



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Magnetic resonance imaging of the large and small intestines

Vitamin-antioxidant homeostasis data in patients with long-term consequences after mild traumatic brain injury

Нормативно-правове регулювання організації та надання реабілітаційної допомоги учасникам АТО/ООС

Порівняльна характеристика окремих гематологічних та біохімічних показників хворих рак шийки матки II–III стадій з пізніми променевими ускладненнями в динаміці лікування

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ, ЛЕКЦІЇ

Проблемні питання діагностики сепсису



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

№ 3 (46), 2020

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Реєстраційне 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 № 4 від 09.09.2020 р.

Друк:

СВС Гриценко І. Я.
Україна, 69096, м. Запоріжжя,
вул. проф. Толока, 18/23
Свідоцтво ДК № 4516 від
02.04.2013 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», 2020
www. http://www.zmapo-journal.
com.ua/uk/



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.

| | |
|--|---|
| Алипова О. Є. (Запоріжжя) | Лашкул З. В. (Запоріжжя) |
| Березницький Я. С. (Дніпро) | Лоскутов О. Є. (Дніпро) |
| Білянський Л. С. (Київ) | Луценко Наталія Степанівна (Запоріжжя) |
| Бойко В. В. (Харків) | Луценко Ніна Степанівна (Запоріжжя) |
| Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя) | Малекас А. (Каунас, Литва) |
| Владіміров О. О. (Лондон, Великобританія) | Масія Ж. (Барселона, Іспанія) |
| Воронцова Л. Л. (Запоріжжя) | Милиця М. М. (Запоріжжя) |
| Гриценко С. М. (Запоріжжя) | Ничитайло М. Ю. (Київ) |
| Гук І. І. (Відень, Австрія) | Овчаренко Л. С. (Запоріжжя) |
| Доценко М. Я. (Запоріжжя) | Румянцев К. Є. (Ужгород) |
| Живиця Д. Г. (Запоріжжя) | Савон І. Л. (Запоріжжя) |
| Імшенецька Т. О. (Мінськ, Білорусь) | Усенко О. Ю. (Київ) |
| Коваленко В. М. (Київ) | Фомін П. Д. (Київ) |
| Ковальов О. О. (Запоріжжя) | Фуркало С. М. (Київ) |
| Лаврик А. С. (Київ) | Фуштей І. М. (Запоріжжя) |
| Лазорішинець В. В. (Київ) | Ярешко В. Г. (Запоріжжя) |

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

Відповідальний секретар: Каширін В.О.

ЗМІСТ

4 Оригінальні дослідження

- 4 Магнітно-резонансна томографія товстого та тонкого кишечника
Семенцов О. С., Пономаренко В. В.
- 12 Білок теплового шоку 27 при лікуванні плоскоклітинного раку гортані
Хоролець О. В., Каширін В. О., Воронцова Л. Л.
- 15 Вітамінно-антиоксидантний гомеостаз у хворих із віддаленими наслідками легкої закритої черепно-мозкової травми
Лекомцева Є. В.
- 21 Некоторые вопросы о состоянии глазной поверхности у пациентов перед хирургией катаракты
Луценко Н. С., Исакова О. А., Рудычева О. А., Кирилова Т. С., Михальчик Т. С.
- 28 Формирование одностороннего спинального блока методом тахифилаксии
Филимонов Р. В., Поталов С. А., Шаповал С. Д., Малюк Ю. Ю., Бурцев Д. Г., Петрашенко Е. В., Кобеляцкий Ю. Ю., Филимонова И. В.
- 31 Пластика нижньої щелепи неваскуляризованим реберним аутогрансплантатом
Бараннік Н. Г., Мосейко О. О., Манухіна О. М., Сидоряко А. В.
- 38 Порівняльна характеристика окремих гематологічних та біохімічних показників хворих рак шийки матки II–III стадій з пізніми променевими ускладненнями в динаміці лікування
Севастьянова В. С., Гладких Ф. В., Кулініч Г. В.
- 46 Нормативно-правове регулювання організації та надання реабілітаційної допомоги учасникам АТО/ООС
Гавловський О. Д.
- 53 Тренди показників, що характеризують тягар цукрового діабету 2 типу на системи охорони здоров'я в Україні та інших розвинених країнах світу
Михальчишин Г. П.

60 Огляди літератури, лекції

- 60 Проблемні питання діагностики сепсису
Шаповал С. Д., Смирнова Д. О., Белінська В. О.

64 Клінічні випадки

- 64 Перфорация желудка рыбьей костью. Случай из практики
Рудик Н. В., Семенцов А. С., Федчук Д. Б.
- 67 Нейробластома полости носа: обзор литературы и клиническое наблюдение
Каширин В. А., Щербина А. Н., Рудик Н. В.

79 Ювілеї

- 79 Олег Григорович Спесівцев (до 100-річчя з дня народження)
- 81 Шлях в науці та педагогічній діяльності до 75-річчя Кочіна Ігоря Васильовича

Contents

| | |
|-----------|--|
| 4 | Original research |
| 4 | Magnetic resonance imaging of the large and small intestines <i>Sementsov A. S., Ponomarenko V. V.</i> |
| 12 | Heat shock protein 27 in laryngeal squamous cell cancer treatment <i>Horolec O. V., Kashirin V. A., Voroncova L. L.</i> |
| 15 | Vitamin-antioxidant homeostasis data in patients with long-term consequences after mild traumatic brain injury <i>Lekomtseva Y. V.</i> |
| 21 | Some questions about the state of the eye surface in patients before cataract surgery <i>Lutsenko N. S., Isakova O. A., Rudycheva O. A., Kyrilova T. S., Mihalchik T. S.</i> |
| 28 | Unilateral spinal block formation by Tachyphylaxis method <i>Filimonov R. V., Potalov S. A., Shapoval S. D., Malyuk Yu. Yu., Burtsev D. G., Petrashenok Ye. V., Kobelyatskiy Yu. Yu., Filimonova I. V.</i> |
| 31 | Mandibular reconstruction with free non-vascularized rib autograft <i>Barannik N. G., Mosieyko O. O., Manukhina O. M., Sidoryako A. V.</i> |
| 38 | Comparative characteristics of some haematological and biochemical indicators in II–III stages cervix cancer patients with late radiation complications in treatment dynamics <i>Sevastianova V. S., Hladkykh F. V., Kulinich H. V.</i> |
| 46 | Legal regulation of organization and provision of rehabilitation assistance to anti-terrorist operation/joint forces operation participants <i>Gavlovskyy O. D.</i> |
| 53 | Trends of indicators characterizing the burden of type 2 diabetes on health care systems in Ukraine and some developed countries <i>Mykhalchyshyn G. P.</i> |
| 60 | Reviews of literature, lectures |
| 60 | Problematic issues at sepsis diagnosis (Review and discussion) <i>Shapoval S. D., Smirnova D. A., Belinska V. O.</i> |
| 64 | Clinical cases |
| 64 | Stomach fish bone perforation. Clinical case <i>Rudik N. V., Sementsov A. S., Fedchuk D. B.</i> |
| 67 | Nasal neuroblastoma: review and case report <i>Kashirin V. A., Shcherbina A. N., Rudik N. V.</i> |
| 79 | Anniversaries |
| 79 | Oleg Grigirovich Spesivttsev (up to 100 per day) |
| 81 | Shlyah in science and pedagogichnii diyalnosti to 75-richa Kochina Igoria Vasilovicha |

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.1](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.1)

A. S. Sementsov, V. V. Ponomarenko

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

O. C. Семенцов, В. В. Пономаренко

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE LARGE AND SMALL INTESTINES

Магнітно-резонансна томографія товстого та тонкого кишечника

Abstract

Purpose of the work is to show the possibilities of radiation diagnosis of the normal anatomy of the small and large intestine, as well as their pathological changes through the use of MRI (Hydro-MRI).

Material and methods. Thirty patients were examined by the method of Hydro-MRI. All patients underwent magnetic resonance imaging on a device with a magnetic induction of 1.5T. To carry out Hydro-MRI, we used T2-weighted sequences, such as a one-time fast spin echo signal obtained in several planes, STIR sequences in three mutually perpendicular sequences, so that, edema wall can be estimated with additional diffusion-weighted images.

Results. Twenty patients with the manifestations of Crohn's disease in the form of terminal ileitis, presence of interlope fistulous passages, paraproctitis (fistulous form) were detected. Colon tumors were detected in 8 patients, recurrence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine in the anastomosis zone was detected in one patient, and no pathological changes were detected in one patient.

Findings. Hydro-MRI allows visualizing the mass of the small, large intestine and determining the degree of invasion of the intestinal wall and surrounding tissues. Enterography using magnetic resonance enterography has become the most effective methods for visualizing the small intestine in patients with Crohn's disease and can visualize inflammation of the intramural or proximal small intestine in about 50% of patients with Crohn's disease who have undergone endoscopically normal studies. Hydro-MRI is indicated for Crohn's disease and for determining the degree of

Резюме

Мета роботи. показати можливості променевої діагностики нормальної анатомії тонкої та товстої кишки, а також їх патологічних змін за допомогою використання МРТ (Гідро-МРТ).

Матеріали та методи. Обстежено тридцять пацієнтів методом Гідро-МРТ, яким було зроблено магнітно-резонансну томографію на апараті з магнітною індукцією 1,5 Тл. Для проведення Гідро-МРТ ми використовували Т2-зважені послідовності, такі як одноразовий швидкий спин-ехосигнал, отриманий у декількох площинах, послідовності STIR у трьох взаємно перпендикулярних послідовностях, так що набряк стінки можна оцінити за допомогою додатково застосованого дифузного зображення.

Результати. Виявлено двадцять хворих із проявами хвороби Крона у формі термінального ілеїту, наявності свищевих ходів, парапроктиту (свищева форма). Пухлини товстої кишки були виявлені у 8 пацієнтів, у одного пацієнта було виявлено рецидиви шлунково-кишкової стромальної пухлини (ГІСТ) тонкої кишки в зоні анастомозу, не виявлено патологічних змін у одного пацієнта.

Одержані данні. Гідро-МРТ дозволяє візуалізувати масу тонкого, товстого кишечника і визначити ступінь інвазії кишкової стінки і оточуючих тканин. Ентерографія з використанням магнітно-резонансної ентерографії стала найбільш ефективним методом візуалізації тонкої кишки у пацієнтів з хворобою Крона і може візуалізувати запалення інтрамуральної або проксимальної тонкої кишки приблизно у 50% пацієнтів з хворобою Крона, у яких ендоскопічне дослідження патології не виявило. Гідро-МРТ показана при хворобі Крона

inflammatory activity. Recent evidence suggests that cross-section visualization may be useful in determining response to therapy, assessing bowel healing and monitoring disease progression. Also, according to researchers at the Medical Imaging Center, University College London, the quantitative motility of the small intestine is an objective biomarker of endoscopic and histopathological inflammatory activity in Crohn's disease and is comparable to previously confirmed estimates of MRI activity enhanced by gadolinium. The final ileal mobility indicator showed a good correlation with endoscopic and histopathological activity in Crohn's disease. The study is painless, no radiation load. Hydro-MRI is a method of choice, when it is impossible to conduct an X-ray examination of the intestine, the inability/uninformativeness of an endoscopic examination of the small, large intestine. Along with video capsular endoscopy, it allows visualization of all departments of the small and large intestine [1].

Keywords: *Hydro-MRI or hydro-magnetic resonance imaging, Crohn's disease, small bowel and colon tumors.*

і для визначення ступеня запальної активності. Останні дані свідчать про те, що візуалізація поперечного перерізу може бути корисна для визначення відповіді на терапію, оцінки загоєння кишечника і моніторингу прогресування захворювання. Також, на думку дослідників з Медичного центру візуалізації Університетського коледжу Лондона, кількісна рухливість тонкої кишки є об'єктивним біомаркером ендоскопічної та гістопатологічної запальної активності при хворобі Крона і порівнянн з раніше підтвердженими оцінками активності МРТ, посиленою гадолинієм. Кінцевий показник рухливості клубової кишки показав хорошу кореляцію з ендоскопічною та гістопатологічною активністю при хворобі Крона. Дослідження безболісне, променевого навантаження немає. Hydro-MRI є методом вибору, коли неможливо провести рентгенологічне дослідження кишечника, неможливість/неінформативність ендоскопічного дослідження тонкої, товстої кишки. Разом з відео-капсульною ендоскопією, вона дозволяє візуалізувати всі відділи тонкої і товстої кишки [1].

Ключові слова: *Hydro-MRI або гідромагнітна резонансна томографія, хвороба Крона, пухлини тонкої і товстої кишки.*

INTRODUCTION

In Ukraine, an increase in the number of patients with chronic inflammatory bowel disease (HVZK) is recorded, which is characterized both by systemic manifestations and by a polymorbid course. CVDVs, which nowadays include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are one of the most serious and unresolved problems in modern gastroenterology and coloproctology [2]. According to the World Health Organization (WHO), more than 500 000 cases of cancer of the colon (colorectal cancer) are recorded annually in the world. The highest incidence is noted in the USA, Canada, Western Europe and Russia. Colorectal cancer takes the second place in the structure of female cancer

incidence, second only to breast cancer, and the third place in the structure of male incidence after prostate and lung cancer [3]. Hydro-MRI is a technique for imaging the small and large intestine with MRI. The method is based on double contrasting of the intestinal wall: fluid in the intestinal cavity, which is achieved by taking a large amount of water and using drugs that reduce the rate of its absorption (mannitol, sorbitol, etc.), in combination with intravenous contrasting, which allows to contrast the intestinal wall. Magnetic resonance (MR) enterography and enteroclysis are important methods for evaluating the small intestine, combining good soft tissue contrast, detection, absence of radiation exposure, and repeated data collection for functional bowel assessment (figure 1).

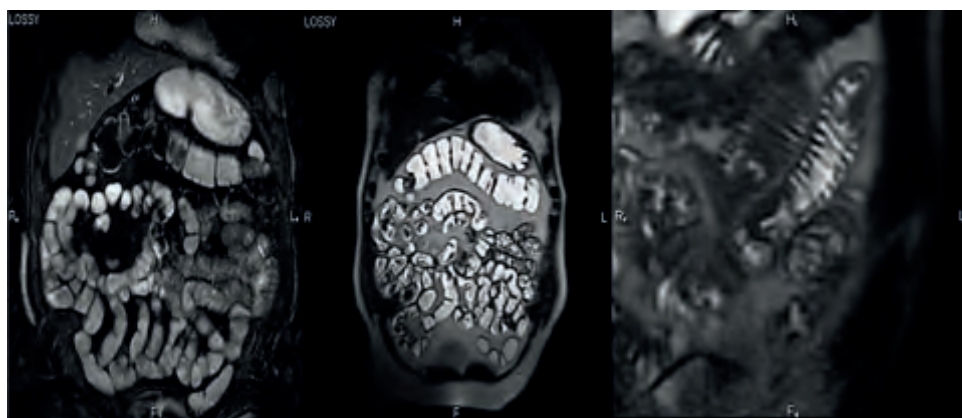


Figure 1. Hydro-MRI of the colon and small intestine in the coronary projection (normal)

Comparative studies between MRI and other small bowel imaging for the diagnosis of inflammatory diseases are often rare, include a relatively small number of patients, and often do not have a good reference standard. A meta-analysis of imaging methods in inflammatory bowel disease showed that there were no significant differences in diagnostic accuracy between ultrasound, computed tomography, scintigraphy and MRI in the diagnosis of inflammatory bowel disease. Therefore, it is preferable to use a non-invasive, non-irradiated (MRI) technique to detect lesions of the small intestine in patients with Crohn's disease. The advantages of ultrasound are the availability and cost, but important advantages of MRI are unlimited review, ease of comparison between examinations and improved transmission of results to the doctor. Therefore, MRI is the method of choice in many centers [4]. Diagnosis of Crohn's disease and detection of disease activity is the main indication for MRI of the small intestine in most centers, and most radiologists are familiar with these MRI results. The study is shown in the visualization of formations of the small intestine, interlope fistulous passages, lesions of the mucous membrane in Crohn's disease, especially in the case of lesion of the terminal ileum, which cannot be visualized by other methods; The inability to enter the endoscope and conduct a study of all parts of the colon: large masses of the colon significantly narrowing the lumen; Pronounced pain, impeding colonoscopy, refusal to carry out endoscopic examination with anesthesia; the inability to conduct irrigoscopy; Additional information on the state of the submucous and muscular layers of the intestine after the endoscopic videocapsular examination.

PURPOSE OF THE STUDY

Show of the radiation diagnosis possibilities at normal anatomy of the small and large intestine as well as their pathological changes through the use of MRI.

MATERIAL AND METHODS

Object of study. 30 patients examined for the period 2016–2018 using the HYDRO-MRI technique on an MRI device with a magnetic field strength of 1.5 T Echelon, Hitachi in the Unimed medical center, Zaporizhzhia, Ukraine [5]. Twenty patients with manifestations of Crohn's disease in the form of terminal ileitis, presence of interlope fistulous passages, paraproctitis (fistulous form) were identified. Colon tumors were detected in 8 patients, recurrence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine in the anastomotic zone was detected in 1 patient, and in 1 patient no pathological changes were detected. Diagnosis of diseases of the small intestine is associated with significant difficulties. This is due to the low availability of the

body for traditional radiological and instrumental studies, the variability of the functional parameters of the small intestine.

Diagnostic methods: blood test (clinical, biochemical and immunological studies). For the endoscopic examination with simultaneous biopsy, only the proximal part of the jejunum and the distal part of the ileum are available, which is important mainly for the diagnosis of rare forms of diseases of the small intestine (celiac disease, Wipla's disease, lymphoma, Crohn's disease). X-ray signs of small bowel disease include thickening of folds, widening of the lumen of the intestine, changes in the mucosal surface, graininess of its surface, alternation of hypertonic and atonic segments, determination of fluid and gas accumulation in the loops of the small intestine, horizontal fluid levels. Preparation for the Hydro-MRI of the small intestine (MRI enterography). The day before the study, a high cleansing enema, or take inside 3–4 bags of «Fortrans». On the evening before the study and on the day of the study (before it), food is not accepted. 45–50 minutes before the Buscopan 2 ml study, if it is intolerable, or there are contraindications to its use, 2 ml of Drotaverin intramuscularly. 30–45 minutes prior to the study, take 1.5–2 liters of a 2% solution of «Sorbitol» (preferably), or a 2% solution of «Mannitol». Preparation for MRI examination of the small and large intestine (figure 2).

Take Espumizan (3 capsules daily with meals) for 5 days. Drink 2–3 liters of non-carbonated water for five days. For 5 days before the study, stop eating food containing fiber, which increases gas formation in the intestines: coffee, whole milk, strong tea, beer, carbonated drinks. A day before the study (in the evening) a high cleansing enema, or the reception of «Fortrans». In the presence of constipation is daily intake of mild laxatives. On the evening before the study and on the day of the study, food is not accepted. The patient should have with him 1 liter of non-carbonated water, if it is necessary to refill the stomach and 12 duodenal bowels.

RESULTS

Twenty patients with manifestations of Crohn's disease in the form of terminal ileitis, presence of interlope fistulous passages, paraproctitis (fistulous form) were identified. Colon tumors were detected in 8 patients, recurrence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine in the anastomotic zone was detected in one patient, and in 1 patient no pathological changes were detected.

DISCUSSION

The most important role played by MRI in the diagnosis of tumor, Hodgkin's disease and non-

Hodgkin's lymphoma of the small intestine, as well as Crohn's disease, tuberculosis ileitis, nodular lymphoid hyperplasia of the mucous membrane of the small intestine with general immunodeficiency. Crohn's disease is a chronic autoimmune inflammatory bowel disease characterized by a

progressive course. Hydro-MRI is a relatively new imaging technique that provides for the filling of the small intestine with the contrast adopted per os. Hydro-MRI makes it possible to accurately assess the degree and severity of small intestinal lesions in Crohn's disease (figure 3).

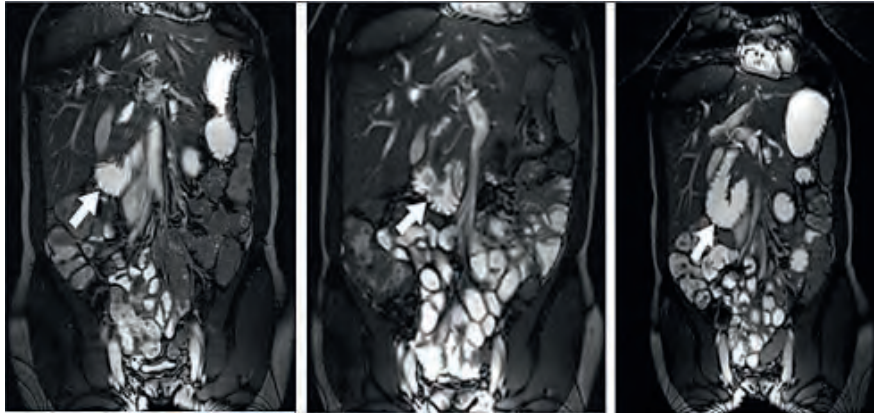


Figure 2. The effect of a contrast agent on image quality. Presents MRI images in coronary projection with the visualization of one of the loops of the jejunum filled with a contrast agent. Optimal visualization of the lumen of the intestine is achieved when using a 2% solution of Sorbitol [5]

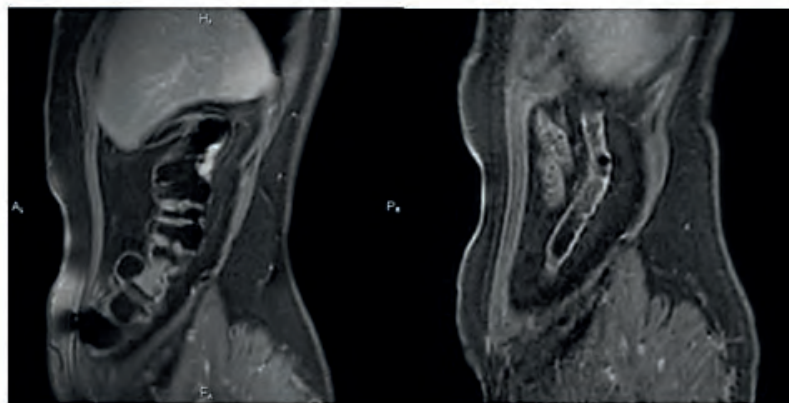


Figure 3. MRI image of the transverse colon colon in sagittal projection (STIR mode). Clearly visualized a limited area of thickening of the mucous membrane with signs of active contrast enhancement, which is typical for the activation of the inflammatory process

This method allows you to get an idea of the extent of the lesion, the presence of extramural manifestations in the penetrating form of the disease, as well as the degree of activity of inflammatory changes (figure 4, 5).

The possibilities of MRI in the diagnosis of formations of the small and large intestine. Determining the boundaries of education, the degree of involvement of the intestinal wall in the pathological process (figure 6, 7).

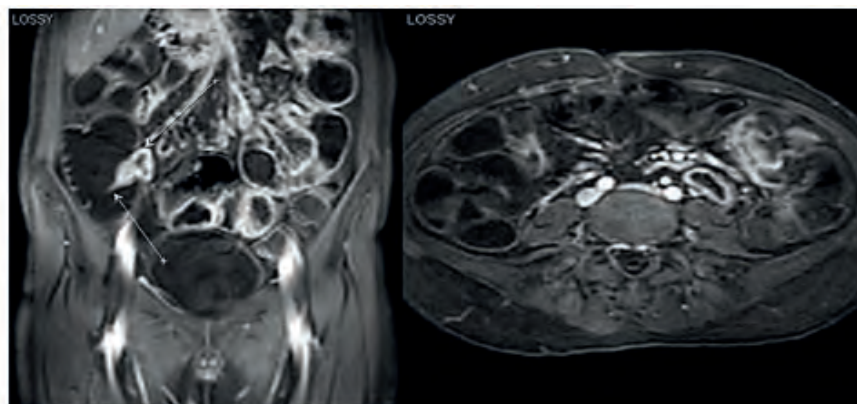


Figure 4. The defeat of the jejunum, terminal ileum, Bauhinov valve, with signs of active pathological contrast enhancement of the walls. MRI images in coronary and axial projections (T1 and T1 FatSat mode)



Figure 5. Total accumulation of a contrast by the rectal wall. MRI image in coronary projection (T1 FatSat mode)

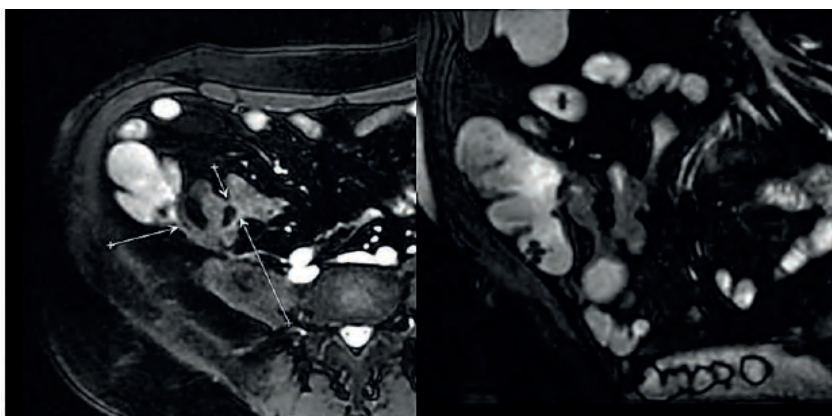


Figure 6. Ileal fistulas. MRI image in axial projections (T1 FatSat mode)

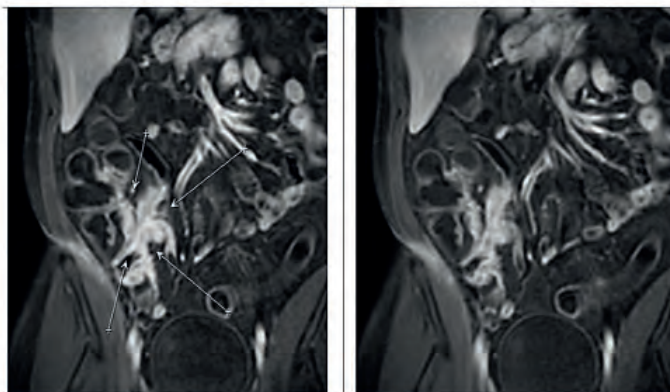


Figure 7. Zones of contrast enhancement of the cecum, terminal ileum. MRI images in coronary projection (T1 FatSat mode)

Identify the relationship of the pathological focus to the sphincter and pelvic floor muscles. Monitoring the state of the lymph nodes and blood vessels. Tumors of the small intestine. Rare formations, up to 23% of the total number of gastrointestinal tumors; Clinical manifestations are nonspecific, include abdominal pain, anemia, and in the later stages, symptoms of intestinal obstruction; The most common histological types of formations: adenocarcinomas, lymphomas, carcinoids, GIST. Hydro-MRI is the only non-invasive technique, which allows to determine

the size, extent of the process in the intestinal lumen and beyond the intestinal wall, allowing to determine the degree of invasion of the surrounding tissue, lymph nodes, vessels (figure 8).

Colon cancer is classified according to various parameters: the nature of growth, the histological structure of the tumor, the stage of development of the disease, the degree of differentiation (figure 9, 10, 11). All these colon tumor divisions and classifications are of practical importance in choosing the appropriate cancer treatment.

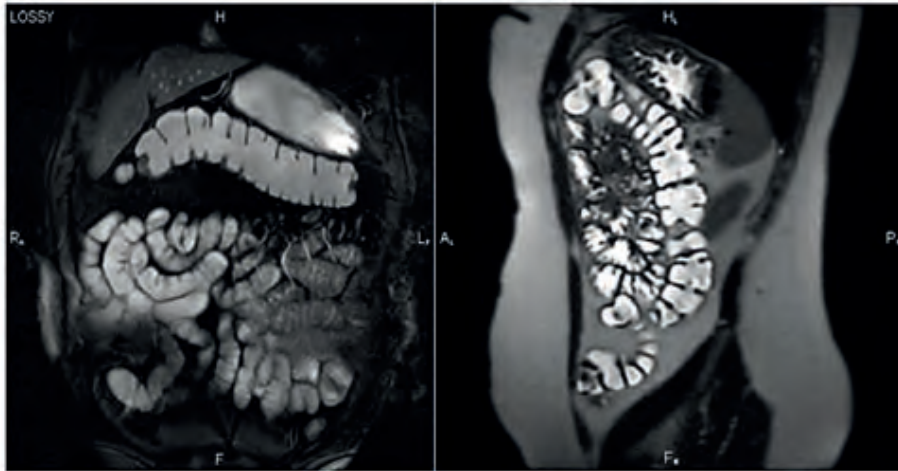


Figure 8. MRI of the colon and small intestine in the coronary projection in the STIR mode in the sagittal projection (mode T2 VI). Clearly visualized lumen of the intestine. Accurately determined wall thickness of the colon and small intestine

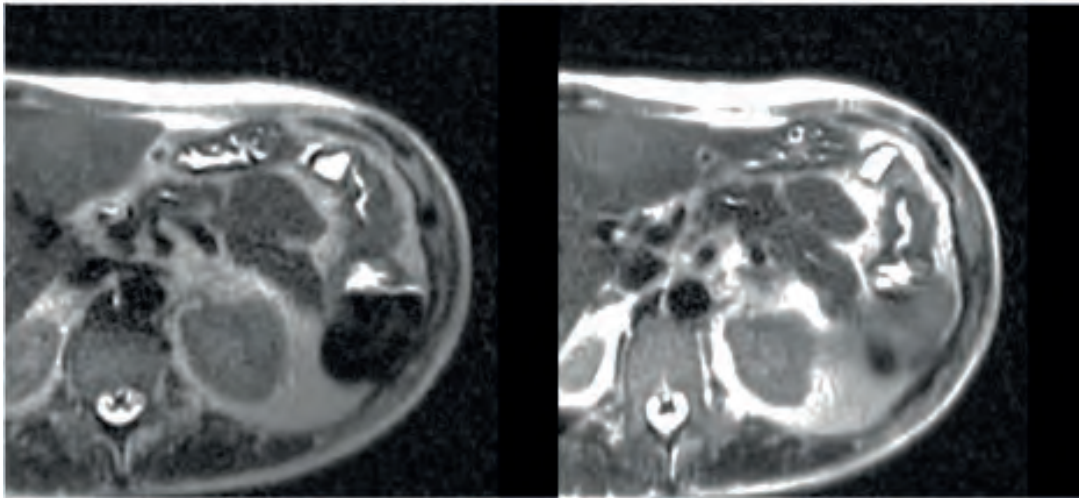


Figure 9. Adenocarcinoma of the splenic angle of the colon. Hydro-MRI in axial projection (mode T2). Endophytic formation with signs of significant narrowing of the intestinal lumen will be determined

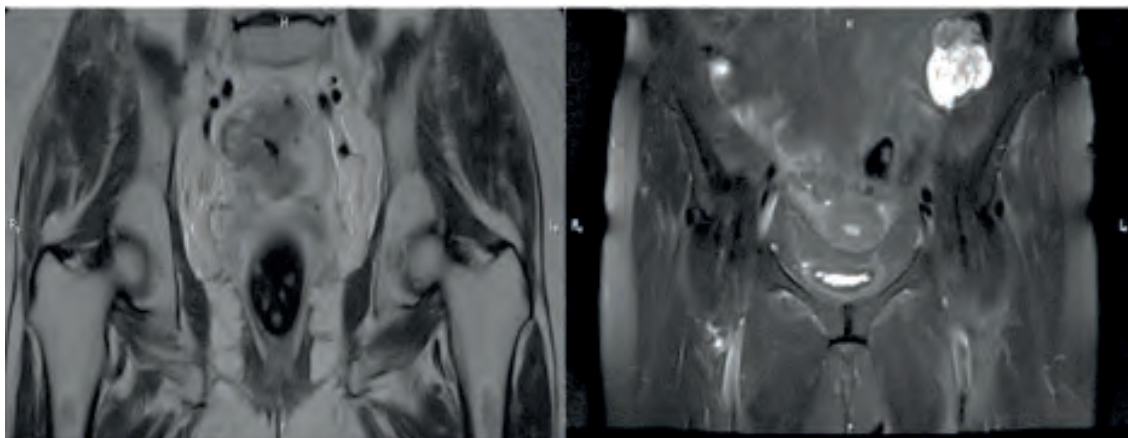


Figure 10. Colon adenocarcinoma stage T3 N1 M0. 04/01/2016 - endoscopic examination, CT of the small pelvis, OBP, preoperative radiotherapy was performed. SOD 50 Gr. 01/19/16, Laparoscopic anterior resection of the rectum, protective ileostomy. MRI examination (03/20/2016) - condition after surgery, combination therapy, carcinoma (continued growth) of the upper ampular part of the rectum and rectosigmoid junction with preservation of the malignancy process, complicated by contact invasion of the posterior surface of the visceral peritoneum and regional mts lymphadenopathy . Stage III B (T4a, N1, Mx). Intrinsic volume formation of the sigmoid colon is most characteristic of Villous (tubular) adenoma

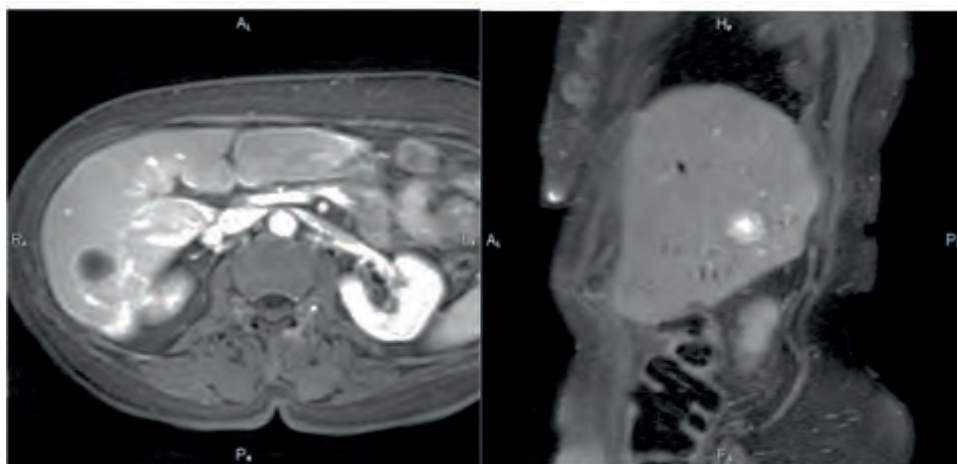


Figure 11. During MRI of the abdominal cavity and retroperitoneal space in the same patient - a lesion mts in the VII segment of the right lobe of the liver

When conducting hydro-MRI, it is always possible to assess the degree of invasion of the intestinal wall, the spread of the process into the surrounding fiber, the prevalence of the process along the intestinal length, which is not always possible to perform when performing irrigoscopy

or endoscopic examination (figure 12, 13, 14).

In the second image in the STIR mode in the sagittal projection, there is a total pathological contrasting of the walls of the descending-colonic section of the large intestine with signs of a lack of haustration (a symptom of a «garden hose»).

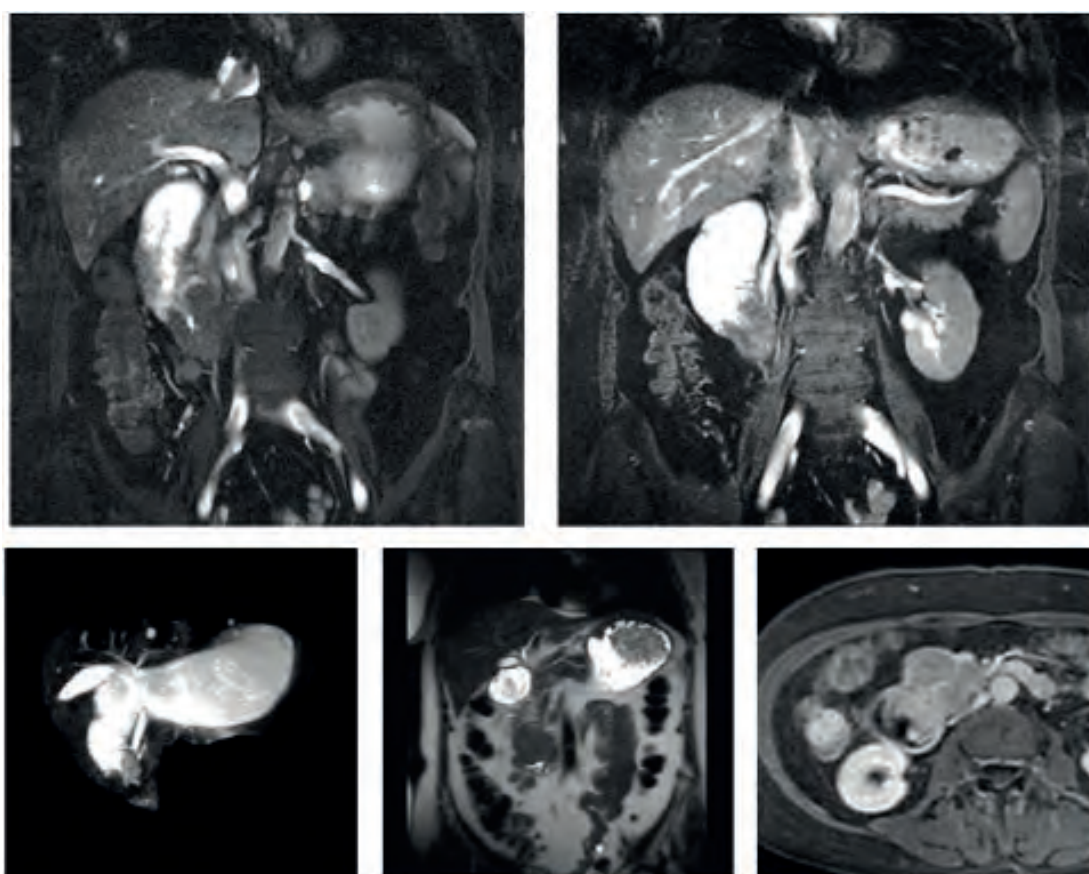


Figure 12. Patient S., 65 years old. Complaints of severe pain in the abdomen for three months, vomiting. Anamnesis data: a sharp weight loss in the last 2 - 3 months (up to 20 kg). According to fluoroscopy: the stomach is significantly enlarged in size, there is no passage of barium suspension in the duodenum. Endoscopic examination was carried out to the level of the horizontal part of the duodenum, then the endoscope was not possible to carry out (tissue masses in the lumen of the intestine; according to the PGI - adenocarcinoma of the duodenum). MRI-signs of duodenal tissue formation with a rough narrowing of its lumen, active contrast enhancement of the solid part of the formation. MRI images in coronary and axial projections (T2, STIR, T1 modes and three-dimensional reconstruction)

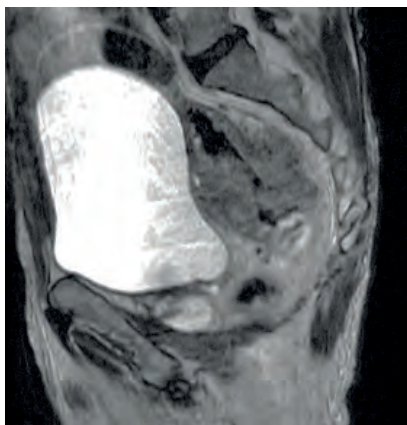


Figure 13. Hydro-MRI in sagittal projection (T2 VI mode). Large formation of the mid-ampulla of the rectum, mixed endo-exophytic form with signs of massive invasion of the surrounding tissue and the posterior wall of the bladder

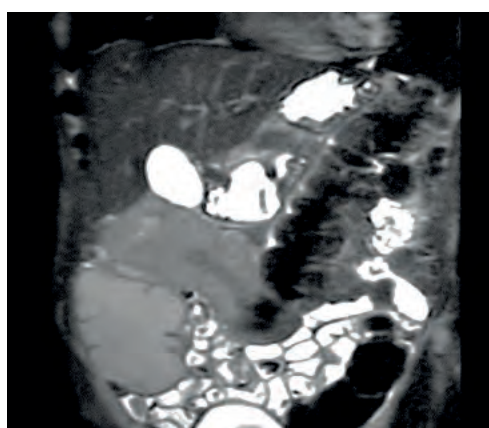


Figure 14. Hydro-MRI in coronary projection (STIR mode). The formation of the transverse colon is significantly narrowing its lumen and not beyond the walls of the intestine

FINDINGS

Hydro MRI allows visualizing the mass of the small, large intestine and determining the degree of invasion of the intestinal wall and surrounding tissues. HYDRO MRI is indicated for Crohn's disease and for determining the degree of inflammatory activity. The study is

painless, no radiation load. HYDRO-MRI is the method of choice, if it is impossible to conduct an X-ray examination of the intestine, the inability/uninformativeness of the endoscopic examination of the small, large intestine. Along with video capsular endoscopy, it allows visualization of all departments of the small and large intestine.

