,98%) men and 2 (2,71%) women. Chronic alcoholism, alcohol abuse and illicit drug use was identified only in men. Post-partum tuberculosis was identified in 2 (2,71%) young women. Associated diseases were more frequently identified in men (table 10).

Table 9

Socio-economical status and risk groups of Moldovan patients

Economic indices	State	Chisinau group n=390		p level
		Men n=279 (P%)	Women n=111 (P%)	
Stable	Employed	71 (25,45)	36 (32,43)	>0,05
	With health insurance	155 (55,56)	85 (76,58)	>0,05
	Students	12 (4,31)	6 (5,41)	>0,05
	Disable	15 (5,37)	5 (4,51)	>0,05
	Retired	33 (11,83)	12 (10,81)	>0,05
Vulnerable	Unemployed	148 (53,05)	52 (46,85)	>0,05
Epidemiolo-gical risk factors	Historyofdetention	17 (6,09)	0	>0,05
	From TB cluster	21 (7,52)	15 (13,51)	>0,05
Co-morbid status	Associateddiseases	66 (23,65)	29 (26,13)	>0,05
	Chronic alcoholism/abuse	15 (5,38)	5 (4,51)	>0,05
	Diabetes mellitus	6 (2,15)	3 (2,71)	>0,05
	Psychiatric diseases	5 (1,79)	1 (0,91)	>0,05
	Illicitdruguse	4 (1,43)	0	N/A

Note: * – Applied statistical test: paired simple T-test, p – significance level

Table 10

Socio-economical status and risk groups of the Ukrainian patients

Economic indices	State	Chisinau group n=390		p level
		Men n=279 (P%)	Women n=111 (P%)	
Stable	Employed	15 (7,35)	3 (4,05)	>0,05
	Students	9 (4,41)	2 (2,27)	>0,05
	Disable	3 (1,47)	2 (2,27)	>0,05
	Retired	23 (11,27)	22 (29,73)	>0,05
Vulnerable	Unemployed	154 (75,49)	47 (63,51)	>0,05
Epidemiolo-gical risk factors	Historyofdetention	2 (0,98)	0	N/A
	From TB cluster	10 (4,91)	6 (8,11)	>0,05
	Medical staff	4 (1,96)	3 (4,05)	>0,05
Co-morbid status	Associateddiseases	98 (48,04)	12 (16,21)	<0,001
	Post-partum	N/A	2 (2,71)	N/A
	Chronic alcoholism/abuse	27 (13,23)	0	>0,05
	Illicitdruguse	5 (2,45)	0	>0,05

Note: * – Applied statistical test: paired simple T-test, p – significance level

Treatment outcome was assessed using the standardized indices. The highest success rate was established in Moldovan group, due to excluding of transferred outcome. The low outcome, that included: died, failed and lost to follow-up patients represented 45 (28,46%) men and 16 (32,43%) women. Still continuing the treatment were patients treated according to the DOTS-Plus regimen.

The high rate of treatment failure in Ukrainian group was explained by the fact that in the

definition of the therapeutic failure included all patients with drug-resistance identified during the treatment. So, from 49 (24,02%) men with treatment failure, 37 (18,14%) were identified with multidrug-resistance strains and transferred into DOTS-Plus regimen and 12 (5,88%) were identified microbiological positive at the end intensive phase or 5th month. By the other side, 15 (20,27%) women were defined as treatment failure, 13 (17,56%) of which were identified with

multidrug-resistance strains, 1 (1,35%) woman was microscopic positive at the end of intensive phase of the treatment and one woman progressed. More frequently died and were lost to follow-up men 27 (9,71%) than women 3 (2,71%) cases.

Two men were transferred in palliative care and similar rate of patients were transferred outside the Chernivtsi region. At the end of the research a similar rate of patients were still continuing the DOTS-Plus regimen for MDR-TB (table 11).

Table 11

Treatment outcome

Standardized outcome	Results	Chisinau group n=390		p-level
		Men n=279 (P%)	Women n=111(P%)	
Standardized outcome	Success	204 (73,19)	78 (70,27)	>0,05
	Died	19 (6,81)	9 (8,11)	>0,05
	Treatment failure	3 (1,07)	2 (1,81)	>0,05
	Lost to follow-up	23 (8,24)	5 (4,51)	>0,05
other	Still continuing	30 (10,75)	17 (15,31)	
Standardized outcome	Results	Chernivtsi group n=278		p-level
		Men n=204 (P%)	Women n=74 (P%)	
Standardized outcome	Success	73 (35,78)	36 (48,65)	>0,05
	Died	12 (5,88)	1 (1,35)	>0,05
	Treatment failure	49 (24,02)	15 (20,27)	>0,05
	Lost to follow-up	15 (7,35)	2 (2,71)	>0,05
other	Still continuing	41 (20,09)	16 (21,62)	>0,05
	Transferred	11 (5,39)	4 (5,41)	>0,05
	Palliative care	2 (0,98)	0	N/A
	Emigrated	1 (0,49)	0	N/A

CONCLUSIONS

Distribution of patients in age groups identified the predominance of the Moldovan women in the group of 18–34 years and men in the group of 35–54 years, by the other side in the Ukrainian group predominated men from the group 35–54 years and women older than 55 years.

The hard-to-reach rate groups were higher in Moldovan groups, without differences between men and women.

The microbiological positive patients were more frequently in the Ukrainian group, as well as the rate of MDR-TB is higher in the same group, without differences between men and women.

Detection features and case-management was specific for each country and cannot be compared.

REFERENCE

1. Centrul National de Management in Sanatate [National Centre for Health Management] Chisinau, 2015.
2. Popescu G. G, Dumitru M., Todoriko L., Lesnic E. et al. (2017) Comparative assessment of pulmonary tuberculosis cases from Chi in u, Iași county and Chernivtsi region. The Journal of the Romanian Society

Pulmonary infiltrative tuberculosis was diagnosed more frequently in the Moldovan group, but disseminated tuberculosis in the Ukrainian group, without differences between men and women.

TB-HIV co-infection was twice higher in the Ukrainian group, and higher in Moldovan women.

Social-vulnerable patients, individuals from high risk groups and comorbid patients (excluding TB-HIV) were in a similar rate in both Moldovan and Ukrainian group, without differences between men and women.

Treatment success rate was higher in Moldovan group, due to using of standardized outcomes. The low outcome, that included: died and lost to follow-up patients were distributed in similar proportion in both Moldovan and Ukrainian group, without differences between men and women.

of Pneumology «Pneumologia».vol. 66, no 1. – pp. 36–41.

3. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update, 2016.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2016.
5. World Health Organization. Fact sheet on tuberculosis, 2016.

В. І. Перцов, Я. В. Тєлушко, С. І. Савченко
Запорізький державний медичний університет
Запоріжжя, Україна

V. I. Pertsov, Ya. V. Telushko, S. I. Savchenko
Zaporizhzhia State Medical University
Zaporizhzhia, Ukraine

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕМПІЄМИ ПЛЕВРИ

Microbiological characteristics of pleural empyema

Резюме

Мета: вивчити мікробіологічний спектр збудників емпієми плеври.

Матеріали та методи. Досліджено 78 випадків емпієми плеври у період з 2011 по 2014 роки. Критерії включення: емпієма плеври 1 або 2 стадії, наявність мікробіологічного дослідження плеврального ексудату. Критерії виключення: специфічне ураження плеври або легень, плевро-органні нориці, відсутність результатів мікробіологічного дослідження плеврального ексудату. Переважну більшість хворих склали чоловіки – 67 (86%) середнього віку (50 (40–60) років).

Результати та обговорення. Позитивний результат бактеріологічного дослідження плеврального ексудату відмічений в 40 випадках (51%). Виділено 49 ізолятів. Мікробні асоціації – в 9 (22%) випадках, монокультури – в 31 (78%). Бактерії роду *Pseudomonas* ідентифіковано в 21 (43%) ізоляти, *Acinetobacter* – 8 (16%), *Staphylococcus* – 7 (14%), *Enterococcus* – 5 (10%). Стійкі більш ніж до 11 (73%) антибактеріальних препаратів були 18 (37%) мікроорганізмів.

Висновки. Стандартне мікробіологічне дослідження виявляє збудника тільки в 50% випадків. Для поліпшення доцільне використання полімеразної ланцюгової реакції. Емпієма плеври в 37% випадків викликана мультирезистентними штамами, які стійкі до 73% антибактеріальних препаратів.

Ключові слова: емпієма плеври, мікрофлора, антибіотикорезистентність.

Abstract

Objective: To study microflora of pleural empyema.

Materials and methods. 78 cases of empyema were investigated in the period from 2011 to 2014. Inclusion criteria: empyema 1 or 2 stages, the presence of microbiological examination of pleural exudate. Exclusion criteria: specific lesion of the pleura or lung, pleura-organ fistula, the lack of results of microbiological studies of pleural exudate. The most of patients were – 67 (86%). The mean age 50 (40–60) years.

Results and discussion. Positive bacteriological examination of pleural exudate was observed in 40 cases (51%). 49 isolates were allocated. Microbial Association – 9 (22%) cases, monoculture – 31 (78%). Bacteria of the genus *Pseudomonas* identified in 21 (43%) isolate, *Acinetobacter* – 8 (16%), *Staphylococcus* – 7 (14%), *Enterococcus* – 5 (10%). Resistant to more than 11 (73%) of antibiotics were 18 (37%) of the microorganisms.

Conclusions. Standard microbiological examination reveals the pathogen only 50% of cases. To improve the expedient use of the polymerase chain reaction. Empyema in 37% of cases is caused by multiresistant strains that are resistant to 73% of antibacterial drugs.

Keywords: empyema, microflora, antibiotic resistance.

ВСТУП

Емпієма плеври – проблема, відома людству впродовж сторічч, але, не зважаючи на новітні досягнення антибактеріальної терапії, результати її лікування не можуть цілком задовольнити лікарів. Починаючи з дев'яностих років, виявлено зростання захворюваності на емпієму

плеври [1]. За останні десятиріччя цей показник збільшився майже у двічі [2]. Щорічно у США та Великобританії діагностують 65000 нових випадків, а фінансові втрати сягають 500 мільйонів доларів США. Частота цієї нозології становить 8–10 на 100000 населення [3], а летальність сягає 7–23%, що зумовлює необхідність подальших досліджень [4, 5].

Від 20 до 57% випадків захворювань на пневмонію ускладнюються розвитком плевриту. Хоча більшість з цих пацієнтів не потребує спеціальних інвазивних методів лікування, у частини пацієнтів виникають серйозні ускладнення [6]. Парапневмонічний плеврит у 5–10% випадків перетворюється на емпієму плеври [7]. У випадку неефективності первинного лікування або пізнього звернення хворих у заклади охорони здоров'я, виникає потреба у хірургічній санації осередку інфекції. Це неминує призводить до подовження тривалості лікування та зростання фінансових витрат [8].

Одними з причин прогресування емпієми є неадекватна евакуація плеврального ексудату та невідповідна антибактеріальна терапія. Раціональний емпіричний вибір антибіотика чи їх комбінації ускладнюється змінами мікробного пейзажу та антибактеріальної чутливості збудників емпієми, зростанням кількості антибіотикорезистентних штамів [1, 9, 10].

Таким чином, вивчення мікробіологічного спектру емпієми плеври є актуальним питанням торакальної хірургії. Це сприятиме збільшенню ефективності стартової емпіричної антибактеріальної терапії, а отже попередженню прогресування плевральної інфекції, покращенню результатів лікування хворих на емпієму плеври.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити мікробіологічний спектр збудників емпієми плеври.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виконано ретроспективний аналіз 78 випадків емпієми плеври на базі торакального відділення КУ «Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги міста Запоріжжя» за період з 2011 по 2014 роки. Критерії включення: емпієма плеври 1 чи 2 стадії (за класифікацією Європейської асоціації кардіо-торакальної хірургії (EACTS)), наявність мікробіологічного дослідження плеврального ексудату. Критерії виключення: специфічне ураження плеври або легень, плевро-органні нориці, відсутність результатів мікробіологічного дослідження плеврального ексудату.

Переважну кількість хворих склали чоловіки – 67 (86%) середнього віку (50 (40–60)). Лівобічна, як і правобічна емпієма, зустрічались однаково часто – у 38 випадках (49%), у 2 хворих (2%) відмічалось двобічне ураження плеври. Другу стадію емпієми діагностовано у 74 (95%), третю – у 4 (5%) пацієнтів. Медіана тривалості захворювання до надходження у торакальне відділення склала 21 (14–30) добу.

Супутне ураження легеневої паренхіми виявлено у 18 пацієнтів (23%): деструктивна пневмонія, абсцес, гангрена легені – у 3 хворих (4%),

бронхоплевральні нориці – у 2 (3%), поєднання цих змін – у 13 (17%). Медіана тривалості стаціонарного лікування 32,2 доби (26–41). В досліджуваній групі було 56 курців (72%) зі стажем паління не менше ніж 5 пачко-років.