REFERENCE

1. Menys A, Puylaert C, Tutein Nolthenius CE et al. Quantified Terminal Ileal Motility during MR Enterography as a Biomarker of Crohn Disease Activity: Prospective Multi-Institution Study. *Radiology*. 2018. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180100>.
2. Skirda IY, Petishko OP, Zavgorodnyaya NY. Epidemiological features of diseases of the digestive system in children and adolescents in Ukraine. *Gastroenterologiya*. 2017; 51 (4). <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.4.2017.119287>.
3. Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68 (6): 397–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
4. Kavaliauskiene G, Ziech LW, C. Nio Y, Stoker J. Small bowel MRI in adult patients: not just Crohn's disease—a tutorial. *Insights Imaging*. 2011; 2 (5): 501–513. DOI: 10.1007/s13244-011-0115-2.
5. Kuehle CA, Ajaj W, Ladd SC et al. Hydro-MRI of the Small Bowel: Effect of Contrast Volume, Timing of Contrast Administration, and Data Acquisition on Bowel Distention. *AJR*. 2006; 187 (4): W375–W385. DOI:10.2214/AJR.05.1079.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.2](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.2)

O. V. Horolec, V. A. Kashirin, L. L. Voroncova

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

O. B. Хоролець, В. О. Каширін, Л. Л. Воронцова

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

HEAT SHOCK PROTEIN 27 IN LARYNGEAL SQUAMOUS CELL CANCER TREATMENT

Білок теплового шоку 27 при лікуванні плоскоклітинного раку гортані

Abstract

Heat shock protein 27 (HSP27) belongs to a family of ATP-independent chaperones and plays a fundamental role in cell physiology in various disease states, including cancer. So, it was found that serum HSP27 levels were significantly increased in patients with various tumors, but their significance in laryngeal carcinoma is not well defined.

Purpose of the study. Determination and comparison HSP27 serum levels at different stages of special treatment methods in laryngeal cancer patients.

Materials and methods. The studies were conducted in 31 patients of laryngeal cancer of T2–3 N0 M0 categories before treatment and at its various stages. The serum HSP27 levels analysis was carried out using the «ELISA» diagnostics test system by enzyme immunoassay.

Results. The serum HSP27 levels in patients before treatment and with various types of special treatment are statistically significantly higher than the control values. There was a decrease in serum HSP27 levels in patients after removal of the neoplasm and a slight increase in serum HSP27 levels after completion of radiation therapy.

Comparison of initial serum HSP27 values in patients with subsequent relapse of the disease with initial serum HSP27 levels in patients with positive treatment outcomes did not reveal statistically significant differences.

Conclusion. The serum HSP27 levels in laryngeal cancer patients are elevated and remain so at all treatment stages. Initial level of serum HSP27 cannot predict tumor recurrence.

Keywords: laryngeal cancer, HSP27.

Резюме

Білок теплового шоку 27 (HSP27) належить до сімейства АТФ-незалежних шаперонів і відіграє фундаментальну роль у фізіології клітин при різних захворюваннях, включаючи рак. Так, було встановлено, що рівень HSP27 у сироватці крові значно збільшувався у пацієнтів з різними пухлинами, але їх значення при раку гортані недостатньо визначено.

Мета дослідження. Визначення та порівняння рівня HSP27 у сироватці крові на різних етапах спеціальних методів лікування у хворих на рак гортані.

Матеріали та методи. Дослідження проводилися у 31 хворого на рак гортані категорії T2–3 N0 M0 до лікування та на різних його етапах. Аналіз рівнів HSP27 у сироватці крові проводили за допомогою тестової системи діагностики «ELISA» методом імуноферментного аналізу.

Результати. Рівень HSP27 у сироватці крові пацієнтів до лікування та при різних видах спеціального лікування статистично достовірно перевищує контрольні показники. Спостерігалось зниження рівня HSP27 у сироватці крові пацієнтів після видалення новоутворення та незначне підвищення рівня HSP27 у сироватці крові після завершення променевої терапії.

Порівняння початкових значень HSP27 у сироватці крові у пацієнтів з подальшим рецидивом захворювання із початковим рівнем HSP27 у сироватці крові пацієнтів із позитивними результатами лікування не виявило статистично значущих відмінностей.

Висновок. Рівень HSP27 у сироватці крові у хворих на рак гортані підвищений і залишається таким на всіх стадіях лікування. За початковими показниками HSP27 не можна передбачити рецидиви пухлини.

Ключові слова: рак гортані, HSP27.

INTRODUCTION

Heat shock proteins (HSPs) are a protein family produced in cells by stressors and their primary role is to maintain cellular homeostasis, promoting their (cells) survival. HSPs are classified based on their molecular weight and promote recognition of tumor cells by the immune system but at the same time HSPs are involved in the proliferation, differentiation, invasion and metastasis for tumor cells. Determined that HSP levels are elevated in most cancers, and overexpression of HSP indicates a negative or insufficient response to treatment and poor prognosis of survival [1–5]. So, levels of serum heat shock protein 27 (sHSP27) have been studied in numerous cancer types, e.g. esophageal, bladder, hepatocellular, gastrointestinal and colorectal carcinoma [6–10], but their potential relevance at treatment in patients with laryngeal carcinoma are not adequately sufficient defined [10–14].

PURPOSE OF THE STUDY

The HSP27 serum levels comparison at different stages of special treatment methods of laryngeal cancer patients.

MATERIALS AND METHODS

Studies were performed in patients with laryngeal cancer categories T2–3 N0 M0. Histological characteristics of neoplasms are keratinizing squamous cell cancer.

The patients were divided into next groups:

Group 1 – 31 patients before the start of treatment (initial data);

Group 2 – 22 patients – 2–3 days after surgery;

Group 3 – 18 patients which completion of combination treatment (surgery and postoperative radiation therapy – 40 Gy);

Group C – control group (12 patients).

The age of the patients ranged from 34 to 65 years. The control group consisted of practically healthy people of the same age.

The serum HSP27 levels analysis was carried out using the «ELISA» diagnostics test system (Sandwich-ELISA principle) by enzyme immunoassay.

Comparisons of the studied skewed variables (determined by the criterion of Kolmogorov-Smirnov's agreement), was carried out with using the Wald-Wolfowitz Runs Test and Wilcoxon Matched Pairs Test, with a significance level of 0,05. The analyzed data are presented as «median and interquartile interval»: Me (RQ = UQ–LQ). Statistical processing of the received data was made using computer programs of the STATISTICA package (Stat Soft Statistica v.7.0).

RESULTS AND DISCUSSION

The first stage of the study was a comparative analysis levels of sHSP27 in patients in the first and control groups (Group C), and then, sequentially in the control group with indicators in 2, 3th groups. On next stage we compared the values between of initial levels of sHSP27 (Group 1) with its indicators changes in patients at the various treatment stages (table 1).

Table 1

The serum HSP27 levels in control group and its indicators in patients with laryngeal cancer at special treatment

| HSP27 (ng/ml) | Me (RQ = UQ–LQ) | Group C vs 1–3 Groups Wald-Wolfowitz Test | Group 1 vs 2, 3 Groups Wilcoxon Test |
|---------------------|----------------------------------|--|---|
| Group C (n = 12) | 16,42 (18,42 – 14,18 = 3,62) | p-level* | p-level** |
| Group 1 (n = 31) | 39,22 (44,29 – 35,43 = 8,86) | < 0,05 | |
| Group 2 (n = 22) | 36,55 (42,38 – 30,27 = 12,11) | < 0,05 | 0,367 |
| Group 3 (n = 18) | 38,33 (45,18 – 29,42 = 15,76) | < 0,05 | 0,372 |

Note: p-level* for Group C vs groups 1, 2, 3; p-level** for Group 1 vs groups 2, 3

The data presented in the table indicate an unconditional, more than twofold, increase in sHSP27 levels in patients before treatment, as well as at different stages and with various types of special treatment. Furthermore, statistically significant differences were no noted in the serum HSP27 levels at various stages of special

treatment, relative to the initial data (Group 1 vs groups 2, 3). At the same time, there was a slight (39,22 → 36,55 ng/ml; 6,8%), but a statistically significant decrease in sHSP27 levels in patients 2–3 days after removal of the neoplasm, and an increase in sHSP27 levels (≈ 37,9 ng/ml) in patients of 3th groups, can be explained by the

aggressive nature of radiation therapy.

During the observation period (about 2,5 years), in six patients were diagnosed with a relapse of the disease and else in one case a second primary neoplasm (lung cancer). However, while comparing the levels of sHSP27 with its initial values in these patients – 41,66 (44,18 – 36,67 = 7,51) and 35,95 (38,64 – 29,83 = 8,81), there was no statistically significant difference revealed ($p = 0,762$).

It should be noted that a comparison of sHSP27 values in patients of the first group with subsequent relapse of the disease with initial indicators of sHSP27 levels in patients with positive treatment

results did not reveal a statistically significant difference (41,66 (44,18 – 36,67 = 7,51) and 39,22 (44,29 – 35,43 = 8,86), $p = 0,623$).

CONCLUSION

1. The sHSP27 levels in laryngeal cancer patients are elevated and remain so at all treatment stages, which, obviously, can be explained by the aggressiveness of both surgical interventions and radiation therapy performed by the patient.

2. The sHSP27 level at relapsing tumors exceeds its initial values, but the magnitude of the latter cannot serve as a predictor of tumor recurrence.

REFERENCE

- Li Z, Srivastava P. Heat-shock proteins. *Curr Protoc Immunol*. 2004; Appendix 1: Appendix 1T. DOI: 10.1002/0471142735.ima01ts58.
- Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones*. 2005; 10 (2): 86–103. DOI: 10.1379/CSC-99R.
- Zoubeidi A, Gleave M. Small heat shock proteins in cancer therapy and prognosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012; 44 (10): 1646–1656. DOI: 10.1016/j.biocel.2012.04.010.
- Lianos GD, Alexiou GA, Mangano A et al. The role of heat shock proteins in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 360 (2): 114–118. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.026.
- Saini J, Sharma PK. Clinical, Prognostic and Therapeutic Significance of Heat Shock Proteins in Cancer. *Curr Drug Targets*. 2018; 19 (13): 1478–1490. DOI: 10.2174/1389450118666170823121248.
- Chen J.H., Chen L.M., Xu L.Y. et al. Expression and significance of heat shock proteins in esophageal squamous cell carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006; 28 (10): 758–761.
- Choi S-K, Kam H, Kim K-Y et al. Targeting Heat Shock Protein 27 in Cancer: A Druggable Target for Cancer Treatment? *Cancers (Basel)*. 2019; 1 (8): 1195. DOI: 10.3390/cancers11081195.
- Lee MS, Lee J, Lee S. Clinical, prognostic, and therapeutic significance of heat shock protein 27 in bladder cancer. *Oncotarget*. 2018; 9 (8): 7961–7974. DOI: 10.18632/oncotarget.24091.
- Gruden G, Carucci P, Lolli V et al. Serum heat shock protein 27 levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cell Stress Chaperones*. 2013; 18 (2): 235–241. DOI: 10.1007/s12192-012-0377-8.
- Soleimani A, Jalili-Nik M, Avan A et al. The role of HSP27 in the development of drug resistance of gastrointestinal malignancies: Current status and perspectives. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (6): 8241–8248. DOI: 10.1002/jcp.27666.
- Lee JH, Sun D, Cho KJ et al. Overexpression of human 27 kDa heat shock protein in laryngeal cancer cells confers chemoresistance associated with cell growth delay. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133 (1): 37–46. DOI: 10.1007/s00432-006-0143-3.
- Kaigorodova EV, Zavyalova MV, Bychkov VA et al. Functional state of the Hsp27 chaperone as a molecular marker of an unfavorable course of larynx cancer. *Cancer Biomark*. 2016; 17 (2): 145–153. DOI: 10.3233/CBM-160625.
- Karam J, Fadous-Khalifé MC, Tannous R et al. Role of Krüppel-like factor 4 and heat shock protein 27 in cancer of the larynx. *Mol Clin Oncol*. 2017; 7 (5): 808–814. DOI: 10.3892/mco.2017.1412.
- Nazhmudinov II, Saidov MZ. Oncomarkers and heat shock proteins in chronic hypertrophic laryngitis as probable predictors of malignancy of laryngeal epithelial cells. *Opukholi GOLOVY i SHEI*. 2017; 7 (2): 51–91. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-81-91.

Стаття надійшла до редакції 13.07.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.3](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.3)

Y. V. Lekomtseva

State Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Kharkiv, Ukraine

Є. В. Лекомцева

Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України»
Харків, Україна

VITAMIN-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS DATA IN PATIENTS WITH LONG-TERM CONSEQUENCES AFTER MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY

Вітамінно-антиоксидантний гомеостаз у хворих із віддаленими наслідками легкої закритої черепно-мозкової травми

Abstract

Introduction. Mild traumatic brain injury (mTBI) was reported to be the most frequent among other types of brain injuries and is the main reason for the disability in mid-life and middle-aged people. It's known that antioxidants can reduce oxidative stress, so, to prevent secondary brain injury modulating maintaining of long-term consequences after mTBI.

Purpose of the study. This work was to study the serum vitamin E, C and A levels in the patients with long-term consequences after mTBI to explore their potential pathogenetic influence.

Materials and methods. Sixty-seven patients with long-term consequences after mTBI were investigated with the mean age of $43,61 \pm 8,24$ years (18 women, 26,86% and 49 men, 73,14%) where the vitamin E, C and A contents were measured in sera by spectrophotometer method using standard protocols and reagents (Sigma, USA).

Results. In this work, it was found descending serum levels of all investigated vitamin-antioxidants in almost all patients with long-term consequences after mTBI where the content of vitamins A ($M \pm s: 1,63 \pm 1,56$ mkM/l) and E ($25,41 \pm 0,93$ mkM/l) had a tendency to decreasing without significant differences compare to controls. It was found the statistically significant decreased of vitamin C levels in the serum samples of our investigated patients when compared to controls ($p < 0,05$, $t = 4,59$, 95% CI 98,81 to 55,68) where in the main patient group, the medians of total vitamin C level was $30,57 \pm 5,38$ mkM/l vs $36,91 \pm 5,22$ mkM/l

Резюме

Вступ. Закрита черепно-мозкова травма (ЗЧМТ) відноситься до найбільш поширених видів травматизму та є основною причиною інвалідизації серед осіб молодого та середнього віку. Відомо, що антиоксиданти сприяють зменшенню проявів оксидативного стресу та запобігають розвитку вторинного пошкодження головного мозку внаслідок ЗЧМТ та її наслідків.

Мета дослідження. Вивчення вмісту вітамінів E, C та A у сироватці крові хворих із віддаленими наслідками легкої ЗЧМТ для вивчення їх потенційного патогенетичного впливу.

Матеріали та методи. Досліджено 67 хворих із віддаленими наслідками легкої ЗЧМТ середній вік котрих складав $43,61 \pm 8,24$ років (18 жінок, 26,86% та 49 чоловіків, 73,14%), де вміст вітамінів-антиоксидантів E, C та A у сироватці крові було вимірюване спектрофотометричним методом згідно стандартного протоколу з використанням реактивів Sigma (USA).

Результати. У даній роботі було встановлено, що всі досліджувані вітаміни-антиоксиданти були знижені практично у всіх обстежених хворих. Однак при цьому, вміст вітамінів A ($M \pm s: 1,63 \pm 1,56$ mkM/l) та E ($25,41 \pm 0,93$ mkM/l) мав тенденцію до зниження без достовірних змін відносно контрольної групи. Було виявлено достовірне зниження рівню вітаміну C у зразках сироватки крові пацієнтів порівняно з контролем ($p < 0,05$, $t = 4,59$, 95% ДІ 98,81–55,68), при цьому у загальній групі пацієнтів медіана рівню вітаміну

in controls. It was shown that the patients with long-term consequences after mild contusion in anamnesis (64,18%) had the prominent changes in the vitamin C content.

Conclusion. *The maintaining of long-term consequences of mTBI was accompanied by the vitamin-antioxidant dyshomeostasis such as decreasing of vitamin C serum level associated with a tendency to decreasing of vitamins A and E levels that may play the certain role in the pathogenesis. All these data are needed to be accounted into the consideration during the treatment of this patient category.*

Keywords: *long-term consequences of mild traumatic brain injury, vitamin-antioxidant homeostasis.*

С була $30,57 \pm 5,38$ мкМ/л щодо контролю, $36,91 \pm 5,22$ мкМ/л. Було показано, що у пацієнтів із віддаленими наслідками після контузії легкого ступеню в анамнезі (64,18%) спостерігалися найбільш виразні зміни вмісту вітамінів.

Висновки. *Формування віддалених наслідків після легкої ЗЧМТ супроводжувалося розвитком вітамінно-антиоксидантного дисгомеостазу у вигляді зниження у сироватці крові хворих рівню вітаміну С та тенденції до зниження рівнів вітамінів А та Е, що може відігравати певну роль у їх патогенезі. Всі ці дані необхідно враховувати під час лікування даної категорії пацієнтів.*

Ключові слова: *віддалені наслідки легкої закритої черепно-мозкової травми, вітамінно-антиоксидантний гомеостаз.*

INTRODUCTION

Mild traumatic brain injury is considerable medical health problem that affects millions of people every year all over the world: around 2,6 million individuals receive mild traumatic brain injury (mTBI) annually and, for today, around of 1–2% of the population live with different chronic neurological or psychiatric impairments and long-term consequences due to mTBI [1, 2].

Concussion is induced by force transmitted to head resulting from direct or indirect injury to head, face, or elsewhere and presents with a range of clinical symptoms, including physical signs, behavioral changes, cognitive impairment, somatic symptoms, often presents with rapid onset and resolve spontaneously; the pathogenic mechanisms of long-term consequences after traumatic brain injuries are still unclear and combination of different alterations such as excitotoxicity, blood flow, free radical damage (oxidative stress), disrupted regional metabolic processes has been identified as major contributors to the secondary damage after mild brain injuries [3, 4, 5, 6]. Concussion results in pathological changes at ultrastructural level, which initiate neurochemical and neurometabolic cascades, including disruption of neurofilaments and hyperglycolysis associated with oxidative dysfunction [5, 7, 8]. Some authors have shown that secondary damage after mild brain injury leads to failure in adenosine triphosphate synthesis and increases of reactive oxygen in species [4]. In animal models it was shown that mTBI alters brain functions for hours to years in a variety of different pathological syndromes, including increase of glucose metabolism, which also may persist for up to four weeks after injury [3, 5, 7, 8, 9]. These dysmetabolic processes that follow concussion are associated with oxidative stress and are reversible in many cases of damaged brain cells, however, some cells may die [3, 6].

In many studies, various vitamins data have been explored with the regards to experimental brain injury [8, 10, 11]. Some authors have reported changes in vitamin status observed in the patients with mTBI [12]. Clinical studies supported the evidence that using of vitamins E and C could help in reducing neuropathology and cognitive deficits following brain trauma and a number of experimental studies have shown that vitamin dyshomeostasis may enhance neurodegeneration progression after neurotrauma and all these alterations in vitamin dysmetabolism have been associated with the increased in oxidative stress [9, 13].

Vitamin E is a lipid-soluble antioxidant presents with high concentrations in mammalian brain and has been shown neuroprotective effect in numerous experimental and clinical studies [9, 14–17]. In several animal models of brain injury administration of α -tocopherol has been shown to decrease oxidative stress and neuropathology [11]. Numerous clinical and experimental studies have shown that treatment with α -tocopherol is effective not only for some cancers, but it may prevent and repair cell tissue damage following radiation and trauma [9]. It was shown that the potential neuroprotective α -tocopherol effect was mediated by free radical propagation prevention [8, 10]. It was found in clinical trials that vitamin E supplementations was very useful because of neuroprotective properties in acquired brain injuries [10, 11, 13].

Vitamin C (ascorbic acid) is one of the most important endogenous radical scavengers having pronounced neuroprotective effect especially in reducing any kind of cell damages from excitotoxicity according to data from many experimental studies [9, 14, 16]. It has been shown that brain tissue levels of ascorbic acid highly reduced immediately after TBI and do not return to normal values until 72 hours in the post-injury period [3, 4, 6].

PURPOSE OF THE STUDY

With the respect to neuroprotection data reported in numerous experimental and clinical studies, we have suggested that vitamin homeostasis may have potential benefit on long-term effects from mTBI outcome. The aim of this work was to study the serum vitamin E, C and A levels in the patients with long-term consequences after mild traumatic brain injury.

MATERIALS AND METHODS

Sixty-seven patients with long-term consequences after mTBI (T90.5; T90.0) were enrolled into this study with the mean age of $43,61 \pm 8,24$ years (18 women, 26,86% and 49 men, 73,14%) and range aged between 24 and 61 years old (table 1). The definition of mTBI was consistent with the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10; 1992). Thirty healthy controls (Mean age \pm s, $35,6 \pm 9,21$ years) without neurological and psychiatry diseases were included, as well. All patients were sporadic in nature and born in Ukraine; clinical, CT or MRI data were retrieved from the patients' history; physical, neurological and biochemistry examinations were performed under baseline conditions. Exclusion criteria were craniectomy in anamnesis, pregnancy, preexisting neurologic diseases, respiratory failure, acute or chronic liver and cardiovascular diseases.

The vitamin E, C and A contents were measured in sera by spectrophotometer method using the manufacture protocols. In this study, we used standard examples of vitamins from Sigma (USA). Concentrations of standards was 0,025–0,2 μ M/per test; volume – 0.01 ml, electrophoresis 3 hours at $E = 600$ V in pyridine-acetate buffer. The method principle was based on releasing vitamin E from cells during alkaline hydrolysis and diethyl extraction by ether. After purification of the unsaponifiable extraction by the method of column chromatography on alumina, tocopherols were determined colorimetrically at color oxidation reaction with nitric acid, followed by the determination of direct spectrophotometry in the purified alcoholic extract at $\lambda_{max} = 92$ nm.

The vitamin C serum level was determined by titrometer method with dichlorophenolindophenol and the vitamin A serum level was determined by spectrophotometer method based on the reaction with three-chlorine antimony trichloride [18].

Controls and subject samples were performed, as usual, in the duplicate manner; all protocols were approved by the Health Research Ethics Committee and written informed consent was obtained from each patient before the investigation. Data were analyzed according to their distribution. Age, disease duration were compared between groups with the χ^2 test; parametric tests were used for normally distributed data; nonparametric tests were used for abnormal distributed data; Kruskal Wallis and Mann-Whitney U tests were applied in Prism, seeing differences between the groups, the multivariate analysis with considering covariates was performed; univariate analysis was performed to assess the relationships between various factors. All reported p values are two-tailed; p values $\leq 0,05$ were considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

All investigated patients were divided into two groups based on the character of the obtained trauma: the first clinical group was formed from the patients who had concussion ($n = 24$, 35,82%, group I) in their anamnesis and the second clinical group was consistent of the patients with long-term consequences after mild brain contusion ($n = 43$, 64,18%, group II) – table 1. Post-injury period of traumatic neuronal injury has led to different neurological and cognitive impairments: the most frequent focal neurological signs were horizontal nystagmus (14 patients from group I and 25 patients from group II), disturbances in coordinating sphere (11 patients, I and 21 patients, II accordingly), ataxia (8 patients, I and 16 patients, II), face asymmetry (9 patients, I and 14 patients, II), increase of tendon reflexes (15 patients, I and 29 patients, II), pathological foot reflexes (9 patients, I and 23 patients, II). Four patients from the gr. II had partial seizures with secondary generalization. One woman from first group had panic attacks and two patients from second group also had frequent panic attacks ranged till 3–5 per months.

Table 1

Demographic features of Ukrainian patients with long-term consequences after mild traumatic brain injury

| Data | I group | II group | All patients |
|---------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Number of patients, n (%) | 24 (35,82%) | 43 (64,18%) | 67 (100%) |
| Male, n (%) | 15 (62,5%) | 34 (79,07%) | 49 (73,14%) |
| Female, n (%) | 9 (37,5%) | 9 (20,93%) | 18 (26,86%) |
| Mean patient age \pm SD | $31,63 \pm 7,84$ | $39,51 \pm 11,65$ | $43,61 \pm 8,24$ |
| Mean onset \pm SD | $28,74 \pm 8,1$ | $42,68 \pm 12,33$ | $34,61 \pm 9,73$ |

CT or MRI scans has revealed areas of swollen brain tissue in frontal lobes (11 patients from gr. II, 25,58%), left-sided diffuse vascular injury (9 patients from gr. II, 20,93%), right-sided diffuse vascular injury (4 patients from gr. I, 16,67%; 7 patients from gr. II, 16,27%), hydrocephalus (8 patients from gr. I, 33,3% and 14 patients from gr. II, 32,55%), combination (2 patients from gr. I, 8,33%; 4 patients from gr. II, 9,3%).

Analyzing obtained biochemical data, the decreasing of targeting vitamins levels were found in almost all patients with long-term consequences after mTBI. At the same time, only the level

of vitamin C decreased in 1,2 times and it was descended statistically significant compare to controls. The content of the remaining antioxidant vitamins had a tendency to a decrease without significant differences compare to the control group ($p > 0,05$).

It was found the decreased vitamin C levels in the serum samples of our investigated patients when compared to controls ($p < 0,05$, $t = 4,59$, 95% CI 98,81 to 55,68) where in the general patient group, the medians of total vitamin C (mean \pm SD) level was $30,57 \pm 5,38$ mkM/l and $36,91 \pm 5,22$ mkM/l, in controls (table 2).

Table 2

The vitamin-antioxidant contents in the patients with long-term consequences after mild traumatic brain injury and controls, M \pm s

| Data | All patients (n = 67) | I clinical group (n = 24) | II clinical group (n = 43) | Controls (n = 30) |
|--|-----------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------|
| Vitamin A, mkM/l | 1,63 \pm 1,56 | 1,65 \pm 1,02 | 1,48 \pm 1,2 | 1,89 \pm 0,98 |
| Vitamin E, mkM/l | 25,41 \pm 0,93 | 27,5 \pm 1,06 | 23,62 \pm 1,8 | 29,24 \pm 1,94 |
| Vitamin C, mkM/l | 30,57 \pm 5,38* | 33,4 \pm 7,61 | 28,96 \pm 9,41 | 36,91 \pm 5,22 |
| * $p < 0,05$ – used for statistically significant results in the group versus controls | | | | |

Targeting lower serum levels of vitamin C in the patients in the post-injury period following mTBI we separated among the different TBI forms: the mean serum vitamin C level was $33,4 \pm 7,61$ mkM/l in the patients from I group (mean age $31,63 \pm 7,84$ years), whereas it was $28,96 \pm 9,41$ mkM/l in the patients with II group (mean age $39,51 \pm 11,65$ years); thus, we have observed the lower serum ascorbic acid levels in the patients with mild brain contusion as compared to patients after concussion, however without statistically significant difference between these groups (95% CI 109,2 to 68,7, $p > 0,05$, $t = 0,638$) (tabl. 2). Because the patients and controls were not gender matched, serum ascorbic acid levels were compared between men and women and the levels were not found to be comparable between male and female patients ($p = 0,18$) and controls. In the same subset of the samples, vitamin C data were not correlated with the age ($p = 0,61$) and other vitamins serum levels. Although, the patients from the group II were older we didn't find that our groups appreciably differ between them with the respect to the disease duration and vitamin C data.

Thereby, the patients with long-term consequences after mTBI showed the abnormal low serum vitamin C levels with the tendency to more decreasing of vitamin C levels especially in the patients from group II.

It's well-know that oxidative stress plays an important role in the mechanism of long-term consequences after TBI which is exacerbated by the

impaired endogenous protection mechanisms such as vitamin-antioxidant homeostasis [12, 18].

There are previous experimental data that have been reported that ascorbic acid is a well-known antioxidant for controlling oxidative stress in rat brain and administration of ascorbic acid can reduce oxidative stress preventing neurological dysfunction in rats [14, 19]. Recent studies have demonstrated that some antioxidants can reduce oxidative stress, prevent secondary brain injury. Oxidative stress has been implicated in multiple models of TBI and is mainly induced by reactive oxidative species: free radicals induced by TBI have deleterious effects on the function and antioxidant vitamin levels of organs and systems including brain [19]. In the present study we focused on vitamin-antioxidant homeostasis that may have potential benefit on long-term consequences outcome in the patient with mTBI. Various metabolic conditions may challenge different strategies concerning vitamin data between neurons and astrocytes: decreased vitamin C level could be a marker of tissue hypoxia or brain hypoxia or different metabolic disturbances which could be associated with post-traumatic ischemia [13, 15–17].

Thus, in the pathogenesis of the formation of long-term consequences after mTBI vitamin-antioxidant dyshomeostasis may play the potential definite role. Along with the presented data, in the patients with long-term consequences after mTBI it could be necessary to conduct pathogenetic therapy including drugs that can improve their vitamin status.

Further studies are needed to examine exactly vitamin-antioxidant homeostasis along with the peculiarities of the functional state of brain enzymes systems involved into metabolism of neurotransmitters for the development of new differential diagnostic criteria and searching for the new treatment options for such patients category.

CONCLUSION

The study provides the novel data revealing vitamin-antioxidant dyshomeostasis accompanied by low ascorbic acid serum level data in the patients with long-term consequences after mild traumatic brain injury with a tendency to decrease of vitamin

E and A serum levels in this patient category that may play the certain role in their pathogenesises.

Acknowledgement MD, PhD, ass. of Prof. Yevgeniya Lekomtseva would like to thank very much PhD, Ass. of Prof. Gorbach T. V. (Kharkiv National Medical University, department of biochemistry) for her great biochemistry support in this research.

Funding. This research did not receive any grant support.

Conflict of interests. The author does disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence this work. The author declares that there is no conflict of interest.

REFERENCE

- Laker SR. Epidemiology of concussion and mild traumatic brain injury. *PMR*. 2011; 3 (10): S354–358. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.07.017.
- Peeters W, Brande R, Polinder S et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir*. 2015; 157: 1683–1696. DOI: 10.1007/s00701-015-2512-7.
- Awasthi, D, Church DF, Torbati D et al. Oxidative stress following traumatic brain injury in rats. *Surg. Neurol*. 1997; 47 (6): 575–581. DOI: 10.1016/s0090-3019(96)00461-2.
- Bai, W, Zhu WL, Ning YL et al. Dramatic increases in blood glutamate concentrations are closely related to traumatic brain injury-induced acute lung injury. *Sci. Rep*. 2017; 14 (1): 5380. DOI: 10.1038/s41598-017-05574-9.
- Kozlov AV, Bahrami S, Redl H, Szabo C. Alterations in nitric oxide homeostasis during traumatic brain injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863: 2627–2632. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.12.020.
- Stefani MA, Modkovski R, Hansel G, Zimmer ER et al. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017; 4 (6): 392–402. DOI: 10.1002/acn3.416.
- Della-Morte D, Dave KR, DeFazio RA et al. Resveratrol pretreatment protects rat brain from cerebral ischemic damage via a sirtuin 1-uncoupling protein 2 pathway. *Neuroscience*. 2009; 159: 993–1002. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.01.017.
- Haar, C.V, Peterson TC, Martens KM, Hoane H. Vitamins and nutrients as primary treatments in experimental brain injury: clinical implications for nutraceutical therapies. *Brain Res*. 2016; 1640 (Pt A): 114–129. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.12.030.
- Ames B., Shigenaga TM, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and the degenerative disease of aging. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1993; 90 (17): 7915–7922. DOI: 10.1073/pnas.90.17.7915.
- Burton GW. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu Rev Nutr*. 1990; 10: 357–382. DOI: 10.1146/annurev.nu.10.070190.002041.
- Inci S, Ozcan OE, Kiliç K. Time-level relationship for lipid peroxidation and the protective effect of alpha-tocopherol in experimental mild and severe brain injury. *Neurosurgery*. 1998; 43 (2): 330–335. DOI: 10.1097/00006123-199808000-00095.
- Maekawa T, Uchida T, Nakata-Horiuchi Y et al. Oral ascorbic acid 2-glucoside prevents coordination disorder induced via laser-induced shock waves in rat brain. *PLoS One*. 2020; 15 (4): e0230774. DOI: 10.1371/journal.pone.0230774.
- Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med*. 2000; 28 (1): 141–164. DOI: 10.1016/s0891-5849(99)00224-5.
- Dagenais GR, Marchioli R, Yusuf S, Tognoni G. Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2004; 2 (4): 293–299. DOI: 10.1007/s11886-000-0084-4.
- Pryor, WA, Stahl W, Rock CL. Beta carotene: from biochemistry to clinical trials. *Nutr Rev*. 2000; 58 (Pt 1): 39–53. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2000.tb07810.x.
- Resch U, Helsel G, Tatzber F, Sinzinger H. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40 (11): 1132–1134. DOI: 10.1515/CCLM.2002.198.
- Shen Q, Hiebert JB, Hartwell J, Thimmesch AR, Pierce JD. Systematic review of traumatic brain injury and the impact of

antioxidant therapy on clinical outcomes. *Care.* 2020; 32 (1): 333–339. DOI: 10.1007/Worldviews Evid Based Nurs. 2016; 13 (5): 380–389. DOI: 10.1111/wvn.12167.

18. Leichtle SW, Sarma AK, Strein M et al. High-dose intravenous ascorbic acid: ready for prime time in traumatic brain injury? *Neurocrit*

19. Petraglia AL, Winkler EA, Ailes JE. Stuck at the bench: Potential natural neuroprotective compounds for concussion. *Surg Neurol Int.* 2011; 2: 146. DOI: 10.4103/2152-7806.85987.

Стаття надійшла до редакції 02.05.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(46\).2020.4](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(46).2020.4)**Н. С. Луценко, О. А. Исакова, О. А. Рудычева, Т. С. Кирилова, Т. С. Михальчик***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина***N. S. Lutsenko, O. A. Isakova, O. A. Rudycheva, T. S. Kyrilova, T. S. Mihalchik***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ О СОСТОЯНИИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ХИРУРГИЕЙ КАТАРАКТЫ

Some questions about the state of the eye surface in patients before cataract surgery

Резюме

Введение. Состояние глазной поверхности является фактором риска развития послеоперационных осложнений, что ведет к снижению качества жизни пациентов.

Цель исследования. Изучить состояние глазной поверхности у пациентов с катарактой в дооперационном периоде.

Материалы и методы. Проведено исследование состояния глазной поверхности у 320 пациентов (320 глаз), женщин – 172, мужчин – 148. В исследование не включали пациентов с сопутствующей глазной патологией и перенесенными хирургическими вмешательствами. Проведено изучение структуры общих соматических сопутствующих заболеваний, субъективных признаков поражения глазной поверхности (покраснение, чувство инородного тела, жжение, сухость), объективных признаков (время разрыва слезной пленки, окраска роговицы) и определены группы бессимптомного течения заболевания.

Результаты. Установлено, что субъективные признаки заболевания (характерные жалобы) выявлены у 100 пациентов (25,6%), а окрашивание поверхности глаза у 135 пациентов (35,5%). Среди всех обследованных пациентов сочетание жалоб и явного повреждения глазной поверхности выявлено у 17,7%, а скрытые повреждения глазной поверхности – в 16,9% случаев, что составило 49% от всех случаев повреждения роговицы. У пациентов с сахарным диабетом только 33,4% имели здоровую поверхность глаза, бессимптомное повреждение глазной поверхности выявлено у 45,8% пациентов, явное повреждение – у 16,9% пациентов.

Abstract

Introduction. Ocular surface status is a main risk factor for the development of postoperative complications and lead to the decrease of life quality.

Purpose of the study. The condition of the surface of the eye in patients before cataract surgery was studied.

Material and methods. 320 patients preoperative the cataract surgery were investigated, among them 172 patients were female, 148 – were male. Patients with any previous ocular surgery or concomitant ocular diseases were excluded. The structure of common non-ocular comorbidities, subjective signs of ocular surface damage (redness, foreign body sensation, dryness, burning) and objective symptoms (tear break up time, cornea fluorescein staining) were carried out. Patients with asymptomatic forms of cornea staining were identified.

Results. It was found that 100 patients (31,2%) had subjective signs (specific complains) of ocular surface damage and 135 patients (35,5%) had positive corneal staining. Specific complains and obvious ocular surface damage were revealed in 17,7% and latent ocular surface damage – in 16,9% of patients. Thus 49% of patients had asymptomatic form of ocular surface damage. In the group of patients with diabetes mellitus healthy ocular surface was observed only in 35,6% cases, asymptomatic form of ocular surface damage consisted 72,9% and obvious damage – 16,9% among all patients.

Conclusion. Ocular surface dysfunction is common among patients before cataract surgery,

Заключение. *Скрытые повреждения глазной поверхности широко распространены среди пациентов с катарактой, особенно при наличии сахарного диабета. Необходимо помнить о высокой распространенности этой патологии и проводить объективный скрининг глазной поверхности перед операцией.*

Ключевые слова. *Повреждение глазной поверхности, катаракта, время разрыва слезной пленки, флюоресцеиновая окраска роговицы.*

especially in diabetes mellitus. Clinicians should be aware of this high prevalence and consider ocular surface screening before cataract surgery.

Keywords. *Ocular surface damage, cataract, tear break up time, fluorescein corneal staining.*

ВВЕДЕНИЕ

Современная хирургия катаракты направлена на быструю зрительную реабилитацию пациентов и максимальное улучшение их качества жизни. Это обеспечивается, с одной стороны, за счет высокого уровня оперативной техники и использования искусственных хрусталиков из биосовместимых материалов с хорошими функциональными возможностями, с другой стороны – тщательной дооперационной подготовкой пациентов к факоэмульсификации катаракты и применения оптимальных схем послеоперационного лечения для профилактики различных осложнений.

Несмотря на то, что наши профессиональные возможности при хирургии катаракты значительно выросли, остается большое количество пациентов неудовлетворенных результатами проведенной операции, у которых полученные высокие зрительные функции не соответствуют ожидаемым [1, 2]. Данная проблема связана, прежде всего, с некачественным изображением за счет неприятных ощущений в оперированном глазу, что обусловлено определёнными изменениями в состоянии глазной поверхности. Известно, что слезная пленка является составляющей глазной поверхности и одновременно частью оптической системы глаза, поэтому её стабильность – это первая ступень на пути к полноценному зрению. Таким образом, все компоненты и показатели состояния глазной поверхности глаза (стабильность слезной пленки, поверхностные мукопротеиды, плотность бакаловидных клеток конъюнктивы, поверхностный эпителий, частота и качество морганий, мейбомиевые железы) должны находиться в согласовании для полноценного функционирования глаза [3]. Однако у пациентов с катарактой в дооперационном периоде практически не уделяется должного внимания вопросам исследования состояния глазной поверхности, поэтому данные патологические изменения остаются вовремя не выявлены. С одной стороны, это прежде всего связано с бессимптомным течением процесса или маловыраженными проявлениями, пациенты не всегда отмечают имеющиеся жалобами из-за наличия более выраженных проблем – снижения или отсутствия зрения

в результате помутнения хрусталика. С другой стороны, для диагностики патологических изменений глазной поверхности необходимо проводить ряд дополнительных диагностических тестов (измерение осмолярности, тест Ширмера, Норна и т.д.), которые не перекликаются с диагностикой катаракты и не входят в стандартный протокол дооперационного обследования [4, 5]. Таким образом, вопрос изучения состояния глазной поверхности при хирургии катаракты является актуальным, требует детального изучения, что и вызвало у нас интерес к данной теме.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние глазной поверхности у пациентов с катарактой в дооперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование состояния глазной поверхности у 391 пациента с установленным диагнозом катаракта, которым планировалось проведение хирургического лечения – факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. В исследование не включали пациентов, которым ранее были проведены хирургические или лазерные вмешательства на глазном яблоке и веках, в анамнезе отмечались перенесенные воспалительные заболевания глаз (кератит, увеит), с установленным диагнозом глаукома и регулярным длительным применением гипотензивных капель. Всем пациентам, наряду со стандартным офтальмологическим исследованием (визометрия, авторефрактометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, эхобиометрия), проводилась оценка субъективных и объективных признаков изменений глазной поверхности, а именно субъективные проявления анализировали на основе предъявляемых жалоб пациентов на покраснение, чувство инородного тела, сухость и жжение, в то время как объективные изменения включали: время разрыва слезной пленки, флюоресцеиновая окраска роговицы.

Слезная пленка, мейбомиевые железы, бакаловидные клетки, слезопродуцирующие железы и слезотводящий канал, эпителий

роговицы и конъюнктивы являются основными компонентами слёзной функциональной единицы (LFU – Lacrimal Functional Unit), по функциональной способности которой можно судить о наличии нормальной или поврежденной глазной поверхности [6]. В свою очередь, морфофункциональное состояние слезной пленки, которая выполняет защитную функцию роговицы, непосредственно зависит от слаженной работы всех составляющих глазной поверхности и при наличии дисфункции формируется её нестабильность. На наш взгляд, изучение данного показателя является достаточно информативным, так как дает представление о наличии или отсутствии изменений глазной поверхности и одновременно с этим доступен, не требует дополнительного оборудования и временных затрат, может быть выполнен во время проведения стандартного офтальмологического исследования (биомикроскопия).

Время разрыва слезной пленки определяли в синем свете с использованием жёлтого светофильтра после помещения в нижний конъюнктивальный свод флюоресциновой полоски. Интервал времени после последнего моргания и появления первого дефекта слезной пленки соответствовал данному показателю и фиксировался в секундах.

В дальнейшем, через 2–3 минуты, согласно рекомендациям Национального глазного института, оценивали степень окраски эпителия роговицы по 4-х балльной шкале в пяти секторах [7].

С учетом, что все пациенты прошли полное дооперационное обследование, а именно консультации смежных специалистов и общеклинические анализы, изучена структура общих сопутствующих заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Возраст пациентов включенных в исследование колебался от 62 до 78 лет, из них женщин было 217, мужчин – 174, при этом средний возраст женщин составил $71 \pm 3,5$ года, а мужчин $66 \pm 3,5$ лет.

По данным литературы изменения глазной

поверхности и наличие болезни сухого глаза зависят как от возраста, так и половой принадлежности, что обусловлено процессами старения, средней продолжительностью жизни, гормональными особенностями и т. д. Так, некоторыми авторами установлено, что частота встречаемости ССГ увеличивается с возрастом и она выше у женщин, чем у мужчин, на 50% [8, 9]. Если рассматривать иностранные источники, то показатели распространённости данной патологии варьируют от 5–30% мирового населения от 50 и старше, а одна треть из них женщины [10]. В нашем исследовании так же отмечалась такая тенденция, на наш взгляд она объяснима, аналогичными факторами: количество пациентов, мужского пола, в исследование на 7,5% было меньше, в то время как, возраст пациентов женского пола в среднем на 5 лет старше.

При анализе субъективных признаков повреждения глазной поверхности у пациентов с катарактой в дооперационном периоде нами выявлены характерные жалобы у 100 исследуемых, что составило 25,6%. При этом пациенты в большинстве случаев (96%) предъявляли несколько жалоб одновременно, но с учетом доминирующего субъективного признака структура жалоб распределилась следующим образом: ощущение сухости отмечали 26 пациентов (6,6%), чувство жжения – 21 пациент (5,4%), покраснение беспокоило 11 больных (2,8%), а наличие жалоб на ощущение инородного тела выявлено у 42 пациентов (10,7%).

Анализ полученных нами результатов соответствует литературным данным, согласно которым выявление БСГ с учетом активных жалоб отмечается в 3,5–37,7% случаев [4, 11]. Однако, если принимать во внимание, что частота встречаемости повреждения глазной поверхности достигает 70% случаев, то необходимо учитывать бессимптомное течение патологического процесса у остальных пациентов и выявлять данные изменения с помощью объективных методов диагностики [12]. Результаты выявления субъективных и объективных признаков повреждения глазной поверхности представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение субъективных и объективных признаков повреждения глазной поверхности перед хирургическим лечением катаракты

| Наличие жалоб n = 100 | Наличие окраски n = 135 | Количество n = 391 | Процент от общего количества |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| + | + | 69 | 17,7 |
| – | + | 66 | 16,9 |
| – | – | 225 | 57,5 |
| + | – | 31 | 7,9 |

При изучении стабильности слезной пленки, как основного объективного показателя состояния глазной поверхности, мы получили следующие результаты: время разрыва слезной пленки составило $5,3 \pm 0,11$ секунды, в норме 10 секунд и более. При этом у большинства исследуемых, 218 пациентов (55,8%), данный показатель был меньше 5 секунд, что в 2 раза меньше нормальных значений. Такое истончение прероговичной слезной пленки, как по причине изменения её состава, так и на фоне повышенной испаряемости, является неблагоприятным фактором для формирования патологических процессов переднего эпителия роговицы.

Окраска эпителия роговицы выявлена только на 135 глазах (34,5%) и медиана баллов окраски составила 4, при максимальном количестве 15 баллов. Таким образом, у остальных пациентов, несмотря на истончение прероговичной слезной пленки, процесс находится на начальных этапах развития и частично компенсирован за счет мигательных движений, которые восстанавливают целостность слезной пленки, создавая протекцию эпителию роговицы.

Принимая во внимание, что на 135 глазах выявлены объективные признаки повреждения глазной поверхности, а только 100 пациентов предъявляли характерные жалобы, то в 8,9% случаев отмечалось бессимптомное течение патологического процесса.

Однако при проведении детального анализа состояния поверхностного эпителия роговицы у 100 пациентов с субъективными жалобами, окраска роговичного эпителия была выявлена только у 69 пациентов (17,6%), медиана баллов окраски роговицы составила 4. При этом у всех пациентов отмечалось истончение прероговичной слезной пленки, время разрыва СП в среднем $6,4 \pm 0,11$ секунды. Таким образом, в остальных случаях у 31 пациента (7,9%) жалобы обусловлены явлениями болезни сухого глаза без повреждения глазной поверхности. С учетом полученных данных можно утверждать, что процент бессимптомного течения повреждения поверхности роговицы наблюдается в значительно большем количестве случаев и составил 66 человек (16,8%). Таким образом, в исследуемой группе пациентов нами выявлено в 34,4% случаев исходное повреждение глазной поверхности, то есть каждый третий пациент, при этом каждый шестой больной с бессимптомным течением (16,8%).

На наш взгляд, полученные данные необходимо принимать во внимание, так как известно, что проведение фактоэмulsionификации катаракты может исходно способствовать ухудшению состояния глазной поверхности и конечно же, усугублять уже имеющиеся патологические изменения. По данным ряда авторов в 87% случаев после хирургии катаракты появ-

ляются характерные жалобы БСГ, из них у 50% определяются признаки повреждения глазной поверхности. Данные изменения, в свою очередь, приводят к неудовлетворенности пациентов результатами хирургии катаракты и увеличивают сроки зрительной реабилитации [13–15].

Так, в своей работе S. Cetinkaya соав. (2015) отмечает увеличение жалоб, связанных с повреждением глазной поверхности, в послеоперационном периоде, которые сопровождаются изменением состава слезы, нарушением иннервации роговицы, уменьшением плотности бокаловидных клеток, что резко снижает качество жизни пациентов. По их наблюдениям в периоде до 3 месяцев не отмечалось существенных положительных изменений, поэтому полное восстановление предполагало период до 6 месяцев [16]. При анализе причин неудовлетворенных зрением пациентов после хирургии катаракты большинство авторов в 35% случаев выделяет причины, обусловленные наличием БСГ [2, 15]. В литературе имеются публикации, определяющие соматическую сопутствующую патологию как немаловажный фактор в формировании повреждения глазной поверхности [8, 17, 18]. Так, при системных заболеваниях организма, которые присутствовали и у наших исследуемых пациентов, в основе развития патологических изменений переднего отрезка глаза могут лежать как патогенетические звенья (дисгормональные, метаболические, сосудистые, аутоиммунные и т. д.) хронического заболевания, так и побочные эффекты базовых препаратов (стероидные препараты, антиаритмические, гипотензивные и т. д.), которые необходимо принимать на протяжении долгого периода. Поэтому изучение данного вопроса и представляло интерес. В структуре общих сопутствующих заболеваний у исследуемых нами проанализирована частота встречаемости хронических болезней и представлена в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, все пациенты в анамнезе имели соматические заболевания, а в 18,1% случаях отмечалось сочетание нескольких общих заболеваний, при этом чаще наблюдались пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (42 пациента) или бронхо-легочной патологией (29 пациентов). Частота встречаемости повреждения глазной поверхности, с наличием как жалоб, так и окраски роговичного эпителия, при различных сопутствующих патологиях достоверно не отличалась и находилась в пределах от 13% в группе бронхо-легочных заболеваний до 22,9% случаев у пациентов с ревматоидными поражениями.

При детальном анализе и выявления взаимосвязей между субъективными и объективными признаками повреждения глазной поверхности у пациентов на фоне различной соматической патологии мы получили неоднозначные результаты, которые отражены в таблице 3.

Таблиця 2

**Структура общих хронических заболеваний у пациентов с катарактой
в предоперационном периоде**

| Сопутствующая патология | Количество пациентов | Процент от общего количества больных |
|---|----------------------|--------------------------------------|
| Сахарный диабет 2 типа | 59 | 15,1 |
| Сердечно-сосудистые заболевания | 167 | 42,7 |
| Бронхо-легочные заболевания | 46 | 11,8 |
| Ревматоидный артрит | 48 | 12,3 |
| Сахарный диабет + сердечно-сосудистая патология | 42 | 10,7 |
| Бронхо-легочная патология + сердечно-сосудистая патология | 29 | 7,4 |
| Всего сопутствующих заболеваний | 391 | 100 |

Таблиця 3

**Распределение признаков повреждения глазной поверхности
у пациентов с сопутствующей патологией**

| Наличие жалоб n = 100 | Наличие окраски n = 135 | Количество пациентов n = 391 | Процент от количества пациентов в группе |
|---|----------------------------|---------------------------------|--|
| Сахарный диабет n = 59 | | | |
| + | + | 10 | 16,9 |
| - | + | 27 | 45,8 |
| - | - | 21 | 35,6 |
| + | - | 1 | 1,7 |
| Сердечно-сосудистые заболевания n = 167 | | | |
| + | + | 30 | 17,9 |
| - | + | 17 | 10,2 |
| - | - | 104 | 62,3 |
| + | - | 16 | 9,5 |
| Бронхо-легочные заболевания n = 46 | | | |
| + | + | 6 | 13,0 |
| - | + | 3 | 6,5 |
| - | - | 31 | 67,4 |
| + | - | 6 | 13,0 |
| Ревматоидные заболевания n = 48 | | | |
| + | + | 11 | 22,9 |
| - | + | 2 | 4,2 |
| - | - | 32 | 66,7 |
| + | - | 3 | 6,2 |
| Сочетанная патология n = 71 | | | |
| + | + | 12 | 16,9 |
| - | + | 17 | 23,9 |
| - | - | 37 | 52,1 |
| + | - | 5 | 7,1 |

При этом, у большинства пациентов глазная поверхность оставалась без повреждений, частота встречаемости варьировала от 52,1% при сочетанных общих заболеваниях до 67,4% случаев у пациентов с заболеваниями дыхательной системы и достоверно не отличалась.

Исключение составили пациенты с сахарным диабетом 2 типа, у которых нормальная глазная поверхность выявлена только в 35,6% случаях, что имело достоверное отличие. Одновременно с этим, при детальном анализе патологических изменений глазной поверхности у данных пациентов

была выявлена так же тенденция к бессимптомному течению, а именно: в 45,8% случаев выявлялась окраска роговичного эпителия без наличия характерных жалоб, что, по сути, и объясняет полученные нами данные, описанные выше. По данным литературы, многие авторы считают, что у пациентов, страдающих сахарным диабетом, пусковым механизмом развития данных патологических изменений переднего отрезка глаза есть метаболические нарушения, в частности гипергликемия и дислипидемия, что приводит к гиперосмолярности слезы, ускоренному апоптозу клеток, а следовательно к снижению плотности бокаловидных клеток и снижению продукции муцинов [19, 20]. Одновременно с этим, в работе L. Luo с соавторами доказано, что гиперосмолярность слезной пленки формирует каскад воспалительных реакций, интерлейкиновый дисбаланс, что так же негативно влияет на состав слезы, состояние слезной пленки и тканей переднего отрезка глаза [21]. Такая многофакторность патогенетических механизмов развития повреждения глазной поверхности при сахарном диабете объясняет полученный нами результат у данной категории больных. Отсутствие характерных жалоб, на наш взгляд, связано с нарушением чувствительности роговицы, за счет изменений нервных волокон и формированием диабетической нейропатии, механизмы развития которой детально изучены и описаны многими авторами в литературе. Несмотря на то, что в группе больных с сахарным диабетом отмечалось лидирующее количество бессимптомных случаев поражения глазной поверхности, но такие же изменения присутствовали и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 10,2% случаев, с бронхо-легочной патологией в 6,5% случаев и меньшей степени при ревматоидной 4,2% патологии. Сочетанная патология сопровождалась увеличением количества бессимптомных случаев поражения глазной поверхности до 23,9%.

Таким образом, при наличии общих хронических заболеваниях в той или иной мере выявляются скрытые патологические изменения глазной поверхности, требующие активного выявления с помощью объективных методов.

Проанализировав активные жалобы без наличия окраски роговичного эпителия, что свидетельствует о наличии болезни сухого глаза, во всех группах наблюдения получены соответствующие недостоверные результаты:

13,0% случаев у больных с бронхо-легочной патологией, 9,5% – сердечно-сосудистой и 6,2% случаев у ревматоидных больных. Однако у пациентов с сахарным диабетом 2 типа такая категория больных встречалась очень редко, всего в 1,7% случаев. Таким образом, у пациентов с катарактой в дооперационном периоде в сочетании с общей соматической патологией, за исключением сахарного диабета 2 типа, имеет место проявление болезни сухого глаза, которое требует своевременной медикаментозной коррекции.

Результаты нашего исследования ещё раз подчеркнули необходимость тщательного обследования пациентов с катарактой в дооперационном периоде для выявления патологии переднего отрезка глаза, особенно с учетом сопутствующих патологий.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с катарактой выявлено исходное заболевание глазной поверхности по субъективным признакам в 25,6% и объективным признакам 34,5% случаев, что диктует необходимость включения данного диагностического комплекса в стандартное исследование перед проведением хирургии катаракты.

2. При углубленном обследовании установлено, что в 16,7% случаев наблюдается бессимптомное течение повреждений глазной поверхности у пациентов с катарактой в дооперационном периоде, что требует проведения объективных методов диагностики для своевременного выявления данных случаев.

3. Установлено, что у пациентов с катарактой при наличии сопутствующих патологий со стороны сердечно-сосудистой, бронхолегочной системы, ревматоидной патологии или их сочетаний, нет достоверных отличий в частоте встречаемости нормальной или поврежденной глазной поверхности. Исключением явились пациенты с сахарным диабетом 2 типа.

4. На основании проведенных исследований определено, что у пациентов с катарактой при наличии сахарного диабета 2 типа только в 35,6% случаях отмечается нормальная глазная поверхность, у 45,8% выявлено бессимптомное течение и только у 16,9% явное повреждение поверхности глаза. Данная категория пациентов может рассматриваться как группа риска по неблагоприятным зрительным исходам при проведении хирургии катаракты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adeen M, Rushdi U. The Unsatisfied Patient after Cataract Surgery Ocular Surface Disease as a Major Contributor. *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2018; 5 (4). DOI: 10.23937/2378-346X/1410095.

2. Barber L, Khodai O, Croley T et al. Dry eye

symptoms and impact on vision-related function across International Task Force guidelines severity levels in the United States. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18 (1): 260. DOI: 10.1186/s12886-018-0919-7.

3. van Setten G. The Anatomical Dry

Eye – A Different Form of Ocular Surface Disease Deserves Focus. *Open J Ophthalmol*. 2017; 7 (3): 184–190.

4. Starr CE, Gupta PK, Farid M et al. An algorithm for the preoperative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. *J Cart Refract Surg*. 2019; 45 (5): 669–684. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.03.023.

5. Iglesias E, Sajani R, Levitt RC et al. Epidemiology of persistent dry eye-like symptoms after cataract surgery: Persistent post-surgical pain after cataract surgery HHS Public Access. *Cornea*. 2018; 37 (7): 893–898. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001491.

6. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res*. 2004; 78 (3): 409–416. DOI:10.1016/j.exer.2003.09.003.

7. Woods J, Varikooty J, Fonn D, Jones LW. A novel scale for describing corneal staining. *ClinOphthalmol*. 2018; 12: 2369–2375. DOI: 10.2147/OPHTH.S178113.

8. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2008; 8: 10. DOI: 10.1186/1471-2415-8-10.

9. Hom M, De Land P. Self-reported dry eyes and diabetic history. *Optometry*. 2006; 77 (11): 554–558. DOI: 10.1016/j.optm.2006.08.002.

10. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci*. 2008;85(8):668–674. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318181a947.

11. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity. *InvestigOphthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (11): 4753–4761. DOI: 10.1167/iovs.03-0270.

12. Gupta PK, Drinkwater OJ, VanDusen KW et al. Prevalence of ocular surface dysfunction

in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surg*. 2018; 44 (9): 1090–1096. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.06.026.

13. Park Y, Hwang H Bin, Kim HS. Observation of Influence of Cataract Surgery on the Ocular Surface. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0152460. DOI: 10.1371/journal.pone.0152460.

14. Chuang J, Shih KC, Chan TC et al. Preoperative optimization of ocular surface disease before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43 (12): 1596–1607. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.10.033.

15. Cho YK, Kim MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol*. 2009; 23 (2): 65–73. DOI: 10.3341/kjo.2009.23.2.65.

16. Cetinkaya S, Mestan E, Acir NO et al. The course of dry eye after phacoemulsification surgery. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15: 68. DOI: 10.1186/s12886-015-0058-3.

17. Han SB, Yang HK, Hyon JY, Wee WR. Association of dry eye disease with psychiatric or neurological disorders in elderly patients. *ClinInterv Aging*. 2017; 12: 785–792. DOI: 10.2147/CIA.S137580.

18. Eldaly ZH, Saad SA, Hammam N. Ocular surface involvement in patients with rheumatoid arthritis: Relation with disease activity and duration. *The Egyptian Rheumatologist*. 2019; 42 (1): 5–9. DOI: 10.1016/j.ejr.2019.05.004.

19. Zhang X, Zhao L, Deng S Dry et al. Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 8201053. DOI: 10.1155/2016/8201053.

20. Yamaguchi T. Inflammatory response in dry eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59 (14): DES192-DES199. DOI: 10.1167/iovs.17-23651.

21. Luo L, Li D-Q, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye & Contact Lens*. 2005; 31 (5): 186–193. DOI: 10.1097/01.icl.0000162759.79740.46.

Стаття надійшла до редакції 08.04.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(46\).2020.5](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(46).2020.5)Р. В. Филимонов¹, С. А. Поталов¹, С. Д. Шаповал¹, Ю. Ю. Малюк², Д. Г. Бурцев², Е. В. Петрашенко², Ю. Ю. Кобеляцкий², И. В. Филимонова¹¹Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина²Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»
Днепр, УкраинаR. V. Filimonov¹, S. A. Potalov¹, S. D. Shapoval¹, Yu. Yu. Malyuk², D. G. Burtsev², Ye. V. Petrashenok², Yu. Yu. Kobelyatskiy², I. V. Filimonova¹¹State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine²State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»
Dnipro, Ukraine

ФОРМИРОВАНИЕ ОДНОСТОРОННЕГО СПИНАЛЬНОГО БЛОКА МЕТОДОМ ТАХИФИЛАКСИИ

Unilateral spinal block formation by Tachyphylaxis method

Резюме

В статье представлено теоретическое обоснование и сравнительный опыт формирования одностороннего спинального блока методом тахифилаксии в условиях ургентной хирургии при операциях на нижних конечностях. Установлена возможность влияния на продолжительность и степень выраженности моторной блокады на оперируемой стороне, используя для введения анестетика метод тахифилаксии, не снижая при этом качества анестезии в целом и не увеличивая объема вводимого анестетика. Установлена возможность сокращения времени развития полноценной анестезии до минимального времени фиксации анестетика на нервной ткани (10 минут) за счет предварительной «сенситизации» к анестетику нервного волокна. Установлена возможность сокращения потребности в послеоперационной анальгезии, за счет увеличения продолжительности послеоперационного безболевого периода.

Ключевые слова: односторонняя спинальная анестезия, частотно-зависимая блокада, моторный блок.

Abstract

The article presents the theoretical justification and comparative experience in the formation of a unilateral spinal block by tachyphylaxis in urgent surgery during operations on the lower extremities. The possibility of influencing the duration and severity of motor blockade on the operated side was established using the tachyphylaxis method for administering the anesthetic without decreasing the quality of anesthesia as a whole and without increasing the amount of anesthetic administered. The possibility of reducing the development time of full anesthesia to a minimum fixation time of anesthetic on nerve tissue (10 minutes) due to preliminary «sensitization» to nerve fiber anesthetics was established. The possibility of reducing the need for postoperative analgesia by increasing the duration of the postoperative painless period has been established.

Keywords: unilateral spinal anesthesia, frequency-dependent blockade, motor block.

ВВЕДЕНИЕ

Для формирования одностороннего спинального блока традиционно используется гипербарический раствор бупивакаина, вызывающий моторный блок средней степени выраженности.

На наш взгляд, степень выраженности моторного блока зависит не столько от природы анестетика, сколько от способа его и определённых свойств нервного волокна.

В зависимости от степени миелинизации нервного волокна различают два типа проведе-

ния нервного импульса:

- непрерывное;
- скачкообразное.

Качество моторного блока определяется степенью блокады миелинизированных волокон, где тип проведения импульса – сальтаторный [1]. Для волокна большего диаметра, требуется больший объем анестетика, при неизменной его концентрации. Обычно идут путем увеличения объема, т. к. вне зависимости от типа проведения импульса анестетик вызывает блокаду натриевого канала; анестетик, как правило, вводится непрерывно. Однако увеличение объема анестетика более 2,5 мл 0,5% раствора приведет к «избыточной анестезии» и вовлечению в анестезию неоперируемой конечности с последующим развитием слабовыраженного моторного блока с обеих сторон.

Безмиелиновые сенсорные волокна отличаются низкой скоростью проведения импульса в силу тонического (непрерывного) характера его распространения, однако могут проводить импульс с высокой частотой, поэтому их относят к высокочастотным волокнам.

Двигательные миелиновые волокна отличаются высокой скоростью проведения импульса, в силу фазового (сальтаторного) характера его распространения, однако высокая частота проведения импульса не может быть достигнута, потому их относят к низкочастотным.

Нервные волокна отличаются также по своей чувствительности к местным анестетикам. Чувствительность к анестетику зависит от диаметра волокна, степени его миелинизации и частоты проведения импульса [2]. Преобладание моторной или сенсорной составляющей блокады, будет определяться свойствами самого анестетика, его частотной зависимостью. Волокна меньшего диаметра более чувствительны чем большего, но миелинизированные волокна блокируются быстрее, чем не миелинизированные того же диаметра [3]. Так возникает разница во времени фиксации анестетика на нервной ткани. Для бупивакаина она составляет 10–30 минут [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предложить метод формирования одностороннего спинального блока с учетом свойств нервного волокна и типа проведения нервного импульса, не увеличивая объем вводимого анестетика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГКБ № 4 (Днепр) и на базе ГКБ № 3 (Запорожье) в отделениях гнойно-септической хирургии за период 2016–2019 годы выполнено 132 ампутации бедра, у лиц 39–89 лет со степенью риска III–V по ASA, с разнообразной сопутствующей патологией различной степе-

ни тяжести. С целью обезболивания на момент хирургического вмешательства больным выполняли одностороннюю спинальную анестезию. В 67 случаях односторонний спинальный блок формировался методом тахифилаксии. Осуществлялся интраоперационный мониторинг АД, ЧСС, SaO₂. Оксигенация проводилась масочным методом, 50% O₂. Объем интраоперационной кровопотери не превышал 500 мл. Инфузионная терапия сводилась к компенсации операционных потерь в нулевом балансе. После окончания оперативного вмешательства пациенты переводились в профильное отделение. Летальных исходов и осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено.

Во всех случаях спинальная пункция выполнялась после катетеризации одной, двух периферических вен, в положении Фовлера, лёжа на стороне оперируемой нижней конечности, после обработки места пункции, под местной анестезией раствором 2% лидокаина 2,0 мл. Премедикация: дексаметазон – 4 мг, осетрон – 8 мг, атропин по показаниям. Спинальная игла G25–24 вводилась в спинальное пространство через интродьюсер в интервале L_{II}–L_{III}. После получения ликвора эндолюмбально вводился гипербарический 0,5% раствор бупивакаина в дозе 12,5 мг в сочетании с фентанилом в дозе 6,5 мкг.

Больные разделены на две группы, в зависимости от способа введения анестетика при выполнении односторонней спинальной анестезии:

- группа 1 – непрерывное введение;
- группа 2 – введение методом тахифилаксии.

Анестетик вводился таким образом, чтобы скорость введения не превышала 1 мл в минуту. В первой группе бупивакаин вводился непрерывно. Во второй группе, с целью «сенсibilизации» нервной ткани, предварительно вводился 2% раствор лидокаина в дозе 0,25 мл, затем – гипербарический раствор бупивакаина по 2,5 мг с интервалом 15 сек. Поворот, в положение для оперативного вмешательства, выполнялся через 15–20 минут.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах, вне зависимости от способа введения анестетика, в течение оперативного вмешательства потребность в дополнительной седации или дополнительной анестезии отсутствовала.

Во второй группе, благодаря предварительной «сенсibilизации» нервной ткани и дискретному введению анестетика, отмечено наступление полноценной анестезии к 10 минуте, во всех случаях, что совпадает с минимальным временем фиксации бупивакаина на нервной ткани.

При соблюдении всех правил формирования одностороннего блока, развивается классическая односторонняя спинальная анестезия, с характерной для бупивакаина сенсорно-моторной

диссоциацией, где качество и продолжительность сенсорного блока преобладает над качеством и продолжительностью моторного.

Формирование одностороннего блока методом тахифилаксии позволяет снизить степень сенсорно-моторной диссоциации, приблизив качество и продолжительность моторного блока к качеству и продолжительности сенсорного, за счет предварительной «сенсibilизации» нерва к анестетику и последующему его болюсному введению в определенные временные интервалы.

Бупивакаин в своей предельно низкой дозировке (2,5 мг) воздействует на уже «сенсibilизированные» волокна, сокращая время своей фиксации на нервной ткани.

Таким образом, появляется возможность, используя дискретный метод введения малых доз анестетика, надежно и длительно блокировать сальтаторный механизм проведения импульса. Бупивакаин в дозе 2,5 м вызывает частичный блок, но всегда с одной стороны, тем самым только усиливая «сенсibilизацию» нервного волокна. Каждая последующая доза анестетика будет углублять моторную блокаду, не снижая при этом качества сенсорного блока. Промежуток между введениями болюсов анестетика составляет 15 секунд, если анестетик движется только под воздействием силы тяжести и исключительно в направлении анестезируемой стороны [5].

Первая болюсная доза анестетика определялась как «тест-доза» – минимальная концентрация приводящая к развитию односторонней блокады и способная вызвать максимальный регионарный блок, пригодный для выполнения оперативного вмешательства. Для гипербарического бупивакаина «тест-доза» составит – 2,5 мг (0,5 мл 0,5% раствора), как минимальная концентрация вызывающая максимально распространенную регионарную блокаду (сакральный

блок), пригодную для выполнения оперативного вмешательства, если анестетик вводится в положении лежа и поворот выполняется непосредственно по окончании введения [4].

Качество моторного блока оценивалось по шкале Бромейдж с обеих сторон.

В первой группе отмечено большее количество случаев развития «избыточной анестезии» – 13, с развитием слабовыраженной транзитной анестезии до уровня L1 и моторного блока I–II по шкале Бромейдж. Во второй группе – 7, с идентичным характером и уровнем развития анестезии, но менее выраженным моторным блоком, не превышавшим I по шкале Бромейдж. Во второй группе отмечено также увеличение продолжительности послеоперационного безболевого периода до 8–12 часов, по сравнению с первой – 6–8 часов.

ВЫВОДЫ

1. Формирование одностороннего спинального блока методом тахифилаксии вызывает продолжительную моторную блокаду с оперируемой стороны, что повышает качество и степень селективности односторонней спинальной анестезии в целом.

2. Формирование одностороннего спинального блока методом тахифилаксии позволяет контролировать силу и продолжительность моторной блокады.

3. Предварительная «сенсibilизация» нервной ткани повышает ее чувствительность к анестетику, что сокращает время наступления анестезии и ускоряет процесс фиксации анестетика на нервной ткани.

4. Формирование одностороннего спинального блока методом тахифилаксии существенно снижает потребность в послеоперационной аналгезии, вследствие увеличения продолжительности послеоперационной аналгезии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malroy M. Local anesthesia. The second stereotyped edition (ed. Prof. S. I. Emelyanov). 2005. Moscow. RF.
2. Shifman EM, Filipovich GV. Spinal anesthesia in obstetrics. Neyrofiziologicheskiye osnovy spinnomozgovoy anestezi. 2012; 4 (3): 58–65.
3. Nedashkovsky EV, Kuzkov VV. Basic course of anesthesiologist. World Federation of Societies of Anesthesiologists. 2010. Arkhangelsk. RF.
4. Clemens Sirtl. Anästhesiologisches Notizbuch/Clemens Sirtl, Franz Jesch//Wiss. Vert.-Abt. GmbH. 1995: 14–58.
5. Lakhin RE. Differences in the level of temperature, sensory and motor blockade with traditional and unilateral methods of spinal anesthesia. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2015; 12 (1): 29–33.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.6](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.6)**Н. Г. Бараннік, О. О. Мосейко, О. М. Манухіна, А. В. Сидоряко***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***N. G. Barannik, O. O. Mosieyko, O. M. Manukhina, A. V. Sidoryako***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ПЛАСТИКА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ НЕВАСКУЛЯРИЗОВАНИМ РЕБЕРНИМ АУТОТРАНСПЛАНТАТОМ

Mandibular reconstruction with free non-vascularized rib autograft

Резюме

Мета дослідження. Підвищити ефективність реабілітації хворих з набутими кістковими дефектами нижньої щелепи за допомогою реберних вільних неваскуляризованих аутоотрансплантатів.

Матеріали та методи. У щелепно-лицевому відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради проліковано 41 пацієнта, у яких було проведено оперативне лікування з приводу заміщення набутих кісткових дефектів нижньої щелепи за допомогою реберних вільних аутоотрансплантатів на базі клініки щелепно-лицевої хірургії Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» на протязі 2015–2019 років. Більшість хворих були працездатного віку: від 21 до 60 років. В цілому, віковий склад хворих був практично ідентичний, що дозволяло вважати, що всі дослідження проводяться в однакових умовах та в умовах стандартної вибірки. В залежності від етіології, оперативне втручання – заміщення дефектів нижньої щелепи, проводили одномоментно або через віддалений проміжок часу.

Результати. Удосконалена методика кісткової пластики нижньої щелепи вільним реберним аутоотрансплантатом за рахунок розширення технічної можливості надійно фіксувати кісткові фрагменти титановими пластинами і гвинтами, а також цільної установки аутоотрансплантата в кістковому дефекті і створення, внаслідок цього, сприятливих умов для

Abstract

Purpose of the study. To increase the effectiveness of rehabilitation of patients with acquired bone defects of the mandible with the help of rib free non-vascularized autografts.

Materials and methods. In the maxillofacial department of Municipal non-profit enterprise «City Clinical Hospital for Emergency and Medical Care, Zaporizhzhya» Council 41 patients were treated, who underwent surgical treatment to replace the acquired bone defects of the mandible with rib free autografts on the basis of the clinic of maxillofacial surgery of the State Institution SE «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine» 2015–2019. Most patients were of working age: from 21 to 60 years. In general, the age composition of patients was almost identical, which allowed us to assume that all studies were conducted under the same conditions and in a standard sample. Depending on etiology, surgery – replacement of mandibular defects, performed simultaneously or across a long time period.

Results. Improved technique of mandibular bone grafting by free rib autograft due to the expansion of the technical possibility to reliably fix bone fragments with titanium plates and screws, as well as tight installation of the autograft in the bone defect and create, consequently, favorable conditions for a pseudo-temporal-mandibular joint formation. The own technique of preparation and formation of a costal autograft is offered. For 15 years, no complications were detected and no rejection of freely transplanted costal autografts was observed.

перебігу первинної остеоінтеграції. Запропонована власна методика заготовки і формування реберного аутотрансплантата. Протягом 15 років не було виявлено жодного ускладнення і не спостерігалось відторгнення вільно пересаджених реберних аутотрансплантатів.

Висновки. Застосування надійної фіксації кісткових фрагментів забезпечує формування кісткової мозолі та запобігає відторгненню аутотрансплантата. Запропонований спосіб приготування реберного аутотрансплантату з фрагментом хряща дозволяє надійно домогтися формування псевдо-скронево-нижньощелепного суглоба.

Ключові слова: кісткова пластика, дефект нижньої щелепи, реберний неваскуляризований аутотрансплантат, регенеративні процеси.

Conclusions. The use of reliable fixation of bone fragments ensures the formation of callus and prevents autograft rejection. The proposed method of preparation of a costal autograft with a fragment of cartilage, allows to achieve reliably forming a pseudo-temporal-mandibular joint.

Keywords: bone plastic, defect of the mandible, non-vascularized rib autograft, regenerative processes.

ВСТУП

Часткова резекція нижньої щелепи застосовується в комплексному лікуванні остеомиєліту, некрозу, доброякісних та злоякісних новоутворень та тяжких травм, коли ділянка кістки не підлягає відновленню [1, 2]. Після одужання важливою задачею стає відновлення цілісності та функції ураженого органа [3–5].

Масштаби операції та вибір трансплантата для відновлення ділянки щелепи залежать від віку пацієнта, розповсюдженості процесу, ступеня залучення оточуючих тканин. Під час виконання відстрочених реконструктивних втручань виникає низка проблем, пов'язаних із рубцевими змінами тканин, розвитком анкілозу, зміщенням фрагментів щелепи та іншими, тому перевага віддається операціям з одночасною реконструкцією [1, 6].

При виконанні кістково-пластичних операцій на лицевій частині черепа, зокрема на нижній щелепі, для усунення дефектів використовують різні ауто та алотрансплантати: ребро, клубову кістку, плесно-фаланговий суглоб та інші тканини. Оптимальним вважається застосування аутотрансплантатів [7–11].

Недоліком їх застосування є потреба у додатковому оперативному втручанні для заготовки трансплантату, яке завдає травму, збільшує термін оперативного лікування і в послідовному залишає рубці. Але ці тканини містять живі детерміновані остеогенні клітини, які після пересадження в оптимальне тканинне ложе часто залишаються живими і забезпечують детермінований остеогенез, тобто, мають високий структуроутворювальний остеогенний потенціал, до того ж, такі трансплантати майже не викликають патологічних імунологічних реакцій [1, 8, 12, 13].

Важливим фактором є також збереження властивостей міцності пружності та деформації, що відіграє принципове значення при відновленні

саме нижньої щелепи.

Зважаючи на вищезазначене, в своїй практиці ми відмовилися від використання алотрансплантатів саме внаслідок їх низького остеогенного потенціалу та високої вірогідності виникнення патобіологічних реакцій [1, 11, 13, 14].

Слід зазначити, що проведення кісткової пластики вимагає обов'язкового врахування особливостей анатомічної та гістологічної будови потенціальної донорської кістки для забору вільного аутотрансплантату і визначення необхідного об'єму забору тканин без втрати життєздатності кістки.

Основними елементами макроструктури ребра є компактний і губчастий шари, які утворюються пластинчастою кістковою тканиною. Компактний шар ребра тонкий, і ця особливість анатомічної структури є запорукою швидкого відновлення кровообігу у разі використання тканини в якості пересаженого вільного аутотрансплантата [12].

Американські фахівці застосовують методику кісткової пластики реберними аутотрансплантатами, пересаджуючи 2–3 фрагменти ребер, це дає можливість більш повноцінно сформувати тіло нижньої щелепи, але збільшує травму в ділянці взяття трансплантату [2, 15, 16].

Проаналізувавши стан проблеми застосування реберних аутотрансплантатів за даними літератури, ми прийшли до висновку, що для кісткової пластики нижньої щелепи оптимальним буде застосування вільних аутотрансплантатів з високим регенеративним потенціалом із ребра або гребеня клубової кістки [1, 3, 7]. Така методика застосовувалася і раніше, але не зважаючи на досягнення певних успіхів, спостерігались випадки відторгнення реберних аутотрансплантатів, навіть при застосуванні методики їх пересадки з м'якими тканинами на живлячій ніжці [8, 13]. Нашою метою стало удосконалення методики кісткової пластики нижньої щелепи вільним ре-

берним аутоотрансплантатом за рахунок розширення технічної можливості надійно фіксувати кісткові фрагменти титановими пластинами і гвинтами, а також щільної установки аутоотрансплантата в кістковому дефекті і забезпечення, внаслідок цього, сприятливих умов для перебігу первинної остеоінтеграції.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищити ефективність реабілітації хворих з набутими кістковими дефектами нижньої щелепи за допомогою реберних вільних невазуляризованих аутоотрансплантатів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Всі процедури, що проводяться в дослідженні за участю пацієнтів, відповідали етичним стандартам інституційного та національного дослідницького комітету, а також Гельсінкської декларації 1975 року та її перегляду у 1983 році.

У щелепно-лицевому відділенні КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР проліковано 41 пацієнта, у яких було проведено оперативне лікування з приводу заміщення набутих кісткових дефектів нижньої щелепи за допомогою реберних вільних аутоотрансплантатів на базі клініки щелепно-лицевої хірургії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» протягом 2015–2019 роки.