Діагностична програма складалась з загальноклінічного і рентгенологічного обстеження, комп'ютерної томографії, цитологічного та мікробіологічного дослідження плеврального ексудату та мокротиння. Рентгенографія (рентгеноскопія) органів грудної клітки у прямій проекції, як первинний етап діагностики, виконувалась за допомогою апаратів TUR D800 (НДР, Дрезден) та РОМ 20МП (МосРентген). Сонографію плевральних порожнин здійснювали ультразвуковою діагностичною системою «Logiq E» (GE Medical System, Китай) з конвексним датчиком. Комп'ютерна томографія виконувалась за наявності показань з застосуванням мультиспірального томографу Somatom Emotion 6 (Siemens). Відеоторакоскопія проводилась жорстким торакоскопом фірми «Karl Storz» (Німеччина) та відеоендоскопічним комплексом «Еконт» (Росія).

Матеріал для мікробіологічного дослідження плеврального ексудату отримували інтраопераційно, шляхом плевральної пункції, а за наявності плеврального дренажу – досліджували промивну рідину (стерильний фізіологічний розчин) кожні 10 діб.

Комплекс бактеріологічних досліджень проводився на базі бактеріологічної лабораторії КУ «Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» згідно методичних рекомендацій. Для визначення ступеня чутливості бактерій до антибіотиків використовувався диско-дифузійний метод [11].

Торакоцентез з дренажуванням плевральної порожнини виконаний 55 (71%) хворим, ВТС з декортикацією легень – у 18 (23%), у 5 (6%) пацієнтів проведена торакотомія з декортикацією легень, яка у 3 випадках поєднувалась з резекційними утручаннями.

Статистичний аналіз виконано за допомогою пакетів програми STATISTICA 10. Тип розподілення даних визначався за W-критерієм Шапіро-Уїлка. Вікові показники хворих, терміни надходження хворих у торакальне відділення, що мали відмінний від нормального розподіл, надані у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (RQ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед всіх зразків плеврального ексудату позитивний результат бактеріологічного дослідження відмічений у 40 (51%) випадках, у 38 (49%) зростання мікрофлори не виявлено. З 40 позитивних зразків виділено 49 ізолятів. Мікробні асоціації знайдені у 9 (22%) випадках, монокультури – у 31 (78%). В цілому, ідентифіковано

17 видів бактерій. Грам-негативні виявлялись у 69% ізолятів, грам-позитивні – у 31%. Аеробні мікроорганізми склали 63%, факультативні анаероби – 35%, анаероби – 2%. Частка негативних мікробіологічного дослідження відповідає результатам інших робіт з вивчення збудників емпієми, що використовували традиційні бактеріологічні методи дослідження [12, 13]. По-перше, це пояснюється тим, що більшість хворих (87%) отримали попередню антибактеріальну терапію, що зменшує вірогідність виявлення мікроорганізмів. А по-друге, незначною кількістю облигатних анаеробів у цьому дослідженні, культивування яких потребує спеціального обладнання та більш складних умов забору зразків. За даними літератури, при проведенні полімеразної ланцюгової реакції збудники цієї групи виявляються у 25–75% випадків [13]. Перелік мікроорганізмів, що виявлені, наданий у таблиці 1.

Серед мікробних асоціацій у одному випадку виявлено 3 мікроорганізми, у 8-ми – по 2 види бактерій. Найчастіше виявлялись *Ac. baumannii* – 3 (33%), *Ent. faecalis* – 3 (33%), *St. haemolyticus* – 2 (22%), *Ps. aeruginosa* – 2 (22%).

В цілому бактерії роду *Pseudomonas* ідентифіковано у 21 (43%) ізоляти, *Acinetobacter* – 8

(16%), *Staphylococcus* – 7 (14%), *Enterococcus* – 5 (10%). Частота мікроорганізмів, що виявляються при емпіємі, залежить від регіону, в якому проводиться дослідження, антибактеріальних засобів, що використовуються, вакцинації населення, а також від методів бактеріологічної діагностики. У дослідженнях з Європи та Північної Америки *Ps. Aeruginosa* виявляли значно рідше, превалювала стафілококова та стрептококова флора [13, 14, 15]. Аналогічну поширеність цього мікроорганізму виявили індійські вчені у нещодавньому дослідженні [16]. Мікробіологічний спектр при емпіємі плеври, за даними однієї з останніх вітчизняних робіт, був подібний, але частота *Ps. aeruginosa* була значно нижчою [12].

Результати дослідження чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів надані у таблиці 2.

Звертає увагу значна кількість мультирезистентних штамів: 18 (37%) мікроорганізмів були стійкі більш ніж до 11 (73%) антибактеріальних препаратів. До іменену, який вважається антибіотиком резерву, стійкі штами визначались в 35% випадків. Зростання антибіотикорезистентності відмічають вчені по всьому світу [13, 14, 16].

Таблиця 1

Характеристика мікрофлори у хворих на емпієму плеври

Мікроорганізм	Кількість ізолятів	%
<i>Ps. aeruginosa</i>	20	41
<i>Ac. baumannii</i>	6	12
<i>Ent. faecalis</i>	4	8
<i>St. haemolyticus</i>	4	8
<i>Kl. pneumoniae</i>	2	4
<i>St. epidermidis</i>	2	4
<i>St. aureus</i>	1	2
<i>Str. pneumoniae</i>	1	2
<i>Str. mitis</i>	1	2
<i>Cor. xerosis</i>	1	2
<i>Cor.</i> неідентифікований	1	2
<i>Ac. lwoffii</i>	1	2
<i>Ac. junii</i>	1	2
<i>E. coli</i>	1	2
<i>Ent. sakazakii</i>	1	2
<i>Ps. mendocina</i>	1	2
<i>Fusobacterium</i>	1	2
Всього	49	100

Чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів

Препарат	Чутливість	Чутливі (%)	Помірно чутливі (%)	Стійкі (%)
Ампіцилін		14	0	86
Ампіцилін+ Сульбактам		13	3	84
Лінкоміцин		78	0	22
Левоміцетин		33	0	67
Гентаміцин		50	0	50
Амікацин		44	6	50
Цефтріаксон		18	3	79
Цефтазидим		18	3	79
Цефоперазон		18	0	82
Левофлоксацин		0	29	71
Гатіфлоксацин		44	0	56
Доксициклін		0	13	87
Ванкоміцин		85	0	15
Іміпенем		58	7	35
Меропенем		55	36	9

ВИСНОВКИ

Стандартне мікробіологічне дослідження дозволяє встановити збудника емпієми плеври лише у 50% випадків, що пов'язане з недосконалістю методів діагностики анаеробних бактерій. Для покращення результатів ідентифікації

мікроорганізмів, доцільне використання полімеразної ланцюгової реакції та отримання зразків ексудату до початку антибактеріальної терапії. Емпієма плеври в 37% випадків викликана мультирезистентними штамми, які стійкі до 73% антибактеріальних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

- Rosenstengel A. Pleural infection-current diagnosis and management / Andrew Rosenstengel. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2012. – № 4. – P. 186–193.
- Burgos J. The Increasing Incidence of Empyema / J. Burgos, V. Falco, A. Pahissa. // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2013. – № 19. – P. 350–356.
- Grijalva C. G., Zhu Y., Nuorti J. P. et al. Emergence of parapneumonic empyema in the USA / Grijalva C. G., Zhu Y., Nuorti J. P. et al. // *Thorax* – 2011. – № 66 (8). – P. 663–668.
- Лаптев А. Н. Этиологическая диагностика и лечение острых эмпием плевры с применением видеоторакоскопии / А. Н. Лаптев, Б. Х. Мискевич, М. М. Голайдо. // *Медицинская панорама*. – 2010. – № 9. – С. 3–6.
- Исаева С. Ю. Клинико-иммунологические особенности и оптимизация комплексного лечения острой эмпиемы плевры: автореф. дис. кандидата мед. наук: спец. 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» 14.01.17 «Хирургия» / С. Ю. Исаева. – Уфа, 2010. – 24 с.
- Bhatnagar R., Maskell N. A. Treatment of Complicated Pleural Effusions in 2013

REFERENCE

- Rosenstengel A. (2012) Pleural infection-current diagnosis and management. *Journal of Thoracic Disease*, no 4, pp. 186–193.
- Burgos J., Falco V., Pahissa A. (2013) The Increasing Incidence of Empyema. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, no 19, pp. 350–356.
- Grijalva C. G., Zhu Y., Nuorti J. P. et al. (2011) Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*, vol. 66, no 8, pp. 663–668.
- Lapteva A. N., Miskevich B. Kh., Golaydo M. M. (2010) Etiologicheskaya diagnostika i lecheniye ostrykh empiyem plevry s primeneniym videotorakoskopii [Etiological diagnosis and treatment of acute pleural empyema using videotoracoscopy]. *Meditinskaya panorama*, no 9, pp. 3–6.
- Isayeva S. Yu. (2010) Clinical and immunological features and optimization of complex treatment of acute pleural empyema (PhD Thesis), Ufa, pp. 24.
- Bhatnagar R., Maskell N. A. (2016) Treatment of Complicated Pleural Effusions in 2013 (*Clinics in Chest Medicine*). Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2012.11.004>.
- Strange C., Sahn S. A. (1999) The

- [электронный ресурс] / Rahul Bhatnagar, Nick A. Maskell // Clinics in Chest Medicine – 2013. – № 34. – Режим доступу до журналу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2012.11.004>.
7. Strange C., Sahn S. A. The definitions and epidemiology of pleural space infection [электронный ресурс] / Strange C., Sahn S. A. // Seminars in Respiratory Infections – 1999. – № 14. Режим доступу до журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197392>.
8. Videoassisted thoracoscopic decortication for the management of late stage pleural empyema, is it feasible? / [M. H. Waseem, A. Iftikhar, A. A. Sami та ін.]. // Annals of Thoracic Medicine. – 2016. – № 11. – P. 71–78.
9. Maskell N. A. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance / N. A. Maskell, S. Batt, E. L. Hedley. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – № 174. – P. 817–823.
10. Mohanty S. Bacteriology of parapneumonic pleural effusions in an Indian hospital / S. Mohanty, A. Kapil, B. K. Das. // Tropical Doctor. – 2007. – № 37. – P. 228–229.
11. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
12. Чубар І. В. Аналіз мікрофлори плевральної порожнини при емпіємі плеври / І. В. Чубар. // Клінічна хірургія. – 2016. – № 4. – С. 47–49.
13. The Bacteriology of Pleural Infection by Genetic and Standard Methods and Its Mortality Significance / [N. A. Maskell, S. Batt, E. L. Hedley та ін.]. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – № 174. – P. 817–823.
14. The Spectrum of Pneumococcal Empyema in Adults in the Early 21st Century / [J. Burgos, M. Lujan, V. Falco та ін.]. // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – № 53. – P. 254–261.
15. Empyema: An increasing concern in Canada Christian / C. Finley, J. Clifton, M. FitzGerald, J. Yee. // Canadian Respiratory Journal. – 2008. – № 15. – P. 85–89.
16. Sonali J. Empyema Thoracis: Bacteriological analysis of pleural fluid from the largest chest hospital in Delhi / J. Sonali, J. N. Banavaliker. // Journal of Dental and Medical Sciences. – 2013. – № 6. – P. 46–51.
- definitions and epidemiology of pleural space infection (Seminars in Respiratory Infections) Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197392>.
8. Waseem M. H., Iftikhar A., Sami A. A. et al. (2016) Videoassisted thoracoscopic decortication for the management of late stage pleural empyema, is it feasible? Annals of Thoracic Medicine, no 11, pp. 71–78.
9. Maskell N. A., Batt S., Hedley E. L. (2006) The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, no 174, pp. 817–823.
10. Mohanty S., Kapil A., Das B. K. (2007) Bacteriology of parapneumonic pleural effusions in an Indian hospital. Tropical Doctor, no 37, pp. 228–229.
11. The MH of Ukraine decree № 167 from 05.04.2007 on approval guidelines «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics».
12. Chubar I. V. (2016) Analiz mikroflory plevralnoyi porozhnyny pry empiyemi plevry [Analysis of the microflora of the pleural cavity with pleural empyema]. Klinichna khirurgiya, no 4, pp. 47–49.
13. Maskell N. A., Batt S., Hedley E. L. et al. (2006) The Bacteriology of Pleural Infection by Genetic and Standard Methods and Its Mortality Significance. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, no 174, pp. 817–823.
14. Burgos J., Lujan M., Falco V. et al. (2011) The Spectrum of Pneumococcal Empyema in Adults in the Early 21st Century. Clinical Infectious Diseases, no 53, pp. 254–261.
15. Finley C., Clifton J., FitzGerald M., Yee J. (2008) Empyema: An increasing concern in Canada Christian. Canadian Respiratory Journal, no 15, pp. 85–89.
16. Sonali J., Banavaliker J. N. (2013) Empyema Thoracis: Bacteriological analysis of pleural fluid from the largest chest hospital in Delhi. Journal of Dental and Medical Sciences, no 6, pp. 46–51.