Більшість хворих були працездатного віку: від 21 до 60 років. В цілому, віковий склад хворих був практично ідентичний, що дозволяло вважати, що всі дослідження проводяться в однакових умовах та в умовах стандартної вибірки.

При надходженні в стаціонар всім хворим ви-

конувалося комплексне обстеження. Оперативне втручання в обсязі блочної резекції або половинної екзартикуляції нижньої щелепи проводили за загальноприйнятою методикою під загальним знеболенням. В залежності від етіології, оперативне втручання – заміщення дефектів, проводили одномоментно або через віддалений проміжок часу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 18 випадках кісткова пластика проводилася після видалення новоутворень при відсутності рецидиву в межах тіла нижньої щелепи після епітелізації рани. У 3 пацієнтів заміщували посттравматичні дефекти в межах тіла щелепи після епітелізації рани. У двох – оперативне втручання проводили після секвестрації частини щелепи внаслідок остеомиєліта. 8 хворим була виконана остеопластика одночасно з видаленням новоутворення в межах тіла щелепи, 6 пацієнтам – після видалення новоутворень в межах гілки щелепи шляхом екзартикуляції, при відсутності рецидиву, після епітелізації рани. У 4 випадках проведено остеопластика одночасно з видаленням новоутворення в межах гілки щелепи.

Нами запропонована власна методика заготовки і формування реберного аутоотрансплантата, яка передбачає збереження на одному з кінців ділянки хряща довжиною до 1 см, який і формує псевдо суглоб у суглобовій ямці. На зовнішній поверхні ребра залишаємо окістя. Вигин ребра утворюємо після поперечних конусоподібних насічок у ділянці формування кута. Схема формування реберного аутоотрансплантата представлена на (рис. 1).

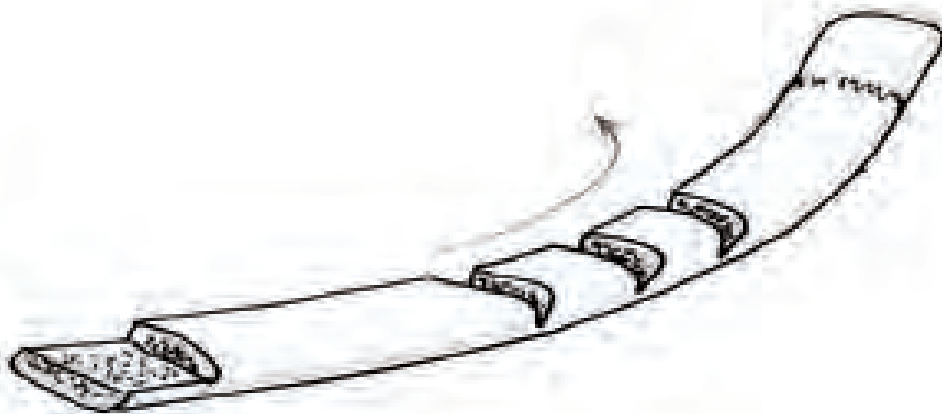


Рис. 1. Підготовка реберного невазуляризованого аутоотрансплантата до установки

Кінець ребра з хрящем фіксується у суглобовій ямці, ребро вигинається і по сформованих на краях кістки пазах трансплантат фіксується поліамідною

ниткою до краю нижньої щелепи (рис. 2). Здорову частину щелепи фіксуємо в прикусі терміном до двох місяців назубними шинами.



Рис. 2. Схема відновлення цілісності нижньої щелепи за допомогою реберного аутотрансплантата

Клінічний випадок відновлення цілісності гілки нижньої щелепи реберним аутотрансплантатом за запропонованою методикою представлений (рис. 3-а, 3-б).



Рис. 3-а, 3-б. Остеобластокластома гілки нижньої щелепи

Пацієнтці А., 35 років, була виконана екзартикуляція правої гілки і половини тіла нижньої щелепи з приводу остеобластокластоми. З огляду на те, що рана під час операції поєднувалася з порожниною рота і була інфікована, кісткову пластику проводили через 6 місяців після екзартикуляції (рис. 3-в, 3-г, 3-д).



Рис. 3-в, 3-г. Загальний вигляд пацієнтки після відновлення цілісності гілки і тіла нижньої щелепи реберним неваскуляризованим аутотрансплантатом

Рис. 3-д. Контрольна рентгенограма після відновлення цілісності гілки і тіла нижньої щелепи реберним аутотрансплантатом

Результати контрольного обстеження пацієнта Б., 40 років після аналогічної операції представлені на (рис. 4-а, 4-б). У цьому клінічному випадку була проведена екзартикуляція правої половини нижньої щелепи з приводу хронічно-

го остеомієліту наркозалежного. Після повного усунення запального процесу і лікування у імунолога, проведена операція відновлення цілісності нижньої щелепи за допомогою неваскуляризованого реберного аутогрантату.

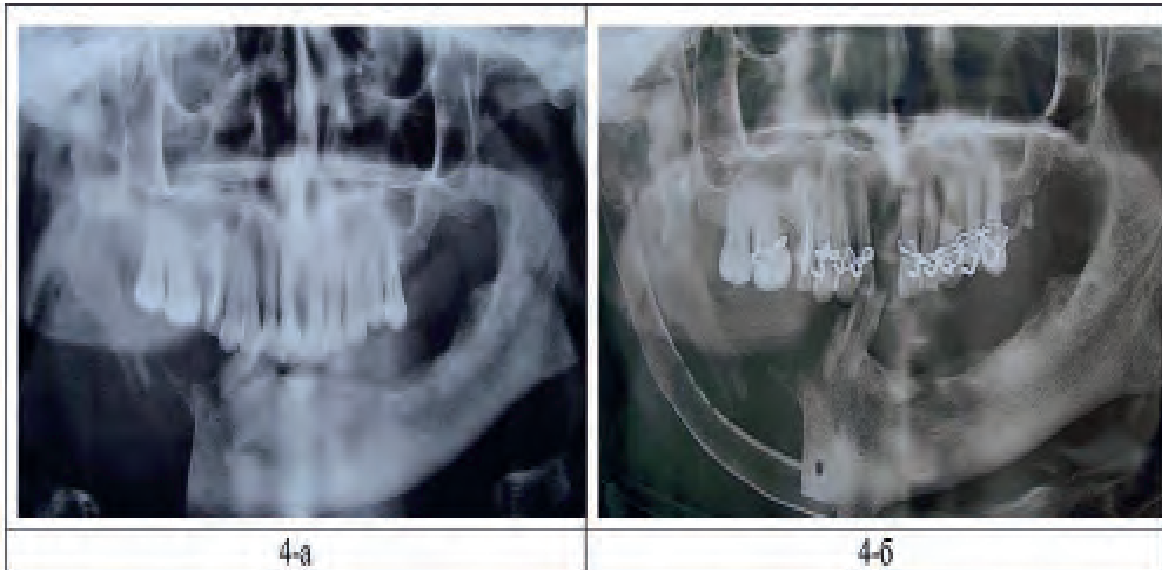


Рис. 4-а. Після екзартикуляції правої половини нижньої щелепи

Рис. 4-б. Відновлена цілісність гілки і тіла нижньої щелепи неваскуляризованим реберним аутогрантатом

У наступному клінічному випадку пацієнту В., 18 років також проведено пластику кісткового дефекту в межах тіла нижньої щелепи аутогрантатом з ребра у поєднанні з імплантатом з перфорованої титанової

пластини. Під час обстеження діагностовано адамантиному (амелобластому) тіла нижньої щелепи зліва, яка містила зуби (рис. 5-а). За допомогою томографічного дослідження з'ясовано топографію розташування нижньощелепного каналу (рис. 5-б).

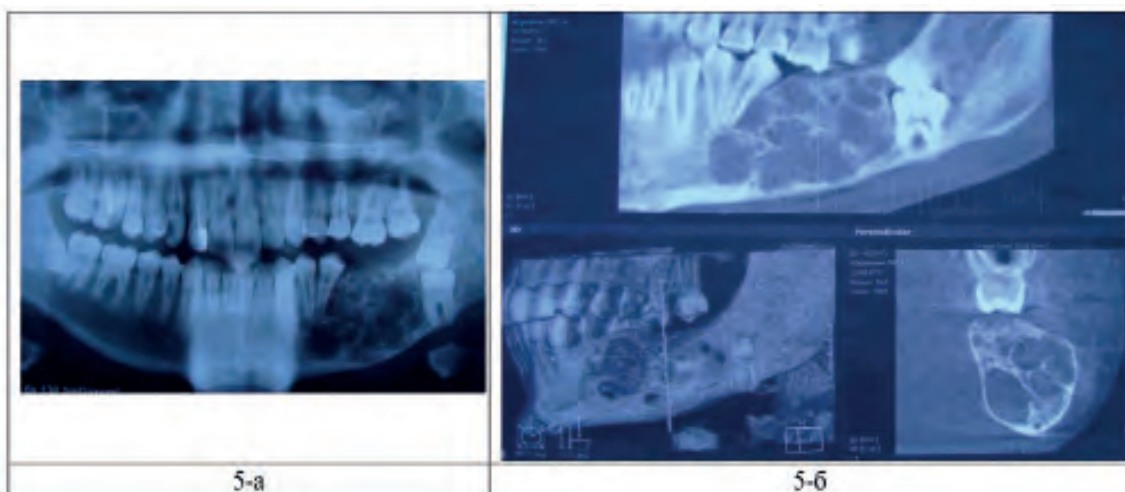


Рис. 5-а. Адамантінома з двома ретенуваними зубами

Рис. 5-б. Комп'ютерна томограма з розташуванням нижньощелепного каналу біля нижнього краю тіла нижньої щелепи

Нижньощелепний нерв був виділений шляхом розпили кістки від ментального отвору до кута щелепи. З великою обережністю видалено ретенувані зуби, і потім, без особливих зусиль, усунуто новоутворення, після чого виконано пластику

кісткового дефекту реберним аутогрантатом у поєднанні з імплантатом в межах тіла нижньої щелепи. Вивільнений нижньощелепний нерв, не ущемляючи, зафіксовано до трансплантату ниткою, яка розсмоктувалася (рис. 5-в).



Рис. 5-в, 5-г. Загальний вигляд пацієнта через два місяці після операції

Надійна фіксація кісткових фрагментів за рахунок застосування макропластини із титану і гвинтів, а також щільної установки ауто-трансплантата в кістковому дефекті, дозволила утримувати фрагменти кістки нижньої щелепи в прикусі в нерухомому стані терміном до двох місяців, і забезпечила сприятливі умови для плинної первинної остеointegraції, яка триває близько двох місяців.

Через два місяці після операції, при знятті назубних шин, було виявлено відновлення чутливості нижньої губи зліва. Більше постраждала маргінальна гілочка лицьового нерва, функція якої відновлювалася протягом року.

На контрольній рентгенограмі через рік (рис. 5-е), чітко визначається кісткова мозоль щільного зростання реберного ауто-трансплантата з краями кістки нижньої щелепи.

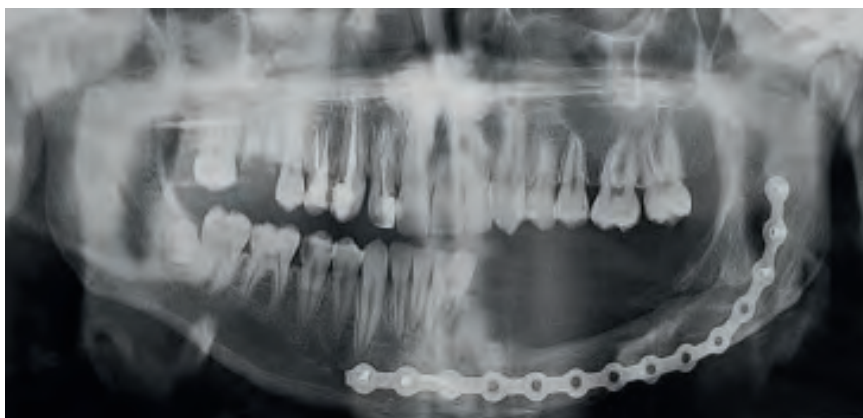


Рис. 5-е. Контрольна рентгенограма через рік після операції

Діагностику та контроль результатів оперативного лікування здійснювали за допомогою традиційного клінічного а також променевого (рентгенологічного та комп'ютерної томографії) обстеження. Під час первинного контролю за даними рентгенограм оцінювали правильність та радикалізм зроблених операцій, а через рік та у наступні роки мали змогу відслідкувати і оцінити динаміку репаративних процесів. Через рік у всіх випадках відзначалося формування кісткової мозолі в місцях з'єднання кісткових фрагментів.

Запланована реабілітація зубного ряду на нижній щелепі в ділянці дефекту спочатку частковим знімним протезом, а через рік після додаткової кісткової пластики – мостоподібним протезом з опорою на дентальні імплантати.

На протязі 15 років не було виявлено жодного

ускладнення і не спостерігалось відторгнення вільно пересаджених реберних ауто-трансплантатів.

Таким чином, зважаючи на аналіз віддалених результатів спостереження, кісткова пластика нижньої щелепи з застосуванням вільно пересаджених реберних ауто-трансплантатів, за запропонованою методикою є цілком виправданою.

ВИСНОВКИ

1. Застосування надійної фіксації кісткових фрагментів забезпечує формування кісткової мозолі та запобігає відторгненню ауто-трансплантата.

2. Запропонована методика заготовки реберного ауто-трансплантата з фрагментом хряща, дозволяє досягти надійно формує псевдо-скронево-нижньощелепний суглоб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Malanchuk IN. Surgical dentistry and maxillofacial surgery. Volume 2. Kyiv, 2011.
2. Gou L, Yang W, Qiao X et al. Marginal or segmental mandibulectomy: treatment modality selection for oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018; 47 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ijom.2017.07.019.
3. Afanasov MV, Lopatin AV, Yasonov SA, Kosyreva TF. Treatment of post-resection defects of the lower jaw in children. *Detskaya khirurgiya*. 2016; 20 (6): 314–319.
4. Tesevich LI, Gorbachev FA. Clinical experience and surgical aspects of plastic removal of bone defects with disruption of the lower jaw using nevascularized autologous grafts from the iliac crest. *International reviews: clinical practice and health*. Minsk, 2016.
5. Sokolov VN, Avetikov DS. Plastic reconstructive and cosmetic hirurgiya. Guide for interns and doctors. Moscow, 2004.
6. Kaprin AD, Polyakov AP, Ratushnyy MV et al. Clinical observation of the simultaneous elimination of end-to-end combined orofacial defect using two microsurgical autografts. *Opukholi golovy i shei*. 2015; 5 (2): 45–54. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-2-45-54>.
7. Peypl AD. Plastic and reconstructive surgery of the face. 2nd edition. Moscow, 2007.
8. Tesevich LI, Baryash VV. Plastic compensation of defects and deformations of the maxillofacial region with a free tissue transplant: a training manual. Minsk, 2010.
9. Handschel J, Hassanyar H, Depprich RA et al. Nonvascularized iliac bone grafts for mandibular reconstruction – requirements and limitations, *InVivo*. 2011; 25 (5): 795–799.
10. Abdel-Haleem AK, Nouby R, Taghian M. The use of the rib grafts in head and neck reconstruction. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2011; 12 (2): 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejenta.2011.08.004>.
11. Trokhalin AB. Rehabilitation of patients with defects of the lower jaw using allografts of the Alloplast series and dental implants. PhD. Ufa, 2018.
12. Netter F. Atlas of Human Anatomy. Moscow, 2003.
13. Kalakutskiy NV. Bone grafting of the lower jaw by vascularized autografts. St. Petersburg, 2004.
14. Mercuri LG. Costochondral Graft Versus Total Alloplastic Joint for Temporomandibular Joint Reconstruction. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. 2018; 30: 335–342. DOI: 10.1016/j.coms.2018.05.003.
15. Melikov EA. The rationale for the use of the method of distraction osteogenesis in the rehabilitation of patients with defects of the upper and lower jaws. PhD. Moscow, 2017.
16. Habib AMA, Hassan SA. The feasibility of rib grafts in long span mandibular defects reconstruction: a long term follow up. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. – 2019; 47 (1): 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.11.002>.

Стаття надійшла до редакції 16.06.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(46\).2020.7](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(46).2020.7)**В. С. Севастьянова, Ф. В. Гладких, Г. В. Кулініч***Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»**Київ, Україна***V. S. Sevastianova, F. V. Hladkykh, H. V. Kulinich***State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»**Kyiv, Ukraine*

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ II–III СТАДІЙ З ПІЗНІМИ ПРОМЕНЕВИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Comparative characteristics of some haematological
and biochemical indicators in II–III stages cervix cancer patients
with late radiation complications in treatment dynamics

Резюме

Залежно від стадії процесу тактика лікування хворих на рак шийки матки (РШМ) може включати оперативне лікування, променеву терапію (ПТ), хіміотерапію, гормонотерапію та поєднання вказаних методів. Провідне місце у лікуванні хворих на РШМ на сьогоднішній день посідає поєднана ПТ. Проте, попри вдосконалення методичних підходів проведення ПТ, ще й досі залишається не до кінця вирішеною проблема побічних ефектів променевого лікування – ранні та пізні променеві ускладнення (ППУ).

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз окремих гематологічних і біохімічних показників периферичної крові (гематокрит, фібриноген, аспартат-амінотрансфераза (АсАт), сечовина та загальний білок) хворих на РШМ II та III стадії з ППУ до та після проведення ПТ.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб хворих на РШМ II–III стадії. Основна група – 102 особи: 68 пацієнток з РШМ II стадії та 34 пацієнтки з РШМ III стадії з ППУ. Контрольна група: 90 осіб – 46 пацієнток з РШМ II стадії та 44 з РШМ III стадії без ППУ.

Abstract

Depending on the stage of the process, tactics for the treatment of cervical cancer (CC) may include surgical treatment, radiation therapy (RT), chemotherapy, hormone therapy and a combination of these methods. The leading place in the treatment of patients with cancer is today occupied by combined RT. However, despite improvements in methodological approaches to RT, the problem of side effects of radiation treatment – early and late radiation complications (LRC) still remains to be fully resolved.

Purpose of the study. To carry out comparative analysis of individual hematological and biochemical parameters of peripheral blood (hematocrit, fibrinogen, aspartate aminotransferase (AsAt, urea and total protein) of patients with II and III stage of CC before and after RT.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of patients with stage II–III cervical cancer was performed. The main group – 102 people: 68 patients with stage II cervical cancer and 34 patients with stage III cervical cancer with LRC. Control group: 90 people – 46 patients with stage II cervical cancer and 44 patients with stage III cervical cancer without LRC.

Результати. Проведене дослідження показало, що у хворих на РШМ з ППУ відзначались вищі вихідні (до проведення ПТ) показники гематокриту на 5,8% ($p = 0,3$) у хворих на РШМ II стадії та на 11,4% ($p = 0,02$) у хворих на РШМ III стадії відносно вихідних показників хворих на РШМ без ППУ та становили відповідно 36,2% та 35,2%. Аналіз рівня фібриногену показав, що у хворих на РШМ II стадії вказаний показник до ПТ статистично вірогідно ($p = 0,04$) був вищим на 10,3% у хворих з ППУ та становив відповідно 3,2 г/л. У хворих на РШМ III стадії з ППУ аналогічний показник до ПТ навпаки був нижчим на 8,3% ($p = 0,5$) відносно показників хворих без ППУ. Встановлено, що вихідний рівень АсАт у хворих на РШМ був вищим у хворих з ППУ, відповідно на 12,2% у хворих на РШМ II ст ($p \geq 0,05$) та на 18,5% ($p < 0,01$) у хворих на РШМ III стадії. Вартує уваги статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня сечовини у хворих на РШМ з ППУ після ПТ: на 25,6% у хворих на РШМ II стадії та на 24,5% у хворих на РШМ III стадії, що відрізняється від динаміки до зниження аналогічного показника у хворих на РШМ без ППУ (на 22,6% та 1,9% у хворих на РШМ II та III стадії, відповідно). Характеризуючи рівень загального білка у хворих на РШМ II–III стадії варто зазначити, що у хворих з ППУ вихідні значення вказаного показника статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищували аналогічні показники хворих без ППУ на 5,5% та 6,4% відповідно при РШМ II та III стадії.

Висновки. Вхідні показники рівня гематокриту у хворих на РШМ III стадії з ППУ статистично вірогідно ($p = 0,02$) на 11,4% перевищували відповідний показник у хворих без ППУ. Рівень АсАт до ПТ у хворих на РШМ III стадії з ППУ статистично вірогідно ($p < 0,01$) перевищував на 18,5% аналогічний показник хворих без ППУ, а після ПТ мав тенденцію до зростання на 22,4%. Встановлено, що у хворих на РШМ II та III стадії після ПТ відмічено статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня сечовини на 25,6% та 24,5% відповідно.

Ключові слова: місцевопоширений рак шийки матки, променева терапія, пізні променево ускладнення.

Results. The study showed that in patients with CC with LRC were higher baseline (before RT) hematocrit indicators by 5,8% ($p = 0,3$) in patients with II stage of CC and by 11,4% ($p = 0,02$) in patients with III stage of CC relative to baseline indices of CC-patients without LRC and were respectively 36,2% and 35,2%. Analysis of the level of fibrinogen showed that patients with II stage of CC this indicator before RT was statistically significant ($p = 0,04$) higher by 10,3% in patients with LRC and was 3,2 g/L, respectively. In patients with III stage of CC with LRC, the same indicator for RT was on the contrary lower by 8,3% ($p = 0,5$) relative to the indicators of patients without LRC. It was found that baseline AsAt in patients with CC was higher in patients with LRC, respectively, by 12,2% in patients with II stage of CC ($p \geq 0,05$) and 18,5% ($p < 0,01$) in patients with III stage of CC. Noteworthy is the statistically probable ($p < 0,05$) increase in urea level in patients with CC after RP: by 25,6% in patients with II stage of CC and by 24,5% in patients with III stage of CC, which differs from the dynamics to a decrease in the same indicator in patients with cervical cancer without LRC (by 22,6% and 1,9% in patients with II and III stage of CC respectively). Characterizing the level of total protein in patients with II–III stage of CC it is worth noting that in patients with LRC, the baseline values of the indicated indicator are statistically significantly ($p < 0,05$) higher than the similar indicators of patients without LRC by 5,5% and 6,4%, respectively, in the II stage of CC and the III stage of CC.

Conclusions. Input indicators of hematocrit level in patients with III stage of CC with LRC statistically significant ($p = 0,02$) by 11,4% exceeded the corresponding figure in patients without LRC. The level of AsAt before RT in patients with III stage of CC with LRC statistically significantly ($p < 0,01$) exceeded by 18,5% the same indicator of patients without LRS, and after RT it tended to increase by 22,4%. It is established that patients with II and III stage of CC after RT, statistically significant ($p < 0,05$) increase of urea level by 25,6% and 24,5% respectively was noted.

Keywords: locally advanced cervical cancer, radiation therapy, late radiation complications.

ВСТУП

За даними Міжнародного агентства по вивченню раку (International Agency for Research on Cancer), у 2018 р. в світі було зареєстровано 569847 випадків раку шийки матки (РШМ), що становить 6,6% від числа всіх злоякісних новоутворень у жінок [1–3]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2040 р. очікується збільшення захворюваності на РШМ

до 776857 нових випадків на рік. Тому питання профілактики, діагностики та лікування хворих на РШМ не втрачає своєї актуальності.

Залежно від стадії процесу тактика лікування хворих на РШМ може включати оперативне лікування, променево терапії (ПТ), хіміотерапію, гормонотерапію та поєднання вказаних методів. Провідне місце у лікуванні хворих на РШМ на сьогоднішній день посідає поєднана ПТ. Проте, попри вдосконалення ме-

тодичних підходів проведення ПТ, ще й досі залишається не до кінця вирішеною проблема усунення побічних ефектів променевого лікування – ранні та пізні променеві ускладнення (ППУ) [4–6, 11].

У попередніх дослідженнях встановлено, що в якості клініко-лабораторних прогностичних маркерів розвитку ППУ у пацієнок, хворих на РШМ, заслуговують уваги вищі вихідні (до ПТ) значення гематокриту, фібриногену, аспартатамінотрансферази (АсАТ) та загального білка перед проведенням ПТ [7–9]. Зважаючи, що зазначені гематологічні та біохімічні показники пов'язані із стадією розвитку злоякісного процесу виникає необхідність проведення порівняльного дослідження вищевказаних показників у хворих на РШМ в залежності від стадії захворювання.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести порівняльний аналіз окремих гематологічних і біохімічних показників периферичної крові (гематокрит, гемоглобін, фібриноген, АсАт, сечовина та загальний білок) хворих на рак шийки матки II а–b та III а–b стадії з пізніми променевими ускладненнями до та після проведення променевої терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 254 історій хвороби пацієнок зі злоякісними новоутвореннями шийки матки, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут медичної радіології та онкології (далі – ІМРО) ім. С. П. Григор'єва НАМН України» за період 1994–2018 рр., лікувальна тактика в яких включала проведення ПТ (табл. 1). Відбір пацієнтів проведено у відповідності до критеріїв включення та критеріїв виключення.

Відповідно до мети роботи сформовано дві групи хворих на РШМ II–III стадії: основна група (102 особи – 68 пацієнок з РШМ II стадії та 34 пацієнтки з РШМ III стадії) – хворі з ППУ та контрольна група (90 осіб – 46 пацієнок з РШМ II стадії та 44 з РШМ III стадії) – хворі без ППУ.

Дослідження проведено у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.), рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.) та погоджено Комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «ІМРО ім. С. П. Григор'єва НАМН України» (Протокол № 1 від 22 січня 2019 р.).

Задля комплексного аналізу клінічних та ін-

струментальних даних історій хвороб створено стандартизовану цифрову інформаційну базу. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk test). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників проводили статистичний аналіз з використанням параметричного t-критерію Стьюдента у випадках нормального розподілу, непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney) – за його відсутності. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SD$), де M – середнє арифметичне значення, m (SD) – стандартне відхилення, або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал (Confidence interval – CI). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді Me (LQ; UQ), де Me – медіана, (LQ; UQ) – верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile – UQ) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що у хворих на РШМ з ППУ відзначались вищі вихідні (до проведення ПТ) показники гематокриту на 5,8% ($p = 0,3$) у хворих на РШМ II стадії та на 11,4% ($p = 0,02$) у хворих на РШМ III стадії відносно вихідних показників хворих на РШМ без ППУ та становили відповідно 36,2% та 35,2%. Це вказує на більшу прогностичну цінність зазначеного показника щодо розвитку ППУ у хворих на РШМ III стадії. Зміни гематокриту у хворих на РШМ II–III стадії обох груп після ПТ не перевищували 5,0% (рис. 1А).

В той же час відзначено практично порівнювані показники гемоглобіну у хворих на РШМ до ПТ основної та контрольної груп, які становили відповідно 119,3 г/л та 118,1 г/л при II стадії ($p > 0,05$) та 114,0 г/л та 113,0 г/л при III стадії ($p > 0,05$) (рис. 1Б).

Відомо, що зменшення гематокриту супроводжується пропорційним зменшенням системної утилізації кисню та розвитком гіпоксії, яка сприяє розширенню радіотерапевтичного інтервалу при ПТ за рахунок нівелювання явища «кисневого посилення» [12]. В той же час, вищий рівень гематокриту виступає передумовою розвитку ППУ, що узгоджується з отриманими даними.

Розподіл пацієток, хворих на РШМ за стадіями процесу згідно класифікації FIGO-TNM (2009 р.)

| Стадія процесу (TNM) | Пацієнти з ППУ, n = 127, абс. (%) | Пацієнти без ППУ, n = 127, абс. (%) |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Стадія I (T ₁ N ₀ M ₀) | 23 (18,1) | 30 (23,6) |
| Стадія II (T ₂ N ₀ M ₀) | 68 (53,5) | 46 (35,4) |
| Стадія III (T ₃ N ₀₋₁ M ₀) | 34 (26,8) | 44 (34,6) |
| Стадія IV (T ₄ N ₀₋₁ M ₀₋₁) | 2 (1,6) | 7 (5,6) |

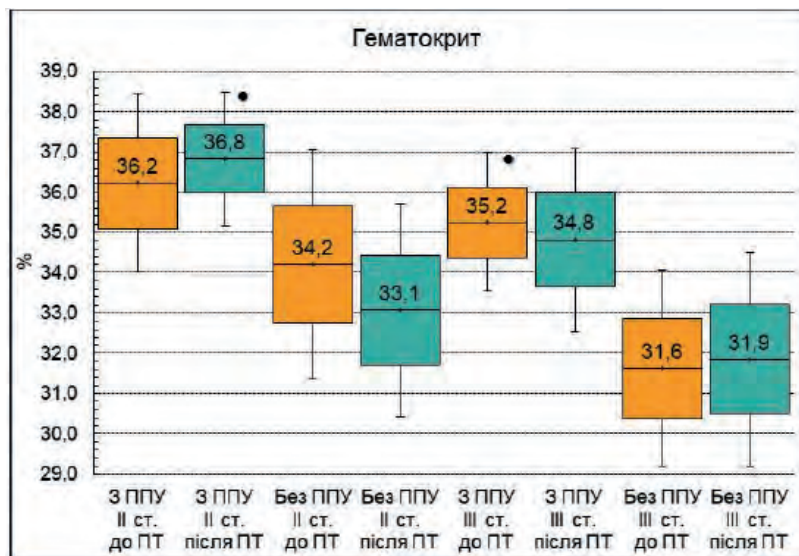


Рис. 1А. Рівень гематокриту у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

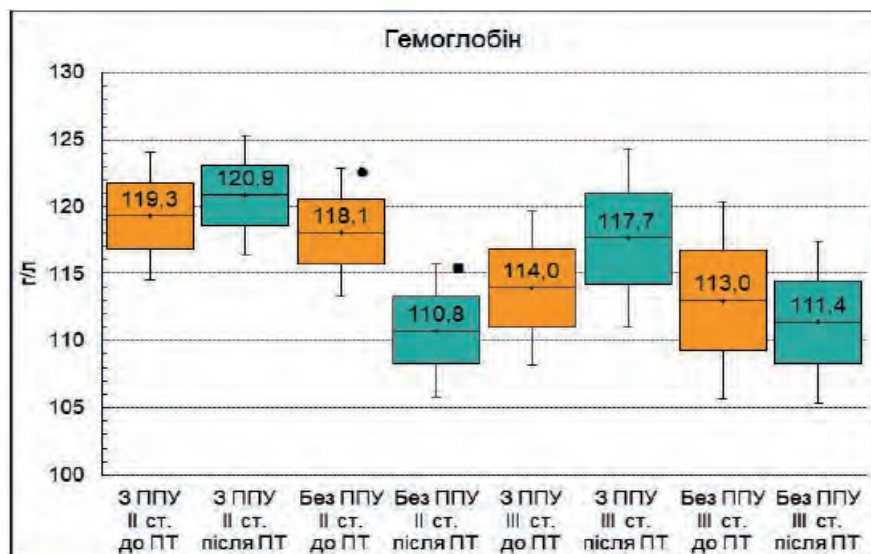


Рис. 1Б. Рівень гемоглобіну у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

В основі «кисневого посилення» (кисневого ефекту) пошкоджуючої дії іонізуючого опромінення на організми лежать електроноакцепторні властивості кисню, завдяки яким він приєднується до радикалів дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), які утворюються під впливом прямої та опосередкованої дії радіації. При іонізації атомів на одній з ділянок макромолекули утворюється неспарений електрон, який й захоплюється O_2 на свою орбіту. Таким чином O_2 приєднується до молекули ДНК у місці розриву хімічного зв'язку, що призводить до зниження ефективності її репарації. Крім того, внаслідок радіаційно-хімічних реакцій утворюються активні форми кисню (АФК): супероксиданіонрадикал ($O_2^- \cdot$), гідропероксидний радикал ($HO_2 \cdot$), атомарний і синглетний кисень ($O_2 \cdot$), збільшуючи число первинних пошкоджень макромолекул. Доведено, що реалізація «кисневого ефекту» на клітинному рівні залежить від напруги вільного кисню (ΔpO_2) в тканинах організму та стану клітинної антиоксидантної системи (АОС: супероксиддисмутаза (СОД), Fe^{2+} цитохрому С, каталаза, глутатіонпероксидаза (GSH-пероксидаза), церулоплазмін, трансферин та ін.), адже утворення активних

форм кисню постійно відбувається в клітині за фізіологічних умов та є результатом неповного одноелектронного (утворення $O_2^- \cdot$), двоелектронного (утворення H_2O_2) або трьохелектронного (утворення $HO \cdot$) відновлення O_2 замість його повного чотирьохелектронного відновлення з утворенням H_2O , але вказані реакції нівелюються функціонально спроможною АОС [12].

Аналіз рівня фібриногену показав, що у хворих на РШМ II стадії вказаний показник до ПТ статистично вірогідно ($p = 0,04$) був вищим на 10,3% у хворих з ППУ та становив відповідно 3,2 г/л (рис. 2). У хворих на РШМ III стадії з ППУ аналогічний показник до ПТ навпаки був нижчим на 8,3% ($p = 0,5$) відносно показників хворих без ППУ. Крім того встановлено, що після ПТ у хворих на РШМ II–III стадії з ППУ відзначалось тенденція до зростання рівня фібриногену ($p \geq 0,05$) на 3–10,0%. У хворих на РШМ без ППУ вказаний показник мав різний вектор змін: у хворих II стадії він зріс ($p < 0,01$) на 65,5%, у хворих III стадії він навпаки мав тенденцію до зниження ($p = 0,09$) на 28,6% відносно вихідних показників. Встановлені розбіжності вказують на необхідність більш детального аналізу змін рівня фібриногену у хворих на РШМ в динаміці лікування.

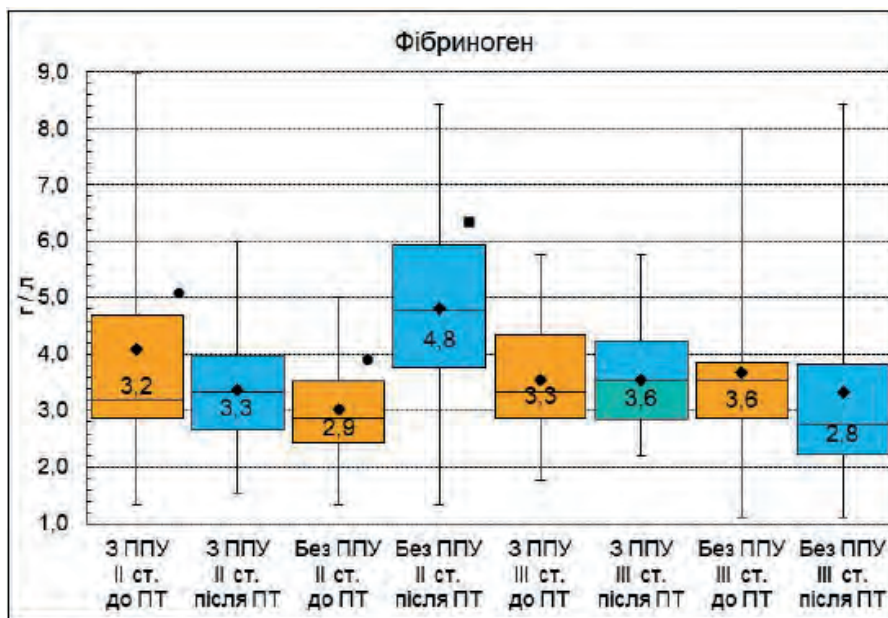


Рис. 2. Рівень фібриногену у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентиллю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана, \blacklozenge – середнє значення; \bullet – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, \blacksquare – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

Встановлено, що вихідний рівень АсАт у хворих на РШМ був вищим у хворих з ППУ, відповідно на 12,2% у хворих на РШМ II стадії ($p \geq 0,05$) та на 18,5% ($p < 0,01$) у хворих на РШМ III стадії (рис. 3). Також встановлено,

що після ПТ у хворих на РШМ II стадії з ППУ рівень АсАт мав тенденцію до зниження ($p = 0,4$) на 2,5%, а у хворих на РШМ III стадії з ППУ він навпаки зріс на 22,4% та був статистично вірогідно ($p = 0,01$) на 48,5% вищим ніж у хворих без ППУ.

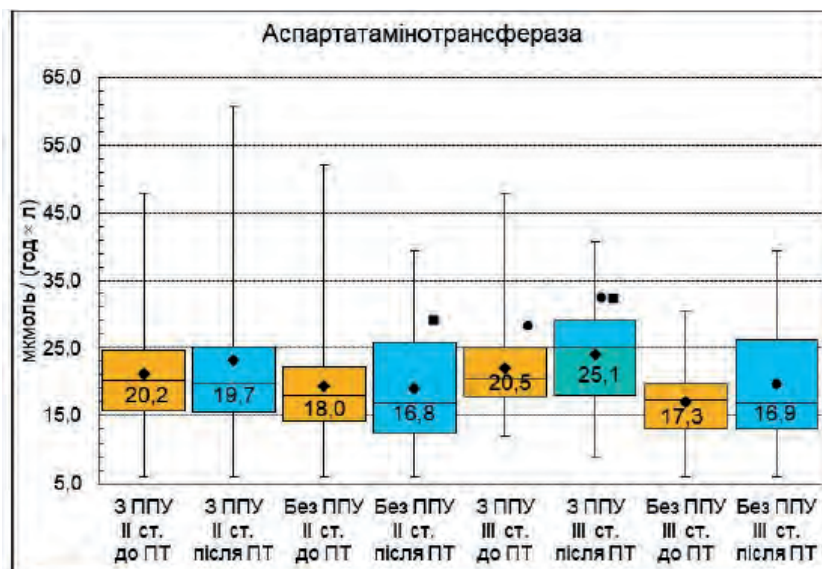


Рис. 3. Рівень аспаратамінотрансферази у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана, ♦ – середнє значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

Аналіз рівня сечовини показав, що у хворих на РШМ II–III стадії з ППУ відзначено нижчі вихідні значення вказаного показника відносно показників хворих без ППУ (рис. 4). Так у хворих на РШМ II стадії з ППУ вихідний рівень сечовини був нижчим на 20,4% ($p = 0,09$), а у хворих на РШМ III стадії – нижчим на 19,7% ($p = 0,2$) щодо значень аналогічного показника

у хворих на РШМ без ППУ. Вартує уваги статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня сечовини у хворих на РШМ з ППУ після ПТ: на 25,6% у хворих на РШМ II ст. та на 24,5% у хворих на РШМ III стадії, що відрізняється від динаміки до зниження аналогічного показника у хворих на РШМ без ППУ (на 22,6% та 1,9% у хворих на РШМ II та III стадії, відповідно).