Л. А. Фуклева, Л. О. Пучкан, І. А. Бірюк
 Запорізький державний медичний університет
 Запоріжжя, Україна

L. A. Fukleva, L. O. Puchkan, I. A. Biruk
 Zaporizhzhya State Medical University
 Zaporizhzhya, Ukraine

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Actuality of development soft medicinal drugs with essential
 oil of *Thymus vulgaris* L. usual for the prophylaxis
 of gynecological diseases

Резюме

Якісне лікування запальних і бактеріальних гінекологічних захворювань у жінок має медичне і соціальне значення. Використання лікарських рослин і біологічно-активних речовин на їх основі є одним з широко вживаних методів лікування зазначених процесів.

Представники роду *Thymus* L. (чебрець) сімейства *Lamiaceae* L. містять високі концентрації біологічно активних речовин фенольної, терпенової і флавоноїдної природи, які виявляють широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, протимікробну, антиоксидантну та ін.) і досить низьку токсичність.

Дана оцінка ефективності і якості нової лікарської форми вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного. Встановлено параметри фармацевтичної доступності, які необхідні при пошуку нових лікарських засобів. Підтверджено оптимальний склад розробленого фіто-препарату. Використано сучасні методики досліджень. Використання повторних досліджень в досліді «*in vitro*» дало можливість побудувати достовірні графіки залежності концентрації вивільнення тимолу від часу.

Висока протимікробна і протигрибкова активність ефірної олії і вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чебрецю звичайного встановлена по відношенню до штамів патогенних грибів роду *Candida*, а також паличок і бактерій *St. Aureus*, *St. Pyogenes*, *B. Anthracoides*, *E. Coli*, *Kleb. Pneumonium*.

Ключові слова: вагінальні захворювання, ефірна олія чебрецю, фармацевтична доступність, мікробіологічна активність.

Abstract

An adequate therapy has great medical and social importance in inflammatory and bacterial gynecologic diseases. Usage of medicinal plants and biologically active substances on their basis is one of the most widely spread methods for treating these pathologies.

Specimen of genus *Thymus* L. family *Lamiaceae* contain high concentrations in biologically active substances of phenolic, terpenes and flavonoids origin revealing wide range in pharmacologic activity (anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant) and possess rather low toxicity.

The estimation of efficiency and quality of new dosage forms of ovuliv with essential oil of the thyme is given. Set parameter of pharmaceutical availability, which are needed at the search of new medications is conducted. Optimum compositions of developed fit drugs are confirmed. The modern methods of researches are utilized. In the experiments of *in vitro* gave drawing on the repeated researches possibility to build the reliable graphic arts of dependence of concentration of freeing thymol from time.

The high antibacterial and antimicrobial effect for essential oil and vaginal bacilli with essential oil from *Thymus vulgaris* L. was determined regarding pathogenic fungi strains *Candida* as well as bacilli and bacteria *St. Aureus*, *St. Pyogenes*, *B. Anthracoides*, *E. Coli*, *Kleb. Pneumonium*.

Keywords: vaginal diseases, essential oil from *Thymus vulgaris* L., pharmaceutical availability.

ВСТУП

Сучасні технології фармацевтичної промисловості дозволяють створювати нові лікарські форми для профілактики та лікування різних захворювань. Але в останній час, незважаючи на велику кількість синтетичних лікарських засобів, які використовуються в сучасній медицині, не втрачають своєї актуальності фітопрепарати на рослинній основі, лікувальна цінність яких обумовлена вмістом цілого комплексу біологічно активних речовин.

Значне місце займає ефірна олія представників роду *Thymus L.* (чебрець) родини *Lamiaceae L.*, яка містить високі концентрації біологічно активних речовин фенольної, терпенової та флавоноїдної природи, та проявляє широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, протимікробну, антиоксидантну та ін.) і досить низьку токсичність. Ефірній олії чебрецю звичайного притаманна відсутність резистентності при тривалому використанні, практична нешкідливість, гарна переносимість та наявність вітчизняного серійного випуску, тому вона являється перспективним об'єктом для досліджень [1].

Ефірні олії роду *Thymus L.* застосовують у медичній практиці для лікування захворювань травних органів та печінки, виразках шлунку; гострих і хронічних інфекціях дихальних шляхів, при опіках, вегетосудинній дистонії, глістиях інвазіях, мочестатеєвих органів [7, 8, 9].

Впровадження сучасних технологій в клінічну мікробіологію дозволило суттєво розширити досліді і підтвердити, що негативний вплив факторів зовнішнього середовища на мікрофлору організму, різної локалізації, в тому числі піхви, веде до розвитку різноманітних патологічних процесів, як запального так і не запального генезу, що інколи не дозволяє вірно підібрати етіотропну терапію.

До запальних захворювань специфічної етіології відносяться вагініти, вульвіти, кандидози [3, 6].

Антисептичні препарати, які використовуються в сучасній медицині не повністю задовольняють хворих. Вони мають певні негативні наслідки. Це алергічні реакції та побічні ускладнення (рецидивуючі запальні захворювання, патологічні маточні кровотечі та ін.). У зв'язку з цим доречно було б використання фітопрепаратів, які б не мали такого негативного впливу на слизову оболонку піхви, та здатні покращувати якісний склад мікрофлори піхви [10].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлення деяких параметрів фармацевтичної доступності фітозасобу – овулів з ефірною олією чебрецю звичайного: K – вивільнення та $T_{50\%}$ – період напіввивільнення тимоли.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були обрані: овулі з ефірною олією чебрецю звичайного, склад яких був розроблений методами математичного планування та моделювання експерименту. У досліді визначали тимол, кількість якого в ефірній олії чебрецю звичайного складала 30% від загальної кількості всіх компонентів [5]

Експериментальна частина. При оцінці ефективності лікарського фітозасобу велике значення приділялось встановленню параметрів фармацевтичної доступності в досліді «in vitro».

Об'єктом дослідження були вагінальні овулі складом: поліпропіленгліколь + проксанол 268 + ПЕО400 + твін 80 + ефірна олія чебрецю звичайного. Кількість ефірної олії чебрецю звичайного в лікарській формі складала 5% від загальної маси лікарського засобу. Концентрація ефірної олії чебрецю звичайного була підібрана на підставі мікробіологічних досліджень. Параметром оптимізації була кількість тимоли, вивільненого з лікарських форм за певні проміжки часу.

Для визначення тимоли, в досліді «in vitro», був використаний метод діалізу через напівпроникну мембрану та титриметричний метод аналізу.

Визначення тимоли із лікарської форми методом діалізу по Л. Кривчинському проводили згідно Державної фармакопеї України [2].

Лікарську форму розміщували в спеціальній пристрій для діалізу, імітуючий проникнення лікарської речовини на слизові оболонки тканиневого субстрату. Моделю напівпроникаючої мембрани був целофан (марки «Купроксат») з площею 9 см², товщиною 0,09 мм. В якості акцепторної фази використовували 20 мл 0,1 Н натрієвої луги. В ході експерименту система термостатувалась при температурі 37±2° С. Проби відбирались в кількості 5 мл крізь певні проміжки часу (15, 25, 35, 45, 55, 65 хв.). Після взяття проби проводили відповідне по-повнення акцепторної фази (5 мл).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Титриметричним методом аналізу (броматометричним) визначали кількість вивільненого тимоли із лікарської форми. За отриманими результатами будували діаграму залежності кількості вивільненого тимоли від часу, яка представлена на рис. 1 [4].

Згідно отриманих результатів з розробленого складу тимол вивільняється поступово, і вже через 75 хвилин із овулів вивільняється 30% тимоли.

Розраховані константи вивільнення та період напіввивільнення тимоли з лікарського фітозасобу, становлять: $K_{\text{вив.}} = 0,04 \text{ хв.}^{-1}$, $T_{50\%} = 35,8 \text{ хв}$

Отримані результати вагінальної лікарської форми свідчать, що фітозасіб володіє високими показниками фармацевтичної доступності $T_{50\%}$,

для овулів рівняється 35,8 хвилин, що передбачає їх високу біологічну доступність в досліджах «in vivo», та дає можливість рекомендувати для пролонгованої дії вагінальні овулі в гінекологічній практиці.

Висока протимікробна та протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного встановлена по відношенню на штами: *Candida albicans* (ATCC-885653), *Candida utilis* (клініч.), *Candida*

albicans (клініч.), мікст-дріжджі № 1; бактеріостатичну дію на штами бактерій *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Staphylococcus pyogenes* (клініч.), *Escherichia coli* (клініч.) та *Klebsiella pneumoniae* (клініч.).

Ефірна олія чебрецю звичайного є перспективною для створення нових м'яких фітопрепаратів протигрибкової та протимікробної дії для лікування гінекологічних захворювань у жінок (хламідіоз, кандидоз, вагіноз).

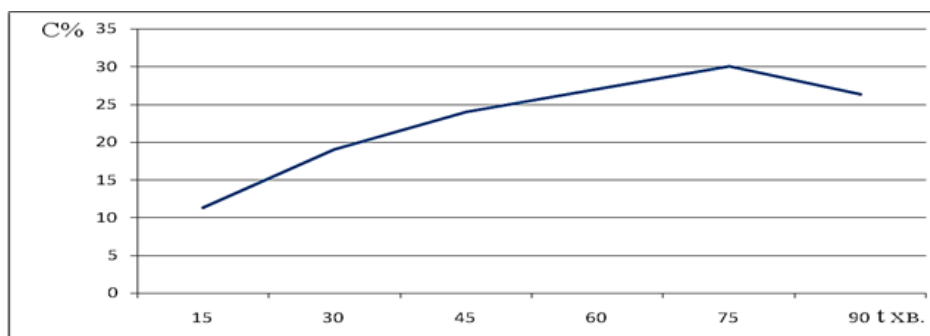


Рис. 1. Кінетична крива вивільнення тимолу із овулів із ефірною олією чебрецю звичайного

ВИСНОВКИ

1. Знайдені константи вивільнення та періоди напіввивільнення тимолу з лікарської форми, дозволить рекомендувати овулі з ефірною олією чебрецю звичайного для подальших біологічних досліджень.

2. Встановлена висока протимікробна і протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного по відношенню до штамів патогенних грибів, а також паличок і бактерій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васюков В. М. Обзор тимьянов (*Thymus L.*, *Lamiaceae*) Самарской области / Известия Самарского научного центра РАН. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 64–68.

2. Державна Фармакопея України. Доповнення 3. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 279 с.

3. Лечение неспецифических вагинитов влагалищными суппозиториями на полимерных основах / В. Ф. Беженарь, А. Н. Дрыгин, В. А. Михайлюкова, Л. Н. Ерофеева // Клиническая больница. – 2013. – № 4 (06). – С. 50–56.

4. Малецька З. В. Вивчення осмотичних властивостей вагінальних супозиторіїв комбінованої дії з антимікробною та протизапальною активністю / З. В. Малецька, Л. Л. Давтян // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 57–61.

5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко [та ін.]; під. ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.

REFERENCE

1. Vasyukov V. M. (2012) Obzor timyanov (*Thymus L.*, *Lamiaceae*) Samarskoy oblasti [Review of thyme (*Thymus L.*, *Lamiaceae*) of the Samara Region]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*, vol. 14, no 1, pp. 64–68.

2. Derzhavna Farmakopeya Ukraini. Dopovnennya 3. (2009) Derzh. p-vo «Naukovo-yekspertniy farmakopeyniy tsentr» – 1-ye vid. [State Pharmacopoeia of Ukraine. addition 3]. Scientific Experts pharmacopoeia center - first view] – Kharkiv, Derzhavne pdpriemstvo «Naukovo-yekspertniy farmakopeyniy tsentr», (in Ukrain).

3. Bezhenar V. F., Drygin A. N., Mikhaylyukova V. A., Yerofeyeva L. N. (2013) Lecheniye nespetsificheskikh vaginitov vlagalishchnymi suppozitoriyami na polimernykh osnovakh [Treatment of nonspecific vaginitis with vaginal suppositories on polymeric bases] // *Klinich-eskaya bolnitsa*, vol. 6, no 4, pp. 50–56.

4. Maletska Z. V., Davtyan L. L. (2013) Vyvchennya osmotychnykh vlastyvostey vahinal nykh supozytoriyiv kombinovanoyi diyi z antymikrobnoyu ta protyzapalnoyu aktyvnistyuu

6. Обґрунтування складу песаріїв «Фітовагін» для лікування запальних гінекологічних захворювань / Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, А. В. Малоштан // Клінічна фармація. – 2011. – № 1. – С. 30–33.

7. Противогрибковая активность некоторых эфирных масел / Л. П. Быкова, О. А. Седельникова, Ю. В. Корначева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 66–67.

8. Фенольные соединения и антиоксидантная активность уральских представителей рода *Thymus* (Lamiaceae) / Л. И. Алексеева, Л. В. Тетернюк, А. Г. Быструшкин, А. Булышева // Раст. ресурсы. – 2012. № 1. – С. 110–118.

9. Фуклева Л. А. Изучение состава и возможность использования чабреца обыкновенного и крымского в фармацевтической практике / Л. А. Фуклева, Л. А. Пучкан // Научные ведомости БелГУ. – Белгород: Изд-во НИУ БелГУ, Серия: Медицина. Фармація. – 2013. – № 18 (161). – С. 207–210.

10. Vaginal films for drug delivery / R. M. Machado, A. Palmeira-De-Oliveira, J. Martinez-De-Oliveira [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 102, № 7. – P. 2069–2081.

[Study of osmotic properties vaginal suppositories combined action of antimicrobial and anti-inflammatory activity] *Farmatsevtichnyy zhurnal*, no 3. pp. 57–61.

5. Hroshovyy T. A., Martsenyuk V. P., Kucherenko L. I. ta in. (2008) *Matematychno planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsiyi* [Mathematical planning experiment in scientific research in pharmacy] pid. red. T. A. Hroshovoho, Ternopil, *Ukrmedknyha* (in Ukraine).

6. Levachkova Yu. V., Yarnykh T. H., Chushenko V. M., Maloshtan A. V. (2011) *Obhruntuvannya skladu pesariyiv «Fitovahin» dlya likuvannya zapalnykh hinekologichnykh zakhvoryuvan* [Rationale composition pessaries «Fitovahin» for the treatment of inflammatory gynecological diseases] *Klinichna farmatsiya*, no 1, pp. 30–33.

7. Bykova L. P., Sedelnykova O. A., Kornacheva Yu. V. ydr. (2011) *Protyvohrybkovaya aktyvnost nekotorykh efyrnykh masel* [Protyvohrybkovaya activity some oils] *Problemy medytsynskoy mykolohyy*, vol. 13, no 2, pp. 66–67.

8. Alekseyeva L. I., Teternyuk L. V., Bystrushkin A. G., Bulysheva A. I. (2012) *Fenolnyye soyed-ineniya i antioksidantnaya aktivnost uralskikh predstaviteley roda Thymus (Lamiaceae)* [Phenolic compounds and antioxidant activity of Ural representatives of the genus *Thymus* (Lamiaceae)] *Rast. Resursy*, no 1, pp. 110–118.

9. Fukleva L. A., Puchkan L. A. (2013) *Izucheniye sostava i vozmozhnost ispolzovaniya chabretsa obyknovennogo i krymskogo v farmatsevticheskoy praktike* [Study of the composition and the possibility of using thyme in Crimean and the Crimean in pharmaceutical practice] *Nauchnyye vedomosti BelGU*. – Belgorod: Izd-vo NIU BelGU, Seriya: Meditsina. Farmatsiya, vol. 161, no 18, pp. 207–210 (in Russia).

10. Machado R. M., Palmeira-De-Oliveira A., Martinez-De-Oliveira J. et al. (2013) *Vaginal films for drug delivery*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 102, no 7, pp. 2069–2081.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2017

A. B. SakaloДУ «Інститут Урології НАМН України»
Київ, Україна**A. V. Sakalo**SI «Institute of Urology of Ukraine NAMS»
Kiev, Ukraine

РЕФРАКТЕРНІ ФОРМИ ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИН ЯЄЧКА: ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ (Аналітичний огляд літератури)

Refractory germ cell testicular tumors: prognostic factors and principles of treatment (Analytic literature review)

Резюме

У 20–30% хворих з герміногенними пухлинами яєчка в поширених стадіях після проведення індукційної хіміотерапії діагностують рецидив захворювання, що вимагає проведення ПХТ II–III лінії. Розглянуто сучасні схеми хіміотерапії і класифікації, що застосовуються для хворих з рецидивами. Прогностичні фактори пов'язані з поліпшенням виживаності наступні: відсутність вісцеральних метастазів, гонадна локалізація первинної пухлини, чиста семінома, тривалість безрецидивного періоду більше 3-х місяців, низький рівень маркерів.

Ключові слова: герміногенні пухлини яєчка, рефрактерність до хіміотерапії, прогностичні фактори.

Abstract

In 20–30% patients with GCT in the disseminated stages after induction chemotherapy diagnosed the relapse of disease which in future needs to prolonged treatment with surgical resection of residual tumors. The modern chemotherapy regimens and results of survival considered. Provided prognostic classification for relapse patients after chemotherapy. Prognostic favorable factors are absence of visceral metastases; gonadal localization of primary tumor, pure seminoma, low levels of tumor markers, and the duration disease-free period is more than 3 months.

Keywords: germinogenic testicular tumours, refractory to chemotherapy, prognostic factors.

ВСТУП

Захворюваність на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) складає приблизно 1% від злоякісних новоутворень у чоловіків. У більшості хворих на ГПЯ при поєднанні індукційної хіміотерапії на основі препаратів платини (ПХТ) з видаленням резидуальної пухлини (РП) досягаються задовільні показники загальної та канцерспецифічної виживаності. Проте, у 20–30% випадків після ПХТ виникають рецидиви, що потребує проведення ПХТ за схемами II та III ліній.

Доцільно розподіляти рецидиви ГПЯ на ранні (виникають до 2-х років після індукційної ПХТ) та пізні (діагностуються після другого року). Лікування рецидивів проводиться за наступними принципами: стандартні режими ПХТ II–III лі-

ній; використання високодозової хіміотерапії (ВДХТ) та нових препаратів в стандартних схемах. Більшість рецидивів є частково або повністю рефрактерними до платини, тому режими II–III ліній доповнюються препаратами з іншим механізмом протиопухлинної дії, з/без заміною цисплатини на аналоги. Інтерпретація результатів досліджень ускладнюється неоднорідністю групи хворих з рецидивами, тому стратифікація за ризиком важлива в прогнозуванні перебігу хвороби.

ПРОГНОСТИЧНІ КЛАСИФІКАЦІЇ

Першу класифікацію запропонував Droz et al. [1], базуючись на результатах лікування 203 хворих з рецидивами за схемами PEI та

VeIP. В якості предикторів дворічної виживаності без прогресування (ВВП) визначено: неповну відповідь на індукційну ПХТ, екстрагонадну первинну локалізацію пухлини, рівень ХГТ більше 10000 МО/л та АФП більше 1000 нг/мл. Виділено три прогностичних групи в залежності від дворічної ВВП – 43%, 22% та 0%.

Екстрагонадна локалізація пов'язана із погіршенням прогнозу. Так при аналізі результатів лікування 142 хворих встановлено, що довготривалої виживаності при лікуванні рецидивів досягнуто у 30% з заочеревинними ураженнями та лише у 11% при екстрагонадній пухлині межистіння [2]. Інші дослідження підтвердили погіршення прогнозу при екстрагонадній локалізації навіть при використанні ВДХТ-довготривалої ВВП було досягнуто лише у 14% та 17% хворих [3, 4].

Згідно Veuer et al. [5], прогностичні групи сформовано за сумою балів, що відповідають несприятливим ознакам. Аналіз проведено за даними лікування рецидивів у 283 хворих після ВДХТ. Восстановлено наступні несприятливі прогностичні ознаки: прогресування та рефрактерність до цисплатини (1 бал), первинна пухлина межистіння (1 бал), абсолютна рефрактерність до цисплатини та ХГТ більше 10000 МО/л (2 бали). Всього сформовано 3 групи: сприятливого прогнозу (сума балів 0, дворічна ВВП – 51% та дворічна загальна виживаність (ЗВ) – 61%); проміжного прогнозу (сума балів 1–2, дворічна ВВП – 27% та дворічна ЗВ – 34%) та несприятливого прогнозу (сума балів більше 2, дворічна ВВП – 5% та дворічна ЗВ – 8%).

За класифікацією Einhorn, L. H. et al. хворі також розподілені на 3 прогностичні групи за сумою балів в залежності від рівня 5-річної ЗВ: низького (0 балів), середнього (2–3 бали) та високого ризику прогресування (4–7 балів). Прогностично несприятливими ознаками є проведення 3 та більше ліній ПХТ (3 бали), рефрактерність до цисплатини (2 бали) та несприятливий прогноз за IGCCCG (2 бали). Аналіз проведено за даними лікування рецидивів у 184 хворих після ВДХТ [6].

За даними Feldman, D. R. et al. при лікуванні ВДХТ несприятливими прогностичними ознаками є ураження 3 та більше анатомічних ділянок, первинна локалізація в межистінні, проведення 2 та більше ліній ПХТ та проміжний / несприятливий прогноз за IGCCCG [7].

Таким чином, існувало декілька прогностичних класифікацій для хворих з рецидивами, що призвело до проведення кооперованого дослідження, результати якого були опубліковані в 2010 році [8]. Всього досліджено 1594 хворих з рецидивами (з них 213 з семіномою), що отримували I лінію ПХТ на основі цисплатини та етопозиду. Приблизно половина хворих отримала ВДХТ, згідно результатів лікування 820 хворих на першому етапі була розроблена класифікація, що розподіляє хворих на 5 груп ризику за прогностичним індексом згідно балів (1 – дуже низький ризик, 0 – низький ризик, 1 – проміжний ризик, 2 – високий ризик, 3 – дуже високий ризик). Данні лікування інших хворих були використані для валідації результатів, класифікація IGCCCG-2 приведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Прогностична класифікація IGCCCG-2

Дослідні фактори	Бали			
	0	1	2	3
Локалізація первинної пухлин	Яечко	Заочеревинно		межистіння
Відповідь на першу лінію ПХТ	Повна відповідь + часткова відповідь з нормальними ПМ	Часткова відповідь з підвищеними ПМ + стабілізація	Прогресування	
Тривалість без рецидивного інтервалу	>3 міс	<3 міс		
Рівень АФП при рецидиві (нг/мл)	норма	<1000	>1000	
Рівень ХГТ при рецидиві (МО/л)	<1000	>1000		
Наявність не легеневих та вісцеральних метастазів	відсутні	присутні		

Бали об'єднуються в категорії: 0 балів – 0 категорія; 1, 2 бали – 1 категорія; 3, 4 – 2 категорія; 5 та більше балів – 3 категорія. В подальшому до категорії додається морфологічне дослідження: 1 – семінома, 0 – для несеміноми. Отримане число – прогностичний індекс.

В усіх класифікаціях екстрагонадна локалізація, рефрактерність до цисплатини (клінічно проявляється відсутністю нормалізації ПМ та/або рецидивом через 1–4 міс. після ініціальної ПХТ) та високий рівень ПМ пов'язується із погіршенням прогнозу при лікуванні рецидиву.

Пошук оптимальних схем лікування рецидивів ГПЯ продовжується до теперішнього часу, так в публікації групи дослідників з Японії підкреслюється важливість видалення резидуальних пухлин [9]. Встановлена залежність між 5-річною ЗВ та кількістю ліній ПХТ, так після 1, 2, 3, 4 та 5 ліній ПХТ показник виживаності був 95,5, 89,4, 82,1, 45,1 та 58,9%, статистична різниця встановлена при порівнянні 5-річної ОВ після 1–3 порівняно з 4–6 курсами. Встановлено, що вірогідне поліпшення виживаності пов'язано із нормальним рівнем ПМ, проведенням хірургічного видалення РП та кількістю курсів ПХТ менше 3-х, після червертої лінії ПХТ довготривалої виживаності досягнуто у 50% хворих.

ХІМІОТЕРАПІЯ РЕЦИДИВІВ ГПЯ

Монотерапія використовується рідко, проте можливий прийом етопозиду в таблетованій формі для симптоматичного лікування, що іноді викликає тривалу ремісію.

Стандартом лікування рецидивів ГПЯ другої лінії на сьогодні є 4 курси РІЕ, ТІР або VeІР. При стандартній ПХТ у 15–40% досягають тривалої ремісії, що залежить від прогностичної групи на початок лікування. Так, Necchi A. et al. [10], аналізуючи результати використання РІЕ в лікуванні 189 хворих з рецидивами після РЕВ (з них 74% з групи проміжного та високого ризику за IGCCCG-2), встановив, що рівень дворічної БРВ складає 34% та п'ятирічної ЗВ – 42%. При цьому нейтропенія та тромбоцитопенія 3, 4 ступенів мали місце у 25% та 48%, відповідно.

Цікаво, що режим VeІР за ефективністю не перевищує інші режими другої лінії. Застосування більше 3-х препаратів збільшує токсичність без поліпшення віддалених результатів. Слід враховувати, що незалежно від вибраного режиму, результати лікування рецидивів можуть виявитися незадовільними.

Після підтвердження ефективності паклітаксела в монотерапії, почалися його клінічні використання в схемі ТІР. Kondagunta, G. V et al. при лікуванні 46 хворих з рецидивами (переважно з групи низького ризику за IGCCCG-2 – гонадна локалізація, повна/часткова відповідь на ініціальної ПХТ та безрецидивний період більше

6 місяців) за схемою 4 ТІР довів високу ефективність лікування – 2-річна БРВ склала 65%, ремісія досягнута у 70% хворих [11]. Дані інших досліджень підтверджують високу ефективність ТІР в лікуванні рецидивів у хворих з групи низького та проміжного ризику (за класифікацією IGCCCG-2) – довготривала БРВ досягнута у 60–70%, в групі високого ризику результати вірогідно гірші: 24–40% [12, 14]. Також ретроспективно доведено вплив дози паклітакселю (175 або 250 мг/м²) на відсоток хворих з частковою та повною ремісією (51% проти 74%, p=0,07). На сьогодні режим ТІР розглядається як один з основних режимів лікування рецидивів ГПЯ для хворих з групи низького та проміжного ризику за класифікацією IGCCCG-2 в якості ПХТ II лінії.