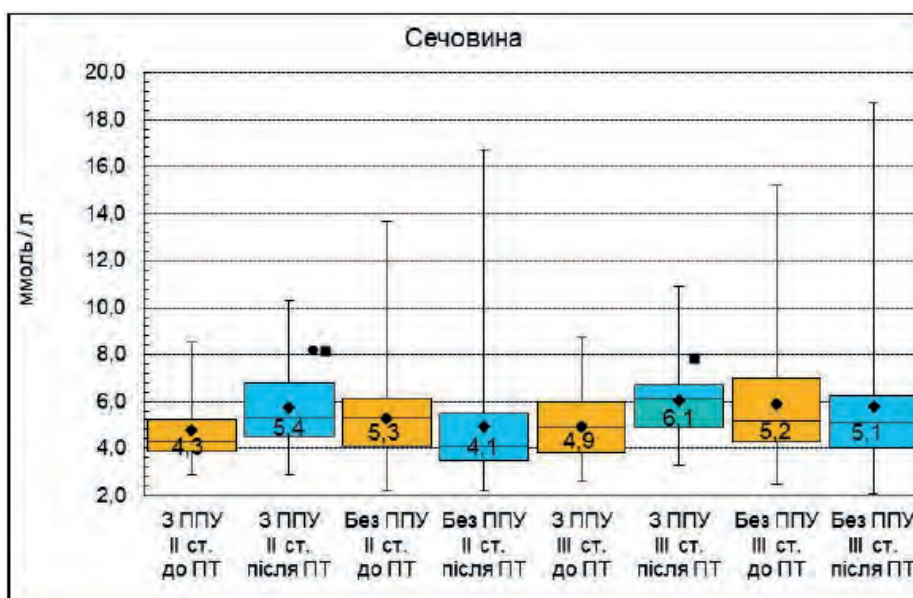


Рис. 4. Рівень сечовини у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана, ♦ – середнє значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

Характеризуючи рівень загального білка у хворих на РШМ II–III стадії варто зазначити, що у хворих з ППУ вихідні значення вказаного показника статистично вірогідно ($p < 0,05$)

перевищували аналогічні показники хворих без ППУ на 5,5% та 6,4% відповідно при РШМ II та III стадії та мали тенденцію до зниження після ПТ (рис. 5).

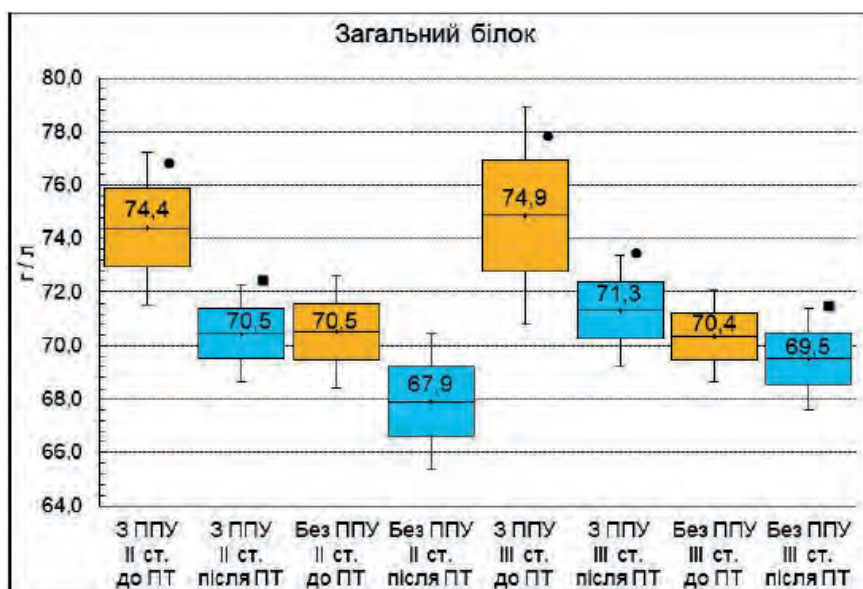


Рис. 5. Рівень загального білка у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

ВИСНОВКИ

1. Вхідні показники гематокриту у хворих на РШМ III стадії з ППУ статистично вірогідно ($p = 0,02$) на 11,4% перевищували відповідний показник у хворих без ППУ.
2. Рівень АсАт до ПТ у хворих на РШМ III стадії

з ППУ статистично вірогідно ($p < 0,01$) перевищував на 18,5% аналогічний показник хворих без ППУ, а після ПТ мав тенденцію до зростання на 22,4%.

3. Встановлено, що у хворих на РШМ II та III стадії з ППУ після ПТ відзначено статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня сечовини на 25,6% та 24,5%, відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pak RV. Epidemiological features of cervical cancer in the world. Vestnik Kaz NMU. 2019; 1: 675–677.
2. Avinash HU, Arul Ponni TR, Janaki MG et al. A prospective dosimetric and clinical comparison of acute hematological toxicities in three-dimensional conformal radiation therapy and intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy in carcinoma cervix. J Cancer Res Ther. 2015; 11 (1): 83–87. DOI: 10.4103/0973-1482.151864.
3. Ioffe YJ, Hillen TJ, Zhou G et al. Postradiation damage to pelvic girdle in cervical cancer patients: is intensity-modulated radiation therapy safer than conventional radiation? J Gynecol Cancer., 2014; 24 (4): 806–812. DOI: 10.1097/IGC.000000000000117.
4. Hladkykh FV, Kulnich HV. Assessment of risk factors for delayed radiation toxicity by combined surgical and radiation treatment in patients with cervical cancer. Ukrayinskyy medychnyy zhurnal. 2019; 5 (133): 18–22. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.133.162492.
5. Erpolat OP, Alco G, Caqlar HB et al. Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multi-center study. Eur J Gynaecol Oncol. 2014; 35 (1): 62–66. DOI: 10.12892/ejgo23912014.
6. Lakosi F, de Cuypere M, Viet Nguyen P et al. Clinical efficacy and toxicity of radiochemotherapy and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer patients: A mono-institutional experience.

Acta Oncol. 2015; 54 (9): 1558–1566. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1062542.

7. Krasnoselskyi MV, Hladkykh FV, Kulinich HV, Sevastianova VS. Clinical-laboratory portrait of patients with cervical cancer with late radiation toxicity due to radiation therapy. *Medicni perspektivi*. 2019; 24 (4): 121–133. DOI: 10.26641/2307-0404.2019.4.189603.

8. Hladkykh FV, Kulinich HV. Comparative characteristics of homeostatic shifts in patients with fibrotic and degenerative late radiation complications of radiation therapy for cervical cancer. *Klinicheskaya Onkologiya*. 2019; 4 (36): 1–7.

9. Hladkykh FV, Kulinich HV. Prognostic value of baseline hematologic and biochemical parameters in patients with cervical cancer with late radiation

complications of cisplatin-based chemotherapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2019; 2 (3): 2–8. DOI: 10.22141/2663-3272.2.3.2019.186470.

10. Zar JH. *Biostatistical analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014.

11. Misra S, Lal P, Kumar Ep S et al. Comparative assessment of late toxicity in patients with cervix carcinoma treated with radiotherapy versus chemo-radiotherapy – Minimum 5 years follow up. *Cancer Treat Res Commun*. 2018; 14: 30–36. DOI: 10.1016/j.ctarc.2017.11.007.

12. Hladkykh F. Pharmacoprophylactic and Pharmacotherapeutic Approaches to Mitigating the Damaging Effects of Ionizing Radiation: Review of Information Sources. *Path of Science*. 2018; 4 (12): 5001–5022. DOI: 10.22178/pos.41–5.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.8](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.8)**О. Д. Гавловський**Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»
Полтава, Україна**O. D. Gavlovskyy**Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy»
Poltava, Ukraine

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА НАДАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ДОПОМОГИ УЧАСНИКАМ АТО/ООС

Legal regulation of organization and provision of rehabilitation assistance to anti-terrorist operation/joint forces operation participants

Резюме

Мета дослідження. Дослідити існуючі на даний момент нормативно-правові механізми організації та надання реабілітаційної допомоги для учасників та постраждалих внаслідок збройного конфлікту у східних регіонах України.

Матеріали та методи. Для досягнення поставлених цілей було використано стандартний методологічний апарат для наукового дослідження: бібліосемантичний, для аналізу періодичних літературних джерел та контент-аналізу, для аналізу нормативно-правових документів.

Результати. Як зафіксовано в нормативних документах, одним із основних обов'язків держави є забезпечення соціального захисту учасників збройного конфлікту на сході держави. Для виконання цієї функції на законодавчому рівні прийнята низка законів та нормативних актів, які постійно переглядаються для покращення соціальної, медичної та психологічної допомоги для учасників операції об'єднаних сил (антитерористичної операції) та постраждалих внаслідок неї. Комплексна допомога інвалідам військової служби та учасникам бойових дій передбачає законодавчо закріплені гарантії та процедури їх реабілітації й адаптації. До цього переліку входить медична реабілітація (надання медичної допомоги, в тому числі проведення протезування та ортезування, забезпечення технічними засобами реабілітації); психологічну реабілітацію; соціальну реабілітацію;

Abstract

Purpose of the study. Investigate the current legal mechanisms for organizing and providing rehabilitation assistance to participants and victims of the armed conflict in the eastern regions of Ukraine.

Materials and methods. To achieve these goals, a standard methodological apparatus for scientific research was used: bibliosemantic, for the analysis of periodical literature, and content analysis, for the analysis of legal documents.

Results. As stated in the regulations, one of the main responsibilities of the state is to ensure the social protection of participants in the armed conflict in the east of the country. To fulfill this function, a number of laws and regulations have been enacted at the legislative levels, which are constantly being revised to improve social, medical and psychological care for participants in the joint force operation (anti-terrorist operation) and its victims. Comprehensive assistance to disabled military personnel and combatants includes statutory guarantees and procedures for their rehabilitation and adaptation. This list includes medical rehabilitation (provision of medical care, including prosthetics and orthoses, provision of technical means of rehabilitation); psychological rehabilitation; social rehabilitation; vocational rehabilitation.

Conclusions. In Ukraine, there is a well-developed legal regulation of the process of providing rehabilitation assistance to participants in the

професійно-трудову реабілітацію.

Висновки. В Україні існує досить розвинене нормативно-правове регулювання процесу надання реабілітаційної допомоги для учасників збройного конфлікту у східних регіонах України. Організаційні механізми забезпечення реабілітації постійно вдосконалюються: було запроваджено Міжнародну класифікацію функціонування, обмеження життєдіяльності, розроблено кваліфікаційні характеристики реабілітологів та спеціалістів з реабілітації, ерготерапевта, асистента лікувальної фізкультури та ерготерапевта. Встановлено, що в Україні відсутні уніфіковані протоколи проведення медичної реабілітації: розроблений лише протокол заходів щодо посттравматичного стресового розладу. Доступна та застосовується «дорожня карта» надання медичної допомоги, репаративного лікування та реабілітаційних заходів у закладах охорони здоров'я.

Ключові слова: медична реабілітація, операція об'єднаних сил, нормативно-правове регулювання, організація медичної допомоги.

armed conflict in the eastern regions of Ukraine. Organizational mechanisms for rehabilitation are constantly being improved: the International Classification of Functioning, Restriction of Life has been introduced; qualification characteristics of rehabilitologists and rehabilitation specialists, occupational therapists, physical therapy assistants and occupational therapists have been developed. It has been established that there are no unified protocols for medical rehabilitation in Ukraine: only a protocol of measures for post-traumatic stress disorder has been developed. A «road map» for medical care, reparative treatment and rehabilitation measures in health care facilities is available and applicable.

Keywords: medical rehabilitation, joint force operation, legal regulation, organization of medical care.

ВСТУП

Протягом останніх років уряд країни за підтримки світової спільноти постійно вживає різноманітні заходи, спрямовані на урегулювання ситуації на сході країни, проте ситуація в зоні конфлікту лишається вкрай напруженою. Постійні збройні зіткнення вимагають від держави залучення матеріально-технічних та людських ресурсів, що призводить до того, що все більше населення вимушено приймати безпосередню участь в процесі урегулювання конфлікту задля досягнення миру та стабільності [1]. В зв'язку із цим постійно виникають людські жертви як серед військових, так і серед цивільних жителів і при цьому окрім незворотних людських втрат, великої соціальної та психологічної шкоди зазнають військовослужбовці, які беруть участь в обороні держави [2, 3, 4]. Перед медичною сферою посідає ряд питань, спрямованих на збереження здоров'я постраждалих осіб, зокрема: максимальне відновлення їх здоров'я та працездатності [5, 6].

Основні концепції реабілітаційної допомоги були розроблені Всесвітньою організацією охорони здоров'я зосереджуються на комплексі заходів, основне спрямування яких полягає у якнайшвидшому і найповнішому відновленні фізичного, психологічного та соціального стану пацієнта. Вони ставлять на меті активну реінтеграцію таких пацієнтів в суспільство із досягненням максимально можливої соціальної та економічної самостійності. Таким чином, організація і проведення комплексу реабілітаційних заходів із подальшою соціальною інтеграцією

ветеранів антитерористичної операції в суспільстві є одним із пріоритетних напрямів соціальної політики держави [7].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою нашого дослідження було дослідити наявні нормативно-правові механізми надання реабілітаційної допомоги, в першу чергу медичної реабілітації, для контингенту учасників збройного конфлікту у східних регіонах України (учасників антитерористичної операції/операції об'єднаних сил).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання цих завдань використовувались стандартні методи наукового дослідження – бібліосемантичний, для аналізу наявних у літературних джерелах даних, та контент-аналіз – для дослідження існуючої нормативно-правової бази (закони, постанови, тощо).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Напевно, одним із основних обов'язків держави по відношенню до учасників антитерористичної операції є забезпечення соціального захисту. І на цьому полі одним з найважливіших моментів є питання щодо віднесення осіб до категорії учасників антитерористичної операції/операції об'єднаних сил. Відповідно до статті 6 Закону України «Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту» до категорії учасників бойових дій відносяться військовослужбовці

(резервісти, військовозобов'язані) і працівники військових формувань України, які приймали участь у захисті незалежності, суверенітету та територіальної цілісності України і брали безпосередню участь в проведенні АТО, забезпечували її проведення, перебуваючи безпосередньо в районах проведення АТО, а також працівники підприємств, установ та організацій, які залучалися і брали безпосередню участь в АТО в районах її проведення [8]. Надання та позбавлення статусу учасника бойових дій осіб, які захищали незалежність, суверенітет та територіальну цілісність України і брали безпосередню участь в антитерористичній операції регламентовано та здійснюється відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 413 від 20 серпня 2014 р. Змінами від 15 лютого 2020 р. до цієї Постанови внесено порядок отримання даного статусу добровольцями, які брали безпосередню участь в АТО [9].

Не дивлячись на те, що процедура надання статусу учасника АТО/ООС достатньо чітко регламентована, слід розуміти, що, незважаючи на важливість цієї процедури, присвоєння статусу учасника бойових дій (учасника АТО/ООС) є лише першою ланкою в процесі повернення такої категорії осіб до мирного життя.

Більш актуальною проблемою в роботі із таким контингентом осіб є питання реабілітації та

реадаптації учасників АТО/ООС. Одним із основних регламентуючих нормативних документів, присвячених цим питанням є Постанова Кабінету Міністрів України № 1021 від 5 грудня 2018 р. якою було затверджено Державну цільову програму з медичної, фізичної реабілітації та психосоціальної реабілітації постраждалих учасників Революції Гідності, учасників антитерористичної операції та осіб, які брали участь у здійсненні заходів із забезпечення національної безпеки і оборони, відсічі і стримування збройної агресії Російської Федерації в Донецькій та Луганській областях, забезпеченні їх здійснення, на період до 2023 року [10].

Проведення комплексної реабілітації інвалідам, які втратили здоров'я внаслідок несення військової служби та особам, які приймали участь у бойових діях (АТО/ООС) передбачає законодавчо закріплені гарантії щодо їх реабілітації й реадаптації. До переліку цих гарантій входить медична (в тому числі протезування та ортезування, а також забезпечення технічними засобами реабілітації), психологічна, соціальна та професійно-трудова реабілітація.

Загальний алгоритм, відповідно якого проходить визначення потреби військовослужбовцям, що повертаються із зони конфлікту в наданні реабілітаційної допомоги представлений на схемі (рис. 1).

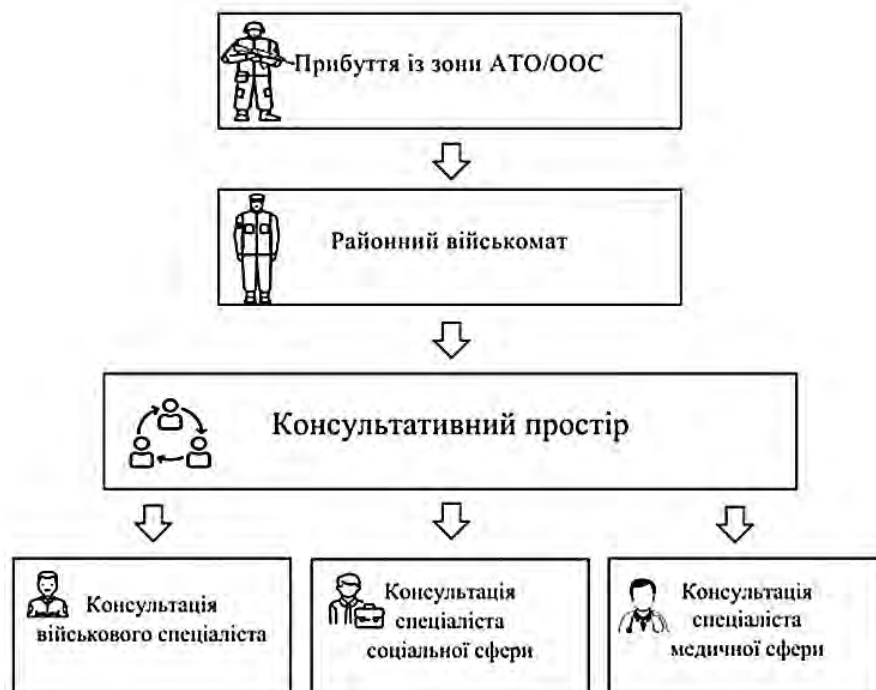


Рис. 1. Схема визначення потреби учасника АТО у реабілітаційній допомозі

Як видно із цього алгоритму, на рівні військового комісаріату вирішується завдання сортування військовослужбовців, які поверну-

лися із зони проведення АТО/ООС відповідно до наявних соціальних, психологічних або медичних проблем та спрямування їх до відповід-

них спеціалістів. Особлива увага приділяється діагностиці гострих реакцій на стрес, виявленню ознак фізичної та психічної втоми, сильної астенизації, психічної дезадаптації тощо.

Слід окремо зазначити, що обов'язковим є проведення спеціалізованих індивідуальних психологічних консультацій для попередження або зодолання проблем алкоголізму та наркоманії, асоціальної поведінки, гострих психологічних кризів тощо [11]. Також слід враховувати, що для покращення соціально-психологічної адаптації важливими є різноманітні спеціалізовані, професійні, комунікативні, соціальні та психологічні тренінги, оскільки в процесі їх проведення у фахівців з соціальної реабілітації є можливість зосередитись на питаннях адаптації, користуючись набором відпрацьованих елементів, правил, методів та прийомів. Окремої уваги потребує проведення занять сімейною терапією, яка забезпечує індивідуальне та сімейне консультування, а також груповою психотерапією окремо з військовослужбовцями та окремо з членами їх сімей, спрямовану на корекцію міжособистісних стосунків у сімейних та сімейних відносинах, є дуже важливою та цінною для ефективної реабілітації учасників бойових дій [12, 13].

Досліджуючи основні причини, що призводять до розладів здоров'я і виникненню потреби в наданні реабілітаційної допомоги, визначено, що лівову частину складають різноманітні посттравматичні стани та психологічні розлади. Хоча основними причинами втрати працездатності і виступають посттравматичні розлади, великий вплив на виникнення інвалідності оказують різноманітні захворювання інфекційного та терапевтичного профілю [14]. Таким чином чітко видно, що потреба в медичній реабілітації учасників збройного конфлікту відіграє таку ж важливу роль, як і соціальна та психологічна.

Необхідність організації медичної реабілітації для учасників збройного конфлікту була підкреслена Указом Президента № 150 від 18 березня 2015 р., який вимагав вжити заходів щодо запровадження обов'язкового медичного обстеження стану здоров'я демобілізованих учасників антитерористичної операції [15]. У відповідь Кабінет Міністрів України видав Розпорядження «Про затвердження Плану заходів з медичної, психологічної, професійної реабілітації та соціальної адаптації учасників антитерористичної операції» № 359-р від 31.03.15 р., яке передбачає обов'язковість медичної реабілітації військовослужбовцям після участі в АТО [16].

Відповідно до діючого законодавства, що регламентує діяльність сфери охорони здоров'я, медична реабілітаційна допомога надається лише після визнання особи з інвалідністю відповідно до встановленого законодавства та здійснюється за медичними показаннями у певному

порядку та забезпечує формування державної охорони здоров'я [17]. Для вдосконалення механізму медичної реабілітації та підвищення її ефективності Міністерство охорони здоров'я України розробило Концепцію реформи медико-соціальної експертизи, яка змінює підхід до інвалідності, відповідно до якої послуги з медичної реабілітації повинні починатися з моменту виникнення проблеми зі здоров'ям, а не лише після встановлення статусу інвалідності. Паралельно із цим, в Україні проходить впровадження Міжнародної класифікації функціонування. А також розроблено і впроваджено ряд кваліфікаційних характеристик для фахівців з реабілітації (лікаря фізичної та реабілітаційної медицини, фізичного терапевта, ерготерапевта, помічника фізичного терапевта).

Ці зміни спрямовані на підвищення якості реабілітаційної допомоги та максимальний рівень відновлення функцій організму.

Також слід відмітити, що програма медичних гарантій, регламентована Законом України «Про державні фінансові гарантії охорони здоров'я», включає проведення медичної реабілітації [18].

Алгоритм надання медичної реабілітації для військовослужбовців, які повертаються з зони АТО/ООС, включає в себе проведення комплексного медичного обстеження за результатами якого встановлюється діагноз та визначається об'єм та напрямок медичної реабілітації (рис. 2).

Основними завданнями медичної реабілітації є відновлення здоров'я, усунення патологічного процесу, попередження виникнення ускладнень та рецидивів, відновлення або часткова чи повна компенсація втрачених функцій, підготовка до побутових та виробничих навантажень, запобігання стійкої втрати працездатності. Схема проведення реабілітаційних заходів передбачає застосування різноманітних видів медикаментозної терапії, хірургічних процедур та немедикаментозних (фізіотерапевтичних, інструментальних тощо) засобів лікування. Слід зазначити, що на даний момент в Україні не існує уніфікованих клінічних протоколів для проведення медичної реабілітації окрім протоколу надання медичної допомоги при посттравматичному стресовому розладі (ПТСР), затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я № 121 від 23.02.16 р. «Про затвердження та виконання медико-технологічних документів щодо стандартизації медичної допомоги при посттравматичному стресовому розладі» [19].

Департаментами охорони здоров'я обласних адміністрацій розроблено та впроваджено «дорожню карту» медичної реабілітації військовослужбовців, працівників Збройних Сил України, Національної гвардії, інших силових структур, що брали участь у антитерористичній операції (рис. 3).



Рис. 2. Схема вибору програми реабілітації

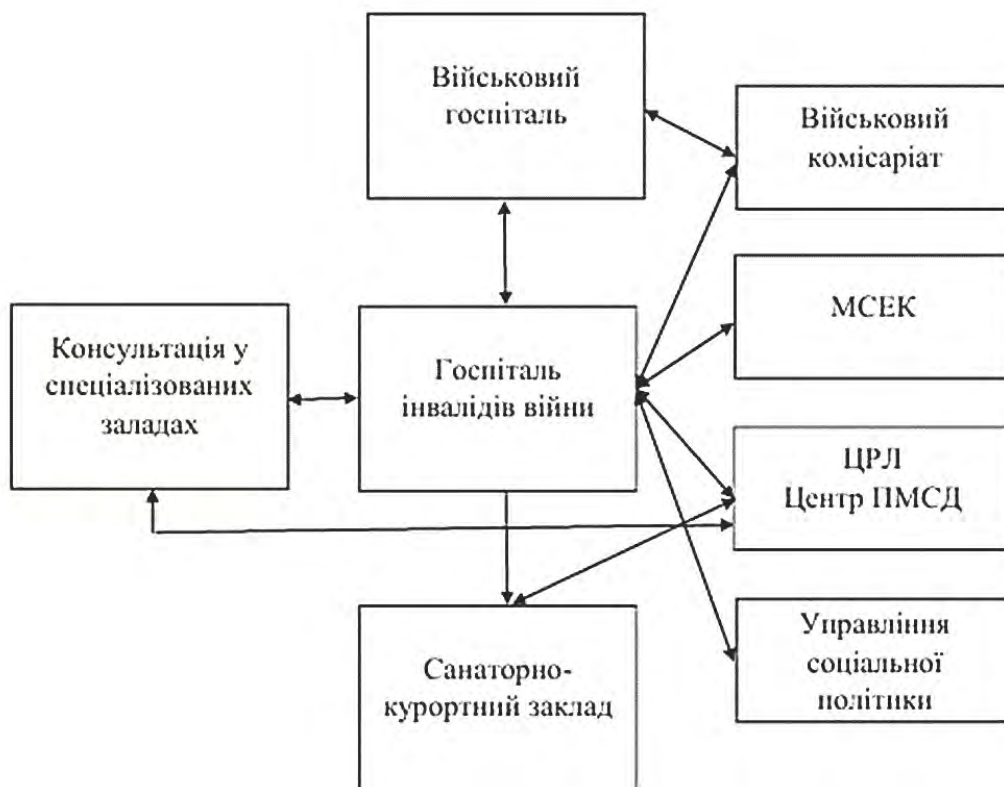


Рис. 3. «Дорожня карта» надання медичної допомоги, відновного лікування та реабілітаційних заходів для учасників АТО, в т. ч. демобілізованих, в лікувально-профілактичних закладах

Виходячи з цієї «дорожньої карти» та на підставі історії хвороби, даних аналізів та інструментальних обстежень, лікар може рекомендувати медичну, фізичну чи психологічну реабілітацію в обласній лікарні чи лікарні з підпорядкування Міністерства Збройних Сил України. Постановою Міністерства оборони України № 703 від 09.12.2015 затверджено переліки медичних показань та протипоказань до санаторно-курортного лікування та медичної реабілітації у закладах Збройних Сил України [20].

ВИСНОВКИ

Як видно з проведеного дослідження, в Україні існує досить розвинене нормативно-правове регулювання процесу надання реабілітаційної допомоги (соціальної, психологічної, медичної) учасникам збройного конфлікту у східних регіонах України. Окремо слід зазначити, що

організаційні механізми забезпечення реабілітації постійно вдосконалюються: в Україні запроваджено Міжнародну класифікацію функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я та Міжнародну класифікацію функціонування, обмеження життя та здоров'я дітей та підлітків, розроблено кваліфікаційні характеристики реабілітологів та спеціалістів з реабілітації, фізіотерапевта, ерготерапевта, асистента лікувальної фізкультури, асистента ерготерапевта.

Також було визначено, що незважаючи на постійне вдосконалення організаційної та нормативно-правової бази надання реабілітації, існує проблема відсутності уніфікованих протоколів надання медичної реабілітації.

В практичній діяльності застосовується «дорожня карта» надання медичної допомоги, репаративного лікування та реабілітаційних заходів у закладах охорони здоров'я для учасників АТО.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kotsyuruba RM. Socio-psychological rehabilitation of participants of anti-terrorist operation. Aktual'ni problemy proektuvannja, vyhotovlennja i ekspluataciji ozbrojennja ta vijskovoji texniki: materialy Vseukrajinskoji naukovo-texnicnoji konferenciji, Vinnycja, 17–19 travnja 2017; 183–187.
2. Wittke C. The Minsk Agreements – more than «scraps of paper»? East European Politics. 2019; 35 (3): 264–290. <https://doi.org/10.1080/21599165.2019.1635885>.
3. Visochina IL, Moroz SM, Vasilevska IV et al. Features of medical support of ATO participants at the primary level of providing medical care. Medyčni perspektyvy. 2016; XXI. 2 (1): 35–39.
4. Rehabilitation of the victims of the conflict. Does the state offer anything other than disability and crutches? Mojsa B; edited by O. Pavlichenko, O. Martynenko. Ukrainian Helsinki Human Rights Union. Kyiv, 2018.
5. Ordinance of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 1002-p «About Approval of the Concept of Public Health System Development» of 30.10.2016. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1002-2016-%D1%80>.
6. Didach V, Vasylenko L, Lavreniuk V et al. Implementation of the Plan of Measures for Medical, Psychological, Professional Rehabilitation and Social Adaptation of Participants in the Anti-Terrorist Operation: An Analytical Report. Kyiv: Hromadska orhanizacija «vseukrajinska pravozaxysna orhanizacija «Jurydycna sotnja», 2017.
7. Brindikov YL. Theory and Practice of Rehabilitation of Servicemembers in the System of Social Services: the dissertation for the degree of Doctor of Pedagogical Sciences in the specialty 13.00.05. Khmelnytskyi nacionalnyj universytet MON Ukrajinj, Khmelnytskyi, 2018.
8. Law of Ukraine № 3551-XII «On the status of war veterans, guarantees of their social protection» of 22.10.1993 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3551-12>.
9. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 413 «On approval of the Procedure for granting and denying the status of a member of hostilities persons who defended the independence, sovereignty and territorial integrity of Ukraine and participated directly in the anti-terrorist operation, ensuring its carrying out or in the implementation of measures for national security and defense, repulsion and deterrence of the Armed Forces of the Russian Federation in Donetsk and Luhansk regions, ensuring their implementation» of 20.08.2014. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/413-2014-%D0%BF>.
10. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 1021 «Approval of the State Target Program on Medical, Physical Rehabilitation and Psychosocial Re-adaptation of Victims of the Dignity Revolution, Members of the Anti-Terrorist Operation, and Persons Participated in National Security and Defense, Suppression and Suppression of Armed Aggression in the Russian Federation and Luhansk ensuring their implementation, for the period up to 2023» of 05.12.2018. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1021-2018-%D0%BF>.
11. Order of the Ministry of Defense of Ukraine № 702 «On approval of the Regulation on the

psychological rehabilitation of the military of the Armed Forces of Ukraine and the State Special Transport Service, which participated in the anti-terrorist operation, carried out measures to ensure national security and defense, to repel and deter the armed aggression of the Russian Federation in Donetsk and Luhansk regions whether they performed service (combat) tasks in extreme conditions» of 09.12.2015. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0237-16/>.

12. Lebedinec NV, Pliska OI, Melnitchenko OS et al. Topical issues of medical and social rehabilitation of combatants: experience and perspectives. *Naukovo-pedahohični problemy fizyčnoji kultury (fizyčna kul'tura i sport): zb. nauk. prac. Kyjiv: NPU imeni M. P. Drahomanova, 2019; 2 (108): 105–110.*

13. Vorona PV, Gurin AM. System of complex rehabilitation of participants of anti-terrorist operation. *Ekonomika ta Derzava. 2019; 4.*

14. Yavorovenko OB, Belyayeva NM, Kurylenko IV et al. Needs of participants of anti-terrorist operation with disability due to somatic pathology in technical means of rehabilitation and medical products. *Visnyk socialnoji hihijeny ta orhanizaciji oxorony zdorovja Ukrajiny. 2019; 8 (3): 69–77.*

15. Decree of the President of Ukraine № 150 «On additional measures for social protection

of participants of the anti-terrorist operation» of 18.03.2015. <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/150/2015>.

16. Ordinance of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 359-p «On approval of the plan of measures for medical, psychological, vocational rehabilitation and social adaptation of participants of the anti-terrorist operation» of 31.03.2015. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/359-2015-%D1%80>.

17. Law of Ukraine №2801-XII «Fundamentals of Ukrainian legislation on health care» of 19.11.1992. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.

18. Law of Ukraine №2168-VIII «About the state financial guarantees of health care of the population» of 30.01.2018. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>.

19. Order of the Ministry of Health of Ukraine №121 «On approval and introduction of medical-technological documents on standardization of medical care in post-traumatic stress disorder» of 23.02.2016. <https://ips.ligazakon.net/document/view/moz25625>.

20. Order of the Ministry of Defense of Ukraine № 703 «On approval of the lists of medical indications and contraindications to sanatorium treatment and medical rehabilitation in sanatorium-resort establishments of the Armed Forces of Ukraine» of 09.12.2015. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1681-15>.

Стаття надійшла до редакції 28.05.2020

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.9)**Г. П. Михальчишин**Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Київ, Україна**G. P. Mykhalchyshyn**O. O. Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine

ТРЕНДИ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ТЯГАР ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ ТА ІНШИХ РОЗВИНЕНИХ КРАЇНАХ СВІТУ

Trends of indicators characterizing the burden of type 2 diabetes on health care systems in Ukraine and some developed countries

Резюме

Мета дослідження. Порівняти епідеміологічні тренди (2000–2017 рр.) показників, що характеризують тягар ЦД 2 типу на системи охорони здоров'я, в Україні та деяких розвинених країнах світу.

Матеріали та методи. Проаналізовано тренди показників захворюваності, поширеності, смертності, роки життя з інвалідністю (Years lived with disability (YLDs), а також роки життя, скореговані на інвалідність, (Disability adjusted life years (DALYs) при ЦД 2 типу (з розрахунку на 100 тис. населення).

Результати дослідження. За 2000–2017 рр. показник захворюваності на ЦД 2 типу в Україні зріс на 10,4%, в Білорусії – на 9,2%, в Польщі – на 28,1%, Німеччині – на 32,1% і в США – на 69,6%. Відповідно, найбільше зростання показника поширеності відбулося в США (на 83,2%), Німеччині (на 40,0%) та Польщі (на 42,6%) і найменше в Україні (на 9,9%).

Показник смертності у 2017 р. в Україні був нижчим, ніж в США, Польщі та Німеччині, відповідно 4,0 проти 17,4; 13,8; 20,6 з розрахунку на 100 тис. населення. Найбільше збільшення показників YLDs та DALYs відбулось у США (на 81,0% та 45,6%), Німеччині (на 45,2% та 28,8%), Польщі (на 41,6% та 45,4%), на тлі незначного збільшення їх в Україні (на 10,2% та 7,8%).

Висновки. За 2000–2017 рр. тренди показників, що характеризують тягар ЦД 2 типу на системи охорони здоров'я України та інших країн світу, відрізняються, що потребує подаль-

Abstract

Purpose of the study. Is to compare the epidemiological trends (2000–2017) of indicators characterizing the burden of type 2 diabetes on health care systems in Ukraine and some developed countries.

Materials and methods. The trends in morbidity, prevalence, mortality, years lived with disability (YLDs), as well as disability adjusted life years (DALYs) in type 2 diabetes (per 100 thousand of population) were analyzed.

Results. Over a period of 2000–2017, the incidence of type 2 diabetes in Ukraine increased by 10,4%, in Belarus – by 9,2%, in Poland – by 28,1%, in Germany – by 32,1% and in the United States – by 69,6%. Accordingly, the largest increase in the prevalence occurred in the United States (by 83,2%), Germany (by 40,0%) and Poland (by 42,6%) and the least in Ukraine (by 9,9%).

The mortality rate in Ukraine as of 2017 was lower than in the USA, Poland and Germany, respectively: 4,0 against 17,4; 13,8; 20,6 per 100 thousand of population. The largest increase in YLDs and DALY occurred in the United States (by 81,0% and 45,6%), Germany (by 45,2% and 28,8%), Poland (by 41,6% and 45,4%), against the background of a slight increase in Ukraine (by 10,2% and 7,8%).

Conclusions. Over a period of 2000–2017, the trends of indicators characterizing the burden of type 2 diabetes on the health care systems of Ukraine and other countries differ, which requires further analysis and clarification of this situation.

шого аналізу й з'ясування такої ситуації.

Ключові слова: тягар, захворюваність, поширеність, роки життя з інвалідністю, роки життя, скореговані на інвалідність, цукровий діабет 2 типу.

Keywords: burden, incidence, prevalence, YLDs, DALY, type 2 diabetes.

ВСТУП

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є глобальною медичною та соціальною проблемою, оскільки захворювання разом з його хронічними ускладненнями мають важкий медичний та економічний тягар як для розвинених країн, так і для країн, що розвиваються. За даними ВООЗ ЦД вражає близько 9% дорослого населення [1]. За даними Міжнародної діабетичної федерації в світі нараховується 463 млн хворих на ЦД віком 20–79 років і очікується, що ця цифра у 2030 р. зросте до 578 млн, а у 2045 – до 700 млн [2].

Цукровий діабет 2 типу зустрічається переважно в осіб старших 65 років і поширеність захворювання в цій віковій групі становить 26%. Зважаючи на дані демографічних досліджень, згідно з якими до 2020 р. 27% жителів європейських країн буде віком понад 60 років, а 50% жителів Америки і Європи подолають 80-річний рубіж, слід очікувати збільшення кількості осіб з ЦД 2 типу [3].

Згідно даних Глобального тягара хворих у 2017 р. від діабету померло 1,024 млн людей, тоді як від СНІДу – 954 тис., від туберкульозу – 1,183 млн [4]. За останні 5 років (2012–2017 рр.) рейтингове місце внеску ЦД у загальний показник смертності піднялося на 1 позицію – з 11 на 10 місце [4].

У період реформування вітчизняної галузі охорони здоров'я (ОЗ) в Україні важливим є розуміння існуючих трендів показників, що характеризують тягар ЦД 2 типу на галузь та державу в цілому, оскільки це дозволить розробляти національні та регіональні програми з профілактики та контролю за захворюванням, а також із запобігання зростанню епідемії ЦД та його ускладнень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняти епідеміологічні тренди (2000–2017 рр.) показників, що характеризують медичний та соціальний тягар ЦД 2 типу на системи охорони здоров'я, в Україні та деяких розвинених країнах світу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано динаміку змін показників, що характеризують тягар ЦД 2 типу, серед різних груп дорослого населення, зокрема, серед

чоловіків та жінок, серед осіб різних вікових груп.

Розраховували такі показники:

- захворюваність (Incidence) – кількість первинних випадків з розрахунку на 100 тис. населення;

- поширеність (Prevalence) – частота усіх випадків захворювання з розрахунку на 100 тис. населення;

- смертність – частота смертей з розрахунку на 100 тис. населення;

- роки життя з інвалідністю (Years lived with disability (YLDs) – роки життя з інвалідністю з розрахунку на 100 тис. населення;

- роки життя, скореговані на інвалідність, (Disability adjusted life years (DALYs) – роки життя скореговані на інвалідність з розрахунку на 100 тис. населення.

Інформаційною базою дослідження на цьому етапі дослідження стали статистичні посібники МОЗ за 2000–2018 рр. та звіти колабораторії Глобального тягара хвороб за 2018 рік.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За 2000–2017 рр. показник захворюваності на ЦД 2 типу в Україні достовірно збільшився на 10,41% з 300,13 (95% ДІ 273,19–324,5) до 331,37 (95% ДІ 298,76–369,67) випадків з розрахунку на 100 тис. населення, $p < 0,001$ (рис.1). У 2017 р. рівень показника захворюваності в Україні був нижчим за Німеччину, Польщу та США. При цьому в останніх країнах відмічене й більше зростання вказаного показника, зокрема, в Польщі – на 28,1% (з 313,2 [95% ДІ 287,9–339,5] до 401,2 [95% ДІ 361,07–446,39]), Німеччині – на 32,1% (з 325,61 [95% ДІ 387,5–481,7] до 430,32 [95% ДІ 296,7–349,6]) і найбільше в США – на 69,6% (з 244,4 [95% ДІ 227,23–261,4] до 414,57 [95% ДІ 381,5–447,37] з розрахунку на 100 тис. населення.

Ми вважаємо, що ці дані можуть свідчити не тільки про проблему підвищення захворюваності ЦД у світі, а й про ймовірне подальше зростання вказаного показника в Україні в найближчі роки в аналогії до розвинених країн світу.

Слід відмітити, що у 2017 р. показник захворюваності на ЦД 2 типу був вищим серед чоловіків, ніж серед жінок, відповідно 342,9 проти 321,5 з розрахунку на 100 тис. населення ($p < 0,001$). Крім того, серед чоловіків підвищен-

ня показника захворюваності за 2000–2017 рр. було дещо більшим, ніж серед жінок, оскільки, серед чоловіків зазначений показник підвищився на 13,06% (з 303,3 [95% ДІ 275,7-332,11] до 342,9 [95% ДІ 304,79-385,2] на 100 тис. ($p < 0,001$)), а серед жінок – на 8,1% (з 297,4 [95% ДІ 267,6-328,7] до 321,5 [95% ДІ 285,07-362,2] на 100 тис. населення, $p < 0,001$).

Аналіз показника захворюваності на ЦД 2 типу

показав, що у 2017 р. нові випадки захворювання частіше виникали серед пацієнтів вікової групи 50–65 років, ніж серед пацієнтів інших вікових груп (рис. 2). Так, саме у осіб цієї вікової категорії частота нових випадків захворювання становила більше 500 на 100 тис. населення. Дещо відмінними виявились криві, що відображають динаміку кількості нових випадків ЦД 2 типу серед жінок та чоловіків різних вікових груп.

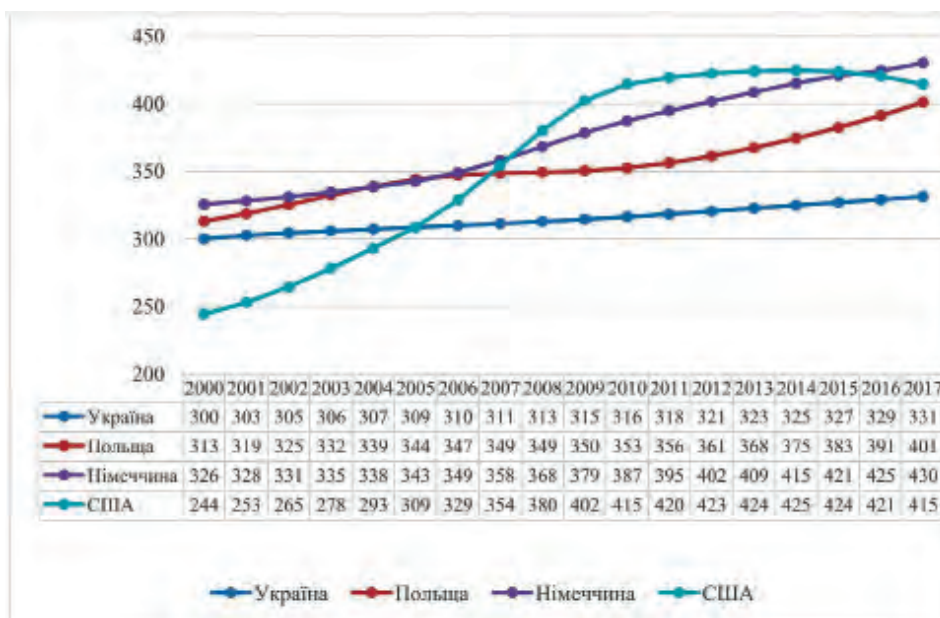


Рис. 1. Тренди показника захворюваності на ЦД 2 типу за 2000–2017 рр. в Україні та інших країнах світу

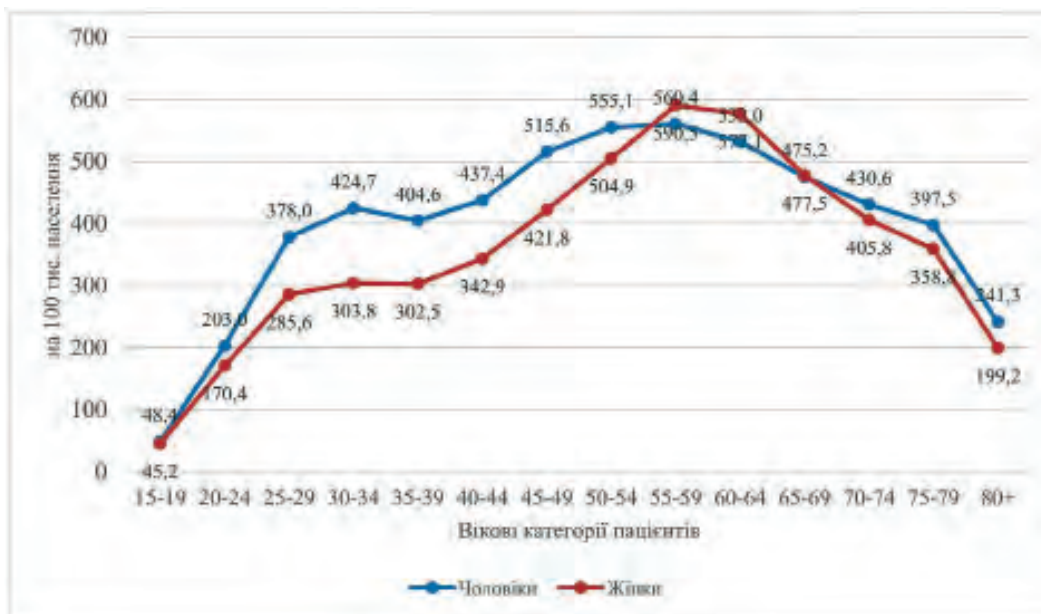


Рис. 2. Показник захворюваності на ЦД 2 типу в різних вікових групах залежно від статі, 2017 рік.

Зокрема, серед жінок максимальний пік діагностики нових випадків припадає на вік 55–59 років, де захворюваність становить 590,5 (95% ДІ 419,44-806,51) на 100 тис. відповідного населення. Серед чоловіків відбувається

повільне підвищення показника захворюваності у віковій категорії 45–49 років, де він становить 516,63 (95% ДІ 357,78-735,8) випадків з розрахунку на 100 тис. населення.

За 2000–2017 рр. в Україні достовірно

збільшилась і поширеність ЦД 2 типу на 9,9% з 7229 (95% ДІ 6539,6-7858,4) до 7951,3 (95% ДІ 798,37-952,36) випадків з розрахунку на 100 тис. населення (рис. 3). На відміну від переважання показника захворюваності на ЦД 2 типу серед чоловіків над жінками, констатовано значно більші значення показника поширеності ЦД 2 типу саме серед жінок, а не серед чоловіків, що зумовлено більшою тривалістю життя жінок.

При порівнянні показника пошире-

ності в Україні та розвинених країнах світу з'ясувалось, що вказаний показник є найнижчим в Україні, а найвищим – в Польщі. Слід відмітити динаміку за 2000–2017 рр. підвищення вказаного показника в різних країнах: в Україні на 9,9%, в США на 83,22%, Німеччина на 40,05%, Польщі на 42,58%. Такі відмінності між Україною та іншими країнами світу потребують аналізу та з'ясування.

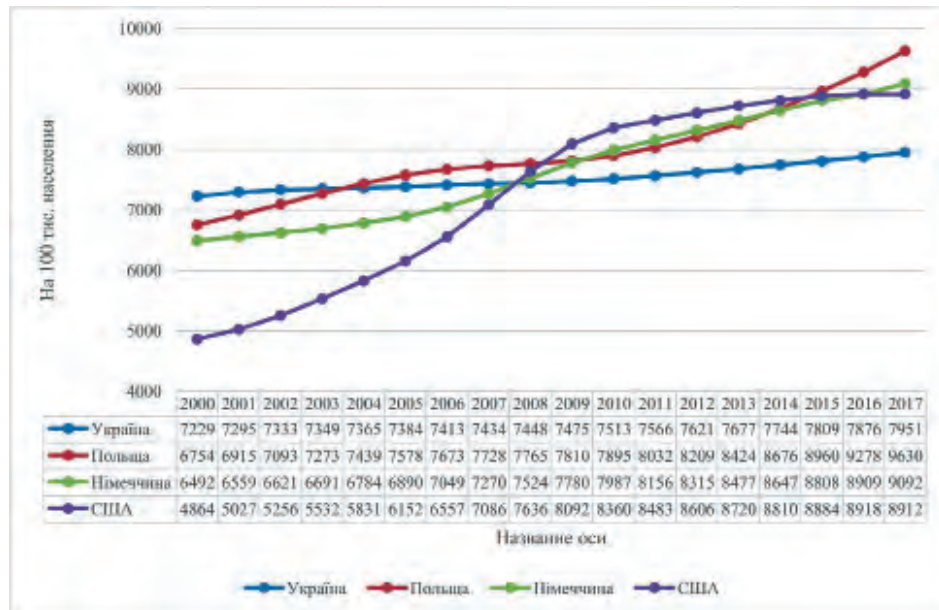


Рис. 3. Тренди показника поширеності ЦД 2 типу за 2000-2017 рр. в Україні та інших країнах світу

Моніторинг показника смертності при будь-яких захворюваннях завжди є актуальним для суспільства, тому він відстежувався з давніх часів. Не виключенням є і сьогодення, оскільки актуальність та важливість моніторингу прогресу рівня показника смертності та його тенденцій у різних країнах висвітлюються у глобальній програмі Цілей сталого розвитку [5]. Національним урядам та міжнародним агенціям потрібні надійні докази для визначення пріоритетів у вирішенні найбільших викликів щодо покращення виживання, особливо в епоху Цілей сталого розвитку. Точний моніторинг рівнів та тенденцій смертності вчасно може надати важливу інформацію для розроблення та імплементації ефективних втручань на рівні суспільства та залучення ресурсів для подолання визначених викликів.

Результати дослідження засвідчили, що показник смертності при ЦД 2 типу має тенденцію до збільшення з 3,91 (95% ДІ 3,51-4,21) до 4,02 (95% ДІ 3,73-4,29) з коливаннями від мінімального 3,57 у 2011 р. до максимального 4,13 розрахунку на 100 тис. населення у 2016 році (рис. 4).

Що стосується порівняння показників смертності в Україні з іншими країнами світу, то у 2017 р. в США, Польщі та Німеччині він

був значно вищим за український, відповідно 17,36; 13,84; 20,59 проти 4,02 з розрахунку на 100 тис. населення.

Різною виявились і направленість змін показника смертності, якщо за 2000–2017 рр. він зменшився в США на 4,1% (з 18,1 [95% ДІ 17,65-19,20] до 17,36 [95% ДІ 16,5-17,88]), то в інших країнах значно підвищився: в Німеччині на 13,7% (з 18,11 [95% ДІ 17,21-19,91] до 20,59 [95% ДІ 18,60-22,6]), а в Польщі на 76% (з 7,84 [95% ДІ 7,30-8,26] до 13,84 [95% ДІ 12,87-14,92]).

Слід відмітити різні тренди показника смертності серед жінок та чоловіків в Україні. Так, якщо серед жінок даний показник за цей час зменшився на 7,7% (з 4,68 до 4,32 з розрахунку на 100 тис. населення), то серед чоловіків – підвищився на 2,82% (з 3,91 до 4,02 з розрахунку на 100 тис. населення).

Дослідження показника смертності в різних вікових групах показало, що до 45 років життя показник смертності становить менше за 1,0 з розрахунку на 100 тис., проте після цього віку смертність від ЦД 2 типу за кожні 5 років збільшується майже вдвічі.

Подібні тенденції змін показника смертності

ті зберігаються для чоловіків, тобто поступове збільшення показника смертності у кожній слідуєчій віковій групі, в той час як у жінок вікової групи 65–79 років спостерігається платоподібний графік, коли показник смертності залишається майже незмінним (рис. 5). Наукові джерела свідчать, що чисто біологічні відмінності

виживаємості між жінками та чоловіками, ймовірно, невеликі, і становлять менше, ніж 1–2 роки тривалості життя, тому актуальними є дослідження, спрямовані на ідентифікацію факторів, які найбільше впливають на гендерні відмінності показника смертності від ЦД 2 типу [6].

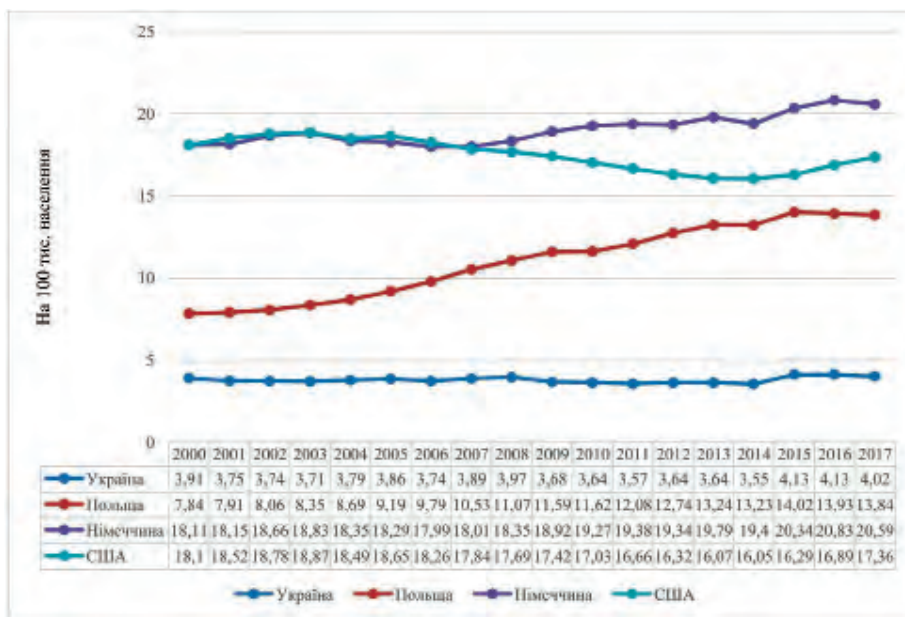


Рис. 4. Тренди показника смертності при ЦД 2 типу за 2000-2017 рр. в Україні та інших країнах світу

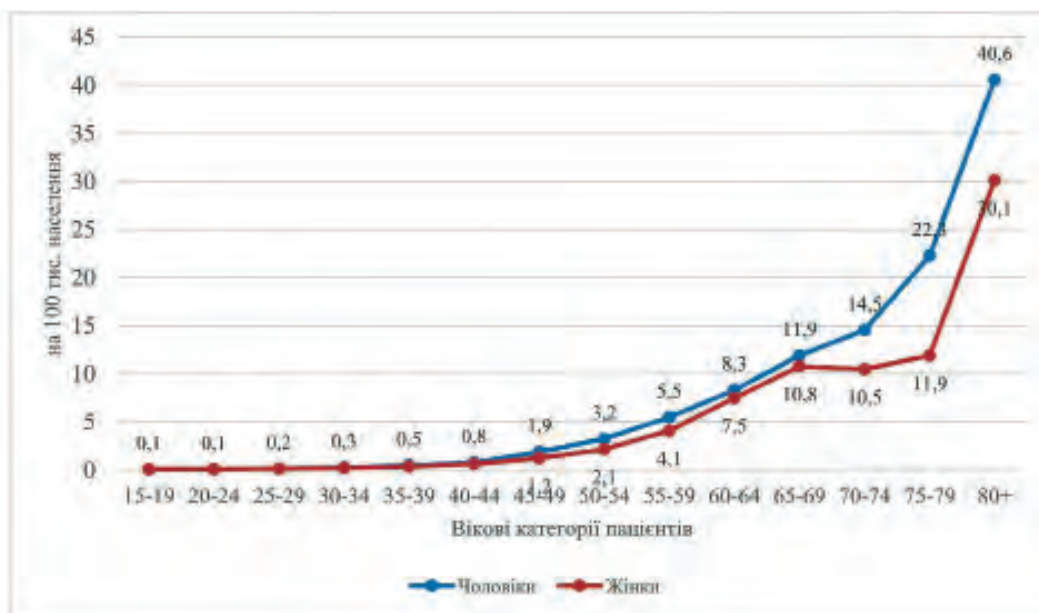


Рис. 5. Тренди показників смертності при ЦД 2 типу в різних вікових групах залежно від статі, 2017 рік

Крім медичних наслідків ЦД 2 типу має значний економічний тягар на державу, кількісним виміром якого є показник YLDs, тому ми проаналізували основні тренди вказаного показника в осіб різної статі залежно від віку в Україні.

Дослідження показало, що за 2000–2017 рр. показник YLDs достовірно збільшився на 10,2%

з 607,12 [95% ДІ 418,5-828,72] до 669,2 [95% ДІ 449,9-923,9] з розрахунку на 100 тис. населення (рис. 6).

Цікавими виявились дані при порівнянні вказаного показника з його значеннями у різних країнах світу. Так, якщо у 2017 р. у Німеччині показник захворюваності на ЦД 2 типу виявився

найвищим серед досліджуваних країн, то показник роки життя з інвалідністю, навпаки найменшим, що зумовлено, на нашу думку, меншою кількістю ускладнень, які виникають у хворих на ЦД 2 типу в Німеччині.

Як свідчать результати досліджені, тренди показника роки життя з інвалід-

ністю за 2000–2017 рр. є різними. Так, якщо в Україні відбувається повільне збільшення даного показника, то в Польщі він збільшився на 41,6%, у Німеччині – на 45,3% та в США – на 81,6%. І навіть за таких умов у 2017 р. показник в Україні був нижчим тільки за США та Польщу.

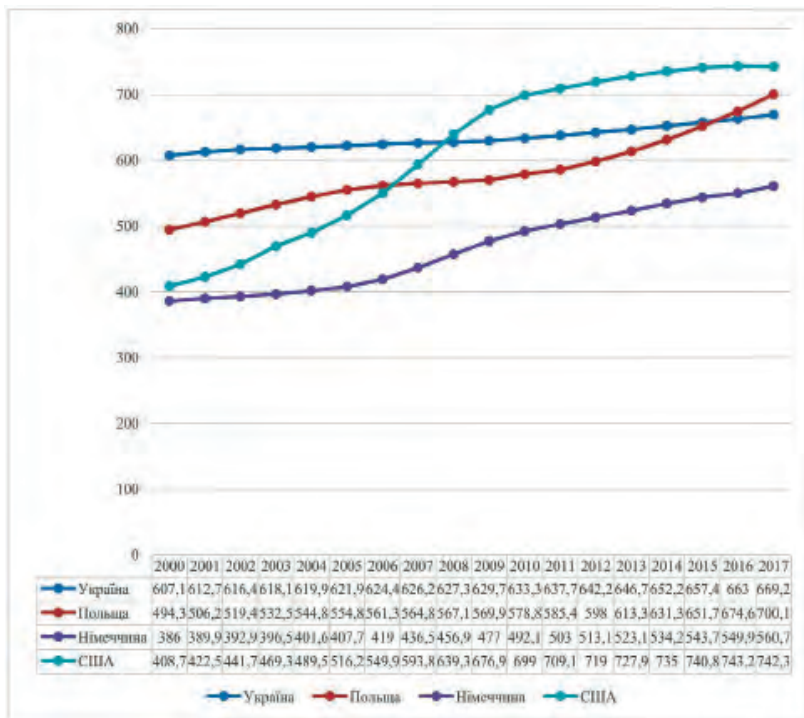


Рис. 6. Тренди показника роки життя з інвалідністю у осіб з ЦД 2 типу за 2000–2017 рр. в Україні та інших країнах світу

Безперечно, значення показника роки життя з інвалідністю зі старінням пацієнтів з ЦД 2 типу збільшується, при чому до 200% у віковій категорії до 40 років, в середньому до 33% у віковій

категорії 40–60 років і до 8,5% у слідуючій категорії, що актуалізує потребу в покращенні допомоги саме особам молодого віку (рис. 7).

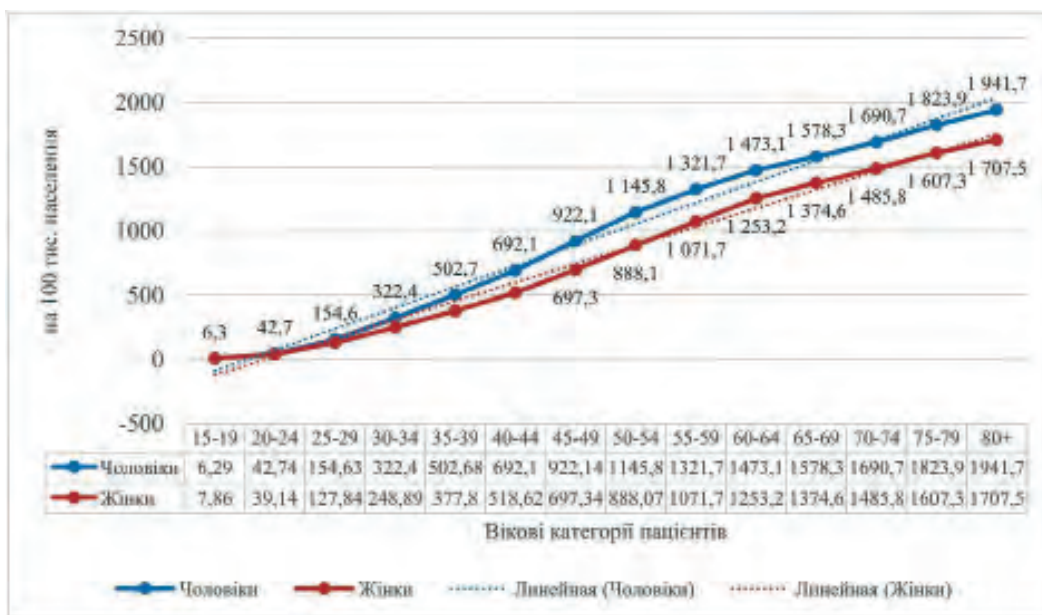


Рис. 7. Значення показника роки життя з інвалідністю у пацієнтів з ЦД 2 типу в різних вікових категоріях залежно від статі, 2017 рік

В Україні за 2000–2017 рр. показник DALYs збільшився на 7,8% з 694,65 (95% ДІ 505,77-917,92) до 748,81 (95% ДІ 527,11-1004,67) з розрахунку на 100 тис. населення (рис. 8). При цьому, якщо

в Україні відбувається повільне збільшення вказаного показника, то в Польщі за час спостереження він збільшився на 45,4%, у Німеччині – на 28,8% та в США – на 45,6%.

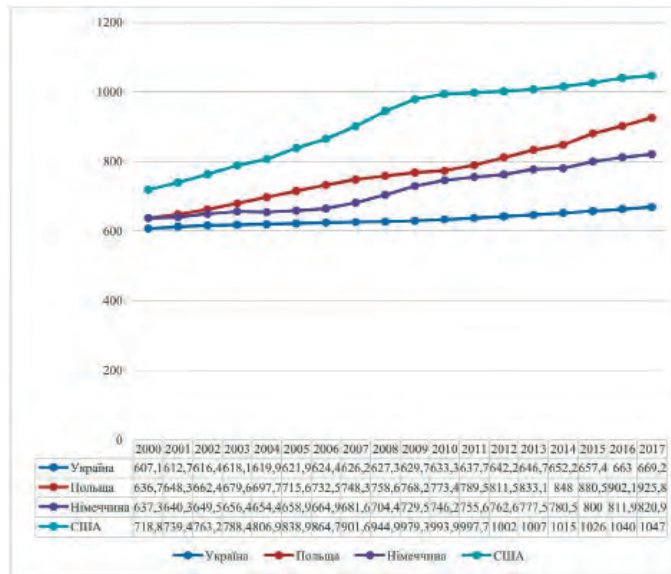


Рис. 8. Тренди показника DALYs у осіб з ЦД 2 типу за 2000–2017 рр. в Україні та інших країнах світу

ВИСНОВКИ

1. Упродовж 2000–2017 рр. в Україні спостерігається достовірне збільшення показників захворюваності та поширеності ЦД 2 типу як серед жінок, так і серед чоловіків, на тлі достовірного переважання показника захворюваності серед чоловіків, а показника поширеності – серед жінок. Показник захворюваності на ЦД 2 типу в Україні є меншим за розвинені країни Європи та США, що може свідчити про прогнозоване збільшення вказаних показників в Україні в найближчі роки.

2. В Україні за 2000–2017 рр. спостерігається тенденція до збільшення показника смертності при ЦД 2 типу, проте серед жінок на тлі переважання даного показника над чоловіками відмі-

чається дещо його зменшення, а серед чоловіків, навпаки, підвищення за 2000–2017 рр. Значне підвищення показника смертності відбувається після 45 років у чоловіків та після 50 років у жінок. Зміни у вікових показниках смертності та тривалості життя можна використовувати для відстеження впливу загроз здоров'ю для населення.

3. Відмічається достовірне збільшення показників, які характеризують медичний, соціальний та економічний тягар ЦД 2 типу на вітчизняну систему охорону здоров'я, проте в розвинених країнах таке підвищення є більш вираженим, ніж в Україні, що зумовлено, на нашу думку, недосконалою методологією отримання статистичних даних, недостатнім рівнем виявлення захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ №312, январь 2015 <https://www.who.int/bulletin/volumes/93/1/ru/>.

2. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, 2019 <https://www.diabetesatlas.org/en/>.

3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association Hepatology. 2012; 55 (6): 2005–23. doi: 10.1002/hep.25762.

4. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

5. 2017 – Національна доповідь «Цілі сталого

розвитку: Україна», яка визначає базові показники для досягнення Цілей сталого розвитку (ЦСР) <http://www.un.org.ua/ua/publikatsii-tazvity/un-in-ukraine-publications/4203-2017-natsionalna-dopovid-tsili-staloho-rozvytku-ukraina-iaka-vyznachaie-bazovi-pokaznyky-dia-dosiahnennia-tsilei-staloho-rozvytku-tssr>.

6. GBD 2017 Mortality Collaborators Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 GLOBAL HEALTH METRICS| VOLUME 392, ISSUE 10159, P1684-1735, NOVEMBER 10, 2018 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31891-9/fulltext#seccestitle280](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31891-9/fulltext#seccestitle280).

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.10)

С. Д. Шаповал, Д. О. Смирнова, В. О. Белінська

*Інститут сепсису державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна*

S. D. Sharoval, D. A. Smirnova, V. O. Belinska

*Institute of Sepsis of the State Institution «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ДИСКУСІЯ)

Problematic issues at sepsis diagnosis (Review and discussion)

Резюме

Проаналізовані актуальні питання сучасної діагностики сепсису, потенційні проблеми оцінки стану хворого та шляхи рішення проблемних питань своєчасної діагностики та профілактики розвитку сепсису.

Ключові слова: сепсис, септичний шок, діагностика сепсису, критерії сепсису, інфекція.

Abstract

Topical issues of modern diagnostics of sepsis, potential problems of assessing the patient's condition and ways of solving problematic issues of timely diagnosis and prevention of sepsis development are analysed.

Keywords: sepsis, septic shock, diagnosis of sepsis, criteria of sepsis, infection.

ВСТУП

Актуальність проблеми сепсису визначається його високою летальністю і непередбачуваністю виникнення.

Не дивлячись на розвиток сучасної медицини, сепсис залишається одним з грізних ускладнень інфекційних захворювань різної етіології. Існує величезна кількість теорій етіології, патогенезу, ще більша кількість розроблених тактик діагностики та лікування даного захворювання і всі вони мають як позитивні так і негативні результати.

Сепсис – це патологічний процес, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованого (системного) запалення на інфекцію різної природи (бактеріальної, вірусної, грибкової) [1–3].

У повсякденній клінічній практиці, головними об'єктивними причинами труднощів у діагностиці сепсису служать неможливість розпізнавання моменту переходу локального інфекційного процесу в генералізований процес, поліморфізму його клінічних проявів і деякого суб'єктивізму в проведенні інтерпретації отриманих даних. У міру появи нових досліджень і накопичення нових даних протягом другої половини ХХ століття

відбувалася поступова трансформація розуміння суті цього патологічного процесу: від ведучої і єдиної ролі інфекційного початку до визнання визначального значення реактивності самого макроорганізму і великої частки індивідуальності [4]. Стало очевидним, що розгляд сепсису в якості системної реакції на інфекційне вогнище більш точно відображає суть змін, що відбуваються в організмі.

Таке визначення дала погоджувальна конференція Американського коледжу пульмонологів та Суспільства спеціалістів критичної медицини – АССР/SCCM, що відбулася у Чикаго в 1991 р. [5–7]. За результатами аналізу зроблено висновок, що сепсис слід розглядати не тільки як прогресуюче системне запалення, а в силу багатогранності відповіді – як життєзагрожуюче порушення регуляції реакції макроорганізму на інфекцію з гостро виникаючою органною дисфункцією, що проявляється в пошкодженні власних тканин макроорганізму. В якості інструменту для постановки діагнозу фахівцями рекомендується використовувати шкалу SOFA [8, 9].

Основними обмеженнями щодо впровадження нової концепції в рутинну практику можуть стати:

1. Складність визначення вкладу інфекції у вже існуючу органну дисфункцію в силу наявності у пацієнтів хронічної патології.

2. Відсутність належної прихильності лікарів до використання шкал тяжкості поліорганної недостатності.

3. Неможливість визначення ряду досліджень (лактату крові, прокальцитоніни, пресепсину та ін.) у багатьох лікувально-профілактичних закладах.

Ведучи хронологію відліку критеріїв сепсису від узгоджувальної конференції 1991 р. і беручи до уваги результати роботи робочої групи п'яти міжнародних медичних співтовариств 2001 р., новий документ був названий як «Третій міжнародний консенсус щодо визначення сепсису та септичного шоку (Сепсис-3)». Незважаючи на проведення щорічно значної кількості досліджень, присвячених сепсису, проблема діагностики та класифікації даного стану залишається відкритою [8–11].

Накопичений світовий практичний досвід та результати проведених за чверть століття досліджень свідчать, що діагностична значимість критеріїв синдрому системної запальної реакції (СЗР) є неприйнятно низькою. Безсумнівно, такі критерії як: частота серцевих скорочень і дихання, рівень лейкоцитів периферичної крові, температура тіла, – певною мірою відображають розвиток запалення, привертають увагу до відповідної реакції макроорганізму, але вони не вказують на його природу, не дають оцінку прогнозу ситуації. Дані критерії присутні у 90% пацієнтів відділень реанімації і інтенсивної терапії (ВРІТ), включаючи тих, у кого немає інфекції і не відбудеться несприятливого результату. Так само, стало зрозумілим, що сама СЗР може відігравати компенсаторну роль, не даючи розвернутися патологічному процесу і органно-системним пошкодженням [2, 12]. Нарешті, результати проведеного в Австралії та Новій Зеландії епідеміологічного дослідження на великій популяції пацієнтів показують, що 1 з 8 шпиталізованих у ВРІТ хворих з інфекцією і гостро виниклою органною дисфункцією (ОД) не мали критеріїв СЗР і не могли бути віднесені до категорії осіб з сепсисом згідно з визначенням ACCP/SCCM [1].

Слід зазначити, що R. Bone ще в 1996 р. висловлював припущення про існування багатоваріантності реакцій медіаторної відповіді і крайньої складності деталізації статусу у конкретного пацієнта в конкретний момент часу, характеризуючи ситуацію як хаотичну (SIRS + CARS + MARS = HAOS) [3]. Час показав, що різноманітність потенційно можливого характеру взаємодій не може бути адекватно відтворено в експерименті, в умовах комп'ютерного моделювання. Однак, на той момент досить аргументованою для підтвердження даного положення фактології просто не існувало.

Мабуть, ніхто і не заперечує існування феномена прогресуючого системного запалення, але це всього лише один з можливих варіантів відповіді макроорганізму на розвиток інфекції.

Таким чином, сепсис правильніше розглядати не як прогресуюче системне запалення, а як життєзагрожуюче порушення регуляції відповіді на інфекцію.

На підтвердження актуальності продовження пошуку і розробки уніфікованої термінології говорить результат проведеного аналізу реальної клінічної практики, який показує, що терміни «сепсис» і «тяжкий сепсис» використовуються як взаємозамінні [12].

Необхідно розуміти, що шкала SOFA призначена тільки для клінічної характеристики пацієнта, відображення наявності органної дисфункції, пов'язаної з інфекцією. Згідно з клінічними рекомендаціями, підозрювана інфекція може бути визначена як клінічна ситуація, що вимагає призначення антибіотиків та взяття біологічних середовищ для культурального дослідження без мікробіологічних доказів інфекції на даний момент часу. В цілому, можлива потенційна користь від впровадження в практику нових критеріїв представляється такою: при більш точному відображенні суті патологічного процесу створюються передумови для досягнення міждисциплінарного розуміння з позицій патофізіології, а найголовніше полягає в аргументації вибору місця надання допомоги в стаціонарі – ВРІТ або профільне відділення. Більш того, структура органної дисфункції буде диктувати характер і обсяг моніторингу в процесі інтенсивної терапії.

Для виявлення пацієнтів з підозрою на сепсис як на госпітальному, так і на догоспітальному етапах надання допомоги запропонована шкала Quick SOFA (експрес-SOFA). Вона валідована на масиві, що перевищує 700 000 хворих. До уваги беруться три простих і швидко оцінюваних клінічних ознаки без очікування отримання лабораторних параметрів (ЧД ≥ 22 ; зміна ментально статусу; АТ сист ≤ 100 мм рт. ст.). При наявності поза ВРІТ двох із трьох ознак предиктивна значимість щодо подальшого ризику летального результату виявилася порівнянною зі шкалою SOFA (AUROC = 0,81; 95% ДІ 0,80–0,82). Однак у ВРІТ шкала експрес-SOFA виявилася менш надійною, ніж класичний варіант [6].

До теперішнього часу з'явилися підстави стверджувати, що септичний шок являє собою клінічний варіант перебігу сепсису, що характеризується циркуляторною недостатністю, що проявляється артеріальною гіпотонією і незважаючи на адекватну інфузію, що вимагає введення вазопресорів для підтримання АТ більше 65 мм рт. ст. Характеризуючи септичний шок, експерти порахували необхідним не обмежуватися ознакою кардіоваскулярної дисфункції і додати присутність розладів клітинного мета-

болізму, орієнтуючись в тому числі і на вміст лактату в крові, підвищення рівня якого більше 2 ммоль/л відображає розвиток целюлярної дисфункції. Одним з головних аргументів на користь внесення корекції в критерії септичного шоку служив більш високий ризик смерті при поєднанні гіпотонії і гіперлактатемії [4].

Не можна виключати наявність потенційних проблем і обмежень нових критеріїв діагнозу. Так, члени робочої групи заздалегідь підкреслюють ті складності, з якими вони неминуче стикаються при розробці уніфікованих критеріїв. Зокрема, вони зазначають, що термін «сепсис» це дуже широке поняття, яке використовується у відношенні досить складного і не повністю вивченого патологічного процесу. Крім того, підкреслюється відсутність на даний момент недвозначних і однозначних клінічних і біохімічних критеріїв, що дозволяють скринувати пацієнтів з сепсисом від осіб, які не мають інфекції. Вже у зв'язку з цим члени робочої групи визнають неможливість досягнення повного консенсусу з усіх розглянутих положень проблеми. Тому в силу необхідності досягнення прагматичного компромісу акцент був зроблений на параметрах, які, з одного боку, були б доступні для широкої клінічної практики, а з іншого – відображали сучасні уявлення про генез патологічного процесу.

В цих умовах очевидно, що нові дефініції не є всеосяжними і остаточними, вони лише пропонують практичним лікарям, дослідникам, адміністраторам та агентам страхових компаній нову узгоджену термінологію і критерії в постановці діагнозу з позицій сучасних знань [3]. Не дивно, що нові позиції, засновані на думці експертів, викликали чимало критичних зауважень, коментарів і дискусій. Відзначимо головні з них:

1. Члени робочої групи цілком справедливо відійшли у визначенні сепсису від термінології «системна відповідь на інфекцію», «прогресуюче системне запалення». Стало зрозумілим, процес взаємодії інфекта і макроорганізму більш складний, ніж уявлялося раніше і характеризується багатогранністю відповіді останнього на мікробну інвазію, а існування феномену прогресуючого системного запалення – це всього лише один з можливих варіантів відповіді макроорганізму на розвиток інфекції. Звичайно, термін «дисрегуляція» носить загальний, неконкретний характер, але він характеризує рівень сьогоденних уявлень, що полягає в неоднозначності відповіді на мікробну інвазію, в результаті якого виникає патологічний процес, званий сепсисом.

2. Основним обмеженням нової концепції на практиці є можливе утруднення констатації вкладу інфекції в органну дисфункцію. Постановка діагнозу ускладнюється у осіб з попередньою хронічною патологією – хронічною нир-

ковою недостатністю, обструктивною хворобою легенів, патологією печінки, енцефалопатією. Адже у даної групи пацієнтів далеко не завжди відомий базовий рівень креатиніну, PaO₂, білірубину. Безумовно, в цій ситуації може мати місце гіпердіагностика, яка усувається в процесі уточнення анамнезу, динамічного спостереження та дообстеження. Важливіше зберегти саму концепцію – відповідь організму на інфекцію, що супроводжується пошкодженням власних тканин та органів [10].

3. Висловлена точка зору про існування сепсису з органною дисфункцією без недостатності та органною дисфункцією з наявністю органної системної недостатності [8]. Однак, найімовірніше, не варто ускладнювати ситуацію, оскільки на практиці обидва терміни використовуються як синоніми. Ніхто досі не довів доцільність та не виділив діагностичні критерії, що відокремлює один стан від іншого.

4. Можна з високою часткою ймовірності припустити, що проведення необхідних лабораторних досліджень в повсякденному режимі доступно лише в обмеженому числі лікувальних установ, а значить, може позначитися на оцінці дійсної поширеності септичного шоку у відповідності з оновленими критеріями.

5. Шкала Quick SOFA побудована на підставі ретроспективних даних, не валідована на пацієнтах з підозрою на сепсис, а тільки з позицій ризику розвитку летального результату. При цьому в ретроспективний аналіз не були включені країни з низьким і середнім рівнем фінансування охорони здоров'я [9]. Проте, не можна заперечувати, що рівень фінансування охорони здоров'я впливає на доступність медичної допомоги та прихильність населення до звернення за її наданням. За спостереженнями нашої клініки 6 із 10 пацієнтів, госпіталізованих у відділення у критичному стані, були доставлені бригадами ШМД безпосередньо з дому, пацієнти займалися самолікуванням або вдавалися до послуг народних цілителів, не було зафіксовано навіть первинного звернення до сімейного лікаря.

6. На жаль, в зону огляду експертів робочої групи не увійшли дві реальні клінічні ситуації:

- стафілококовий сепсис з септикопіемією в поєднанні з бактеріемією або без неї але і без ознак органно-системної дисфункції;

- бактеріемія, пов'язана з клінічно значущими мікроорганізмами і ознаками системною захисною реакцією без піємічних вогнищ та органної дисфункції. У даній ситуації також є імунна дисрегуляція (розвиток бактеріемії) у поєднанні з пошкодженням власних тканин (дистантні піємічні вогнища) [1].

Шляхи подальшого розвитку проблеми сепсису в клінічній практиці, появу нових консенсусних рекомендацій по діагностиці сепсису і септичного шоку слід сприймати

як черговий етап розвитку і розуміння даної проблеми. В якості найближчих завдань, здатних принести відчутну користь, необхідно виділити:

- впровадження шкали SOFA в повсякденну практику вітчизняних реанімаційних відділень з подальшим отриманням національних даних про поширеність сепсису і септичного шоку у світлі нових критеріїв.

Шкала експрес-SOFA повинна бути як можна швидше валідована в умовах національної системи охорони здоров'я.

Особлива увага повинна бути звернена на пошук, виділення і обґрунтування нових ранніх критеріїв оцінки органної дисфункції, якими, ймовірно, можуть виступати кількісні ознаки зміни мікроциркуляції, нові біомаркери органного пошкодження, а в більш віддаленій перспективі – інноваційні підходи геноміки.

Можливо, варто звернути увагу робочих груп на проблему поглибленого вивчення причин, які призводять до порушення відповіді організму на інфекцію, і звернути свій погляд на розробку систем профілактики такого важкого і життєво-загрозливого стану, як сепсис.