Гемцитабін в режимі монотерапії не використовується, при призначенні гемцитабіну в комбінації з паклітакселем (110 мг/м²) було досягнуто часткової ремісії у 6 з 30 хворих [15]. В подальшому гемцитабін почали використовувати в режимах III лінії лікування, найчастіше після РІЕ. Як альтернативу ВДХТ Necchi, A. et al., проаналізував результати лікування 75 хворих з рецидивами після другої лінії лікування (в тому числі і після ВДХТ) за схемою ТРГ (паклітаксел 80 мг/м², гемцитабін 800 мг/м² і цисплатин 50 мг/м² – в 1 та 8 дні, кожні 3 тижні) – в комбінації з хірургічним лікуванням дворічна ЗВ та дворічна БРВ склали 30% та 15%, відповідно [15].

Була випробувана комбінація гемцитабіну з іфосфамідом (схема GІР – гемцитабін 1000 мг/м² в/в 1 та 5 дні, іфосфамід 1200 мг/м² в/в 1–5 дні та цисплатин 20 мг/м² в/в 1–5 дні) [16]. За результатами лікування 37 хворих з прогресуванням після ініціальної ПХТ дворічна БРВ склала 51%, що практично не відрізняється від результатів схеми ТІР в групі з низьким ризиком за IGCCCG-2, але двоє хворих померли від ускладнень лікування. Поєднання гемцитабіну із схемою ТІР (режим Gem-ТІР) також суттєво не підвищує виживаність, але токсичність лікування зростає [17].

На сьогоднішній день гемцитабін найчастіше використовується в комбінації з оксаліплатином та паклітакселем як терапія III лінії. Оксаліплатин, похідний від цисплатини препарат з меншою токсичністю, на клітинних лініях ГПЯ з неповною резистентністю продемонстрував значно більшу ефективність порівняно із цисплатином, але на резистентних лініях він також мало-ефективний [18]. В режимі монотерапії в групі з 32 хворих з резистентністю до платини, в тому числі і після ВДХТ, використання оксаліплатини (в дозі 60 мг/м² або 130 мг/м² в 1, 8 та 15 дні кожні 4 тижні, проведено 7–13 курсів) призвело до часткової ремісії у 4-х та стабілізації у 2-х випадках [19]. Враховуючи виключно несприятливі характеристики дослідної групи, результати

монотерапії оксалиплатином в цілому був розцінений як позитивний, що сприяло продовженню досліджень препарату в комбінованих режимах.

Oechsle K. et al. в 2011 році представили результати II фази досліджень, проведених German Testicular Cancer Study Group з використання режимів GO – 35 хворих (гемцитабін 1000 мг/м² в 1,8 дні + оксалиплатин 130 мг/м² 1 день) та GOP – 41 хворий (паклітаксел 80 мг/м² 1,8 дні + гемцитабін 800 мг/м² 1,8 дні + оксалиплатин 130 мг/м² 1 день), лікування призначали в якості 3–4-х ліній ПХТ у хворих з несприятливої прогностичної групи. Так, 83% попередньо отримували ВДХТ та у 30% були рефрактерні рецидиви. При спостереженні 19 (2–86) міс. 29 хворих живі; у 11% безрецидивна виживаність більше 2-х років; схема GOP показала кращі результати – без прогресії протягом 2-х років спостерігали 17% хворих, в групі GO лише 3%; загальний термін виживаності – 33 (28–59) міс. Таким чином, при використанні режимів GO/GOP у 10–15% хворих в комбінації із хірургічним лікуванням вдається досягти довготривалої виживаності [20, 21].

Аналізуючи інші режими, слід відзначити схему ЕМАСО (метотрексат, дактиномицин, циклофосфамід та вінкристин, використовується переважно для лікування захворювань трофобласту), що була застосована у 41 хворого з підвищеним рівнем ХГТ при рецидиві як 3–5 лінії лікування, 17 хворих вже отримували ВДХТ [22]. Було досягнуто об'єктивної відповіді на лікування у 31 (75,6%) хворого, з них у 4 (9,8%) – повну та у 5 (12,5%) – часткову ремісію з нормалізацією ХГТ, медіана ВВП – 3 місяця, медіана ЗВ – 8 місяців. Незалежним предиктором виживаності ви-

явилась кількість ліній ПХТ (більше/менше 3-х).

В публікації Terakawa, T et al. продемонстрована ефективність режиму МЕА (метотрексат, етопозид, дактиномицин) в лікуванні 9-х хворих з рефрактерними формами хоріонкарциноми, у 5 з 9 досягнуто довготривалої ремісії з нормалізацією ХГТ [23]. Задовільні результати виживаності продемонстровані при використанні режиму GAMEС (високодозний метотрексат, етопозид, цисплатин) [24]. З 35 хворих з прогресією після ініціальної ПХТ та сприятливими прогностичними ознаками у 51% відмічено об'єктивну відповідь на лікування тривалістю більше 2-х років.

Активність в лікуванні рефрактерних форм ГПЯ також доведена для комбінації епірубіцину та цисплатини як III лінії лікування. Режим CIS-EP1 (3–4 курси) використано у 30 хворих, довготривалу ремісію спостерігали у 23%, відповідь на лікування – у 57% хворих.

При використанні іринотекану в монотерапії 15 випадків рефрактерних форм ГПЯ (в дозі 300–350 мг/м² кожні 3 тижні) препарат виявився малоефективним [25]. Але в комбінації з цисплатином, на прикладі лікування 18 хворих, рівень 5-річної виживаності досягнув 53% [26]. Дослідники з Японії використали комбінацію іринотекану з недаплатином (режим ІN, в середньому 3 цикли) в лікуванні 20 випадків рефрактерних форм ГПЯ як терапію III лінії у 9 (45%) досягнута нормалізація рівня ПМ. При спостереженні в середньому 9 міс. 11 (55%) хворих живі (з них 7 без ознак хвороби) та 9 (45%) померли від прогресії [27]. Результати досліджень різних режимів ПХТ III лінії наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати досліджень різних режимів ПХТ III лінії [15, 28–36]

Режим ПХТ	Хворі n	Часткова повна/регресія ЧР/ПР	Об'єктивна відповідь %
Paclitaxel/gemcitabine	28	3 ЧР + 3 ПР	21
	32	4 ЧР + 6 ПР	31
Gemcitabine/oxaliplatin	35	13 ЧР + 3 ПР	46
	28	5 ЧР + 4 ПР	32
	18	2 ЧР + 1 ПР	17
Oxaliplatin/paclitaxel	26	1 ЧР + 0	4
Cisplatin/epirubicin	30	8 ЧР + 9 ПР	57
Irinotecan/oxaliplatin	18	3 ЧР + 4 ПР	40
Irinotecan/paclitaxel/ oxaliplatin	28	15 ЧР + 5 ПР	71
Gemcitabine/oxaliplatin/ paclitaxel	41	19 ЧР + 2 ПР	51

Одним з перспективних напрямів лікування ГПЯ в останні роки є застосування таргетних препаратів, проте більшість досліджень в стадії клінічних випробувань. Так, описана ремісія у невеликої частини хворих з рефрактерними ГПЯ після застосування трастузумабу (використовується переважно в лікуванні HER2/neu позитивному раку молочної залози), маловиражений ефект може бути обумовлений наявністю гіперекспресії гену HER2/neu лише у 20–30% хворих на ГПЯ [37]. Перспективним є використання анти-CD30 моноклональних антитіл (CD-30 виявляється у 50–70% хворих з ембріональним раком) [38]. Також встановлено, що сунітініб викликає нетривалі ремісії лише у 10% хворих [39]. Перспективними є клінічні випробування по вивченню антиангіогенної терапії та інгібіторів тирозинкіназ [40, 41].

ВИСНОВКИ

1. Позитивними прогностичними факторами для хворих з рецидивами ГПЯ після ініціальної

ПХТ за класифікацією IGCCCG-2 є відсутність нелегенивих вісцеральних метастазів, гонадна локалізація первинної пухлини, чиста семінома, низькі рівні ПМ при рецидиві та термін до діагностування рецидиву більше 3 міс, в залежності від приведених факторів виживаність складає менше 10–75%,

2. ПХТ за схемами II лінії з іфосфамідом (режими PIE, TIP, VIP) призводить до довготривалої ремісії у 25–50% хворих, комбінації на основі паклітакселу, оксаліплатину та гемцитабіну дозволяють в III лінії ПХТ досягти тривалої виживаності ще у 10–15% хворих,

3. ВДХТ використовується в лікуванні рецидивів ГПЯ, але не доведені її переваги в порівнянні із стандартними режимами; вважається виправданим використання ВДХТ у хворих з рецидивами ГПЯ з групи високого та дуже високого ризику за класифікацією IGCCCG-2,

4. Хірургічне видалення рецидивів після ПХТ II–III ліній має не менш важливе значення ніж після ініціального лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Droz, J. P., Kramar A, Nichols C. R. et al. (1993) Second line chemotherapy with ifosfamide, cisplatin and either etoposide or vinblastine in recurrent germ cell cancer: Assignment of prognostic groups. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, no 12, p. 229.

2. Hartmann, J. T., Einhorn L., Nichols C. R. et al. (2001) Second-Line Chemotherapy in Patients With Relapsed Extragonadal Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Results of an International Multicenter Analysis. *J Clin Oncol.*, vol. 19, no 6, pp. 1641–1648.

3. De Giorgi U., Demirer T., Wandt H. et al. (2005) Second-line high-dose chemotherapy in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors: the EBMT experience. *Ann. Oncol.*, no 16, pp. 146–151.

4. Suleiman Y., Siddiqui B., Brames M. et al. (2013) Salvage Therapy with High-Dose Chemotherapy and Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Primary Mediastinal Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Blood Marrow Transplant*, vol. 19, no 1, pp. 161–163.

5. Beyer J., Kramar A., Mandanas R. et al. (1996) High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors. A multivariate analysis of prognostic variables. *J. Clin. Oncol.*, vol 14, pp. 2638–2645.

6. Einhorn L. H., Williams S. D., Chamness A. et al. (2007) High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors. *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, pp. 340–348.

7. Feldman D. R., Sheinfeld J., Bajorin D. F. et al. (2010) TI-CE High-Dose Chemotherapy

for Patients With Previously Treated Germ Cell Tumors: Results and Prognostic Factor Analysis. *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no 10, pp. 1706–1713.

8. The International Prognostic Factors Study Group. Prognostic Factors in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First-Line Chemotherapy (2010) *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no 33, pp. 4906–4911.

9. Nakamura T., Ueda T., Nakanishi H. et al. (2015) Importance of continuous sequential chemotherapy and multimodal treatment for advanced testicular cancer: a high-volume Japanese center experience. *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no 11, pp. 321–330.

10. Necchi A., Mariani L., Nicolai N., et al. (2013) Modified cisplatin, etoposide, and ifosfamide (PEI) salvage therapy for male germ-cell tumors (GCT): Long-term efficacy and safety outcomes. *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, Suppl. 6, Abstr. 328.

11. Kondagunta, G. V., Bacik J., Donadio A. et al. (2010) Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, Sep. 20, vol. 23, no 27, pp. 6549–6555.

12. Mead G. M., Cullen M. H., Huddart R. et al. (2005) A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br. J. Cancer*, vol. 93, pp. 178–184.

13. Mardiak J., Mego M., Miskovska V. et al. (2012) Comparison of standard versus high dose of paclitaxel with ifosfamide and cisplatin (TIP) in salvage therapy of germ cell tumors (GCTs). *J. Clin. Oncol.*, vol 30, Suppl., Abstr. e15028.