ВИСНОВКИ

Необхідність внесення змін в концепцію сепсису виникла в результаті накопичення за чверть століття значної кількості нової науково обґрунтованої інформації. Встановлено, що сам процес взаємодії інфекта і макроорганізму більш складний, ніж уявлялося раніше. Цей процес характеризується багатогранністю відповіді макроорганізму на мікробну інвазію. З позицій цього етапу пізнання сепсис правильніше розглядати не тільки як прогресуюче системне запалення, а як загрожуюче життю порушення регуляції відповіді на інфекцію з розвитком гострої органної дисфункції. В якості інструменту для постановки діагнозу слід використовувати шкалу SOFA. Для виявлення пацієнтів з підозрою на сепсис поза ВРІТ варто звернути увагу на шкалу Quick SOFA (експрес-SOFA), в основі якої лежать прості і доступні клінічні характеристики, які не потребують вимірювання гомеостатичних параметрів в умовах лабораторії.

Треба зауважити, що сепсис є також соціально-економічною проблемою, так як має високу летальність, тривалий час зниження працездатності, високий ризик інвалідизації, що має негативні економічні наслідки для країни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: updated key provisions, potential problems and further practical steps. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2016; 13 (4): 60–67.
2. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Evolution of ideas about sepsis: history continues. Infektsii v khirurgii. 2015; 2: 6–10.
3. Bone R. C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome. Crit. Care Med. 1996; 125 (8): 680–687. DOI: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009.
4. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al. Lactate measurements in sepsis – induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med. 2015; 43 (3): 567–573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000742.
5. Bone RC. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. JAMA. 1992; 268: 3452–3455.
6. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med. 1996; 245: 1125–1128. DOI: 10.1097/00003246-199607000-00010.
7. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med. 1996; 24: 163–172. DOI: 10.1097/00003246-199601000-00026.
8. Limjoco CM. Sepsis now is severe sepsis. ICD 10e news. <http://www.icd10monitor.com/enews/item/1658-is-sepsis-now-severe-sepsis>.
9. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy M et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 775–787. DOI:10.1001/jama.2016.0289.
10. Singer M, Deuschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801–810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
11. Singer M, de Santis V, Vitale D et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrinemediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet. 2004; 364 (9433): 545–548. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3.
12. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC et al. Sepsis definitions: time for change. Lancet. 2013; 381 (9868): 774–775. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7.

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(46\).2020.11](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(46).2020.11)Н. В. Рудик^{1,2,3}, А. С. Семенцов¹, Д. Б. Федчук³¹Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина²Медицинский центр визуализации "Центр компьютерной томографии"
Запорожье, Украина³Коммунальное некоммерческое предприятие «Запорожская областная клиническая больница» Запорожского областного совета
Запорожье, УкраинаN. V. Rudik^{1,2,3}, A. S. Sementsov¹, D. B. Fedchuk³¹State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine²Medical imaging center «Center of computed tomography»
Zaporizhzhia, Ukraine³Municipal non-profit enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital» Zaporizhzhia Regional Council
Zaporizhzhia, Ukraine

ПЕРФОРАЦИЯ ЖЕЛУДКА РЫБЬЕЙ КОСТЬЮ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Stomach fish bone perforation. Clinical case

Резюме

Инородные тела желудка занимают второе место после инородных тел пищевода и могут быть как безопасными, так и опасными для жизни. Форма, размер и время проглатывания инородного тела, их локализация определяют характер необходимых лечебных мероприятий.

В статье представлено клиническое наблюдение – перфорация стенки желудка рыбьей костью, принципы обследования пациента, данные компьютерной томографии и хирургическое лечение.

Ключевые слова: инородное тело, желудок, перфорация, компьютерная томография, лечение.

Abstract

Stomach foreign bodies take second place after foreign bodies of the esophagus and can be both harmless as well as life-threatening. The shape, size, and time of the swallowed foreign body to get deposited in the specific location determine the type of treatment. The article presents a clinical observation – the stomach wall perforation of fish bones, principles of examination of the patient, computed tomography data and surgical treatment.

Keywords: stomach, foreign body, perforation, computed tomography, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение больных с инородными телами желудочно-кишечного тракта в настоящее время является одной из сложных и актуальных проблем в хирургии [1, 3]. Большинство предметов, случайно попавших в организм, несут в себе существенную опасность для здоровья и жизни человека. В ряде случаев диагностика инородных тел представляет определенные трудности, что нередко приводит к их несвоевременному распознаванию и удалению [2, 3].

Инородные тела желудка встречаются довольно часто и занимают второе место после инородных тел пищевода. По данным большин-

ства авторов, в результате активного хирургического лечения травматического повреждения пищевода в течение первых 6 часов летальность составляет 2–8%, через 12 часов – 24–28%, а через сутки – 48–56% случаев [4].

При несвоевременном распознавании инородных тел у 2–3% больных развиваются такие грозные осложнения как перфорация, кровотечение, непроходимость, миграция инородных тел в свободную брюшную полость. Все это приводит к временной либо стойкой утрате трудоспособности и даже летальному исходу. В США ежегодно умирает 1500–1600 человек с инородными телами желудочно-кишечного тракта [1].

Анализ анатомических особенностей полых

органов (желудок, кишечник) брюшной полости и оценка пораженных структур (целостности стенки) с помощью методов лучевой диагностики может стать важным подспорьем в прогнозировании течения заболевания, разработке индивидуальной лечебной тактики и оценке результатов лечения.

Редкость инородных тел желудочно-кишечного тракта, недостаточное освещение этого вопроса в литературе, необходимость в индивидуальном подходе к лечению, а также желание обратить внимание хирургов на серьезность патологии, побудили нас поделиться клиническим опытом диагностики этой категории больных.

СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной В., 1951 года рождения, поступил в хирургическое отделение коммунального некоммерческого предприятия «Запорожская областная клиническая больница» Запорожского областного совета (КНП «ЗОКБ» ЗОС) 16.07.2018 года с жалобами на интенсивные боли в животе, правом подреберье, тошноту, чувство вздутия живота, общую слабость. Из анамнеза установлено: утром 16.07.2018 после употребления каши и рыбной консервы появились боли в эпигастрии, тошнота и общая слабость. Самостоятельно обратился к врачу по месту жительства. Направлен в КНП «ЗОКБ» ЗОС. Осмотрен дежурным хирургом и госпитализирован в ургентном порядке в хирургическое отделение для оперативного лечения. При поступлении:

общее состояние средней степени тяжести, пульс 76 уд/мин, сердце – деятельность ритмичная, тоны приглушены; в легких дыхание с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются; живот мягкий, поддут, в акте дыхания участвует, пальпаторно болезненный в эпигастрии, правом подреберье; симптомы Керра, Мерфи, Ортнера – отрицательные; мышечный дефанс отсутствует, симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

План обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, группа и резус принадлежность крови, кровь на RW, коагулограмма, печеночные пробы, глюкоза крови, липидограмма, электролиты крови, анализ крови на холестерин и витамин ДЗ общий, электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиоскопия, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (ОБП).

Ниже приводим результаты исследований.

КТ ОБП от 16.07.2018 – в толщине стенки выходного отдела желудка наличие R-контрастного инородного тела костной плотности толщиной до 1 мм, длиной до 41 мм, выходящее за пределы желудка через переднюю стенку, сопровождающееся утолщением стенки желудка до 12 мм. Окружающая перигастральная клетчатка тяжиста, как признак местного воспалительного процесса (рис. 1). Заключение: КТ признаки перфорации желудка инородным телом (рыбья кость).

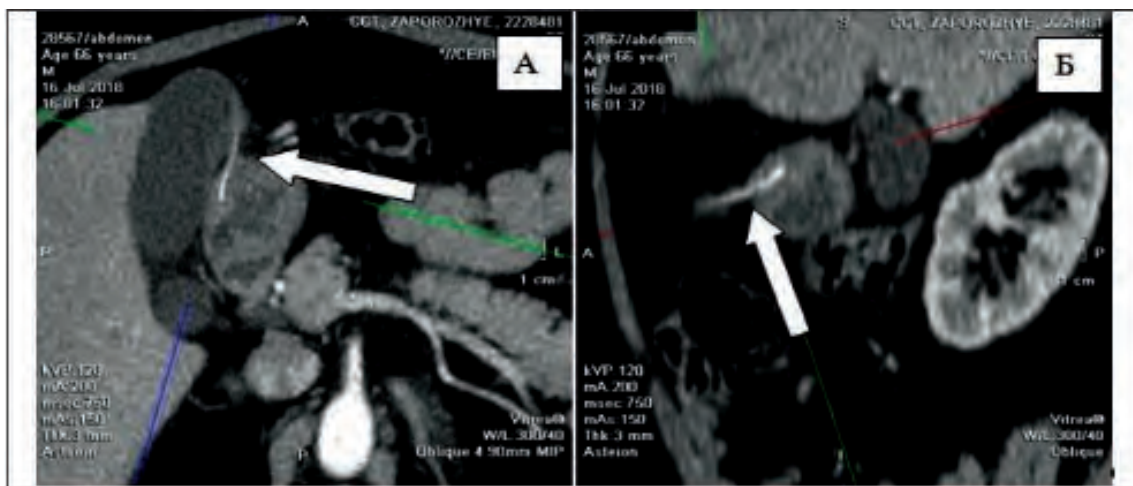


Рис. 1. КТ сканы ОБП в аксиальной и сагиттальной плоскостях. А, Б – инородное тело костной плотности (стрелки) толщиной до 1 мм, длиной до 41 мм, выходящее за пределы желудка (до 25 мм) через переднюю стенку, сопровождающееся утолщением стенки желудка до 12 мм. Окружающая перигастральная клетчатка тяжиста, как признак воспалительного процесса (местный перитонит)

ФЭГДС от 17.07.2018. Эритематозная гастропатия. Рыбья кость находится в тоще стенки желудка в выходном отделе по передней стенке.

ЭКГ от 17.07.2018. Вольтаж сохранен, ритм синусовый, эл. ось отклонена, позиция горизон-

тальная, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ.

Рентгеноскопия органов грудной клетки и брюшной полости от 17.07.2018. В легких возрастные изменения. В брюшной полости свободного газа, «чаш» и «арок» не определяется.

18.07.2018 пацієнту произведена операція: діагностична лапароскопія, ревизія органів брюшної порожнини, конверсія, иссечение перфоративного отвору, пилоропластика, санация і дренирование брюшної порожнини.

Протокол операції. Під загальною анестезією з штучною вентиляцією легких, в асептичних умовах операційної, після троекратної обробки операційного поля в брюшну порожнину введені троакари. Произведена ревизія органів брюшної порожнини – патологічного выпота не обнаружено. В області жовтого бульбачки візуалізується інфільтрат, в який вовлечен жовтий бульбачка, прядь великого салника, пилорический відділ шлунка. Інфільтрат тупим і острым путем розблачен з технічними труднощами. В області пре-

пилорической частини шлунка візуалізується перфоративний отвір, без підтекания шлункового вмісту. При ревизії – инородное тело візуалізувати не удалось. Принято рішення про конверсію. Виконана лапаротомія. Візуалізований шлунок. В препилорической частині має перфоративний отвір, з якого вилучена риба кістка. Підтекания шлункового вмісту немає. Виконано иссечение перфоративного отвору субсерозно, последнее ушито 2-х рядними вузловими швами. Контроль на гемостаз – сухо, контроль на инородные тела – отрицательно. Брюшная порожнина дренирована одним дренажем, установленным к області перфоративного отвору. Брюшная порожнина послойно ушита. Наложена асептична пов'язка (рис. 2).



Рис. 2. Фотографія вилученого з шлунка инородного тела (рыба кістка)

На фоні проводимого лікування стан пацієнта з позитивною динамікою, болювий синдром купірован. Дренажі удалены, швы сняты. Стул і диурез збережені. Заживление ран первичним натяженням.

Пациент на 7-е сутки виписан на амбулаторне лікування. При виписці стан пацієнта задовільний.

Резюмуючи вищеизложенное, следует отметить, что данное наблюдение является редким случаем. Инородное тело (рыба кістка) при

сокращениях мускулатуры шлунка прошло через его переднюю стенку и проксимальным концом остановилось у стенки жовтого бульбачки, а дистальным – в толще стінки шлунка.

Таким образом, прогноз лікування перфорации шлунка инородным телом зависит от своевременной диагностики и квалифицированного удаления в ранние сроки, которые позволяют значительно снизить летальность при данной патологии и предупредить развитие осложнений, вызванных местными нагноительными процессами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ponkratov P.A. Foreign bodies of the gastrointestinal tract. Medical sciences. Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya, 2003; 6: 28–31.
2. Bebureshvili A.G., Mandrikov V.V., Akinchits A.N. Foreign bodies of the gastrointestinal tract. The training manual is intended for interns, clinical residents, surgeons and endoscopists. Volgograd, 2007.

3. Blagitko E.M., Vardosanidze K.V., Kiselev A.A. Foreign bodies. Novosibirsk, 1996.

4. Mozheiko M.A., Sushko A.A., Smirnov A.V. Perforation of the esophagus with fish bone with migration to the first segment of the right lung. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2015; 2: 159–160.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.12](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.12)**В. А. Каширин, А. Н. Щербина, Н. В. Рудик***¹Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина***V. A. Kashirin, A. N. Shcherbina, N. V. Rudik***¹State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

НЕЙРОБЛАСТОМА ПОЛОСТИ НОСА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Nasal neuroblastoma: review and case report

Резюме

Синоназальная нейробластома – редкая злокачественная опухоль с широкой вариабельностью клинических проявлений, что может вызывать затруднения в диагностике и препятствовать прогрессу в понимании клинического течения и улучшении результатов лечения. Основные жалобы больных – заложенность носа, ринорея, рецидивирующие носовые кровотечения, гипо- или аносмия. Вариантами лечения являются хирургические вмешательства с предварительной или адъювантной лучевой и химиотерапией.

Представлен клинический случай и краткий обзор литературы о диагностике этих новообразований, их клинической, гистологической классификации и лечении.

Ключевые слова: нейробластома, полость носа, диагностика, классификация, лечение.

Abstract

Sinonasal neuroblastoma is a rare malignant tumor with a wide variability of clinical manifestations, which may cause diagnostic difficulty and have hindered the progress in understanding the clinical course and improving outcomes of treatment. Patients often present with nasal obstruction, rhinorrhea, recurrent epistaxis, hyposmia, or anosmia. Treatment options consist of surgical resection and before or followed radiation and chemotherapy.

We present a case report and short literature review about diagnostic, clinical and histological classification and treatment of this tumor.

Keywords: neuroblastoma, nasal cavity, diagnostic, classification, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли слизистой оболочки носа составляют 0,5% всех злокачественных новообразований человека [1]. Причем, частота развивающихся в нейроэпителиальной зоне злокачественных опухолей, среди всех новообразований полости носа и околоносовых пазух составляет до 15,8%, среди которых доля нейробластом составляет 3% [2, 3]. Вместе с тем, нейробластомы, входящие в редкую группу злокачественных опухолей нейроэктодермальной природы, могут возникать и в органах или тканях, которые обычно не содержат нейроэндокринных клеток и не обязательно подразумевают эмбриологическое

происхождение из нейроэктодермы, но, скорее, отражают общий фенотип, характеризующийся экспрессией множества генов, кодирующих как эндокринные, так и нейрональные функции [4]. Однако, для нейробластом, развивающихся в слизистой оболочке полости носа, существует и особо подчеркивается дополнительная клиническая характеристика – ольфакторная нейробластома, вероятными местами возникновения, которой являются нейроэпителиальные клетки обонятельной мембраны, эктопический обонятельный эпителий в слизистой оболочке полости носа, сошниково-носовой орган Якобсона, gangl. Sphenopalatinum, клетки поглощения и декарбоксилирования предшественника амина [5–7].

С момента первого описания L. Berger, R. Luc (1924), подчеркивающего редкость опухоли, в англоязычной литературе к 1997 году было отмечено 945 зарегистрированных случаев интраназальной нейробластомы, а в РОНЦ им. Н. Н. Блохина, в период с 1965 по 2014 годы, лечились и наблюдались 78 больных с носовой нейробластомой [2, 8].

В классификации ВОЗ (2005) карциноидная

опухоль, атипичная карциноидная опухоль и мелкоклеточный рак нейроэндокринного типа классифицированы как три основных подтипа синоназальных опухолей, однако, в последние годы появились рекомендации о включении крупноклеточной и комбинированной нейроэндокринной карциномы, в качестве отдельных объектов в этот раздел классификации опухолей головы и шеи (табл. 1) [9–14].

Таблица 1

Классификация нейроэндокринных карцином по степени дифференциации

| Класс (Grade) | Характеристика |
|-------------------------|--|
| 1 | Хорошо дифференцированная нейроэндокринная карциноидная опухоль (NET – Neuroendocrine Tumors) |
| 2 | Атипичная умеренно дифференцированная нейроэндокринная карциноидная опухоль (NET – Neuroendocrine Tumors) |
| 3 – крупноклеточный тип | Атипичная, умеренно дифференцированная нейроэндокринная карцинома (LCNEC – Large Cell Neuroendocrine Carcinoma) |
| 3 – мелкоклеточный тип | Слабо дифференцированная нейроэндокринная карцинома (SCNEC – Small Cell Neuroendocrine Carcinoma) |
| 3 – комбинированный тип | Мелкоклеточный рак, нейроэндокринный тип, комбинированный с немелкоклеточным раком (плоскоклеточный рак, аденокарцинома) |

В зависимости от локализации и гистологической характеристики нейроэндокринные новообразования весьма неоднородны. Так, хорошо дифференцированные нейроэндокринные опухоли (WD-NET – well-differentiated neuroendocrine tumors, в таблице соответствуют 1 и 2 степени дифференциации) относительно индолентны, могут развиваться в течение многих лет или даже десятилетий, редко метастазируют и содержат очень похожие на неопухольевые нейроэндокринные клетки. Напротив, слабо дифференцированные нейроэндокринные опухоли (PD-NEC – Poorly-differentiated neuroendocrine carcinomas, в таблице соответствуют 3 степени дифференциации) характеризуются агрессивным ростом и склонностью к метастазированию [17–19].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Возникая преимущественно в верхних отделах полости носа (верхний носовой ход; верхняя носовая раковина, решетчатая пластинка (lamina cribrosa) и верхние этмоидальные клетки), интраназальные нейробластомы встречаются в любом возрасте (2–94 года), но с бимодальным распределением во 2-м и 6-м десятилетиях жизни и без гендерных различий. На первых этапах своего развития новообразования практически ни чем себя не проявляют, но, со временем, больные начинают отмечать одностороннюю заложенность носа (в 70% случаев) и значительно реже anosмию (5% случаев) и ринорею. Однако,

по мере роста, опухоль может распространяться в прилежащие околоносовые пазухи (клетки решетчатого лабиринта, основную и верхнечелюстную пазухи), носовую часть глотки, крыло-небную ямку, орбиту, а через ситовидную пластинку решетчатой кости в переднюю черепную ямку, проявляя себя рецидивирующими носовыми кровотечениями (в 50% случаев), неврологическими и/или офтальмологическими симптомами (головная и/или лицевая боль, «заложенность» уха, слезотечение, диплопия, экзофтальм, птоз, офтальмоплегия, амвроз). При этом, риноскопическая картина характеризуется наличием красно-коричневого, полиповидного образования, расположенного вначале высоко в полости носа, но, со временем, выполняющего всю соответствующую его полость [20–23].

В оценке распространенности новообразования ключевую роль играют как компьютерная томография (КТ), так и магнитно-резонансная томография (МРТ). Причем, если КТ более информативна при оценке состояния костных структур (fovea ethmoidalis, lamina papyracea), то МРТ намного более точна в оценке орбитальной и/или внутричерепной инвазии, что имеет определяющее значение при классификации синоназальных опухолей (рис. 1) [20, 24–28].

За годы изучения нейрогенных опухолей были созданы многочисленные классификации, в основу которых были положены различные принципы верификации этих новообразований [29–31]. Однако для ольфакторных нейробластом, первая клиничес-

кая классификация, рассматривающая распространённость новообразования и как прогностический фактор, была создана лишь в 1967 году и с теми или иными модификациями, применяется до настоящего времени (табл. 2) [32–35].

Как и многие другие, эта классификация имеет достаточно спорных моментов, но адаптация ее к системе TNM способствовала разработке международной классификации опухолей носа (табл. 3, 4) [36–38].

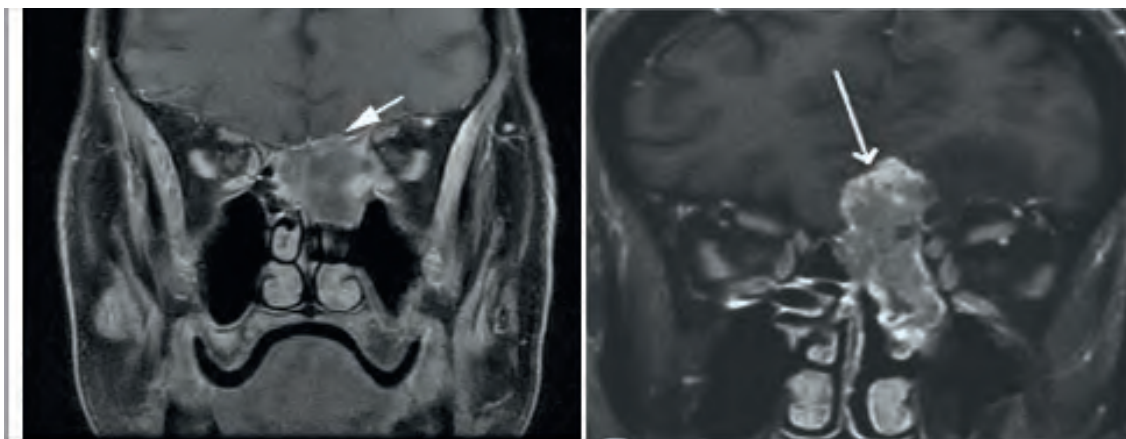


Рис. 1. Новообразования выполняют верхнюю часть полости носа с распространением через ситовидную пластинку (cribriform plate, lamina cribrosa) в переднюю черепную ямку

Таблица 2

Стадийная классификация ольфакторных нейробластом (S. Kadish et al., 1967)

| Стадия А | Стадия В | Стадия С | Стадия D |
|----------------------------------|---|---|--|
| Опухоль ограничена полостью носа | Опухоль распространяется на околоносовые пазухи | Опухоль распространяется за пределы полости носа и околоносовых пазух | Опухоль с регионарными или отдаленными метастазами |

Таблица 3

Классификация синоназальных нейробластом по системе TNM

| | |
|----|---|
| T1 | Опухоль, полости носа и/или околоносовые пазухи (исключая основную и верхние этмоидальные клетки) |
| T2 | Опухоль, полости носа и/или околоносовые пазухи с распространением и эрозией ситовидной пластинки |
| T3 | Опухоль, распространяющаяся на орбиту или в переднюю черепную ямку |
| T4 | Вовлечение в опухолевый процесс головного мозга |
| N0 | Нет регионарных метастазов |
| N1 | Любые метастатические шейные лимфатические узлы |
| M0 | Нет отдаленных метастазов |
| M1 | Отдаленные метастазы |

Таблица 4

Международная классификации опухолей носа

| Стадия | Опухоль | Метастазы | |
|--------|--|--------------------------------------|------------|
| | | Регионарные | Отдаленные |
| I | Не выходит за пределы одной стенки полости носа | – | – |
| IIa | Захватывает другую стенку носовой полости | – | – |
| IIb | Не выходит за пределы одной или распространяется на другую стенку носовой полости | Одиночный на стороне поражения | – |
| IIIa | Переходит на вторую половину носовой полости или за пределы костных структур и распространяется на соседние анатомические зоны | – | – |
| IIIb | | Множественные одно- или двусторонние | – |
| IVa | Распространяется в носоглотку, полость черепа или мягкие ткани лица | – | – |
| IVb | Любая степень распространенности | ± | + |

ГИСТОПАТОЛОГИЯ СИНОНАЗАЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Диагностика нейроэндокринных новообразований основывается на гистопатологии опухоли и на оценке характера пролиферации. Однако, первое может быть проблематичным из-за отсутствия четко определенных гистологических критериев, а определение фракции митозов (> 20 митозов/10 полей или Ki-67 $> 20\%$),

может быть недостаточным, чтобы отличить WD-NET от PD-NEC. Вместе с тем, гистопатологическая дифференциация не только способствует установлению правильного диагноза, но является и ключевым элементом для принятия правильной лечебной тактики (табл. 5, 6) (рис. 2) [39–43].

Следует отметить, что биопсия проводится на завершающем этапе обследований, а из-за потенциально значительного кровотечения должна использоваться с осторожностью.

Таблица 5

Гистопатологическая классификация ольфакторных нейробластом

| Микроскопические особенности | Степень | | | |
|------------------------------|--------------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | Grade I | Grade II | Grade III | Grade IV |
| Строение | Дольчатое | | ± Дольчатое | |
| Плеоморфизм | Отсутствует или незначительный | Присутствует | Достаточно выраженный | Явно выраженный |
| Нейрофибрилярный матрикс | Достаточно выражен | Присутствует | Может присутствовать | Присутствует |
| Розетки | Псевдорозетки Homer Wright | | Розетки Flexner-Wintersteiner | |
| Митозы | Отсутствуют | Присутствуют | Достаточно выражены | Явно выражены |
| Некроз | Отсутствует | Отсутствует | Присутствует | Явно выраженный |
| Железы | Могут присутствовать | | | |
| Кальцификация | Переменная | | Отсутствует | |

Таблица 6

Отдельные иммуногистохимические результаты для круглоклеточных синоназальных опухолей

| Опухоль | CK | S-100 | LCA | NSE | Chromogranin | Synoptophysin | Destium | CD99 | EBV* |
|----------|-----|-------|-----|-----|--------------|---------------|---------|------|------|
| SNUC | + | R+ | | +/- | -/+ | -/+ | | R+ | |
| ONB | -/+ | +/-† | | + | -/+ | +/- | | | |
| SCNC | +‡ | R+ | | +/- | -/+ | -/+ | | R+ | |
| NPC | + | R+ | | -/+ | | | | | |
| TWS/PNET | R+ | -/+ | | -/+ | | -/+ | | +§ | |
| MM | R+ | + | | -/+ | | R+ | | -/+ | |
| ML | | | + | | | | | | +¶ |
| RMS | R+ | R+ | | -/+ | | | + | -/+ | |

Примечание: CK – цитокератин; LCA – общий антиген лейкоцитов; NSE – нейрон-специфическая енолаза; EBV – вирус Эпштейна-Барра;

SNUC – синоназальная недифференцированная карцинома; ONB – ольфакторная нейробластома; SCNC – мелкоклеточная нейроэндокринная (недифференцированная) карцинома; NPC – носоглоточная карцинома; EWS/PNET – саркома Юинга/слабо дифференцированная нейроэктодермальная опухоль; MM – злокачественная меланома; ML – злокачественная лимфома; RMS – рабдомиосаркома;

«+» – положительный; «+/-» – часто положительный; «-/+» – иногда положительный; «R+» – редко положительный;

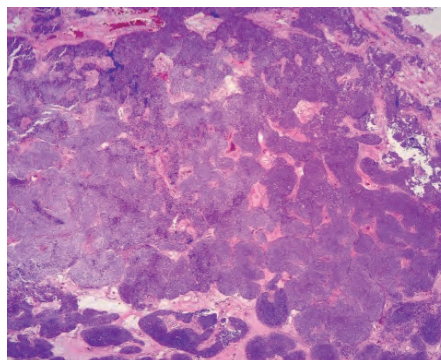
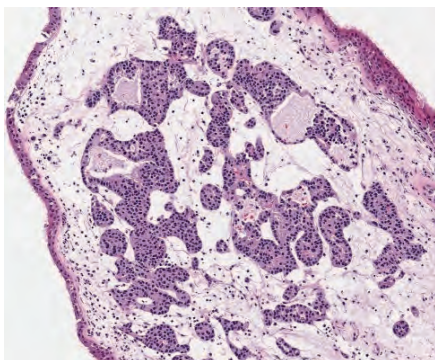
* – Гибридизация *in situ* для РНК, кодируемой EBV (вирус Эпштейна – Барр) повышает чувствительность по сравнению с иммуногистохимическим обнаружением латентного мембранного белка;

† – Иммунореактивный в перинуклеарных сентиментальных клетках;

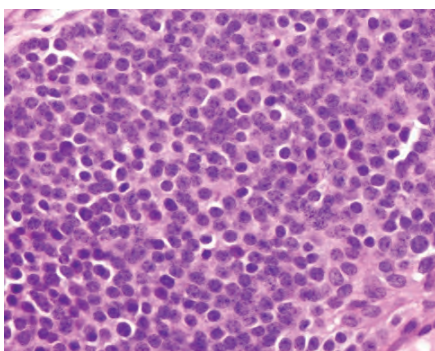
‡ – Часто демонстрирует перинуклеарную точечную иммунореактивность по Гольджи;

§ – Мембранозное окрашивание является наиболее специфичным;

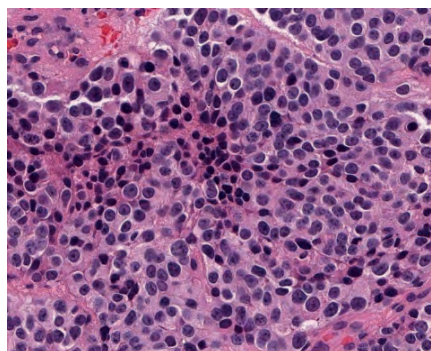
¶ – Иммунореактивный при экстранозальных НК/Т-клеточных лимфомах носового типа



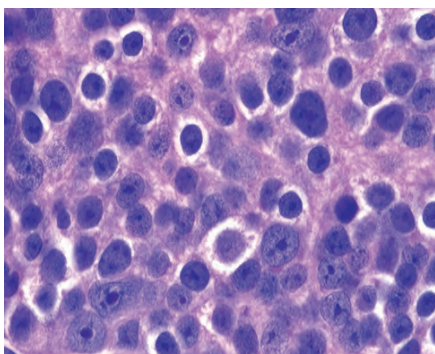
Tumor in situ – при интактном респираторном епітелії в отечної васкуляризованій стромі островки «примитивних» опухолевих кліток



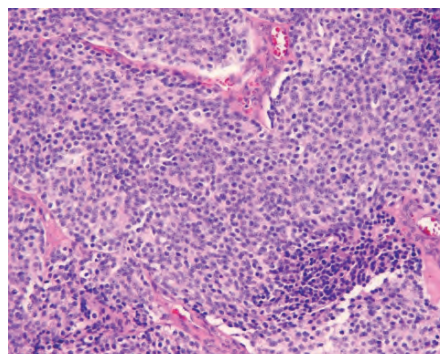
Grade I – слой расположенных в синцитии опухолевых клеток с нежным ядерным хроматином и очень высоким ядерно/цитоплазматическим отношением



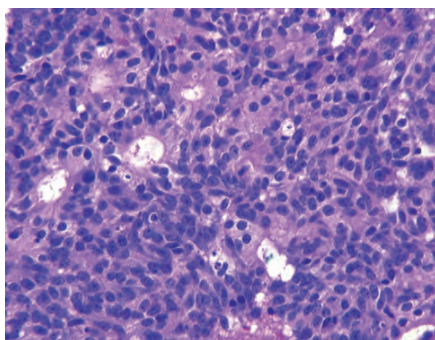
Grade II – анизоцитоз и анизонуклеоз, пикноз. Тем не менее, все еще существует хорошая архитектура



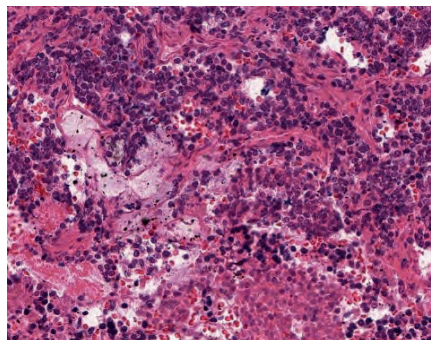
Grade III – маленькие, круглые, синие клетки, немного больше зрелых лимфоцитов, высокое ядерно/цитоплазматическое отношение, плеоморфизм с легко определяемыми крупными ядрышками, розетки Flexner-Wintersteiner



Grade III – васкуляризованная строма, гнезда опухоли расположены в небольших псевдорозетках со слабым эозинофильным фибриллярным материалом в центре



Grade III – множество «подобных воздуховодам» пространств с неклицированными столбчатыми клетками, расположенными вокруг центрального просвета – розетки Flexner-Wintersteiner



Grade IV – некроз опухоли (нижняя часть поля) и отсутствие роста органоидов

Рис. 2. Ольфакторная нейробластома – гистопатологическая градация [20]

ЛЕЧЕНИЕ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ПРОГНОЗ

Проблема лечения синоназальных нейробластом обусловлена их редкостью, локализацией с вовлечением в процесс пограничных

структур и различиями в биологической активности. Вместе с тем, достаточный опыт клинических наблюдений позволил сформулировать рекомендации для выбора тактики планируемого конкретному больному лечению (табл. 7) [46–50].

Таблица 7

**Рекомендации к выбору методов специального лечения
с учетом стадийной классификации ольфакторных нейробластом**

| Стадия | Операция | Лучевая терапия (ЛТ) | Химиотерапия (ХТ) |
|--|---|--|-------------------|
| A | При гарантии радикального удаления новообразования | При отсутствии уверенности в радикальном удалении новообразования – адьювантная ЛТ | |
| B | Операция, с последующей адьювантной ЛТ, является методом выбора | | |
| | | Неoadьювантная ЛТ и/или ХТ использоваться в неоперабельных случаях | |
| C | Неoadьювантная ХТ и ЛТ → Операция → Адьювантная ХТ | | |
| D | Операция, системная ХТ и паллиативная ЛТ на локальные и метастатические очаги | | |
| В клинической практике до 50–75% опухолей диагностируются в стадии С | | | |

В настоящее время исключительно хирургический метод при ольфакторных нейробластомах применяется крайне редко и только в тех случаях, когда есть четкое убеждение, подтвержденное данными КТ и МРТ исследований, о не вовлечении в опухолевый процесс ситовидной пластинки и/или верхних этмоидальных клеток. Причем, в подавляющем большинстве случаев, используется кранио-лицевой доступ (исключение – опухоли категории T1), позволяющий проводить резекцию опухоли по блокам, с лучшей оценкой внутричерепного распространения новообразования и снижением риска травматизации головного мозга и зрительных нервов [51–55]. Вместе с тем, из-за локального инфильтративного характера роста нейробластом, всегда существуют сомнения в чистоте хирургической границы резекции, что обосновывает, в дополнение к хирургическому вмешательству, проведение и адьювантной лучевой терапии [56–58].

Точная роль адьювантной химиотерапии в протоколах лечения больных с синоназальными нейробластомами до сих пор дискуссионна, но при распространенных опухолях неoadьювантная химиотерапия (возможно сочетание с неoadьювантной лучевой терапией) уменьшает размер опухоли и симптомы компрессии, что способствует, в дальнейшем, полному удалению новообразования. Основными препаратами при химиотерапии нейробластом являются цисплатин, этопозид, адриамицин, винкристин и циклофосфамид. Однако, в настоящее время предпочтительным режимом химиотерапии является цисплатин (33–75 мг/м² в 1-й день) и этопозид (100 мг/м² в 1, 2 и 3 дни), с индивидуальным назначением количества циклов [59–65].

Данные литературы, о показателях 5-летней безрецидивной выживаемости больных, весьма переменны. Так, по данным P. Dulguerov et al. (1992) безрецидивный статус при проведении комбинированного лечения был достигнут у 92% пациентов, по сравнению с 14% только при хирургических вмешательствах и 40% для одного облучения [66]. По данным T. J. Ow et al. (2014) – обследовано и пролечено 70 больных, из которых у 77% диагностированы нейробластомы категории T3 и T4, а у 38% опухоль идентифицировали в стадии С или D. У пациентов, которые прошли только хирургическое лечение, медиана выживаемости составила 7,3 года, у пациентов, которые прошли комбинированное лечение (операция + адьювантная лучевая терапия) – 18,2 месяцев. Среднее время до рецидива заболевания составило 6,9 года. Общая пятилетняя безрецидивная выживаемость – 52% [67]. По данным N. Konuthula et al. (2017) пятилетняя выживаемость при нейробластомах стадии А составила 80,0%, стадии В – 87,7%, стадии С – 77,0%, стадии D – 49,5% [68].

Вместе с тем, метаанализ публикаций (1990–2000) с учетом клинической и гистопатологической характеристики новообразования и методов проведенного лечения, показал, что выживаемость при нейробластомах I–II класса (I–II grades – гистопатологическая градация V. J. Hyams, 1988), составила 56% (SD 20) по сравнению с 25% (SD 20) в III–IV классах (отношение шансов 6/2). Причем, выживаемость при комбинированном лечении составила 65%, при лучевой и химиотерапии – 51%, только при хирургических вмешательствах – 48%, при комплексном лечении (операция + лучевая терапия и химиотерапия) – 47% и 37%, только для луче-

вой терапии [63, 66, 69–71].

Таким образом, в прогнозировании исходов лечения синоназальных нейробластом большинство авторов выделяют три фактора – стадийность новообразования, вид проведенного лечения и гистологию опухоли, из которых последняя является основным предиктором.

СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная С., 1958 года рождения, поступила в ЛОР-клинику с жалобами на практически полное отсутствие носового дыхания.

При передней риноскопии левая половина носа obturirivana новообразованием с гладкой поверхностью, не отличающимся окраской от окружающих тканей и смещающим перегородку носа вправо. Средние отделы полости носа не просматриваются. При зондировании новообразование плотное, легко кровоточит. При задней риноскопии – левая хоана выполнена новообра-

зованием, выступающим в носовую часть глотки. Патологического отделяемого в носовых ходах нет, регионарные лимфатические узлы не увеличены.

На серии КТ-сканов в проекции полости носа, преимущественно в левой ее половине, определяется объемное образование условными размерами 70 × 34 × 44 мм, в структуре которого, вследствие деструкции, не определяются носовые раковины. Данное образование распространяется в правую половину полости носа, ремодулируя перегородку и правые носовые раковины. Опухоль распространяется на левую хоану и в полость левой гайморовой пазухи, ремодулируя и частично фрагментируя медиальную ее стенку. Образование распространяется вверх, в сторону решетчатого лабиринта, с деструкцией нижней стенки лабиринта и ремодуляцией межячеистых перегородок. Горизонтальный уровень жидкости в правой гайморовой пазухе (рис. 3).

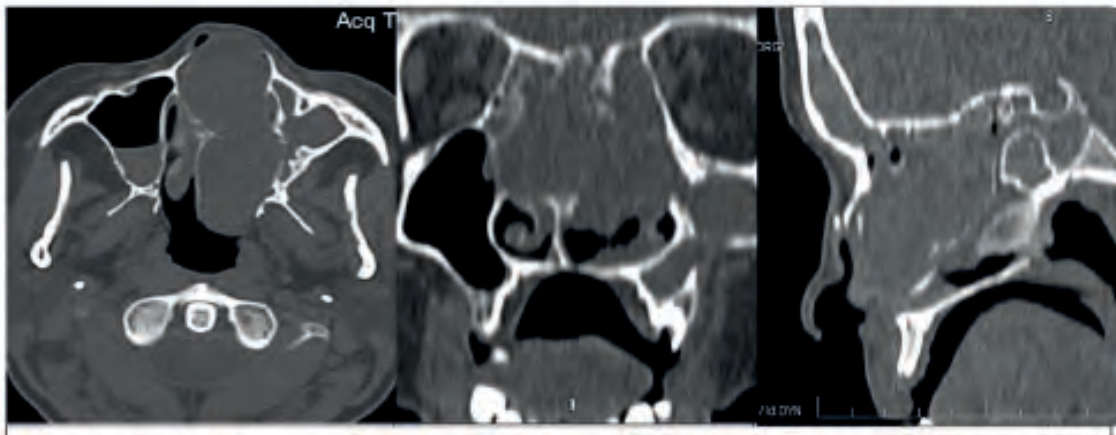


Рис. 3. Больная С. КТ признаки объемного процесса полости носа с распространением в околоносовые пазухи

20.03.2019 выполнено частичное удаление новообразования из полости носа (материал для биопсии), что и с первых этапов операции сопровождалось интенсивным кровотечением (остановлено тампонадой).

Данные гистологического исследования операционного материала (окраска гематоксилин-эозином) – в представленном материале фрагменты слизистой оболочки, покрытые эпителием респираторного типа. В подлежащей строме – опухоль из солидных клеток с тонким ободком цитоплазмы, гиперхромными ядрами содержащими грубодисперсный хроматин. Группы клеток разделены выраженным фиброваскулярным матриксом. Выражена митотическая активность (больше 10 на 10 полей зрения при большом увеличении). Некроз клеток отсутствует. Опухолевые комплексы на отдельных участках формируют розетки (Homer-Wrightrosettes). В ткани вокруг опухоли умеренная лимфоцитар-

тиоплазматическая инфильтрация. Строение опухоли наиболее соответствует ольфакторной нейробластоме.

Заключение (Б № 8544-47 ВГ-48-52 от 27.03.2019) – эстезионейробластома, Grade II.

Для подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики с другими мелкоклеточными опухолями проведено иммуногистохимическое исследование в медицинском центре «ЮЛИС» (г. Запорожье). Была назначена иммуногистохимическая панель: P63 (Diagnostic Bio Systems, клон DBR 16.1), Cytokeratin (DAKO, клон AE1/AE3), Cytokeratin 5/6 (DAKO, клон D5/16B4), S100 (DAKO – поликлональный), CD45/LCA (Diagnostic Bio Systems, клон LK2H10), Synaptophysin (DAKO, клон DAK-SYNAP), Chromogranin A (Diagnostic Bio Systems, клон LK2H10), CD56 (DAKO, клон 123C3) (рис. 4).

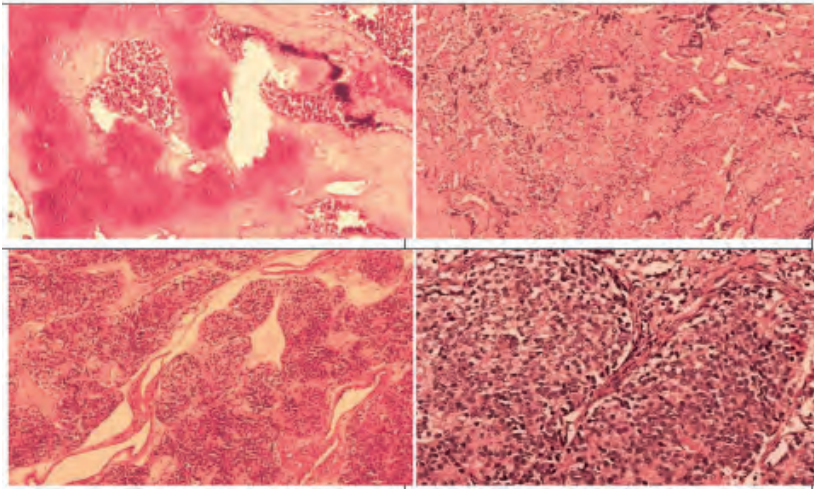


Рис. 4. Клетки новообразования негативны на панцитокератин, CD45/LCA, cytokeratin 5/6 и P63, что исключает карциному или лимфому. Клетки опухоли позитивны на CD56, Synaptophysin Chromogranin A. Обозначенный фенотип подтверждает диагноз ольфакторной нейробластомы (эстезионейробластомы) (WHO GradeII, ICD-09522/3)

Больная консультирована в институте отоларингологии им. проф. О. С. Коломийченка НАМН Украины. Диагноз подтвержден. Рекомендовано проведение химиолучевой терапии с последующим решением вопроса о возможности выполнения хирургического лечения.

Неoadъювантная химиотерапия, состоящая из эпопозида и цисплатина, является потенциально эффективным терапевтическим вариантом в лечении местно-распространенной эстетической нейробластомы до хирургической резекции. Вместе с тем, по мере возрастания стадийности синоназальных нейробластом местные рецидивы синоназальных нейробластом отме-

чаются у 20–40%, а регионарные и отдаленные метастазы у 25–50% пациентов [6–15].

К сожалению, проведенная в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере химиолучевая терапия эффекта не имела, что и послужило основанием для выполнения больной, с эндоназальным доступом, хирургического удаления новообразования (рис. 5).

Контрольные осмотры больной (январь, март 2020) данных, за рецидив новообразования не выявили. Находится под динамическим наблюдением в ЛОР-клинике Запорожской областной клинической больницы.

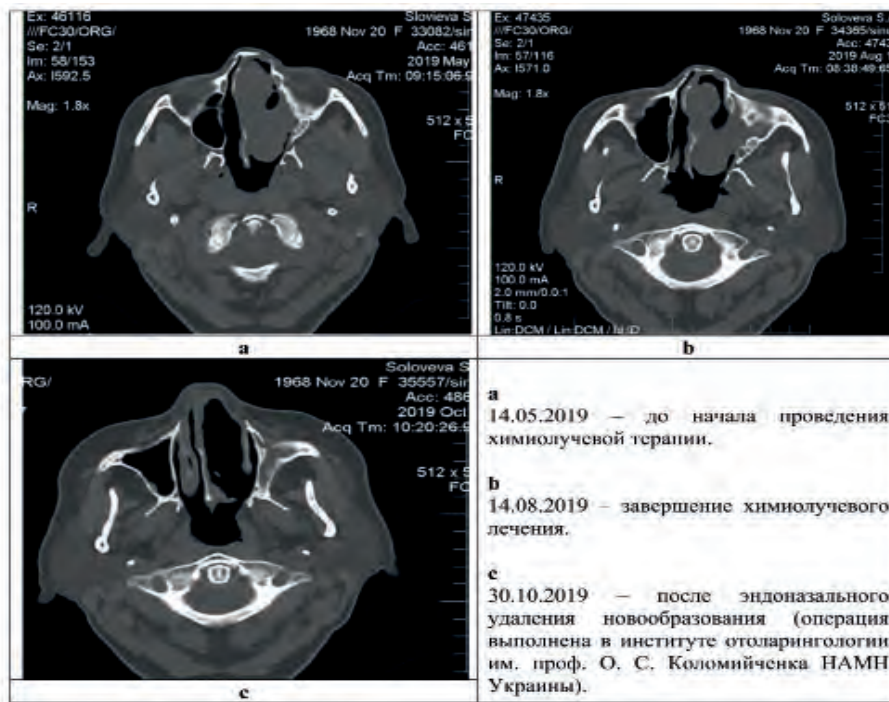


Рис. 5. КТ-сканы на этапах наблюдения за больной С

ЛІТЕРАТУРА

1. Gavrilyuk DV, Dykhno Yu.A., Khlebnikova FB Rare localization of melanoma. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2013; 5: 82–83.
2. Tabolinovskaya TD, Mudunov AM, Alieva SB, Orel NF et al. Esthesioneuroblastoma: clinical course, long-term results of treatment. *Opukholi golovy i shei*. 2016; 6 (1): 13–27. DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-13-27.
3. Chadha S, Pannu KK. Esthesioneuroblastoma: A Case Report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 63 (1): 44–46. DOI: 10.1007/s12070-011-0186-x.
4. Shah K, Perez-Ordóñez B. Neuroendocrine Neoplasms of the Sinonasal Tract: Neuroendocrine Carcinomas and Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol*. 2016; 10 (1): 85–94. DOI: 10.1007/s12105-016-0696-7.
5. Hwang S-K, Paek S-H, Kim DG et al. Olfactory Neuroblastomas: Survival Rate and Prognostic Factor. *J Neuro-Oncology*. 2002; 59 (3): 217–226. DOI: 10.1023/a:1019937503469.
6. Sampath P, Park MC, Huang D et al. Esthesioneuroblastoma (Olfactory Neuroblastoma) with Hemorrhage: An Unusual Presentation. *Skull Base*. 2006; 16 (3): 169–173. DOI: 10.1055/s-2006-939677.
7. Suhodolo IV., Gereng EA. Structural and functional organization of cells of the diffuse endocrine system in the respiratory tract in normal and pathological conditions. *Byulleten sibirskoy meditsiny*. 2008; 1: 71–75.
8. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res*. 1997; 17 (4A): 2683–706.
9. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Ed.) *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. WHO Classification of Tumours, 3rd Edition. Lyon: IARC Press; 2005.
10. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21 (3): 395–407. DOI: 10.1016/j.hoc.2007.04.011.
11. Kusafuka K, Ferlito A, Lewis JS, Jr, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2012; 48: 211–215. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.09.016.
12. Kayakabe M, Takahashi K, Okamiya T, et al. Combined small cell carcinoma of the sinonasal tract associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: a case report. *Oncol Lett*. 2014; 7: 1253–1256. DOI: 10.3892/ol.2014.1882.
13. Bell D, Hanna EY, Weber RS et al. Neuroendocrine neoplasms of the sinonasal region. *Head Neck*. 2016; 38 (1): E2259–2266. DOI: 10.1002/hed.24152.
14. Kao HL, Chang WC, Li WY, et al. Head and neck large cell neuroendocrine carcinoma should be separated from atypical carcinoid on the basis of different clinical features, overall survival, and pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36: 185–192. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318236d822.
15. Xu B, Chetty R, Perez-Ordóñez B. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck: some suggestions for the new WHO classification of head and neck tumors. *Head Neck Pathol*. 2014; 8: 24–32. DOI: 10.1007/s12105-014-0531-y.
16. Likhacheva A, Rosenthal DI, Hanna E et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: impact of differentiation status on response and outcome. *Head Neck Oncol*. 2011; 3: 32. DOI: 10.1186/1758-3284-3-32.
17. Basturk O, Tang L, Hruban RH. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Patol*. 2014; 38 (4): 437–447. DOI: 10.1097/PAS.000000000000169.
18. Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E. The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015: 92–103. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.92.
19. Tang LN, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am J Surg Patol*. 2016; 40 (9): 1192–1202. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000662.
20. Laster DR. Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol*. 2009; 3 (3): 252–259. DOI: 10.1007/s12105-009-0125-2.
21. Abdel-Rahman O, Kamal K. Sphenoidal esthesioneuroblastoma treated with sequential chemo radiotherapy: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Ther*. 2014; 10 (4):

1101-1103. DOI: 10.4103/0973-1482.146110.

22. Peng X, Liu Y, Peng X, Wang Z et al. Clinical features and the molecular biomarkers of olfactory neuroblastoma. *Pathol Res Pract*. 2018; 214 (8): 1123–1129. DOI: 10.1016/j.prp.2018.06.002.

23. Manelfe C, Bonafé A, Fabre P, Pessey J J. Computed tomography in olfactory neuroblastoma: one case of esthesioneuroepithelioma and four cases of esthesioneuroblastoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1978; 2 (4): 412–420.

24. Rosengren J E, Jing B S, Wallace S, Danziger J. Radiographic features of olfactory neuroblastoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1979; 132 (6): 945–948.

25. Shanley D J, Buckner A B. Esthesioneuroblastoma demonstrated on bone scan. Correlation with CT and MRI. *Clin Nucl Med*. 1992; 17 (3): 231–232.

26. Bustillo A, Telischi F, Weed D et al. Octreotide scintigraphy in the head and neck. *Laryngoscope*. 2004; 114 (3): 434–440.

27. Dublin AB, Bobinski M. Imaging Characteristics of Olfactory Neuroblastoma (Esthesioneuroblastoma). *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016; 77 (1): 1–5. DOI: 10.1055/s-0035-1564053.

28. Zozulya YA, Verkhoglyadova TP, Shamaiev MI, Malysheva TA. Histobiological principles of the classification of the nervous system tumors and its clinical significance. *Ukraïnskiy neyrokhirurgichniy zhurnal*. 2001; 1: 32–41.

29. Minkin AU. Comprehensive diagnosis and treatment of precancerous diseases and malignant tumors of the upper jaw, nasal cavity and accessory (MD). 2005. Moscow. Russian Federation.

30. Squillaci S. Olfactory neuroblastoma with focal ganglioneuroblastic differentiation: a case report with literature review. *Pathologica*. 2014; 106 (2): 61–66.

31. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer*. 1976; 37 (3): 1571–1576.

32. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery*. 1993; 32 (5): 706–715.

33. Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD et al. Esthesioneuroblastoma: An Update on the UCLA Experience, 2002–2013. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2015; 76 (1): 43–49. DOI: 10.1055/s-0034-1390011.

34. Palejwala SK, Sharma S, Le CH et al. Complications of Advanced Kadish Stage Esthesioneuroblastoma: Single Institution Experience and Literature Review. *Cureus*. 2017; 9 (5): e1245. DOI: 10.7759/cureus.1245.

35. Biller HF, Lawson W, Sachdev VP, Som P. Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation. *Laryngoscope*. 1990; 100 (11): 1199–1920. DOI:10.1288/00005537-199011000-00013

36. Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970–1990. *Laryngoscope*. 1992; 102 (8):843–849.

37. Konuthula N, Iloreta AM, Miles B et al. Prognostic significance of Kadish staging in esthesioneuroblastoma: An analysis of the National Cancer Database. *Head Neck*. 2017; 39 (10): 1962–1968. DOI: 10.1002/hed.24770.

38. Joshi RR, Husain Q, Roman BR et al. Comparing Kadish, TNM, and the modified Dulguerov staging systems for esthesioneuroblastoma. *J Surg Oncol*. 2019; 119 (1): 130–142. DOI: 10.1002/jso.25293.

39. Riazimand S H, Brieger J, Jacob R, Welkoborsky H J, Mann W J. Analysis of cytogenetic aberrations in esthesioneuroblastomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002; 136 (1):53–57. DOI: 10.18632/oncotarget.9683.

40. Holland H, Koschny R, Krupp W. et al. Comprehensive cytogenetic characterization of an esthesioneuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007; 173 (2): 89–96. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.09.024.

41. Faragalla H, Weinreb I. Olfactory neuroblastoma: a review and update. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16 (5): 322–331. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181b544cf.

42. Cohen ZR, Marmor E, Fuller GN, DeMonte F. Misdiagnosis of olfactory neuroblastoma. *Neurosurg Focus*. 2002; 12 (5): e3. DOI:10.3171/foc.2002.12.5.4.

43. Renner G. Small cell carcinoma of the head and neck: a review. *Semin Oncol*. 2007; 34 (3): 3–14. DOI: 10.1053/j.seminoncol.

44. Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear. Armed Forces Institute of Pathology Fascicles, 2nd series. Washington. American Registry of Pathology Press. 1988.

45. Andrew M. Bellizzi, MD, T. David Bourne et al. The Cytologic Features of Sinonasal Undifferentiated Carcinoma and Olfactory Neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 2008; 129 (3): 367–376. DOI: 10.1309/C00WN1HHJ9AMBJVT.

46. Olsen K D, DeSanto L W. Olfactory neuroblastoma. Biologic and clinical behavior. *Arch Otolaryngol*. 1983; 109 (12):797–802.

47. Jekunen A P, Kairemo K JA, Lehtonen H P, Kajanti M J. Treatment of olfactory neuroblastoma.

A report of 11 cases. *Am J Clin Oncol*. 1996; 19 (4): 375–378.

48. Koch M, Constantinidis J, Dimmler A et al. Long-term experiences in the therapy of esthesioneuroblastoma. *Laryngorhinootologie*. 2006; 85 (10): 723–730. DOI: 10.1055/s-2006-925298.

49. Nunley SR, Klass C, McLean JN et al. Combined modality therapy of esthesioneuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 136 (6): 998–1002. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.11.051

50. Planek ME, Merzianu M, Mashtare TL et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiation Oncology*. 2011; 6: 41.

51. Rastogi M, Bhatt M, Chufal K et al. Esthesioneuroblastoma treated with non-craniofacial resection surgery followed by combined chemotherapy and radiotherapy: An alternative approach in limited resources. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36 (10): 613–619. DOI: 10.1093/jjco/hyl086

52. Kim HJ, Kim CH, Lee BJ et al. Surgical treatment versus concurrent chemoradiotherapy as an initial treatment modality in advanced olfactory neuroblastoma. *Auris Nasus Larynx*. 2007; 34 (4): 493–498. DOI: 10.1016/j.anl.2007.02.005

53. Planek ME, Merzianu M, Mashtare TL et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiation Oncology*. 2011; 6: 41.

54. Patel SG, Singh B, Stambuk HE et al. Craniofacial surgery for esthesioneuroblastoma: report of an international collaborative study. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012; 73 (3): 208–220. DOI: 10.1055/s-0032-1311754

55. Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery*. 1998; 42: 1029–1037.

56. Diaz EM, Johnigan RH, Pero C et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck*. 2005; 27 (2): 138–149. DOI: 10.1002/hed.20127.

57. Lapierre A, Selmaji I, Samlali H et al. Esthesioneuroblastoma: A single institution's experience and general literature review. *Cancer Radiother*. 2016; 20 (8): 783–789. DOI: 10.1016/j.canrad.2016.05.015.

58. Gruber G, Laedrach K, Baumert B et al. Esthesioneuroblastoma: irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54 (2): 486–491. DOI: org/10.1016/S0360-3016(02)02941-3.

59. McElroy EA, Buckner JC,

Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience. *Neurosurgery*. 1998; 42: 1023–1027; discussion 1027–1028.

60. Kim DW, Jo YH, Kim JH, et al. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. *Cancer*. 2004; 101 (10): 2257–2260. DOI: 10.1002/cncr.20648.

61. Porter AB, Bernold DM, Giannini C et al. Retrospective review of adjuvant chemotherapy for esthesioneuroblastoma. *J Neurooncol*. 2008; 90 (2): 201–204. DOI: 10.1007/s11060-008-9645-y.

62. Kiyota N, Tahara M, Fujii S, et al. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma: A retrospective analysis of 12 cases. *Cancer*. 2008; 112 (4): 885–891. DOI: 10.1002/cncr.23246.

63. Aljumaily RM, Nystrom JS, Wein RO. Neoadjuvant chemotherapy in the setting of locally advanced olfactory neuroblastoma with intracranial extension. *Rare Tumors*. 2011; 3 (1): e1. DOI: 10.4081/rt.2011.e1.

64. Kumar R, Ghoshal S, Bharti S, Das A, Khosla D, Kumar N, Kapoor R, Sharma SC. Survival and failure outcomes in locally advanced esthesioneuroblastoma: a single centre experience of 15 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270 (6): 1897–1901. DOI: 10.1007/s00405-012-2280-4.

65. Gandhoke CS, Dewan A, Gupta D et al. A rare case report of mixed olfactory neuroblastoma: Carcinoma with review of literature. *Surg. Neurol. Int*. 2017; 26 (8): 83. DOI: 10.4103/sni.sni_30_17.

66. Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970–1990. *Laryngoscope*. 1992; 102: 843–849.

67. Ow TJ, Hanna EY, Roberts OB et al. Optimization of long-term outcomes for patients with esthesioneuroblastoma. *Head Neck*. 2014; 36 (4): 524–530. DOI: 10.1002/hed.23327.

68. Konuthula N, Iloreta AM, Miles B et al. Prognostic significance of Kadish staging in esthesioneuroblastoma: An analysis of the National Cancer Database. *Head Neck*. 2017; 39 (10): 1962–1968. DOI: 10.1002/hed.24770.

69. Van Gompel J J, Giannini C, Olsen K D. et al. Long-term outcome of esthesioneuroblastoma: Hyams grade predicts patient survival. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012; 73 (5): 331–336. DOI: 10.1055/s-0032-1321512.

70. Kaur G, Kane A J, Sughrue M E. et al. The prognostic implications of Hyam's subtype for patients with Kadish stage C

esthesioneuroblastoma. J Clin Neurosci. 2013; 20(2): 281–286. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.05.029.
71. Joshi RR, Husain Q, Roman BR et al. Comparing Kadish, TNM, and the modified Dulguerov staging systems for esthesioneuroblastoma. J Surg Oncol. 2019; 119 (1): 130–142. DOI: 10.1002/jso.25293.

Стаття надійшла до редакції 20.03.2020



ОЛЕГ ГРИГОРОВИЧ СПЕСІВЦЕВ
(до 100-річчя з дня народження)

Серед постатей вчених нашої держави, які зробили вагомий внесок до її наукової скарбниці, гідне місце посідає доктор медичних наук, професор Спесівцев Олег Григорович, багаторічний завідувач відомої в Україні та за її межами кафедри фтизіатрії Запорізького державного інституту вдосконалення лікарів (у подальшому – медична академія післядипломної освіти).

Народився Олег Григорович 29 травня 1920 року в родині службовця. Дитинство і юність пройшли на Кубані, де він закінчив школу та поступив до лікувального факультету Кубанського медичного інституту, який закінчив у тяжкому воєнному 1942 році. Життєвий і професійний шлях Олега Григоровича був складний і важкий. Інститут у той період йому довелося закінчувати достроково.

Після закінчення ВУЗу О. Г. Спесівцев був призваний до лав діючої армії, в якій брав участь у боях із гітлерівськими загарбниками. Молодий та амбітний лікар мріяв стати хірургом та завдала тяжка хвороба, яка спіткала його в цей період. Після демобілізації в 1944 році з армії Олег Григорович остаточно визначився з вибором спеціальності. Подальша його практична медична та науково-педагогічна робота буде пов'язана із фтизіатрією.

У своєму житті він досяг помітних висот, пройшовши шлях як людина і фахівець від лікаря-ординатора до професора. З його зростанням як особистості зростав і авторитет кафедри, на якій вважали за честь навчатися лікарі України та фахівці інших республік колишнього Союзу.

З 1944 року О. Г. Спесівцев – ординатор Одеського НДІ туберкульозу, де продовжив свою лікарську справу та розпочав наукову діяльність. У 1952 році його запросили на викладацьку роботу в Одеський інститут удосконалення лікарів імені М. Горького, де повною мірою розкрився його талант лікаря, ученого і педагога. У 1955 році він успішно захистив кандидатську дисертацію на актуальну на той час тему: «Лікування туберкульозу гортані». Того ж року інститут було передислоковано до Запоріжжя. Олег Григорович став доцентом кафедри фтизіатрії Запорізького державного інституту вдосконалення лікарів, а два роки потому очолив її. У 1969-му ним захищена докторська дисертація, яка була присвячена стану бронхіального дерева у хворих на деструктивний туберкульоз легень у процесі хіміотерапії та оперативного лікування. Через рік він став професором.

Олег Григорович був високоерудованою людиною. Важко було знайти питання, на яке він не міг би дати ґрунтовну відповідь. Це могло стосуватися як питань землеробства, обслуговування та фахового управління моторним човном тощо, так й питань релігії. Не кажучи вже про медицину. До своїх лекцій та виступів він завжди ретельно готувався. Ці виступи були сучасні, доступні та систематизовані. Його часто запрошували із показовими лекціями для молодих вчених. І зараз, ті лікарі та викладачі, що залишилися і пам'ятають ті лекції, з вдячністю згадують професора О. Г. Спесівцева. Викликає лише захоплення здатність Олега Григоровича без сьогоденних технічних можливостей готувати та викладати так легко і сучасно свої лекції.

Значною подією для нас, тоді ще молодих лікарів і вчених, була участь у лікарських обходах професора, клінічних та патологоанатомічних конференціях за його участі. Здавалось, клінічна конференція заходить до глухого кута. Але після виступу Олега Григоровича з'являлося прояснення і все ставало на свої місця.

Я особисто вдячний своєму вчителю за те, що він допоміг визначитися з темою мого наукового напрямку та всіляко підтримував. Хоча й був достатньо вимогливим та поблажок не робив. Був він також достатньо прискіпливим до того, що виходило з-під нашого пера.

Для мене, і не тільки, він був справжнім ученим. Запамятався дивний, як на мене, епізод з нашого спілкування. Ось-ось мало йому виповнитися 92 роки. Я та доцент кафедри приїхали його провідати та поспілкуватися. Стан його здоров'я був вже достатньо важким. Спілкувалися, обговорювали життя кафедри та в одному з епізодів бесіди він й каже: «Колеги, я тут прочитав дуже цікаву статтю в журналі. Зверніть на неї увагу. Думаю, і вас вона зацікавить». Ця бесіда відбулася за 1,5 місяці до його смерті.

Доктор медичних наук, професор О. Г. Спесівцев – автор понад 150 наукових праць і п'яти збірників. Підготував вісім кандидатів та двох докторів медичних наук і плеяду лікарів-фтизіатрів. Багато його курсантів стали вченими, самі очолили кафедри. Вони з теплотою та повагою згадують ті часи, коли навчалися у професора О. Г. Спесівцева.

Від 1957 до 1992 року Олег Григорович очолював кафедру, та до кінця 2004 року був про-

фесором-консультантом кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізької медичної академії післядипломної освіти. Саме завдяки його зусиллям кафедра стала однією з найбільш шанованих не тільки в Україні.

Наукові інтереси професора О. Г. Спесівцева були широкі та різнопланові. Він один з перших українських учених запропонував ендоскопічні методи як для вивчення стану бронхіального дерева у хворих на туберкульоз легень, так і для його санації. Займався проблемами побічних реакцій при лікуванні хворих на туберкульоз, своєчасним виявленням туберкульозу, інфузійною терапією туберкульозу, хірургічним лікуванням туберкульозу тощо.

Від 1958 до 1992 рік професор О. Г. Спесівцев очолював обласне наукове товариство фтизіатрів, багато років був головою Товариства ветеранів війни та праці інституту, членом правління її міської організації.

За трудові та бойові справи Олег Григорович був нагороджений орденами «Отечественной войны» I ступеня та «Знак Почета», шістьма медалями, мав відзнаку «Отличнику здравоохранения».

Пішов з життя доктор медичних наук, професор Спесівцев Олег Григорович 19 червня 2012 року на 93-му році. У нашій пам'яті він залишився доброзичливою, високопорядною, фаховою, з широкою ерудицією людиною. О. Г. Спесівцев мав глибоку повагу колег, лікарів-курсантів та хворих.

Світла пам'ять про цю чудову людину збережеться на довгі роки у серцях тих, хто його знав і спілкувався.

*Доктор медичних наук, професор Ю. В. Просветов,
завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології*

*ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
Президент Запорізької обласної медичної асоціації фтизіатрів та пульмонологів*

ШЛЯХ В НАУЦІ ТА ПЕДАГОГІЧНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ
до 75-річчя
КОЧІНА ІГОРЯ ВАСИЛЬОВИЧА



Ігор Васильович Кочін

Кочін Ігор Васильович завідувач кафедри цивільного захисту та медицини катастроф ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», академік Української міжнародної академії оригінальних ідей, доктор медичних наук, доктор філософії, професор, Голова науково-методичної ради з питань цивільного захисту та безпеки життєдіяльності населення Запорізької області, Заступник отамана Співки громадських організацій «Запорізький козацький округ», генерал-хорунжий Війська Запорозького Низового.

«Хто знайшов в собі духовні сили і розумові здібності піднятися до вершин медичного Олімпу, повинен перетворитися в Апостола і з інтелектуальної височини викладацької кафедри з місіонерським запалом беззавітно служити медицині.»

Академік І. В. Кочін

Життєпис видатної *vir eruditissimus* (найосвіченіша людина) особистості вченого є такою ж цікавою як історія життєдіяльності великого народу. В природі, суспільстві й родині ніщо не виникає миттєво і не постає у завершеному вигляді. Так і особистість, якою б геніальною не виявилася в майбутньому, має своє походження і середовище формування і перш за все – це батьківська родина. *Venerari parentes liberos decet* (діти повинні шанувати батьків).

Домінанти поведінки особистість дитини сприймає у родині розумом і душею – кризь почуття віри, надії й любові, формує готовність відстоювати добро й справедливість – в собі

та оточуючому світі, виходячи з усвідомлення того, що духовний початок в освіті та вихованні є визначальним. Традиційне християнське виховання в батьківській родині сина, майбутнього академіка І. В. Кочіна, було просякнуте українським національним колоритом і духом з напруженою працею для дитячої душі, з метою сформувати самостійну особистість з вільною волею, спроможністю самостійно мислити, гідно й розумно розв'язувати проблеми життєвого вибору, завдяки чому реалізується особиста свобода та передбачуваність наслідків вчинків, що визначає життєву долю. *Si quid sors praebet, sapiens homo sumere debet* (розумна людина повинна брати все, що доля їй дає).

Діти – дзеркало родини. Як у краплі води відбивається сонце, так у дітях відбивається моральна чистота та розсудливість батька й матері. Діти, які не відчувають гордості і не пишаться благородними діями батьків і вчителів, своїх близьких і далеких предків, ніколи не досягнуть нічого вартісного, щоб їх самих з гідністю згадували добрим словом вже їхні нащадки і учні та й взагалі прийдешні покоління. *Omnia sapientibus facilia* (розумним усе легко дається).

Життєвий шлях академіка І. В. Кочіна розпочався 26 серпня 1945 р. у відомому славою Запорозьких козаків м. Запоріжжі у родині батька інженера-економіста, ветерана Другої світової війни Василя Івановича Кочіна (1904–1976), розумною, моральною та вихованою особистістю, який з відзнакою закінчив навчання у Ленінградському планово-фінансовому інституті у 1934 р. Матуся – Кочіна (Палієнко) Валентина Андронівна (1914–2005) була наділена найліпшими жіночими чеснотами, виховувалася в українській традиційній християнській селянській родині, в 1934 р. отримала медичну освіту помічника лікаря. *Dos est magna parentum virtus* (доброчесність батьків – великий подар).

В 1952–1963 рр. Ігор Кочін вчився у Запорізькій загальноосвітній школі № 65.

У 1969 р. закінчив Запорізький медичний інститут.

В складних й несприятливих умовах радянської імперії академіку І. В. Кочіну довелося жити, вчитися, працювати, займатися науковими дослідженнями, оприлюднювати та доводити їх важливість для суспільства, захищати дисертаційні і наукові роботи, працювати над створенням та виданням багатьох підручників і навчальних посібників, запроваджувати їх у навчальний процес післядипломної медичної освіти. Але труднощі сильну духом особистість тільки загартовують. Озираючись на минулі десятиріччя

плідного та насиченого подіями професійного життя, академік Ігор Васильович відчуває задоволення від зробленого. *Par praemium labori* (відповідно до праці й нагорода).

Під керівництвом завідувача кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я Дніпропетровського медичного інституту проф. Г. Ф. Ємельянової виконав та 20 жовтня 1982 р. захистив кандидатську дисертацію «Социально-гигиенические аспекты состояния здоровья рабочих некоторых коксохимических предприятий Украины».

З 1983 р. кандидат медичних наук І. В. Кочін працює у Запорізькому державному інституті удосконалення лікарів на посаді старшого викладача кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я.

Збагачення сучасної соціальної медицини працями першочергового наукового значення, створення нового наукового та практичного напрямів стало основою для обрання І. В. Кочіна 16 жовтня 1993 р. дійсним членом Української міжнародної академії оригінальних ідей. *Nihil est, quod non expugnet pertinax opera et intenta ac diligens cura* (немає нічого, чого не подолає наполеглива праця і напружене та завзяте старання).

За активну педагогічну, навчально-методичну та наукову роботу рішенням Вченої ради ЗДІУЛ від 15 листопада 1994 р. Ігорю Васильовичу присвоєно вчене звання доцента.

31 жовтня 1996 р. захистив докторську дисертацію на тему «Наукове обґрунтування соціально-гігієнічних аспектів системи збереження і відтворення стану здоров'я працівників промисловості (на прикладі коксової і хімічної промисловості)». 16 лютого 2006 р. І. В. Кочіну було присвоєно вчене звання професора. Загалом цій проблемі академік І. В. Кочін присвятив більше 200 наукових праць, які були високо оцінені й визнані фахівцями та прийняті науковою спільнотою для подальшого використання у наукових дослідженнях. Учений створив сучасну теорію соціально-гігієнічної сфери образу, способу та стилю життя, на основі якої розроблені змістовно взаємопов'язані їх концептуальна, логічна та операціональна моделі. Математично коректно доведено опосередкований вплив образу, способу та стилю життя на формування стану здоров'я, що стало визначною науковою подією у предметній сфері соціальної медицини та призвело до перегляду низки провідних наукових і практичних положень.

Запровадив ідеї і методи математичної теорії планування експерименту для моделювання впливу різноманітних комплексів чинників на формування рівнів захворюваності населення. Він запропонував математико-статистичні способи прогнозування з використанням поліноміальних моделей та методи екстраполяційного прогнозування показників стану здоров'я насе-

лення, які довели свою доцільність на практиці. Ці наукові розробки стали фундаментальною основою розв'язання проблеми практичного оцінювання образу, способу та стилю життя особи на шкалі «здоровий – нездоровий образ, спосіб і стиль життя», що сприяло вирішенню давньої проблеми влади та суспільства зі створення, впровадження та прогнозування ефективності конкретних державних програм, соціальних і медико-соціальних заходів із суттєвого підвищення стану та потенціалу здоров'я населення України через покращення функціонування систем життєзабезпечення, які обумовлюють стан здоров'я, християнське виховання, духовний та морально-етичний рівень суспільства, формування та підтримку здорового образу, способу та стилю життя. Наукознавче цілісне сприйняття української державної ієрархічної системи охорони здоров'я і медицини як соціального інституту та наукові напрацювання академіка І. В. Кочіна щодо системного підходу до розв'язання проблеми «образ, спосіб та стиль життя – здоров'я» довели, що вирішальним фактором подальшого прогресивного розвитку української державної системи охорони здоров'я населення, медичної науки і практики охорони здоров'я є негайна переорієнтація свідомості влади, суспільства і особистості на здоровоцентристську парадигмальну детермінацію. *Hygiene amica valetudinis* (гігієна – подруга здоров'я).

На засадах теорії ймовірностей академік І. В. Кочін створив методологію і прикладний метод інтегрального оцінювання стилю життя особи з використанням Байєсівського математичного підходу. Обґрунтована, теоретично і практично реалізована (з використанням інформаційних технологій) математико-статистична процедура інтегрованого оцінювання й розпізнавання образів стилів індивідуальної життєдіяльності та математичний алгоритм їх багатовимірної класифікації з отриманням системи типів стилів життя (типології). Математично доведено об'єктивне існування відмінних якісно та неповторних змістовно особистих стилів життя в кожного індивіда, які й визначають стан і потенціал здоров'я, формують особисту патологію, можливість (ймовірність, ризик) виникнення та фактичне виникнення окремих нозологій у кожній особі.

З 12 березня 1998 р. академік І. В. Кочін очолює кафедру цивільного захисту та медицини катастроф ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». З цього часу основним науковим напрямом його роботи є розробка організаційних та управлінських заasad, планування, інформаційного та матеріально-технічного забезпечення діяльності ДСМК України, організації надання екстреної медичної допомоги населенню, потерпілому від надзвичайних ситуацій. 14 березня 2017 р. кафедра цивільного захисту та медицини катастроф відзначила 50 років своєї діяльності.

Так, у наукових працях Ігоря Васильовича міститься велика кількість принципово нових ідей, понять та підходів до розв'язання актуальних проблем науки і предмету викладання цивільного захисту та медицини катастроф, які розвиваються науковою школою. В зв'язку з цим наукова робота професорсько-викладацького складу кафедри ЦЗ та МК під керівництвом академіка І. В. Кочіна була спрямована на виконання науково-дослідних робіт, присвячених ліквідації медико-санітарних наслідків, організації та плануванню екстреної медичної допомоги населенню у разі виникнення різноманітних надзвичайних ситуацій.

Професійна діяльність керівника кафедри академіка І. В. Кочіна – це безперервний інтелектуальний аналітико-синтетичний інформаційний процес вибору з потоку можливих альтернативних управлінських рішень найбільш оптимальних, зроблених власноруч або у взаємодії з командою фахівців та експертів з цивільного захисту, комп'ютерного математичного моделювання, спеціалістів державного управління. Запропоновано застосування методу аналізу ієрархій для вибору раціонального варіанту рішення на застосування сил і засобів цивільного захисту під час реагування на виникнення надзвичайних ситуацій. При цьому академіком І. В. Кочіним зазначено, що завдання підтримки прийняття рішень у когнітивному моделюванні визначається як розроблення сценарію переведення ситуації з поточного до цільового стану в умовах невизначеності. Розроблення сценарію базується на моделі, яка в слабкоструктурованих ситуаціях визначається як навантажений орієнтований граф, що включає суб'єктивні оцінки значень факторів ситуації і модель її функціональної структури, яка формалізує відомі

суб'єкту закони і закономірності досліджуваної ситуації.

Про вдале поєднання наукової, педагогічної та практичної діяльності в сфері комплексної ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій академіком І. В. Кочіним, свідчить залучення ним до навчального процесу теорії управління, яка ґрунтується на модерних філософських та військових концепціях і стосується вкрай важливої проблеми визначення взаємодії як погодженої у часі та місці спільної діяльності керівництва та різних за призначенням аварійно-рятувальних служб, спрямованої на досягнення спільної мети.

Академік І. В. Кочін є ініціатором створення нової за змістом та з потенційно більшими інтелектуальними та науково-практично-навчальними можливостями творчо самостійної організаційної структури – «Науково-дослідний інститут медицини катастроф та екстреної медичної допомоги при надзвичайних ситуаціях».

З 1998 р. академік І. В. Кочін створив кілька творчих авторських колективів, що підготували 39 підручників та навчальних посібників із різних актуальних проблем цивільного захисту та медицини катастроф. Академік І. В. Кочін є автором більше 800 наукових праць.

Академік І. В. Кочін проводить велику роботу з розбудови козацтва України є заступником отамана з роботи з особовим складом Спілки громадських організацій «Запорозький козацький округ», генерал-хорунжим Війська Запорозького Низового.

Є стійким і послідовним прихильником реалізації національної ідеї – розбудови самостійної, політично і економічно незалежної України, заможного життя українського народу. *Vivat nostra civitas, vivat, crescat, floreat!* (хай живе наша держава, хай живе, розвивається, квітне!).

*Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Українська військово-медична академія
Українська міжнародна академія оригінальних ідей*

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

*Кафедра цивільного захисту та медицини катастроф ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
Науково-методична рада з питань цивільного захисту та безпеки життєдіяльності населення
Запорізької області*

Щиро вітають з ювілеєм і бажають подальших успіхів у служінні науці і практиці медицини!

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



ISSN 2072-9367



АКВА МАРІС®

Море рішень для носа і горла



Реклама виробу медичного призначення. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Аква Маріо®, кралі назальні 10 мл, Аква Маріо®, назальний спрей 30мл, 50, 150мл, Аква Маріо® назальний спрей 50 мл з насадкою для дітей, Аква Маріо® Сенс назальний спрей 20 мл, Аква Маріо® Стронг назальний спрей 30 мл, Аква Маріо® Плюс назальний спрей 30 мл, Аква Маріо® Прополіс спрей для горла та ротової порожнини 150мл, Сертифікат відповідності №РЗМ 191.331.В1 від 16.06.2017р, ДПВ № 20/2017 від 28.08.2017р. Медичні вироби. Не є лікарськими препаратами. З приводу більш детальної інформації звертайтесь до інструкції по застосуванню. «Ядран-Галенська Лабораторія д.д.» Хорватія, Представництво в Україні: вул. Московська, буд.43/11, м. Київ: 01015, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044)377 54 16