14. Mardiak J., Rejlekova K., Mego M. et al. (2009) Determination of efficacy of TIP combination (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) as first salvage therapy for patients with relapsed germ cell tumors in a poor prognosis group. *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, Suppl, Abstr. e16049.
15. Hinton S., Catalano P., Einhorn L. H. et al. (2002) Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no 7, pp. 1859–1863.
15. Necchi A., Nicolai N., Mariani L. et al. (2014) Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. *Clin Genitourin Cancer*, Feb., vol. 12, no 1, pp. 63–69.
16. Fizazi K., Gravis G., Flechon A. et al. (2014) Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann. Oncol.*, vol. 25, no, pp. 987–991.
17. Wheeler M. J., Huddart R. A., White J. D. et al. (2014) Salvage chemotherapy for relapsed germ cell tumors: A phase II trial of gemcitabine, paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (Gem-TIP). *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no 5s, Suppl., Abstr. 4560.
18. Stordal B., Pavlakis N., Davey R. (2007) Oxaliplatin for the treatment of cisplatin-resistant cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.*, vol. 33, no 4, pp. 347–357.
19. Kollmannsberger C., Rick O., Derigs H. G. et al. (2002) Activity of Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Cisplatin-Refractory Germ Cell Cancer: A Study of the German Testicular Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no 8, pp. 2031–2037.
20. Uchida M., Kawai K., Kimura T. et al. (2014) Salvage chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin for patients with testicular germ cell cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 21, pp. 345–356.
21. Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F. et al. (2011) Long-Term Survival After Treatment with Gemcitabine and Oxaliplatin With and Without Paclitaxel Plus Secondary Surgery in Patients with Cisplatin-Refractory and/or Multiply Relapsed Germ Cell Tumors. *Eur. Urol.*, vol. 60, no 4, pp. 850–855.
22. Raggi D., Giannatempo P., Miceli R. et al. (2017) Etoposide, Methotrexate, and Dactinomycin Alternating With Cyclophosphamide and Vincristine (EMACO) for Male Patients With HCG-expressing, Chemosensitive Germ Cell Tumors. *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 40, no 1, pp. 60–65.
23. Terakawa T., Miyake H., Muramaki M. et al. (2010) Salvage chemotherapy with methotrexate, etoposide and actinomycin D in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors with a choriocarcinoma component: A preliminary report. *Int. J. Urol.*, vol. 17, pp. 881–885.
24. Shamash J., Powles T., Ansell W. et al. (2007) GAMEC – a new intensive protocol for untreated poor prognosis and relapsed or refractory germ cell tumors. *Br. J. Cancer*, vol. 97, pp. 308–314.
25. Kollmannsberger C., Rick O., Klaproth H. et al. (2002) Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group. *Br. J. Cancer*, vol. 87, no 7, pp. 729–732.
26. Miki T., Mizutani Y., Nonomura N. et al. (2002) Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer*, vol. 95, no 9, pp. 1879–1885.
27. Nishikawa M., Miyake H., Fujisawa M. (2016) Irinotecan and nedaplatin as salvage therapy for patients with advanced germ cell tumors following intensive treatment with cisplatin-based combination chemotherapies. *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no 1, pp. 162–167.
28. Einhorn L. H., Brames M. J., Juliar B. et al. (2007) Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high dose chemotherapy with tandem transplant. *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no 5, pp. 513–516.
29. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R. et al. (2004) Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no 1, pp. 108–114.
30. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D. et al. (2014) Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann. Oncol.*, vol. 15, no 3, pp. 493–497.
31. De Giorgi U., Rosti G., Aieta M. et al. (2006) Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur. Urol.*, vol. 50, no 5, pp. 1032–1038.
32. Theodore C., Chevreau C., Yataqhe Y. et al. (2008) A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann. Oncol.*, vol. 19, no 8, pp. 1465–1469.
33. Bedano P. M., Brames M. J., Williams S. D. et al. (2006) Phase II study of cisplatin plus epirubicin salvage chemotherapy in refractory germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no 34, pp. 5403–5407.
34. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D. et al. (2004) Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. *Eur. Urol.*, vol. 46, no 2, pp. 216–221.
35. Shamash J., Mutsvangwa K., Powles T. et al. (2007) A phase II study using a topoisomerase I-based approach in patients with multiply relapsed

germ-cell tumours. *Ann Oncol.*, vol.18, no 5, pp. 925–930.

36. Bokemeyer C., Oechsle K., Honecker F. et al. (2008) Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann. Oncol.*, vol. 19, no 3, pp. 448–453.

37. Kollmannsberger C., Pressler H., Mayer F. et al. (1999) Cisplatin-refractory, HER2/neu-expressing germ-cell cancer: induction of remission by the monoclonal antibody Trastuzumab. *Ann. Oncol.*, vol. 10, pp. 1393–1394.

38. Albany C., Feldman D. R., Garbo L. E. et al. (2013) Antitumor activity of brentuximab vedotin in CD30 positive refractory germ cell tumors.

J. Clin. Oncol., vol. 31, Suppl. 6, Abstr. 327.

39. Reckova M., Mego M., Sycova-Mila Z. et al. (2011) Phase II study of sunitinib malate in refractory germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, Suppl., Abstr. e15017.

40. Feldman D. R. I., Einhorn L. H., Quinn D. I. et al. (2013) A phase 2 multicenter study of tivantinib (ARQ 197) monotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors. *Invest New Drugs, Aug.*, vol. 31, no 4, pp. 1016–1022.

41. Giannatempo P., Nicolai N., Far E. et al. (2014) Activity of pazopanib in chemo-resistant patients with germ cell tumors (GCT): First results of the open-label, single-group, phase II PAZOTEST-01 trial. *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, Suppl. 4, Abstr. 376.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2017

И. А. Раскин, В. А. Каширин

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»
Запорожье, Украина

I. A. Raskin, V. A. Kashirin

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»
Zaporizhia, Ukraine

СИНДРОМ МОЛЧАЩЕГО СИНУСА

Silent sinus syndrome

Резюме

Представлено наблюдение синдрома молчащего синуса у 41-летней женщины, клинические проявления которого характеризовались безболезненным прогрессирующим экзофтальмом, вследствие ателектаза гайморовой пазухи и увеличения объема орбиты. Диагноз поставлен клинически и с помощью компьютерной томографии. Лечение зависит от стадии развития ателектаза пазухи: от функциональной эндоскопической хирургии до более сложных операций, с восстановлением нижней стенки орбиты.

Ключевые слова: экзофтальм, верхнечелюстная пазуха, ателектаз.

Abstract

The case of silent sinus syndrome, what was characterized by painless progressive exophthalmos due to collapse of all of the maxillary sinus walls and increase in the volume of the orbit, in a 41-year-old woman is present. It is diagnosed clinically and with the help of computed tomography. Treatment depends on the stage of development of atelectasis of the sinus, from involves functional endoscopic surgery to more complex operations with restoration of the bottom of the orbit.

Keywords: exophthalmos, maxillary sinus, atelectasis.

Экзофтальм зачастую является если не единственным, то наиболее ярким проявлением некоторых патологических процессов, однако, в ряде случаев пациенты категорически отрицают наличие в анамнезе каких-либо травм или воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, а клиническая картина не укладывается в типичные симптомокомплексы линейной склеродермии, синдромов Горнера или Перри-Ромберга. Вместе с тем, рентгенологические исследования определяют у таких больных той или иной степени выраженности односторонний ателектаз гайморовой пазухи и увеличение объема орбиты, что собственно и приводит к развитию экзофтальма и смещению глазного яблока книзу. Заболеванием страдают лица обоего пола, преимущественно в возрасте 20–50 лет. Причем, длительность заболевания от первых его проявлений до развёрнутой клинической картины, составляет, в среднем, 6,5 месяца.

Впервые подобное наблюдение было описано в 1964 году, но сам термин Silent (немой, тихий, молчаливый) Sinus Syndrome был введен в клиническую практику лишь в 1994 году при описании 19 наблюдений одностороннего экзофтальма с уменьшением размеров глазного яблока и ретракцией ипсилатеральной верхнечелюстной пазухи [1, 2].

К настоящему времени в литературе описаны 182 наблюдения синдрома молчащего синуса. Однако патофизиология заболевания остается неясной. Так, для него характерно пониженное внутрисинусовое давление, возникающее в результате блокады остеомаатального комплекса, что подтверждается как клиническими, так и экспериментальными исследованиями [3–6]. Но обструкция соустья является первопричиной или следствием ретракции челюстной пазухи. Или к ее возникновению приводит вялотекущий, бессимптомный воспалительный процесс с накоплением густого, застойного секрета, протеклитическая и гормональная активность которого приводит к ремоделированию костных стенок пазухи.

Приводим наше наблюдение. Больная О., 41 года, обратилась в ЛОР-клинику 10.02.2017 с жалобами на безболезненное, прогрессирующее западение глазного яблока. Первые проявления заболевания отметила около года тому назад. Начало заболевания ни с чем не связывает и наличие в анамнезе какой-либо патологии со стороны околоносовых пазух отрицает.

Неврологическое обследование исключило нарушение вегетативной иннервации в челюстно-лицевой области (синдром Горнера, синдром Айди). Консультация эндокринолога – патологии не выявлено.

При осмотре обращал на себя внимание экзофтальм и опущение левого глазного яблока (офтальмометрия Гертеля: 17 и 14 мм). Риноскопическая картина – слизистая оболочка розовая, влажная, перегородка носа существенно не деформирована. Справа гипертрофия нижней носовой раковины, латерализация левой средней носовой раковины, расширение левого среднего носового хода. Патологического отделяемого в носовых ходах нет. Носовое дыхание не затруднено.

На серии КТ-сканов определяется увеличение объема левой орбиты с нисходящей миграцией ее содержимого, за счет ретракции и частичной резорбции ее нижней стенки. Левый средний

носовой ход расширен. Субтотальное снижение пневматизации левой верхнечелюстной пазухи, объем пазухи резко снижен за счет ретракции истонченных ее заднебоковой и медиальной стенок (рис. 1).

Интерес к данному наблюдению обусловлен отсутствием у большинства практикующих врачей представлений о существовании синдрома молчащего синуса, не говоря уже о его клинических проявлениях, патогенезе и возможных методов лечения, от функциональной эндоскопической хирургии до сложных операций с восстановлением дна орбиты, что зависит от стадии развития ателектаза верхнечелюстного синуса [7].

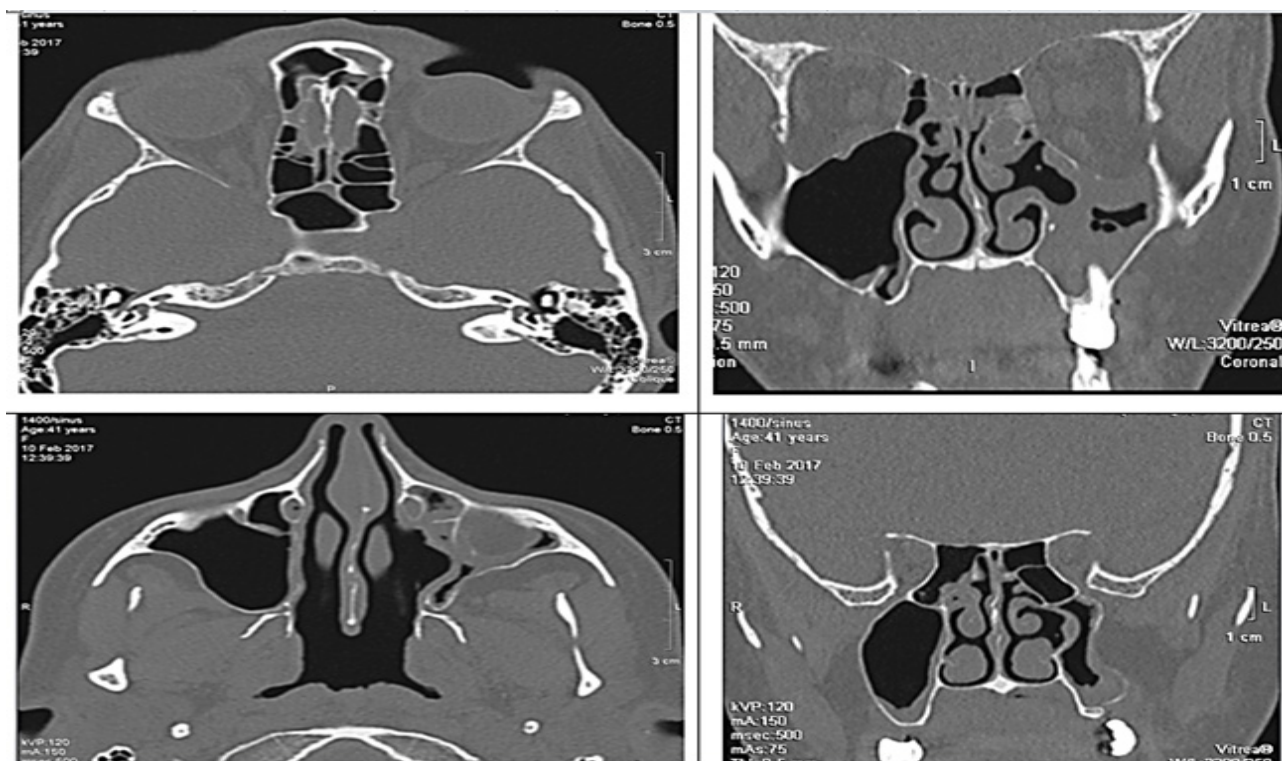


Рис. 1. КТ-сканы: увеличение объема левой орбиты, субтотальное снижение пневматизации и ателектаз левой верхнечелюстной пазухи

ЛИТЕРАТУРА

1. Montgomery W. (1964) Mucocoele of the maxillary sinus causing enophthalmos. *Eye Ear Nose Throat Mon.*, vol. 43, pp. 41–44.
2. Soparkar C., Patrinely J., Cuaycong M. et al. (1994) The silent sinus syndrome. A cause of spontaneous enophthalmos. *Ophthalmology*, vol. 101. – pp. 772–778.
3. Van der Meer J., Harris G., Toohill R., Smith T. (2001) The silent sinus syndrome: a case series and literature review. *Laryngoscope*, vol. 111, no 6, pp. 975–978.
4. Bossolesi, P., Autelitano, L., Brusati, R., Castelnuovo, P. (2008) The Silent Sinus Syndrome:

Diagnosis and Surgical Treatment. *Rhinology*, vol. 46, pp. 308–316.

5. Zhang C., Phamonvaechavan P., Christoff A., Guyton D. (2010) Silent sinus syndrome causing cyclovertical diplopia masquerading as superior oblique paresis in the fellow eye. *J. AAPOS*, vol. 14, no 5, pp. 450–452.

6. Scharf K., Lawson W., Shapiro J., Gannon P. (1995) Pressure measurements in the normal and occluded rabbit maxillary sinus. *Laryngoscope*, vol. 105, no 6, pp. 570–874.

7. Kass E., Salman S., Rubin P., Weber A., Montgomery W. (1997) Chronic maxillary atelectasis. *Ann OtolRhinolLaryngol.*, vol. 106, pp. 109–116.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2017

В. А. Каширин¹, В. П. Леонов², А. В. Томашевский³

¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Запорожье, Украина

²БИОМЕТРИКА, Томск, Россия

³Запорожский национальный технический университет, Запорожье, Украина

V. A. Kashirin¹, V. P. Leonov², A. V. Tomashevskiy³

¹SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine», Zaporizhia, Ukraine

²BIOMETRICA, Tomsk, Russia

³Zaporizhia National Technical University, Zaporizhia, Ukraine

КОМПЬЮТЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БИМЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

(Часть вторая. Непараметрические методы сравнения трех и более групп. Точный критерий Фишера)

Computer technologies of statistical analysis of biomedical information

(Part second. Nonparametric methods for comparing three or more groups. Fisher's exact test)

Резюме

Представлена методика проведения сравнения трех и более независимых/зависимых выборок (показателей) и точного критерия Фишера в программе STATISTICA.

Ключевые слова: анализ, статистика, зависимые/независимые группы.

Abstract

A methodology for comparing three or more independent/dependent samples (indices) and Fisher's exact test in the STATISTICA program is presented.

Keywords: analysis, statistics, dependent/independent groups.

РАНГОВЫЙ АНАЛИЗ ВАРИАЦИЙ ПО КРАСКЕЛЛУ-УОЛЛИСУ. МЕДИАННЫЙ ТЕСТ

Методы используются в тех случаях, когда необходимо сравнить данные трех и более независимых групп по одному количественному или порядковому признаку, вне зависимости от характера его распределения.

Тест Краскела-Уоллиса проверяет гипотезу – изучаемые группы из одной генеральной совокупности или из разных генеральных совокупностей с равными медианами.

Медианный тест проверяет ту же гипотезу путем анализа генерируемых таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 .

Проведение анализа рассмотрим на примере

оценки показателей процентного содержания зрелых Т-лимфоцитов у больных раком гортани, которым были проведены различные виды специального лечения:

- только хирургическое вмешательство (группа О);
- только лучевая терапия (группа ЛТ);
- комбинированное лечение (группа О+ЛТ);
- комплексное лечение (группа О+ЛТ+ХТ).

1. Импортировать из таблицы MS Excel выборки анализируемых показателей в электронную таблицу пакета STATISTICA.

В меню программы выбрать Statistics → Nonparametrics и в открывшемся окне «Nonparametric Statistics» указать Comparing multiple indepen. samples (groups) и нажать ОК (рис. 1, 2).

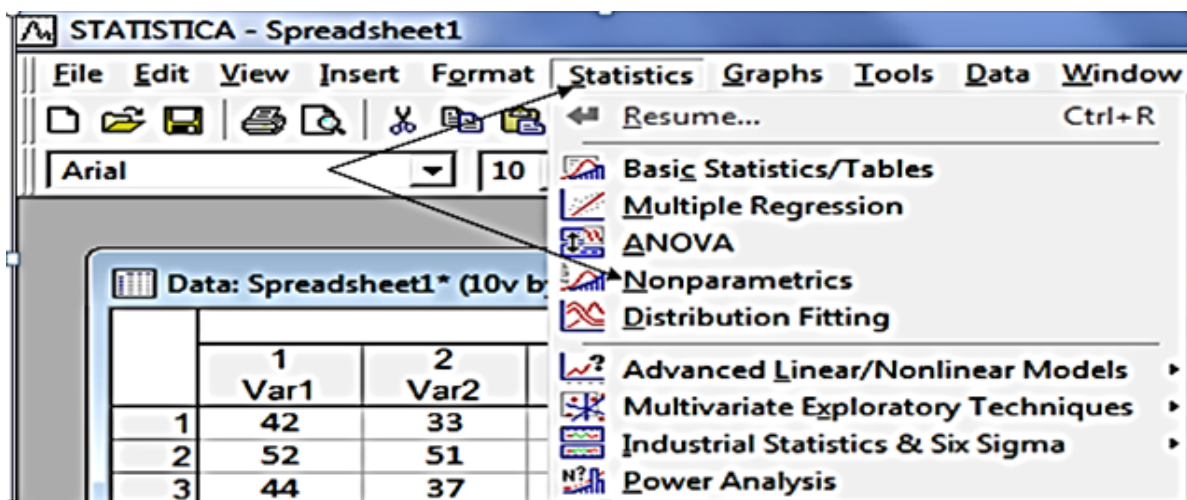


Рис. 1. Электронная таблица пакета STATISTICA. Указать Statistics → Nonparametrics

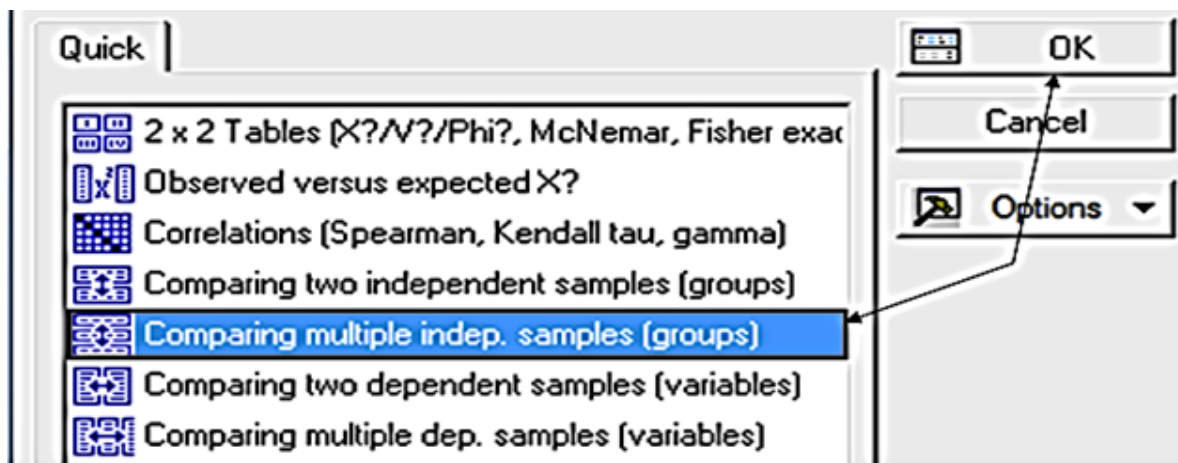


Рис. 2. Окно «Nonparametric Statistics». Указать Comparing multiple indep. samples (groups) → OK

2. В окне Kruskal-Wallis ANOVA and Median Test активировать Variables, а затем, в окне Select dep. variables and indep. (groupind) variable указать нужные зависимые (количественные) и одну независимую (группирующую) переменные. После чего нажать ОК (рис. 3).

3. Во вновь открывшемся окне «Kruskal-Wallis ANOVA and Median Test» активировать Summary: Kruskal-Wallis ANOVA&Median test (рис. 4), что приведет к открытию итоговых таблиц анализа (рис. 5), где при $p > 0,05$ различия в группах анализируемых показателей отсутствуют.

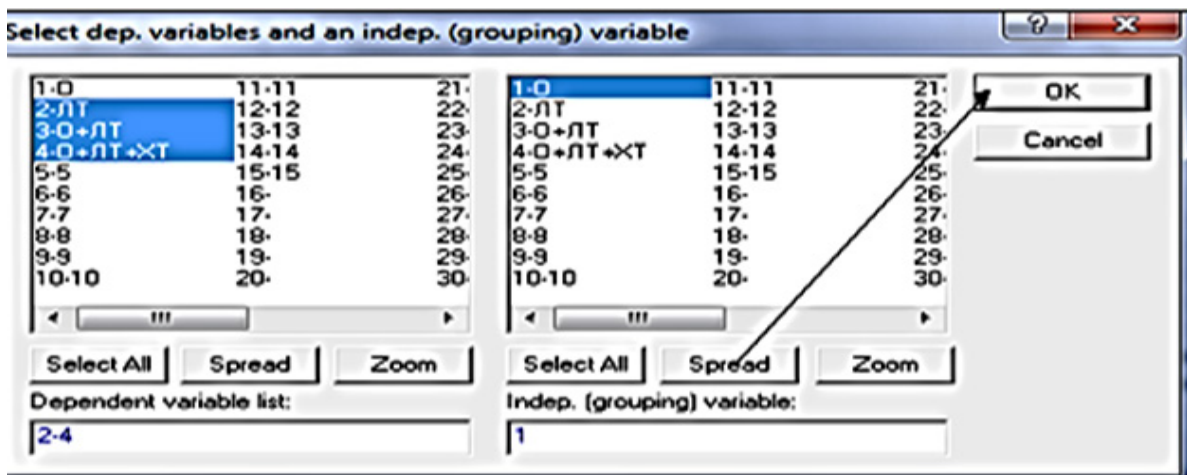


Рис. 3. Окно «Select dep. variables and indep. (groupind) variable». Указать зависимые и независимую переменные → ОК

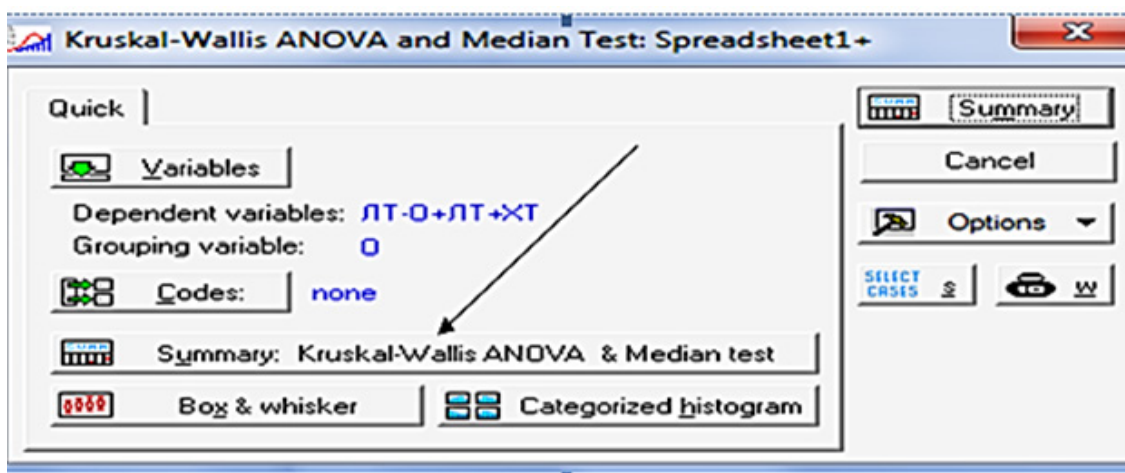


Рис. 4. Окно «Kruskal-Wallis ANOVA and Median Test». Указать Kruskal-Wallis ANOVA&Median test

При $p < 0,05$ – определены статистически значимые между анализируемыми показателями. Однако в таком случае следует провести парное сравнение групп, используя тест Манна-Уитни,

но с обязательной поправкой Бонферрони для оценки значений p .

Интерпретация вычисленного p при проведении медианного теста – аналогична.

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; ЛТ (Spreadsheet1+)			
Independent (grouping) variable: О			
Kruskal-Wallis test: H (10, N= 31) =12.40548 p =.2588			
Depend.:	Code	Valid N	Sum of Ranks
ЛТ			
Grp.1	28	5	59.50000

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; О+ЛТ (Spreadsheet1+)			
Independent (grouping) variable: О			
Kruskal-Wallis test: H (10, N= 31) =8.768498 p =.5542			
Depend.:	Code	Valid N	Sum of Ranks
О+ЛТ			
Grp.1	28	5	66.50000

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; О+ЛТ+ХТ (Spreadsheet1+)			
Independent (grouping) variable: О			
Kruskal-Wallis test: H (10, N= 31) =9.393989 p =.4952			
Depend.:	Code	Valid N	Sum of Ranks
О+ЛТ+ХТ			
Grp.1	28	5	70.50000

Рис. 5. Итоговые таблицы расчета Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks

При $p=0,258$, $p=0,554$, $p=0,495$ статистически значимые различия между показателями исследуемых выборок отсутствуют.

РАНГОВЫЙ ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ФРИДМЕНА. КОЭФФИЦИЕНТ КОНКОРДАЦИИ КЕНДАЛЛА

Ранговый дисперсионный анализ Фридмена – альтернатива классическому дисперсионному анализу (ANOVA) с одним внутригрупповым фактором с повторными измерениями. Метод используется в тех случаях, когда необходимо сравнить данные одних и тех же участников на разных этапах исследования (анализируются количественные признаки с любым видом распределения).

Коэффициент конкордации Кендалла, по существу, представляет усредненную ранговую

корреляцию и отражает степень связи признаков.

Проведение анализа рассмотрим на примере оценки изменений показателей содержания зрелых Т-лимфоцитов в периферической крови онкологических больных до начала проведения комбинированного лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после его завершения.

1. Импортировать из таблицы MS Excel выборки анализируемых показателей в электронную таблицу пакета STATISTICA. В меню программы выбрать Statistics → Nonparametrics и в открывшемся окне «Nonparametric Statistics» указать Comparing multiple dep. Samples (variables) и нажать ОК.

2. В окне «Friedman ANOVA by Ranks» активировать Variables и в открывшемся окне «Select the variables for the analysis» указать анализируемые группы показателей и нажать ОК (рис. 6).

3. Во вновь открывшемся окне Friedman ANOVA by Ranks указать Summary: Friedman ANOVA&Kendall's concordance, что приведет к открытию итоговой таблицы расчета (рис. 7).

Полученные результаты указывают на нали-

чие статистически значимых различий между показателями исследуемых выборок ($p=0,0004$, коэффициент конкордации 0,17). В таких случаях следует применить попарное сравнение групп – тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

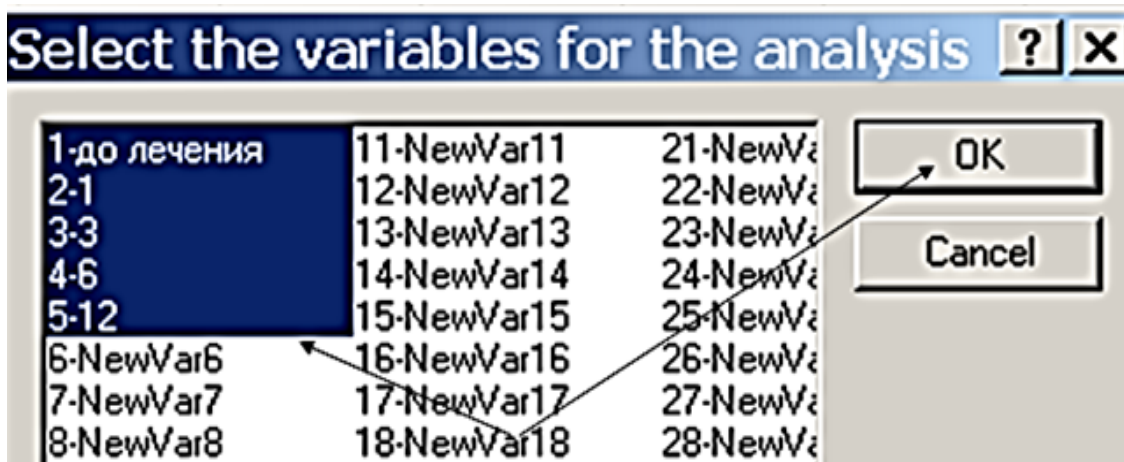


Рис. 6. Окно «Select the variables for the analysis»

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Con...					
Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance (Sp ANOVA Chi Sqr. (N = 31, df = 4) = 20,48000 p < ,00040 Coeff. of Concordance = ,16516 Aver. rank r = ,13733					
Variable	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.	
до лечения	2,774194	86,0000	55,29032	27,08160	
1	2,048387	63,5000	48,54839	4,78775	
3	3,048387	94,5000	52,25806	4,99978	
6	3,596774	111,5000	53,70968	4,37564	
12	3,532258	109,5000	53,61290	5,01782	

Рис. 7. Итоговая таблица расчета

ТОЧНЫЙ КРИТЕРИЙ ФИШЕРА (Ф, УГЛОВОЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЕ)

Критерий используют для проверки гипотезы о зависимости/независимости исследуемых дихотомических данных (показателей с ответами: «да», «нет») и предназначен для оценки статистической значимости различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован интересующий исследователя эффект.

Ограничения ф критерия Фишера

1. Ни одна из сопоставляемых долей не должна быть равной нулю.
2. При расчете ф критерия выборки могут быть сколь угодно большими, но могут быть и крайне малыми (нижний предел – 2 наблюдения в одной из выборок). Однако при этом обязательно должны соблюдаться следующие соотношения в численности двух выборок

Количество наблюдений в первой выборке (n1)	Количество наблюдений во второй выборке (n2)
2	30
3	7
4	5
5	5

В качестве примера рассмотрим применение ϕ критерия Фишера (по качественно определяемому признаку – показателю пятилетней безрецидивной выживаемости) при сравнительной оценки эффективности хирургического или лучевого лечения больных со злокачественными новообразованиями гортани категории $T_2N_0M_0$.

Допустим, что в первой группе из 20 больных показатель пятилетней безрецидивной выживаемости отмечен у 12 человек, а во второй группе из 25 больных у 10 человек. В первой группе процентная доля положительного эффекта составляет: $12/20 \times 100 = 60\%$, во второй

группе: $10/25 \times 100 = 40\%$.

Очевидно, что 60% заметно больше 40%, но имеют ли эти показатели статистически значимое различие при $n^1 = 20$, а $n^2 = 25$.

Для проведения анализа выполняется следующая последовательность действий:

1. Открыть окно STATISTICA – Spreadsheet1+ и последовательно указать Statistics и Nonparametrics, что приведет к открытию окна «Nonparametrics Statistics Spreadsheet1+», где следует указать «2x2 Tables (X? N? Phi? McNemar Fisher exact...)» и нажать ОК (рис. 8).

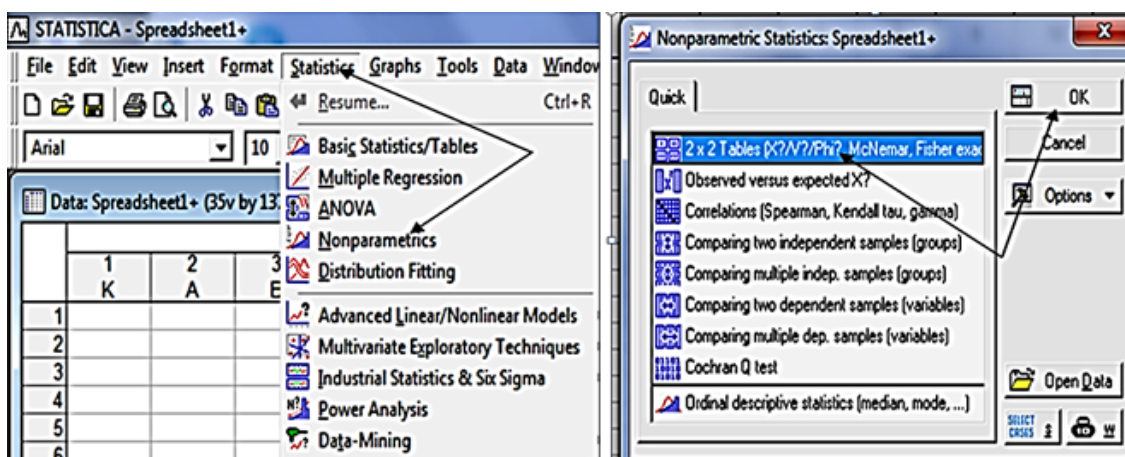


Рис. 8. Окно «STATISTICA – Spreadsheet1+» и «Nonparametric». Указать Statistics → Nonparametrics → 2x2 Tables → ОК

2. В открывшемся окне «2x2 Tables: Spreadsheet1+» необходимо ввести данные в окошки (12 и 8; 10 и 15, т.е. количество «положительных» и «отрицательных» резуль-

татов проведенного лечения) и указать Summary, что приведет к открытию окна таблицы итогового расчета, в том числе и для одностороннего и двустороннего критерия Фишера (рис. 9).

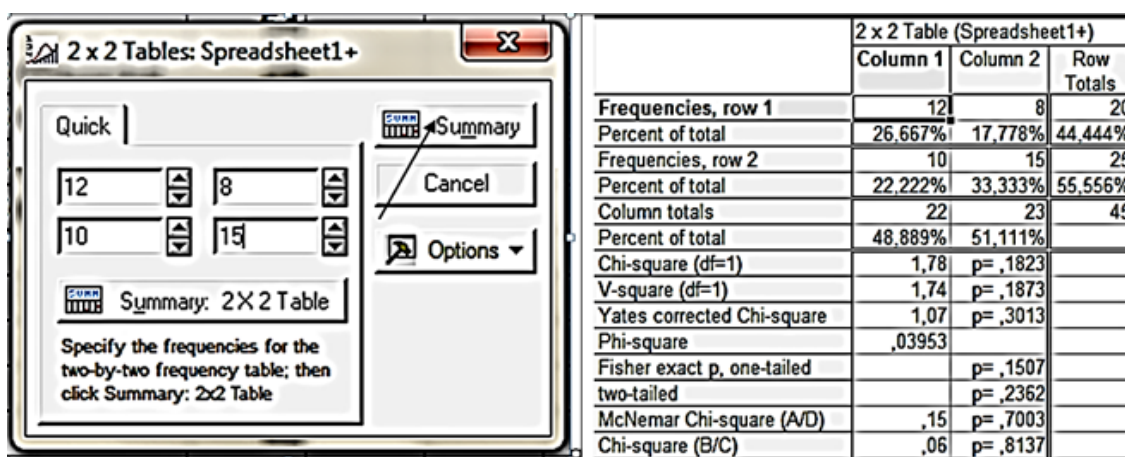


Рис. 9. Окно «2x2 Tables: Spreadsheet1+». Ввести данные в окошки, указать Summary. Таблица итогового расчета, где: Frequencies, row 1 – частоты, строки 1; Percent of total – процент от общего числа; Frequencies, row 2 – частоты, строки 2; Column totals – итоги по столбцам; Chi-square (df=1) – Хи-квадрат (степень свободы = 1); V-square (df=1) – V-квадрат (степень свободы = 1); Yates corrected Chi-square – коррекция Йетса для Хи-квадрата; Phi-square – Пхи-квадрат; Fisher exact. p. One-tailed – необходимый уровень значимости для одностороннего критерия Фишера; two-tailed – двусторонний; McNemar Chi-square (A/D) – McNemar Хи-квадрат (A/D); Chi-square (B/C) – Хи-квадрат (B/C)

Из представленных таблице итогового расчета данных следует, что статистически значимых различий в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости у больных в анализируемых группах нет ($p=0,1507$ и $p=0,2362$).

В таблице приведены также результаты расчета:

Хи-квадрат (Пирсона) – критерий проверки значимости связи между двумя категоризованными переменными. Ограничение – ожидаемые частоты не должны быть очень малы.

V-квадрат – скорректированный Хи-квадрат.

Йетса хи-квадрат (поправка Йетса) – аппроксимация статистики Хи-квадрат с малыми числом наблюдений.

Фи-квадрат – мера связи между двумя переменными. Его значения изменяются от 0 (нет зависимости между переменными) до 1 (абсолютная зависимость между двумя факторами в таблице).

Критерий хи-квадрат МакНемара – применяется для дихотомических переменных.

Вместе с тем, указанные критерии относятся к одномерным статистическим методам, в основе которых лежит анализ одного признака. Это

схема максимально понятна, проста и используется чаще всего. Однако если в угоду простоты анализа приходится жертвовать какой-либо важной характеристикой (показателем), то информативность и объективность выводов может серьезно пострадать.

В биологических системах объектом исследования, зачастую, выступает комплекс явлений как в организме в целом, так и в любой степени сложности его части, на клеточном, органном или функциональном уровне. При этом биологическим системам свойственны статистические закономерности, обнаруживаемые при изучении совокупностей, но неприменимые к отдельным единицам этих совокупностей.

Такие особенности биологических систем обуславливают необходимость комплексного подхода с применением многомерных методик статистического анализа, представляющих собой совокупность методов одновременного исследования изменений двух или более переменных, что позволяет получить наиболее полную информацию об объекте.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Электронный учебник STATISTIKA (StatSoft).

<http://statsoft.ru/home/textbook/default.htm>

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

<http://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf>

3. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Медико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВмедА, 2002. – 266 с.

<http://www.twirpx.com/file/1362904/>

4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.:

МедиаСфера, 2002. – 312 с.

<http://www.twirpx.com/file/1440497/>

5. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: ЛКИ, 2008. – 395 с.

<http://www.twirpx.com/file/2262955/>

6. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. Изд-во Питер, 2003. 2-ое изд. – 688 с.

<http://www.twirpx.com/file/1601744/>

7. Мамчич Т. І. Статистичний аналіз даних з пакетом STATISTICA. Дрогобич: Видавнича фірма «Відродження», 2006. – 208 с.

<http://www.twirpx.com/file/876434/>

Стаття надійшла до редакції 20.06.2017

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії
www.zmapo.edu.ua



ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
Інновації в медицині – здоров'я нації



VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки
у практику охорони здоров'я України



За підтримки:
• Президента України



Офіційна підтримка:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони
здоров'я України
• Київської міської державної
адміністрації



Організатори:
Національна академія
медичних наук України



НМАПО імені
П. Л. Шупика



Компанія LMT

Генеральний
партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation



Під патронатом:
• Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я

 **MEDICA EXPO**

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

 **PHARMA EXPO**

МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

25-27
КВІТНЯ
2017

60

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

750

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

11 000

100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



ISSN 2072-9367



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний
стратегічний
партнер:



Генеральний
інформаційний
партнер:



Генеральний
інформаційний партнер
виставки PHARMA EXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний
інтернет-партнер:



Інформаційний
партнер:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA