



# JOURNAL

OF THE UKRAINIAN MEDICAL  
ASSOCIATION OF NORTH AMERICA, INC.

# ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

ЖУРНАЛ УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО  
ТОВАРИСТВА ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ

Vol. XLVII, No 2 (148)  
Spring 2002  
Рік XLVII, ч. 2 (148)  
Весна 2002

# Лікарський вісник

ЖУРНАЛ

УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА  
ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ

JOURNAL

OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION  
OF NORTH AMERICA, INC.

(ISSN – 0041607X)

---

Адреса редакції:  
Address of the Editor:

Journal of  
the Ukrainian Medical Association  
of North America, Inc.  
P.O. Box 36305  
Grosse Pointe, Michigan 48236

Адреса адміністрації:  
Address of the Publisher

Ukrainian Medical Association  
of North America, Inc.  
2247 W. Chicago Avenue  
Chicago, Illinois 60622

## Редакційна колеґія

д-р Павло Джуль (США)  
Головний редактор

Д-р Роман Воробець (США)  
Д-р Дмитро Заболотний (Україна)  
Д-р Василь Зарічний (США)  
Д-р Андрій Івах (США)  
Д-р Зірка Калинич (США)  
Д-р Василь Лончина (США)  
Д-р Володимир Павлюк (Україна)  
Д-р Любомир Пиріг (Україна)  
Д-р Михайло Цегельський (США)

## Editorial Board

Paul J. Dzul, MD (USA)  
Editor in chief

Michael Cehelsky, MD (USA)  
Andrew Iwach, MD (USA)  
Zirka Kalynych, MD (USA)  
Vassyl Lonchyna, MD (USA)  
Volodymyr Pavliuk, MD (Ukraine)  
Lubomir Pyrih, MD (Ukraine)  
Roman Worobec, PhD (USA)  
Dmytro Zabolotny, MD (Ukraine)  
Basilius Zaricznyj, MD (USA)

Cover by Lydia Palij

Printed by "World Medicine" Publishers, 79017 Lviv, vul. Rodyny Krushelnytskych, 14 ( 1<sup>st</sup> Fl), Ukraine,  
Tel./Fax: (380) 322 755 112; e-mail: msvitu@mail.lviv.ua; http://www.msvitu.lviv.ua

---

JOURNAL OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA (JUMANA).

(ISSN – 0041607X) is published semiannually by the

UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA (UMANA), INC.

Periodicals Postage paid at Chicago, IL, USA.

POSTMASTER send the address changes to:

UMANA, 2247 W. Chicago Avenue, Chicago, IL 60622

---



# ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Ж У Р Н А Л  
УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА  
ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ

*Journal of the Ukrainian Medical Association of North America*

Рік XLVII, ч. 2 (148)  
Весна 2002

Vol. XLVII, No 2 (148)  
Spring 2002

ЗМІСТ

CONTENTS

## Наукова частина

- 3 Ігор С. Савчук, Джейсон К. Полард: Рак нирки. Показання до радикальної нефректомії при наявності віддалених метастазів.
- 11 Грегорі Л. Катцман, Азар П. Дагер, Ніколас Дж. Патронас: Випадкові знахідки на ядерно-магнітних резонансних томограмах головного мозку у 1000 безсимптомних добровольців.
- 18 Андрій С. Оларчик: Внутрішнє виправлення вродженої аневризми правої вінцевої пазухи в дорослого.
- 24 Роберт Б. Дзьоба, Тодд Дж. Такер, Марк Лебер, Памела Лунд: Вплив куріння на первинний інструментальний артродез поперекових хребців.
- 28 Михайло Курган, Гнат Курган: Генез набуті коагулопатичної геморагії.
- 33 Джорж А. Беллер: Неінвазивна оцінка життєздатності міокарда.
- 38 Річард Шеперд, Марк Дж. Айзенберг: Внутрішньокоронарна радіотерапія при рестенозі.

## Редакційна частина

- 42 Пам'ятайте про Чорнобиль.

## Історія української медицини

- 44 Б. Ісків: Професор Микола М. Волкович

## Лікарські новини

- 49 Нове лікування постгерпетичної невралгії; Найкращий скринінговий тест для колоректального раку — особистий вибір; Рецидиви, ремісії і прогресування розсіяного склерозу; Захворюваність на рак щитовидної залози в 10 разів вища у дітей, що постраждали від аварії на Чорнобильській АЕС.

## Посмертні згадки

- 59 Д-р Мирослав Гнатюк; д-р Володимир Шкільник; д-р Юліян Мовчан

- 63 Повідомлення й оголошення

## Scientific Section

- 3 Ihor S. Sawczuk, Jason Pollard: Radical Nephrectomy in the Presence of Metastatic Disease.
- 11 Gregory L. Katzman, Azar P. Dagher, Nicholas J. Patronas: Incidental Finding on Brain Magnetic Resonance Imaging from 1000 Asymptomatic Volunteers.
- 18 Andrew S. Olearchyk: Internal Repair of Congenital Aneurysm of the Right Coronary Sinus in Adults.
- 24 Robert B. Dzioba, Todd J. Tucker, Mark Leber, Pamela Lund: The Effect of Smoking on Primary, Instrumental Lumbar Fusion.
- 28 Mychailo Kurhan, Hnat Kurhan: The Genesis of Acquired Coagulopathic Hemorrhagia.
- 33 George A. Beller: Noninvasive Assessment of Myocardial Viability
- 38 Richard Sheppard, Mark J. Eisenberg: Intracoronary Radiotherapy for Restenosis.

## Editorial Section

- 42 Remember Chornobyl.

## History of Ukrainian Medicine

- 44 Bohdan H. Iskiv: Professor Mykola M. Volkovych.

## Medical News

- 49 A New Treatment of Postherpetic Neuralgia; The Best Screening Test for Colonorectal Cancer, Relaps, Remission, and Progression of Multiple Sclerosis; Thyroid Cancer 10 Times Higher in Chornobyl Children.

## Obituaries

- 59 Myroslaw Hnatiuk, MD; Volodymyr Shkilnyk, MD; Julian Movchan, MD.

- 63 Announcements and Annotations

### **ДО УВАГИ ВЕЛЬМИШАНОВНИХ АВТОРІВ**

*Редакція звертається до всіх читачів "Лікарського Вісника" з проханням про співпрацю.*

- 1. Надіслані статті повинні бути надруковані на машинці через два інтервали. Редакція приймає тільки оригінали статей, а не їх копії.*
- 2. Кожна стаття повинна мати в кінці короткий зміст англійською мовою і список використаної літератури.*
- 3. На бажання авторів редакція може доповнити статті відповідними ілюстраціями.*
- 4. Редакція застерігає за собою право доповнювати або скорочувати статті залежно від змісту й місця на сторінках журналу та виправляти мову і правопис.*
- 5. Статті, написані англійською мовою, будуть перекладені українською.*



## РАК НИРКИ. ПОКАЗАННЯ ДО РАДИКАЛЬНОЇ НЕФРЕКТОМІЇ ПРИ НАЯВНОСТІ ВІДДАЛЕНИХ МЕТАСТАЗІВ\*\*

Рак нирки з віддаленими метастазами характеризується несприятливим прогнозом та обмеженим вибором способів лікування. Ад'ювантну радикальну нефректомію, виконану до або після системної імунотерапії, пропонують як засіб для поліпшення віддалених результатів лікування. Роль нефректомії у хворих з віддаленими метастазами залишається суперечливою. Цей огляд літератури присвячений ролі нефректомії при метастатичному раку нирки та оптимальній послідовності застосування оперативного втручання й імунотерапії.

### ВСТУП

Підраховано, що в 1999 році на території США було виявлено 30 000 хворих на рак нирки, а померло 11 900 пацієнтів з таким діагнозом [1]. Близько третини вперше виявлених раків нирки мають віддалені метастази. Прогноз при метастатичному раку нирки є несприятливим. Смертність сягає 50% упродовж перших шести місяців після встановлення діагнозу, виживання рідко перевищує два роки в нелікованих пацієнтів. Вибір лікувальних засобів, незважаючи на успіхи імунотерапії, суттєво обмежений [2].

Традиційно роль нефректомії при наявності віддалених метастазів зводиться до паліативного впливу на симптоми, пов'язані з первинною пухлиною. Виконана самостійно нефректомія у більшості випадків не впливає на природний перебіг захворювання [2, 3, 5]. Хоч окремі автори повідомляли про спонтанну регресію метастазів та поліпшення виживання після нефректомії, про-

те регресії траплялись рідко і не справджували ризик операції [3].

Потенційну лікувальну роль нефректомії при метастатичному раку нирки виявив Montie зі співавторами в 1977 р. [3]. Він назвав її ад'ювантною, на відміну від паліативної нефректомії, й охарактеризував як видалення первинної пухлини в комплексі агресивного комбінованого лікувального підходу. Пропонувалось, що комбіноване лікування може підвищити кількість об'єктивних регресій пухлини, порівняно із застосуванням кожного методу окремо. Дебати про ад'ювантну нефректомію та її потенційну роль у поліпшенні ефективності системного лікування тривали, проте через відсутність ефективних медикаментів для системної терапії дискусія залишалась перебувати в теоретичній площині. З появою ефективної імунотерапії роль ад'ювантної радикальної нефректомії, її здатність поліпшувати регресію пухлини та ймовірність виживання при метастатичному раку нирки почали переглядати.

Протягом останньої декади завідено прогрес у системній терапії раку нирки. Рівень загальної об'єктивної регресії сягнув 12—20% при застосуванні монотерапії IFN- $\alpha$ , високодозного IL-2 або їх комбінації [4]. Незважаючи на поліпшення ефективності лікування внаслідок застосування імунотерапії, тривалі ремісії і значне подовження виживання трапляються рідко. П'ятирічне виживання пацієнтів, які отримували високі дози IL-2, сягало лише 15% [5]. В окремих дослідженнях імунотерапії при метастатичному раку нирки нефректомія була ідентифікована як

\* Відділення урології, Колегія лікарів і хірургів, Колумбійський університет, Нью-Йорк, США.

\*\* Curr Opin Urol 1999, 9:377—381.

незалежний прогностичний фактор ліпшої ремісії пухлини [6—9]. У контексті названих досліджень дебати про роль ад'ювантної нефректомії при метастатичному раку нирки були відновлені. Ретроспективні дослідження засвідчили можливість виконання радикальної нефректомії перед застосуванням імунотерапії та виявили, що в такому випадку поліпшується відповідь пацієнта на імунотерапію. Інші дослідження [12—16] підтримують первинне застосування імунотерапії, а згодом виконання нефректомії лише в тих пацієнтів, у яких спостерігалась регресія пухлини. Оптимальний час застосування ад'ювантної нефректомії відносно імунотерапії при метастатичному раку нирки залишається предметом дебатів.

### **АД'ЮВАНТНА НЕФРЕКТОМІЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧНОМУ РАКУ НИРКИ**

Опубліковано результати низки досліджень різних моно- і полімедикаментозних схем імунотерапії. Вони засвідчили поліпшення результатів лікування метастатичного раку нирки. Figlin зі співавторами [4] опублікував чудовий огляд літератури сучасного стану названих та інших лікувальних підходів. IL-2, затверджений Адміністрацією з нагляду за продуктами харчування та медикаментами США як імуномодулятор, викликає тривалі регресії і поліпшення виживання лише в нечисленній підгрупі спеціально відібраних пацієнтів. Науковці зробили припущення, що ад'ювантна нефректомія у поєднанні з імунотерапією може дати додаткові переваги [6—16].

Оптимальний час застосування ад'ювантної нефректомії відносно імунотерапії є контраверсійним. За обидва підходи наведено теоретичні і практичні аргументи. Потенційні переваги нефректомії, виконаної до імунотерапії, такі: 1) видалення первинної пухлини нирки, яка рідко реагує на застосування лише імунотерапії; 2) запобігання негативному впливу первинної пухлини на за-

гальний стан хворого або полегшення цього впливу, відбір до імунотерапії та її переносимість; 3) профілактика подальшого метастазування первинної пухлини; 4) запобігання акумуляції первинною пухлиною лімфоцитів; 5) забезпечення джерела пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (TIL) для майбутнього лікування; 6) зменшення об'єму пухлини для підвищення ефективності імунотерапії; 7) профілактика потенційного імуносупресивного впливу первинної пухлини [17—20]. До недоліків первинної нефректомії в названих пацієнтів можна зарахувати: 1) підвищення операційної та періопераційної смертності, зростання кількості операційних та ранніх післяопераційних ускладнень; 2) затримка призначення імунотерапії на час післяопераційного періоду; 3) потенційна затримка або взагалі невиконання імунотерапії через післяопераційні ускладнення або погіршення загального стану; 4) ослаблення імунної системи господаря викликане лапаротомією [21]. Потенційні переваги первинної імунотерапії із подальшим застосуванням нефректомії в пацієнтів, у яких було досягнуто регресії пухлини, такі: 1) поліпшення відбору хворих до нефректомії, переносимості операції та віддалених результатів завдяки “зменшенню” стадії раку; 2) уникнення оперативного втручання взагалі, якщо імунотерапія досягла повної регресії пухлини або зовсім не вплинула на неї; 3) уникнення ризику бути нездатним отримати імунотерапію після операції. Потенційним недоліком первинного застосування імунотерапії є той факт, що нефректомія може бути технічно складнішою для виконання внаслідок негативного впливу системної терапії.

### **Первинна нефректомія**

Низка досліджень виконаних до 1998 року [10, 11, 22—29, 30], з'ясувала ефективність та виживання пацієнтів після застосування нефректомії до імунотерапії. Окремі публікації упродовж останніх років

Таблиця 1. Пацієнти, яким виконали нефректомію перед імунотерапією

Автор	К-сть пацієнтів (n)	Після-опер. ускладнення (%)	Після-опер. смертність (%)	Післяопер. імунотерапія	Отримало післяопер. імунотерапію (%)	Загальна регресія** (%)	Повна регресія** (%)	Часткова регресія** (%)	Медіана виживання (місяці)
Belldegrun	33	N/A*	T/Ф	IFN-a	N/A	24,2	3,0	21,2	N/A
Robertson	54	11	0,0	IL-2, IFN-a	63	25	N/A	N/A	N/A
Racley	37	16	2,7	IL-2, IFN-a	78	10	0,0	10	12
Belldegrun	11	N/A	0,0	IL-2	91	N/A	30	N/A	N/A
Walther	195	13	1,0	IL-2	55	18	3,7	14	N/A
Fallick	28	N/A	0,0	IL-2	93	42	19	23	21
Walther	93	13	0,0	IL-2	60	27	7,1	20	N/A
Figlin	62	13	0,0	IL-2	89	35	9,1	26	22
Wolf	11	N/A	0,0	IL-2	N/A	18	9,1	91	16
Bennet	30	50	17	IL-2	23	57	43	14	N/A
Levy	66	36	3,0	N/A	82	N/A	N/A	N/A	N/A
Belldegrun	160	2,5	1,3	IL-2	88	11	N/A	N/A	N/A
Wagner	557	N/A	N/A	IL-2	N/A	20	N/A	N/A	21

\*N/A — дані відсутні, \*\* Загальну, повну і часткову регресії по можливості підраховували, ґрунтуючись на кількості пацієнтів в обох гілках визначеного лікування.

[31, 32, 33] доповнили знання в цій сфері (таблиця 1).

Walther зі співавторами [24] повідомили про 195 пацієнтів з метастатичним раком нирки, які отримали циторедуктивне оперативне втручання у процесі підготовки до високодозної імунотерапії на базі інтерлейкіну-2 (IL-2). Серед 107 осіб, яким було виконано операцію та імунотерапію, 18% мали об'єктивну регресію пухлини (3,7% повну, 14% часткову). Дослідницька група зробила висновок про те, що завдяки комбінації видалення первинної пухлини з системною терапією IL-2 можна досягти тривалої регресії пухлини в окремих хворих з метастатичним раком нирки.

Fallick зі співавторами [25] на базі групи 28 хворих, яким було застосовано нефректомію перед імунотерапією, досягли 42% загальної регресії (19% повної, 23% часткової). 29% пацієнтів не мали ознак прогресування пухлини з медіаною спостереження

13,5 місяця та загальною медіаною виживання 21 місяць. Висновок дослідницької групи — нефректомія, виконана до системної імунотерапії, є ефективною лікувальною стратегією для відповідно дібраних пацієнтів з метастатичним раком нирки. Науковці стверджують, що названі хворі отримують суттєву користь від комбінації нефректомії з подальшою терапією IL-2.

Ретроспективне дослідження Krishna-murthi зі співавторами [30] повідомило про віддалені результати лікування восьми пацієнтів, яким було виконано нефректомію перед імунотерапією, та шести хворих, які отримали імунотерапію з первинною пухлиною в стадії in situ. У кожній групі видалення залишкової первинної пухлини або метастазів було виконано після закінчення імунотерапії. Порівняння віддалених результатів свідчить про незначне поліпшення виживання у групі пацієнтів, яким спочатку виконали нефректомію. У названій групі 62,5% хворих

не мали ознак прогресування пухлини упродовж 42-х місяців порівняно з 33,3% упродовж 36-ти місяців у пацієнтів, які спочатку, отримали імунотерапію.

Проблемою первинної нефректомії є потенційна затримка або ризик невиконання імунотерапії у післяопераційному періоді. Причинами є: прогресування пухлини, ускладнення після операції та періоперативна смертність. Рівень операційної смертності серед пацієнтів з метастатичним раком нирки коливається від 2,3% до 11%. Сімдесят сім відсотків пацієнтів після первинної нефректомії можуть не пройти процесу відбору до післяопераційної імунотерапії [29, 31].

У відповідь на це недавні дослідження висловлюють необхідність визначити критерії відбору пацієнтів, які можуть мати найбільшу користь від первинної нефректомії [25, 31]. Ретроспективне дослідження, виконане Levy зі співавторами [31], з'ясувало, що циторедуктивна операція має мінімальний вплив на затримку імунотерапії у групі спеціально дібраних хворих. Перелік критеріїв, які використала названа група дослідників для відбору кандидатів на первинну нефректомію, включає: 1) загальний стан, 2) загальний об'єм пухлини, 3) можливі труднощі при видаленні пухлини, 4) супутні захворювання. Серед 66-ти пацієнтів, яким виконали первинну нефректомію, 82% отримали імунотерапію починаючи з сорокового дня (медіана) після операції. Проте 95% осіб, яким була показана післяопераційна імунотерапія, були здатні перенести її. Лише в 4% пацієнтів були прямі затримки з початком імунотерапії, пов'язані з оперативним втручанням. Післяопераційні ускладнення і смертність становили 35% і 3,0% відповідно. Названі результати дали авторам підставу зробити висновок про те, що оперативне втручання в групі спеціально відібраних пацієнтів не затримує часу проведення імунотерапії [31].

Fallick зі співавторами [25] також намагалися встановити відбіркові критерії визначення того, хто з пацієнтів, які мають первинну пухлину в стадії *in situ*, є найліпшими кандидатами на нефректомію перед імунотерапією на базі IL-2. Їх критерії відбору такі: 1) технічна можливість видалити понад 75% загальної маси пухлини, 2) відсутність метастазів у ЦНС, кістки чи печінку; 3) адекватна функція дихальної і серцевої системи, 4) відсутність активного інфекційного захворювання або значних супутніх медичних станів, 5) загальний стан 0 або 1 за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG), 6) переважно світлоклітинна гістологічна будова пухлини (якщо була виконана біопсія). Враховуючи названі критерії для включення, лише 33% хворим можна було рекомендувати первинну нефректомію. Проте в цій групі не було смертей під час операції або післяопераційних ускладнень, прямо пов'язаних з операцією, які б не давали можливості виконати імунотерапію. 93% пацієнтів отримали як мінімум один цикл терапії IL-2, починаючи з 1,5 місяця після операції. Дослідницька група зробила висновок: нефректомію можна успішно виконати перед імунотерапією без зменшення можливості отримання системного лікування в спеціально відібраній групі хворих [25]. Критики стверджують, що названі відбіркові критерії є занадто суворими й обмежують покази до нефректомії в пацієнтів, які могли б отримати користь від цієї операції. Оперуючи лише тих пацієнтів, які мають добрі прогностичні ознаки, можна відібрати осіб, які будуть почуватися добре і без нефректомії, але можна відмовити особам, які потенційно підлягатимуть імунотерапії після видалення первинної пухлини.

Додаткові аргументи на користь виконання нефректомії дає насамперед факт застосування TIL у лікуванні метастатичного раку нирки. Figlin зі співавторами [27] повідомили про позитивні віддалені результа-

ти у 62-х пацієнтів, які отримували спочатку цитокіни, а згодом нефректомію з подальшим застосуванням IL-2 та TIL. 89% хворих отримали названу імунотерапію в післяопераційному періоді. Вдалося досягти 35% загальної регресії (9% повної, 26% часткової). Регресії були тривалими (медіана 14 місяців). Загальне однорічне виживання становило 65%, дворічне — 43%, медіана виживання сягла 22-х місяців. Підгрупа із 26-и осіб отримала збагачену CD8(+) фракцію TIL. Загальна об'єктивна регресія в названій групі становила 44% (9% повна, 35% часткова). Автори статті зробили висновок про те, що нефректомія з подальшим застосуванням TIL та IL-2 дає переваги пацієнтам із метастатичним раком нирки [27].

Belldegrun зі співавторами [32] недавно опублікували у вигляді тез результати мультицентричного дослідження третьої фази, у якому порівняно два лікувальні підходи після виконання нефректомії: 1) IL-2 в комбінації з CD8(+) TIL, 2) лише IL-2. У названому дослідженні взяло участь 160 пацієнтів, 12% з них не змогли отримати післяопераційної імунотерапії через ускладнення, які виникли під час операції, операційну смертність та післяопераційні ускладнення. З 81-го хворого, скерованих у групу, яка мала отримувати TIL, 52% не отримали названого лікування в післяопераційному періоді через відсутність можливості генерувати достатню кількість CD8(+) клітин у культурі. Загальна об'єктивна регресія становила 11% при відсутності статистично достовірної відмінності між двома групами пацієнтів. Однорічне виживання та медіана виживання в групі TIL становила 55% та 12,8 місяця відповідно, а в групі із застосуванням лише IL-2 — 47% та 11,5 місяця відповідно. Автори зробили висновок: лікування за допомогою CD8(+) TIL не поліпшує ступеня регресії пухлини та виживання пацієнтів [32]. Отож, на нинішній час упрощення призначення лікування CD8(+) не

вважають адекватним показом для виконання первинної нефректомії.

Додатковими теоретичними аргументами на користь первинної нефректомії є потенційна можливість первинної пухлини нирки стати пасткою для лімфоцитів і, отже, послаблювати відповідь господаря на системну імунотерапію.

### **Первинна імунотерапія**

Кілька досліджень [13, 16, 22, 28, 30, 33] засвідчили, що застосування первинної імунотерапії можливе в клінічних умовах, воно може дати користь пацієнтам із метастатичним раком нирки і дає підставу застосувати нефректомію хворим, у яких виявлено об'єктивну регресію пухлини (таблиця 2).

Ретроспективне дослідження Krishnamurthi зі співавторами [30] засвідчило, що ад'ювантна нефректомія та агресивна хірургічна тактика щодо утворів, які не змінились або регресували під дією імунотерапії, продовжують виживання вибраних хворих з метастатичним раком нирки. Результати дослідження також доводять, що перевага у виживанні, отримана завдяки застосуванню названого лікувального підходу, не залежить ні від кількості, ні від розміщення метастатичних утворів.

Ретроспективне дослідження Wagner зі співавторами [33] повідомило про віддалені результати лікування 50-ти пацієнтів із метастатичним раком нирки, які отримали імунотерапію на базі IL-2 (первинна пухлина була в стадії *in situ*). У 6% осіб пухлина відповіла на застосування первинної імунотерапії. Трьом пацієнтам, пухлини яких регресували після імунотерапії, згодом було виконано нефректомію. Серед них післяопераційна тривалість життя становила 4, 10 та 88 місяців. Не було виявлено повних регресій первинної пухлини нирки після імунотерапії. Отже, ад'ювантна нефректомія показана пацієнтам, пухлини яких відповіли на первинну імунотерапію.

**Таблиця 2. Пацієнти, які отримали імунотерапію перед нефректомією**

Автор	К-сть пацієнтів (n)	Імуно-терапія	Було виконано нефректомію (%)	Після-опера. ускладнення (%)	Після-опера. смертність (%)	Загальна регресія** (%)	Повна регресія** (%)	Часткова регресія** (%)	Медіана виживання (місяці)
Swanson	5	IFN- $\alpha$	100	0,0	0,0	100	100	0,0	N/A**
Spencer	12	IL-2, IFN- $\alpha$	92	18	0,0	9,1	9,1	0,0	N/A
Rackley	25	IL-2, IFN- $\alpha$	12	0,0	0,0	100	67	33	14
Wolf	7	IL-2	29	N/A	N/A	50	50	0,0	N/A
Krishnamurthi	6	IL-2, IFN- $\alpha$	100	N/A	N/A	N/A	33	N/A	N/A
Wagner	50	IL-2	6,0	N/A	N/A	33	0,0	33	14

\* Загальну, повну і часткову регресії по можливості підраховували ґрунтуючись на кількості пацієнтів в обох гілках визначеного лікування. \*\*N/A — дані відсутні.

### **Майбутні перспективи**

Значна кількість ретроспективних досліджень засвідчила можливість у клінічних умовах застосовувати нефректомію перед імунотерапією метастатичного раку нирки або після неї [20, 11, 13, 25—29, 30, 31, 32, 33]. Крім того, численні повідомлення підтвердили, що обидва підходи можуть поліпшити регресію пухлини і виживання пацієнтів. Проте ретроспективна природа досліджень допускає “певну однобічність” при відборі хворих. Названі дослідження не можуть однозначно відповісти на фундаментальне запитання: чи пов’язане видалення первинної пухлини з підвищенням рівня регресії метастазів після імунотерапії? Для остаточної відповіді на це запитання необхідно провести проспективні рандомізовані дослідження.

Південно-західна онкологічна група (SWOG) розпочала дослідження третьої фази для визначення ролі хірургії в пацієнтів із метастатичним раком нирки, лікуваннях за допомогою IFN- $\alpha$ . Це перше проспективне рандомізоване дослідження, яке має за мету визначити роль ад’ювантної нефректомії у пацієнтів, які отримують системну імунотерапію. Дослідження виявить віддалені результати у хворих з метастатичним раком нирки та первинною пухли-

ною у стадії *in situ*, яких рандомізують на дві групи. Першій виконують первинну нефректомію з подальшою терапією IFN- $\alpha$ , друга отримує лише IF- $\alpha$ . Дослідникам удалося сформувати достатні когорти пацієнтів, проте дотепер не було жодних повідомлень про результати.

### **ВИСНОВОК**

Оскільки вдалося уточнити імунологічну основу відповіді господаря на рак нирки, ад’ювантна нефректомія має значну біологічну доцільність. Дослідження підтверджують, що у хворих з метастатичним раком нирки можливо виконати нефректомію як до, так і після імунотерапії. Хоча казуїстичні та ретроспективні повідомлення підтримують обидва лікувальні підходи, роль і оптимальний час застосування нефректомії при метастатичному раку нирки необхідно підтвердити в рандомізованому проспективному дослідженні. Дослідження, яке виконує Південно-західна онкологічна група (SWOG), повинне суттєво допомогти у розв’язанні цієї дискусії.

## SUMMARY

*Renal cell carcinoma: should radical nephrectomy be performed in the presence of metastatic disease?*

Ihor S. Sawchuk and Jason C. Pollard

JUMANA, Vol. XLVII, No. 2 (148), Spring 2002

Metastatic renal cell carcinoma is associated with an unfavorable prognosis and the treatment options are limited. Adjunctive radical nephrectomy, performed either before or after the administration of systemic immunotherapy, has been proposed as a means of improving outcome. The role of nephrectomy for patients with metastatic disease remains controversial. This article reviews the role of nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma and the optimal timing for surgery relative to immunotherapy.

*Curr Opin Urol* 9:377-381.

©1999 Lippincott Williams & Wilkins.

### Література

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:8-31.
2. De Kernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978; 120:148-152.
3. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, Banowsky LHW, Hewitt CB, Montague DK. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 117:272-215.
4. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 1999; 161:381-387.
5. Atkins MB, Dutcher JP. Renal cell carcinoma. (letter) *N Engl J Med* 1997; 336:809.
6. Umeda T, Nijima T. Phase II study at alpha interferon on renal cell carcinoma. Summary of three collaborative trials. *Cancer* 1986; 58:1231-1235.
7. Muss HB, Constanzi JJ, Leavitt R, Williams RD, Kempf RA, Pollard R, et al. Recombinant alfa interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J Clin Oncol* 1987; 5:286-291.
8. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo W-J. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995; 154:35-40.
9. Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, Weiss GR, Margolin KA, Fink KI, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with nterferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:661-670.
10. Belldegrun A, Koo AS, Bochner B, Figlin R, de Kernion JB. Immunotherapy for advanced renal cell cancer:

the role of radical nephrectomy. *Eur Urol* 1990; 18

(Suppl. 2):42-45.

11. Robertson CN, Linehan WM, Pass HI, Gomella LG, Haas GP, Herman A, et al. Preparative cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with adoptive immunotherapy with interleukin-2 or interleukin-2 plus lymphokine activated killer cells. *J Urol* 1990; 144:614-618.
12. Kim B, Louie AC. Surgical resection following interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma prolongs remission. *Arch Surg* 1992; 127: 1343-1349.
13. Swanson D, Markowitz A, Wishnow K, van Eschenbach A, Quesada J, Logothetis C. Primary biological therapy with delayed radical nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma [Abstract 419]. *J Urol* 1990; 143:293A.
14. Tanguay S, Swanson DA, Putnam JB Jr. Renal cell carcinoma metastatic to the lung: potential benefit in the combination of biological therapy and surgery. *J Urol* 1996; 156:1586-1589.
15. Fleischmann JD, Kim B. Interleukin-2 immunotherapy followed by resection of residual renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 145:938-941.
16. Spencer WF, Linehan WM, Walther MM, Haas GP, Lotze MT, Topalian SL et al. Immunotherapy with interleukin-2 and a-interferon in patients with metastatic renal cell cancer with in situ primary cancers: a pilot study. *J Urol* 1992; 147:24-30.
17. Michel K, Tso C-L, Mulders P, De Kernion J, Belldegrun A. Expression of TGFb in renal cell carcinoma (RCC): putative role of TGF (as a tumor-infiltrating-lymphocyte (TIL) suppressor [Abstract 1473]. *J Urol* 1997; 157:376.
18. Fincke JH, Rayman P, Kim HJ, McLain D, Sandstrom K, Novick A, et al. Impaired activation of the transcription factor NfκB in T cells from patients with renal cell carcinoma; role of cytokine therapy in modulating this defect [Abstract 1488]. *J Urol* 1997; 157:380.
19. Whitney RB, Levy JG, Smith AG. Influence of tumor size and surgical resection on cell-mediated immunity in mice. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53:111-116.
20. Le Francois D, Youn JK, Belehradec J Jr, Barski G. Evolution of cell-mediated immunity in mice bearing tumors produced by a mammary carcinoma cell line. Influence of tumor growth, surgical removal, and treatment with irradiated tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 1971; 46:981-986.
21. Eggermont AMM, Steller DP, Sugarbaker PH. Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Surgery* 1987; 102: 71-78.
22. Rackley R, Novick A, Klein E, Bukowski R, McLain O, Goktfarb D. The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 152:1399-1403.
23. Belldegrun A, Pierce W, Kaboo R, Tso C-E, Shau H, Turcillo P, et al. Interferon-a primed tumor-infiltrating lymphocytes combined with interleukin-2 and interferon-a as therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 150:1384-1390.
24. Walther MM, Yang JC, Pass HI, Linehan WM, Rosenberg SA. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158:1675-1678.
25. Fallick ML, McDermott DF, LaRock D, Long JP, Atkins

- MB. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158:1691-1695.
26. Walther MM, Alexander RB, Weiss GH, Venzon O, Berman A, Pass HI, et al. Cytoreductive surgery prior to interleukin-2-based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1993; 42:250-258.
  27. Figlin RA, Pierce WC, Kaboo R, Tso CL, Moldawer N, Gitlitz B, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with nephrectomy, interleukin-2 and cytokine-primed or CD8(+) selected tumor infiltrating lymphocytes from primary tumor. *J Urol* 1997; 158:740-745.
  28. Wolf JS, Aronson FR, Small H, Carroll PR. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a component of systemic treatment regimens. *J Surg Oncol* 1994; 55:7-13.
  29. Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995; 154:32-34.
  30. Krishnamurthi V, Novick AC, Bukowski RM. Efficacy of multimodality therapy in advanced renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51:933-937.
  31. Levy DA, Swanson DA, Slaton JW, Ellerhorst J, Dinney CPN. Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 159:1168-1173.
  32. Beldegrun A, Lange P, Thompson J, Figlin R. Aggressive surgical resection combined with low-dose RIL 2-based adoptive immunotherapy (or treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC); surgical biology of a large multi-center randomized placebo controlled phase II/III study [Abstract 638]. *J Urol* 1999; 161:165.
  33. Wagner JR, Rosenberg SA, Yang JC, Linehan WM, Walther MM. IL-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with kidney in place [Abstract 640]. *J Urol* 1999; 161:166.

Translated and published with the permission of Lippincott Williams & Wilkins. Copyright © 1999.

---



## ВИПАДКОВІ ЗНАХІДКИ НА ЯДЕРНО-МАГНІТНИХ РЕЗОНАНСНИХ ТОМОГРАМАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У 1000 БЕЗСИМПТОМНИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ\*\*

**Обґрунтування.** У попередніх повідомленнях дослідники обговорювали випадкові патологічні зміни, які виявляють при виконанні ядерно-магнітної резонансної томографії головного мозку з приводу супутньої клінічної причини або симптому, що зумовлює упередженість добору пацієнтів щодо певних захворювань. Однак розповсюдженість несподіваних патологічних знахідок не вивчали на матеріалі популяції здорових осіб.

**Мета.** Визначити розповсюдженість випадкових знахідок на ЯМР-томограмах у популяції здорових безсимптомних осіб без упередженості в доборі учасників.

**Дизайн, місце виконання дослідження і його учасники.** Виконано ретроспективний аналіз ЯМР знімків, отриманих у період від 17 травня 1996 року до липня 1997 року в 1000 добровольців, які були учасниками контрольних груп різних дослідницьких протоколів у Національному інституті здоров'я США. Усі учасники (вікові межі від 3 до 83 років; 54,6% — чоловічої статі) були здоровими і не мали жодних симптомів, що було підтверджено фізикальним обстеженням і збором анамнезу.

**Основний кінцевий показник.** Розповсюдженість патологічних змін на ЯМР-томограмах за категоріями (не потребує дообстеження, потребує рутинного дообстеження, необхідне невідкладне дообстеження [протягом 1 тижня після обстеження] і потребує скерування на невідкладне лікування [у межах 1 або кількох днів після обстеження]).

**Результати.** Вісімдесят два відсотки ЯМР-томограм були нормальними. З 18% знімків із відхиленнями від норми 15,1% пацієнтів не потребували дообстеження; 1,8% потребували рутинного дообстеження; 1,1% потребували невідкладного дообстеження; 0% потребували невідкладного скерування на лікування. У категорії пацієнтів із потребою невідкладного дообстеження було виявлено 2 підтверджені випадки первинної пухлини головного мозку (імовірно, також один непідтверджений випадок), розповсюдженість становить 0,2%.

**Висновок.** У безсимптомних осіб виявляють низку патологічних змін, що є цінною інформацією про розповсюдженість захворювань у теоретично здоровій популяції. Лише невеликий відсоток пацієнтів з такими знахідками потребує невідкладної медичної допомоги і/або додаткового обстеження.

При виконанні ядерно-магнітної резонансної томографії головного мозку (ЯМР) іноді випадково виявляють неочікувані відхилення від норми, переважно при обсте-

женні пацієнта з приводу інших причин. У такому разі перед радіологом і лікуючим доктором постає проблема визначення значущості цих патологічних змін і їх впливу на долю пацієнта. Для цього слід оцінити важкість виявленої патології і вирішити, чи не є вона лише проявом допустимих відхилень від норми.

\* Відділення діагностичної радіології, Національний інститут здоров'я, Бетезда, Мд.

\*\* JAMA, July 7, 1999 – Vol. 282, No.2

Виконано низку досліджень, метою яких було з'ясувати частоту виявлення таких випадкових знахідок. Про це, зокрема, йдеться у статтях, присвячених проблемам синуситу<sup>1-3</sup>, уражень білої речовини мозку<sup>4,5</sup> і навіть кіст шишкоподібного тіла<sup>6,7</sup>. У кожному з цих випадків дані стосувались частоти виявлення змін у певних популяціях, що може бути основою для порівняння інших досліджень з застосуванням ЯМР. В усіх цих попередніх повідомленнях дослідники з'ясували статистичні показники при виконанні ЯМР томографії з приводу інших причин у хворих людей, а не у здорових осіб.

У декількох протоколах досліджень у різних інститутах, що входять до складу Національного інституту здоров'я США (НІЗ), вчені застосовують аналіз ЯМР головного мозку, і для багатьох з них необхідна база даних результатів томографії у здорових осіб для порівняння. Згідно з протоколом, у дослідженнях беруть участь як пацієнти, так і здорові добровольці, причому лікар з'ясовує анамнез і обстежує осіб в обох популяціях. Пошук здорових добровольців є активним процесом, їх участь у дослідженні оплачується. З дослідження вилучають осіб із будь-якими симптомами або ознаками захворювання. Такі ЯМР дослідження широко застосовують, і їх мета буває різною – від оцінки розмірів певних анатомічних структур до складних функціональних ЯМР скенувань і спектроскопії цілого головного мозку, хоча всі дослідження спрямовані на розробку первинної діагностики змін головного мозку для клінічного розгляду.

Ми зрозуміли, що завдяки такій ситуації існує величезний обсяг інформації, що дає змогу оцінити частоту випадкового виявлення змін у здоровій популяції, яку було активно дібрано відповідно до стану їх здоров'я на основі анамнезу і фізикального обстеження. Отож, ми виконали ретроспективний аналіз результатів ЯМР знімків у 1000 здорових добровольців і спробували розділити їх за ка-

тегоріями відповідно до невідкладності виявлених змін. З'ясовано, що у здорових безсимптомних осіб вдається виявити низку патологічних змін, невелика частина з яких потребує негайного медичного втручання і/або додаткового обстеження. Ми також виконали порівняльний аналіз кількох вибраних результатів з епідеміологічними даними.

### **МЕТОДИ**

Ми зробили ретроспективний аналіз результатів ЯМР томографії у 1000 здорових добровольців, яких обстежили протягом 14-місячного періоду часу від 17 травня 1996 року до 25 липня 1997 року. Патологічні зміни розподіляли за категоріями з допомогою методу, який було запропоновано Браяном і співавт.<sup>8</sup> (Bryan et al.) для дослідження серцево-судинного здоров'я (Cardiovascular Health Study). Цей метод дає змогу класифікувати всі зміни за 4 основними категоріями: (1) пацієнт на потребує дообстеження; нормальні відхилення або зміни, що поширені серед безсимптомних осіб (наприклад синусит); (2) рутинне скерування на дообстеження; виявлені зміни не потребують невідкладної або ургентної медичної уваги, однак про них слід повідомити лікуючого доктора (наприклад старий інфаркт); (3) слід терміново скерувати пацієнта протягом найближчих тижнів у зв'язку з виявленням змін, які потребують подальшого неургентного обстеження (наприклад високодиференційована астроцитома); і (4) необхідне негайне скерування на лікування (наприклад гостра субдуральна гематома).

Ми оцінили ЯМР томограми головного мозку, які часто мали певні обмеження, однак містили принаймі  $T_1$ - або  $T_2$ -зважені послідовності знімків. Інколи в наявності були послідовності протонної щільності, однак більш сучасні послідовності були рідкістю на момент оцінки. Усі дослідження виконувались із застосуванням Sigma сканерів фірми

General Electric (Мілуокі, штат Вісконзін). Усі протоколи допускали до участі в дослідженнях осіб згідно з внутрішнім проектом, який було затверджено наглядовим комітетом НІЗ (Бетезда, штат Меріленд). Оцінку всіх досліджень виконували спеціалісти-радіологи, які мали сертифікат додаткової кваліфікації з нейрорадіології.

### **РЕЗУЛЬТАТИ**

Серед 1000 пацієнтів, які увійшли до ретроспективного аналізу, було 546 (54,6%) чоловіків і 454 (45,4%) жінок, середній вік яких був 30,6 (29,0) років (діапазон від 3 до 83 років). Результати вісімдесяти двох відсотків досліджень були нормальними.

Патологічні зміни виявлено у 18% випадків і розподілено їх таким чином: 151 (15,1%) — дообстеження не потрібне, 18 (1,8%) — рутинні випадки, 11 (1,1%) — ургентні і 0 (0%) — негайне скерування на лікування. До групи пацієнтів без потреби додаткового обстеження належали випадки синуситу (n=132), вікові зміни (n=12), неспецифічні солітарні вогнища підвищеної інтенсивності T<sub>2</sub> (неідентифіковані яскраві об'єкти [НЯО]) (n=5) і наявність рідини у соскоподібному відростку або кам'янистій кістці, з яких переважно більшість становив звичайний синусит. До категорії рутинних випадків належали старі лакуни (n=3), підозра на демієлінізуюче захворювання (n=3), хороїдні кісти (n=2), кісти шишкоподібного тіла (n=2), кісти Торнвальда (n=2), порожнє турецьке сідло (n=1), кісти носоглотки (n=1), гіпоталамічна ліпома (n=1), виразні скроневі роги (n=1), давні травматичні зміни (n=1) і кістозні ураження скальпа (n=1). До ургентної категорії належали арахноїдальні кісти (n=3), кавернозні ангіоми (n=2), доброякісні ангіоми, які потребували додаткового обстеження (n=2), високодиференційовані олігодендрогліоми (n=1), пілокістозна астроцитома (n=1), високодиференційована гліома (непідтверджена) (n=1) і аневризма (n=1).

Не було виявлено невідкладних випадків, чого й очікували в популяції здорових осіб.

Синусит було виявлено у 13,2% учасників дослідження. Загалом синусит частіше виявляли навесні – у лютому, березні і квітні, ця хвороба уражала переважно синуси верхньої щелепи.

Вікові зміни було виявлено у 12 осіб віком більше 55 років, із них 40% жінок і 60% чоловіків страждали від захворювань дрібних судин (середній вік 73 [73] роки), у 37% жінок і 63% чоловіків були ознаки атрофії (середній вік 74 [73] роки) і в 0% жінок та 100% чоловіків — залишкові зміни після перенесених лакунарних інфарктів (середній вік 68 [73] років).

Цікавим фактом було виявлення у групі ургентних випадків двох підтверджених і 1 непідтвердженого випадку первинної пухлини центральної нервової системи (ЦНС). Одну з цих пухлин було пізніше видалено у НІЗ, і гістологічне дослідження підтвердило діагноз високодиференційованої олігодендрогліоми. Другу пухлину видалено в місцевій лікарні, це була пілоцитарна астроцитома. У третьому випадку зміни на ЯМР томограмі були характерними для високодиференційованої гліоми<sup>9</sup>, однак додаткове обстеження у НІЗ проведено не було і подальша доля пацієнта нам невідома.

### **КОМЕНТАР**

Як ми й очікували, у переважної більшості здорових осіб ЯМР томограми головного мозку були нормальними. Важливо звернути увагу на молодий вік добровольців у цьому дослідженні, що значно знизило імовірність виявлення такої патології, як метастази в головний мозок, чи вікові зміни, що є характерними для групи з більш похилим віком. Фактично в дослідженні брали участь лише 12 пацієнтів із віковими змінами на томограмах, і ми вважаємо, що така мала вибірка не дає змоги робити будь-які висновки. Молодий вік учасників найімовірніше був зумовлений відносно високи-

ми вимогами експериментальних ЯМР досліджень. Найкращими двома прикладами є функціональне ЯМР скенування і спектроскопія цілого головного мозку — у першому випадку виконання дослідження потребувало дотримання складних інструкцій і активності учасника, а у другому випадку пацієнт мав перебувати в камері сканера протягом 90 хвилин. Дотримуватись таких вимог важко, це під силу особам молодого віку. Крім того, особи похилого віку, можливо, не відчують потреби брати участь у медичних дослідженнях і/або не потребують невеликої стипендії, яку виплачують добровольцям. Співвідношення добровольців жіночої і чоловічої статі було практично однаковим.

НІЗ є медичним закладом третього рівня з жорсткими критеріями добору учасників в експериментальні дослідження чи дослідження на здорових добровольцях. Отож, будь-яке відхилення від цих критеріїв призводить до вилучення пацієнта чи добровольця зі списку. У заклад охорони здоров'я, з якого було скеровано пацієнта, надсилають повідомлення про патологічні результати досліджень, а якщо добровольці були здорові, то про виявлені зміни повідомляють заклад первинної медичної допомоги. В обох випадках пацієнт або доброволець не повертаються до НІЗ, і інформація про його подальшу долю втрачається. Оскільки НІЗ виконує близько 1000 досліджень у добровольців щороку, простежити їхню долю в інших медичних установах практично неможливо.

Частота виявлення параназального синуситу в цьому дослідженні була значно меншою порівняно з іншими опублікованими дослідженнями, де цю патологію виявляли в 41,6–42,9 відсотків осіб<sup>1-3</sup>. Ми вважаємо, що менший відсоток (13,2%) у нашому дослідженні точніше відображає реальну розповсюдженість синуситу у здоровій популяції, оскільки ми спеціально дібрали групу осіб у стані повного здоров'я, тоді як в інших дослідженнях синусит трактували як випадкову

знахідку в популяції осіб, яким виконували ЯМР томографію з приводу інших причин. Легко уявити, що синусит може зумовлювати ознаки або симптоми, які спочатку не локалізуються у ділянці параназальних синусів, а, наприклад, маскуються як біль голови і є показом для виконання обстеження головного мозку. Крім того, у найбільшому з цих досліджень брали участь 325 пацієнтів, що є менше від третини вибірки в нашому дослідженні. Наші дані про частіше ураження синусів верхньої щелепи не суперечать результатам опублікованих досліджень<sup>3</sup>.

Віковим змінам присвячена досить велика кількість літературних джерел<sup>8</sup>. Враховуючи молодий вік добровольців у нашому дослідженні, лише 12 осіб увійшли до цієї категорії. Більшість з цих 12 пацієнтів скеровано з Національного інституту старіння і, імовірно, їх було дібрано активним методом.

Велика кількість літературних джерел присвячена НЯО у товщі білої речовини мозку, яких ми виявили в 5 осіб (0,5%), ми маємо на увазі власне солітарні неспецифічні вогнища  $T_2$ -гіперінтенсивності. Ми застерігаємо щодо будь-яких висновків на основі цих даних із двох причин. По-перше, молодий вік добровольців у нашому дослідженні ставить нас у невідгідне становище, оскільки класичні НЯО виявляють у пацієнтів більш похилого віку порівняно із середнім віком добровольців у нашій групі. По-друге, наявні для аналізу зображення були  $T_1$ - і  $T_2$ -зваженими, тоді як солітарні  $T_2$ -порушення переважно найліпше виявляються при застосуванні методик протонної щільності або ослабленого рідиною відновлення інверсії.

У 3 пацієнтів молодого віку (0,3%) було виявлено множинні неспецифічні фокальні вогнища  $T_2$ -гіперінтенсивності у білій речовині мозку. Ми інтерпретували ці зміни як можливі ознаки демієлінізуючого захворювання (перечисливши інші диференційні діагнози у звіті), однак подальша доля цих пацієнтів нам невідома. Отож, ми не знаємо, у

скільки осіб справді підтвердився діагноз демієлінізуючого захворювання.

У категорії пацієнтів ургентного скерування вважаємо за необхідне звернути увагу на декілька знахідок. Ми виявили 3 пацієнтів (0,3%) з арахноїдальними кістами. Robinson<sup>10</sup> наводить дані, що арахноїдальні кісти є відносно рідкісними і становлять приблизно 1% усіх внутрішньочерепних утворів. На жаль, єдині літературні дані щодо їх розповсюдженості в популяціях обмежені результатами розтинів плоду або новонароджених, згідно з якими такі кісти виявляють у 0,17% осіб<sup>17</sup>. Ми вважаємо, що наші результати перебувають у допустимих межах.

Згідно з одним повідомленням, частота виявлення кавернозної ангиоми становить 0,47%, однак у цьому дослідженні лише у 9 з 66 пацієнтів (0,06%) їх було виявлено випадково, оскільки в решті випадків обстеження виконувалось за скеруванням із приводу певних ознак чи симптомів. Отож, частота виявлення цієї патології імовірно коливається від 0,06% до 0,47%. Наші дані про частоту 0,2% лежать у цих межах.

Згідно з літературними даними, частота виявлення внутрішньочерепних аневризм коливається від 0,2% до 8,9%, причому дослідження з аналізом результатів автопсії свідчать про нижчу частоту, а ангиографічні дослідження — про вищу. Механізм розвитку аневризми невідомий і може бути наслідком постійного гемодинамічного тиску в точках розгалужень артерій протягом тривалого часу<sup>13</sup>. Таким чином, частота аневризм у молодій групі пацієнтів у нашому дослідженні 0,1% (1 непідтверджений випадок аневризми) лежить у допустимих межах.

Найцікавішим і потенційно найнебезпечнішим є виявлення у нашому дослідженні 3 випадків підозри на первинні новоутвори головного мозку. Один із цих пацієнтів залишився у НІЗ і був допущений до існуючого протоколу щодо пухлин мозку; гістологічне дослідження операційного препарату під-

твердило діагноз високодиференційованої олігодендрогліоми. При докладному передопераційному обстеженні цього пацієнта нейрохірургам не вдалося виявити будь-яких ознак захворювання чи симптомів. У другого пацієнта пухлину було видалено в місцевій медичній установі і при гістологічному дослідженні було встановлено діагноз пілоцитарної астроцитоми. У третього, останнього хворого, була підозра на високодиференційовану гліому, однак подальша доля його невідома. Щонайменше ми можемо зробити висновок, що в нашій вибірці здорових добровольців було двоє пацієнтів (0,2%) із безсимптомними верифікованими первинними новоутворами мозку. У попередньому дослідженні<sup>14</sup> з застосуванням ЯМР томографії у 3672 пацієнтів не було виявлено жодної первинної пухлини ЦНС, однак в одного пацієнта встановлено діагноз лімфоми ЦНС і в 19 осіб – менінгіоми. Усі ці хворі були віком понад 65 років і брали участь у популяційному епідеміологічному дослідженні серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. Цікаво відзначити, що в цьому дослідженні частота виявлення патології, що відносить пацієнтів до ургентної категорії, була 1,7%, що досить близько до нашого показника 1,1%.

Дейвіс і співавт.<sup>15</sup> (Davis et al.) наводять дані про розповсюдженість первинних пухлин головного мозку у штатах Коннектикут, Масачусетс, Міссурі і Юта на основі аналізу даних центрального реєстру пухлин мозку у США. У цій групі штатів проживає близько 16 мільйонів громадян, із них 8070 осіб мали первинні пухлини мозку, що свідчить про загальну захворюваність 9,4/100 000 населення (0,0094%). Автори повідомляють про повноту даних у межах від 90% до 99% в цих чотирьох штатах. Однак вони також звертають увагу на проблему недостатнього підтвердження діагнозу, що, на їхню думку, можливо, трапляється у ще 30–100% випадків, і зазначають, що це питання "...потребує

подальшого з'ясування"<sup>15</sup>. Усю інформацію має Американська асоціація центральних реєстрів пухлин.

Престон-Мартін<sup>16</sup> (Preston-Martin) описують епідеміологічні особливості первинних пухлин ЦНС в окрузі Лос-Анджелес штату Каліфорнія<sup>16</sup>. У цьому дослідженні було виконано аналіз звітів, і загальна захворюваність становила 10,4/100 000 населення (0,0104%)<sup>16</sup>. Такі результати добре корелюють з даними Дейвіса і співавторів<sup>15</sup>. Крім того, автори дослідження розділили захворюваність за віковими групами, внаслідок чого було з'ясовано, що загальна захворюваність у віці від 25 до 34 років становить 5/100 000 (0,005%). Середній вік пацієнтів у нашій вибірці лежить у цих вікових межах. Дослідники також звертали увагу на "значну кількість недостатньо підтверджених випадків"<sup>16</sup>.

Наші дані про 0,2% частоту первинних новотворів важко інтерпретувати. Якщо взяти до уваги визначення, що розповсюдженість = кількість випадків захворювання протягом часу  $t$ /загальна кількість спостережень протягом періоду часу  $t$ , а захворюваність = кількість випадків захворювання/кількість осіб із ризиком  $\times$  період спостереження, то наші результати ближчі до розповсюдженості, хоча не відповідають чітко жодному з цих визначень. Як уже було сказано, опубліковані дані щодо первинних новотворів ЦНС свідчать про захворюваність у 20–30 разів меншу від наших результатів. Наші показники ближчі до розповсюдженості, чим можна пояснити таку велику різницю у результатах порівняно з літературними даними. Однак ми також вважаємо, що таку різницю не можна пояснити лише проблемою недостатнього підтвердження діагнозів, і показники все ж є вищі від очікуваних.

Автори обох наведених вище досліджень не дискутують розповсюдженості пухлин у популяціях їх пацієнтів. Це викли-

кає запитання, зокрема, чи частота первинних пухлин головного мозку справді вища від даних літератури? Чи учасники вдають, що вони здорові, щоб отримати безплатне обстеження з приводу певних симптомів або з фінансових причин? Чи є збір анамнезу і фізикальне обстеження недостатньо ретельними при надходженні? Ми не знаємо відповідей, їх може бути декілька. Ми вважаємо, що справжня частота первинних новотворів мозку, можливо, вища від опублікованих даних, однак також застерігаємо, що наші результати ґрунтуються на аналізі набагато меншої вибірки (1000 осіб) порівняно з мільйонами спостережень в інших дослідженнях і тому можуть відображати статистичну аномалію. Однак із часом ЯМР стане доступним методом діагностики в усіх географічних регіонах, і ми вважаємо, що частота виявлення патологічних змін ургентного характеру, імовірно, буде зростати. Це, можливо, також призведе до відповідного зростання діагностики первинних пухлин ЦНС на клінічному і гістологічному рівні. Ми також застерігаємо, що в даних літератури щодо розповсюдженості чи частоти анатомічних уражень є елемент упередженого добору пацієнтів, оскільки більшість обстежень виконують із приводу певних ознак хвороби або симптомів. Отож, іноді важко чітко віддиференціювати справді випадкові знахідки від патології, виявленої при цільовому обстеженні, внаслідок чого важко визначити справжню розповсюдженість хвороби в популяції. У нашій статті ми наводимо результати аналізу обстеження 1000 осіб, яких було активно дібрано за ознакою повного здоров'я, що звільняє наші дані від такого упередження.

## SUMMARY

*Incidental Findings on Brain MRI from 1000 Asymptomatic Volunteers*

G. L. Katzman, A. P. Dagher, N. J. Patronas  
*JUMANA, Vol. XLVII, No. 2 (148), Spring 2002*

**Context** Previous reports have discussed incidental disease found on brain magnetic resonance imaging (MRI) scans that had been requested for an unrelated clinical concern or symptom, resulting in a selection bias for disease. However, the prevalence of unexpected abnormalities has not been studied in a healthy population.

**Objective** To evaluate the prevalence of incidental findings on brain MRI scans obtained for a healthy, asymptomatic population without selection bias.

**Design, Setting, and Participants** Retrospective analysis of brain MRI scans obtained between May 17, 1996, and July 25, 1997, from 1000 volunteers who participated as control subjects for various research protocols at the National Institutes of Health. All participants (age range, 3-83 years; 54.6% male) were determined to be healthy and asymptomatic by physician examination and participant history.

**Main Outcome Measure** Prevalence of abnormalities on brain MRI by category of finding (no referral necessary, routine referral) urgent referral [within 1 week of study], and immediate referral [within 1 to several days of study]).

**Results** Eighty-two percent of the MRI results were normal. Of the 18% demonstrating incidental abnormal findings, 15.1% required no referral; 1.8%, routine referral; 1.1%, urgent referral; and 0% immediate referral. In subjects grouped for urgent referral, 2 confirmed primary brain tumors (and a possible but unconfirmed third) were found, demonstrating a prevalence of at least 0.2%.

Translated and published with the permission of the Journal of American Medical Association (JAMA). Copyright © 2000, American Medical Association (AMA).

**Conclusion** Asymptomatic subject present with a variety of abnormalities, providing valuable information on disease prevalence in a presumed healthy population. A small percentage of these findings require urgent medical attention and/or additional studies.

*JAMA. 1999; 282:36-9 www.jama.com*

### *Література*

1. Iwabuchi Y, Hanamura Y, Hirota J, Ohyama M. Clinical significance of asymptomatic sinus abnormalities on magnetic resonance imaging. *Mag Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:602-604.
2. Patel K, Chavda SV, Violaris N, Pahor AL. Incidental paranasal sinus inflammatory changes in a British population. *J Laryngol Otol.* 1996;110:649-651.
3. Maly PV, Sundgren PC. Changes in paranasal sinus abnormalities found incidentally on MR. *Neuroradiology.* 1995;37:471-474.
4. Baum KA, Schulte C, Girke W, Reischies FM, Felix R. Incidental white-matter foci on MR in "healthy" subjects: evidence of subtle cognitive dysfunction. *Neuroradiology.* 1996;38:755-760.
5. Salonen O, Autti T, Raininko R, Ylikoski A, Erkinjuntti T. MR of the brain in neurologically healthy middle-aged and elderly individuals. *Neuroradiol.* 1997;39:537-545.
6. Sawamura Y, Ikeda J, Ozawa M, Minoshima Y, Saito H, Abe H. Magnetic resonance images reveal a high incidence of asymptomatic pineal cysts in young women. *Neurosurgery.* 1995;37:11-15.
7. Di Costanzo A, Tedeschi G, Di Salle F, Golia F, Morrone R, Bonavita V. Pineal cysts: an incidental MR finding? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:207-208.
8. Bryan RN, Manolio TA, Schertz LD, et al. A method for using MR to evaluate the effects of cardiovascular disease on the brain: the Cardiovascular Health Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1625-1633.
9. Osborn AG. Astrocytomas and other glial neoplasms. In: *Diagnostic Neuroradiology.* St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc; 1994:529-562.
10. Robinson RE. Congenital cysts of the brain: arachnoid malformations. *Prog Neurol Surg* 1971;4:133-174.
11. Hume AJ, Corsellis JAN, Duchon LW, eds. Malformations of the nervous system. In: *Greenfield's Neuropathology.* 4th ed. New York, NY: Edward Arnold; 1984: 426-427.
12. Morris P. Aneurysms, subarachnoid hemorrhage and directions. In: *Practical Neuroangiography.* Baltimore, Md; Williams & Wilkins; 1997:296-299.
13. Yue NC, Longstreth WT, Elster AD, et al. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology.* 1997;207:41-46.
14. Davis FG, Malinska N, Haenszel W, et al. Primary brain tumor incidence rates in four United States regions 1985-1989: a pilot study. *Neuroepidemiology.* 1996; 15:103-112.
15. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neuroepidemiology.* 1996;14:273-290.

## ВНУТРІШНЄ ВИПРАВЛЕННЯ ВРОДЖЕНОЇ АНЕВРИЗМИ ПРАВОЇ ВІНЦЕВОЇ ПАЗУХИ В ДОРОСЛОГО

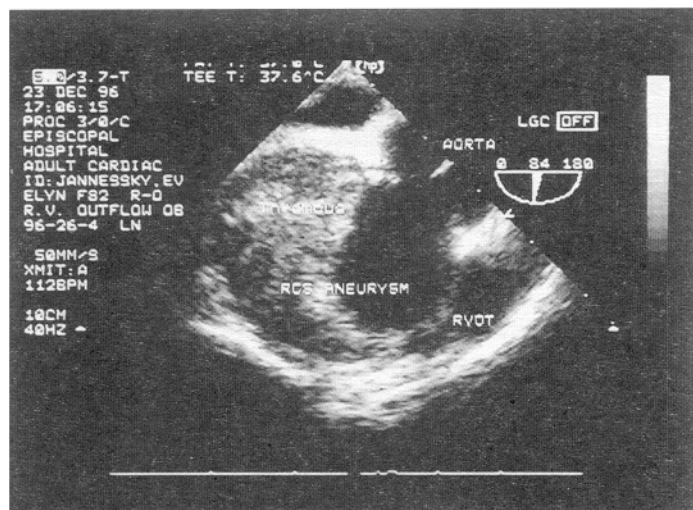
### Вступ

Поняття про внутрішнє виправлення (ВВ) аневризми (ендоаневризморфія) запроваджено Матасом<sup>1</sup> у 1888 р. Він відкрив травматичну аневризму лівої плечової артерії, усунув тромби та зашив три отвори на дні мішечка шовковими швами. У 1989 р. Дор<sup>2</sup> застосував техніку Матаса для ВВ післяінфарктної аневризми лівого шлуночка (ЛШ) серця. Ми здійснили ВВ вродженої аневризми правої вінцевої пазухи (ПВП) в дорослого.

### Клінічне спостереження

Жінка 82 років (зріст 152,5 см, вага 45,5 кг) скаржилася на приступи марення, запаморочення, втрати свідомості, серцебиття і болів у грудях протягом 2-х років. Під час відвідин лікаря 19 грудня 1996 р. втра-

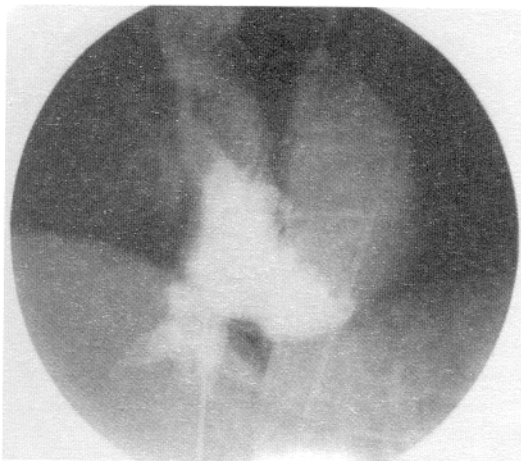
тила свідомість внаслідок серцево-судинної недостатності (колапсу). При пальпації в ділянці передсердя виявлено тріпотіння, при вислуховуванні — систолічний шум. За даними електрокардіографії і телеметрії виявлено довжину інтервалу PR 0,16 с, зміни сегмента ST-T передньої і нижньої стінки ЛШ, шлуночкові ектопії і тахікардію. Радіографія грудної клітки виявила збільшення серця. Персантинова проба з Талієм-201 виявила ознаки ішемії. Трансторакальна (ТЕхоКГ) і черезстравохідна (ЧЕхоКГ) ехокардіографії (рис. 1) виявили вроджену аневризму ПВП розміром 6 см х 6 см, наповнену згустками крові, яка частково перекривала вихід з правого шлуночка (ПШ), та малу аневризму невінцевої пазухи (НВП) розміром 1 см х 1 см. Допплерівське ультразвукове дослідження виявило атеросклеро-



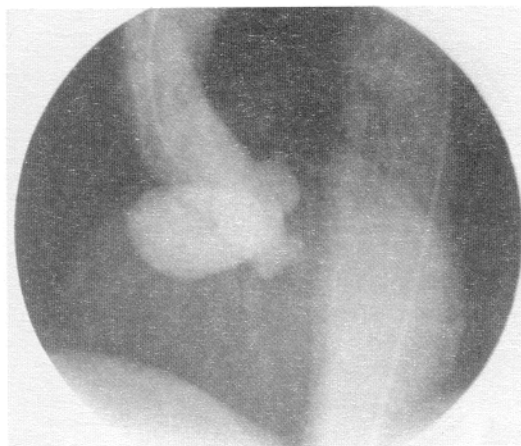
**Рисунок 1.** ЧЕхоКГ засвідчила вроджену аневризму ПВП розміром 6 х 6 см, наповнену тромбами, яка частково перекривала вихід з ПШ.

\* Серцевий хірург, Камден, Нью-Джерсі та Філадельфія, Пенсильванія, США





**Рисунок 2.** Під час КС і СВА введення контрасту до ПШ виявило часткове перекриття виходу з нього із зворотним плином венозної крові до верхньої і нижньої порожнистих вен.

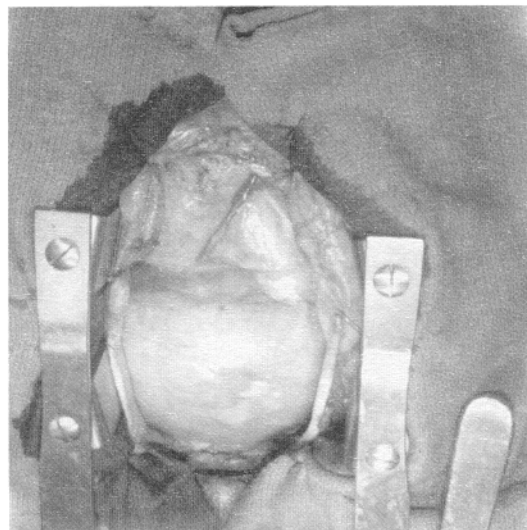


**Рисунок 3.** Аортографія ВЧА в лівому передньому косому зображенні демонструє велику аневрризму ПВП та малу — НВП.

тичні бляшки в обох сонних артеріях. Катеризація серця і селективна вінцева ангіографія (КС і СВА; 24 грудня; рис. 2 і 3) засвідчили: тиск крові у правому передсерді (ПП) 14/13 (10) мм рт. ст.; у ПШ 52/5–12 мм рт. ст., у легеневій артерії — 28/12 (18) мм рт.

ст., тиск заклинювання в легеневих капілярах — 15/19 (15) мм рт. ст., у ЛШ — 180/4 (16) мм рт. ст.; і в аорті 180/72 (116) мм рт. ст. Серцевий викид становив 4 л/хв, індекс — 2,8 л/(хв м<sup>2</sup>). Введення контрасту до ПП і ПШ виявило утвор, який здавлював вихід з ПШ та обмежував плин венозної крові, з систолічним градієнтом 25 мм рт. ст. та зворотним плином до верхньої та нижньої порожнистих вен. Під час висхідної аортографії виявлено аневрризму ПВП (4 см × 3 см) і меншу аневрризму НВП (1 см × 1 см). Права вінцева артерія не визначалась. Гирло лівої передньої низхідної артерії (ЛПНА) було звужене на 80% атеросклеротичною бляшкою. ЛПНА виповнювала задню низхідну артерію (ЗНА) завдяки постачанню через коллатералі.

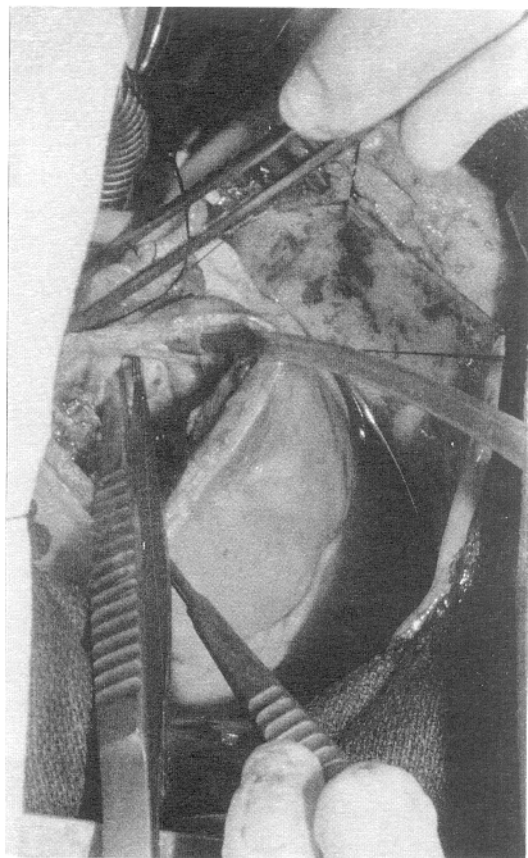
26 грудня після черезгрудинного розтину, поздовжнього розрізу перикарда і видалення 250 мл жовтої рідини виявлено пульсуючу аневрризму розміром 15 × 10 см, яка покривала передню поверхню серця (рис. 4).



**Рисунок 4.** Операційна знімка після серединного розтину грудини та перикарда демонструє велику вроджену аневрризму ПВП, яка повністю перекривала передню поверхню серця.

Через це було неможливо використати передню і нижню поверхні ЛШ для здійснення обходу вінцевих артерій (ОВА) венозними шунтами (ВШ). Після гепаринізації канюльовано віддалену висхідну частину аорти (ВЧА) артеріальним катетером 6,5 мм. Далі, обережно відтягуючи пульсуючу аневризму, канюлювали ПП через його придаток дво-просвітним катетером подвійного венозного відводу 32 × 40Fr. Введено штучний кровообіг (ШК) із системним охолодженням (температура у стравоході до 28 °С). Відплив крові з ЛШ здійснювався через висхідний катетер 18Fr, введений через праву верхню легеневу вену. Після повного перетискання віддаленої ВЧА проведено холодову кардіоплегію кров'ю, збагаченою амінокислотами, через катетер до ВЧА в початковій дозі 10 мл/кг. Місцеву підтримку міокарда здійснювали прикладанням талого льоду до поверхні серця. Навіть після відходу з ЛШ неможливо було виділити ЗНА, ПВА і ЛПНА без небезпеки розриву серця. Як перший крок виконано ближню висхідну аортотомію, обстежено і виділено клапан аорти (КА), її корінь, вінцеві пазухи та вхід до аневризм, які було зсунуто всередину серця через аневризму. КА був тристулковий, неушкоджений. У ПВП виявлено овальний отвір розмірами 5 × 2,5 см, через який спостерігали тромб. Тому було технічно неможливо закрити отвір ПВП синтетичною латкою через аортальний доступ чи замінити КА та ВЧА шляхом пересадки. На цьому етапі операції кардіоплегію здійснювали вливанням розчину в дозі 5 мл/кг кожні 15–20 хв. через гирло стовбура лівої головної вінцевої артерії (ЛГВА) за допомогою канюлі, яку тримали рукою. Зроблено косий розріз уздовж аневризми ПВП в напрямі зліва знизу праворуч угору, відкрито порожнину аневризми розмірами 12 × 6 см, наповнену тромбами. Після видалення тромбів (72 г) і промивання порожнини аневризми гепаринізованим розчином натрію хлориду став видимим вхід

аневризми ПВП (рис. 5). Особливу увагу приділяли тому, щоб не перемістити тромби до ВЧА. Вхід до аневризми при ПВП закрито політетрафлуороетиленовою латкою розмірами 5,5 × 3 см за допомогою окремих матрачних швів етібоном 2-0, зміцнених тефлонними прокладками з боку аневризми (рис. 6 і 7). Після контролю цілісності КА і лінії швів уздовж синтетичної латки, відсутності зміщення тромбів до ВЧА на аортальний отвір накладено дворядний шов проленовою ниткою 4-0: перший ряд — горизонтальний безперервний матрачний, другий



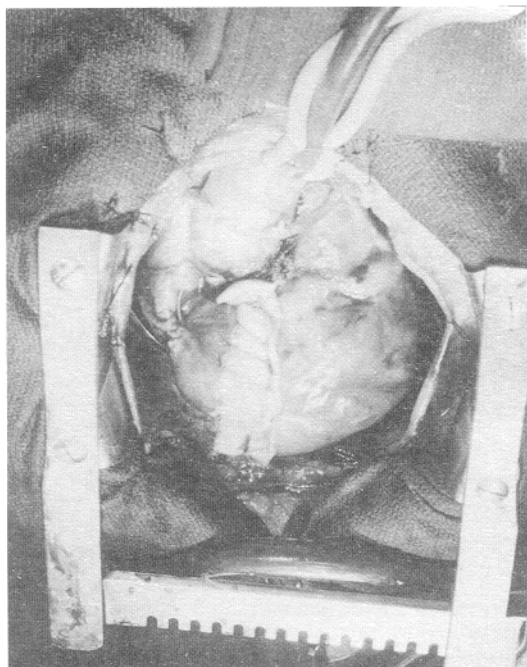
**Рисунок 5.** Після зовнішнього косоного розтину аневризми ПВП і видалення тромбів став видимим вхід аневризми, на що вказують хірургічні щипці (пінцет).



вій парастернальної ділянці. ТЕхоКГ, ЧЕхоКГ та КС і СВА (2 липня 1997 р.) засвідчили, крім вродженої малої НВП, недостатність КА з причини неприпасування між ПВП і НВП. Попереднє виправлення синтетичною латкою устя аневризми ПВП було ціле. Під час повторного грудинного розтину та ближньої висхідної аортотомії причина недостатності КА була незрозумілою, оскільки відтягування кільця аорти попередньою синтетичною латкою не відзначалось. Аневризму НВП закрито синтетичною латкою, а КА замінено клапаном св. Іуди No. 19А НР (7 липня).

Протизсідання крові досягнуто варфарином (кумадином), дотримуючись протромбінового часу за міжнародним нормалізованим індексом 2,0.

Пацієнтка перебуває в задовільному стані.



**Рисунок 8.** Вигляд аневризми ПВП після її зменшення і закриття. На ВЧА видно ближні анастомози ВП з ЛПНА та ЗНА.

### **Примітка**

Вроджену аневризму вінцевої пазухи (Вальсальви) виявляють частіше, ніж набуту, переважно (80%) у чоловіків, її частота становить 1–3,5% усіх вроджених захворювань серця<sup>3,4</sup>. Частота аневризми ПВП становить 77–94%, НВП — 10–32%, а лівої вінцевої пазухи — 2–5%. Причиною захворювання є неповне з'єднання аортолегеневої та міжшлуночкової перегородок, які утворюють ПВП і НВП. Це спричинює відокремлення частини середньої оболонки (медії) вінцевих пазух від частини середньої оболонки, суміжної з лінією стулок КА. При відділенні прилеглої до аорти міжшлуночкової перегородки в 30–50% спостережень виникає її дефект (ДМШП), інші аномалії включають недостатність клапана аорти (у 5% спостережень) та звуження просвіту стовбура легеневої артерії (10%). Аневризми вінцевих пазух, як правило, прориваються у ПШ (в 72% спостережень) або ПП (у 23%). Ізольована вроджена аневризма вінцевої пазухи, яка не прорвалася, як у наведеному спостереженні, раніше була описана лише в 4-х хворих<sup>5</sup>. Перебіг її безсимптомний, проте, якщо виникає закупорка виходу з ПШ з утворенням зворотного плину крові до верхньої і нижньої порожнистих вен під час систоли ПШ, спостерігають клінічні ознаки правощлуночкової недостатності<sup>5</sup>. Для виправлення аневризми ПВП використовують ближню висхідну аортотомію, через ПШ при поєднанні з ДМШП, через ПП, аортотомію і розтин через ПШ чи ПП або замінюють КА протезом із ВЧА із венозним або артеріальним шунтуванням вінцевих артерій. Через те що в наведеному спостереженні аневризма ПВП перемістила корінь аорти вздовж та всередину серця, доступ через аортотомію чи заміна КА з ВЧА виявились неможливими. Тому ми застосували ВВ за допомогою синтетичної латки входу аневризми та зашивання зі зменшенням самої аневризми.<sup>6-8</sup> Одночасне здійснення ближньої висхідної

аортотомії дозволило оцінити цілісність КА, провести кардіоплегію через гирло стовбура ЛГВА, впевнитись, що тромби не перемістились до ВЧА. Лише після зменшення аневризми ПВП стало можливим виділення ЛПНА і ЗНА для ОВА. Наступне виникнення недостатності КА і необхідність його заміни в динаміці незрозумілі (можливо, внаслідок неприпасування між ПВП і НВП), оскільки під час першої операції і через 6 місяців після неї КА працював нормально. Ми пропонуємо здійснення ВВ як одного з надійних способів хірургічного лікування аневризм вінцевих пазух. Проте необхідною є точна перевірка КА, припасування між вінцевими пазухами та заміна аортального клапана при найменших доказах його дефекту або недостатності.

## SUMMARY

*Internal repair of congenital aneurysm of the right coronary sinus in adult*  
Olearchyk AS

*JUMANA, Vol. XLVII, No. 2 (148), Spring 2002*

For elderly woman with a large congenital aneurysm of the right coronary (aortic, Val-

salva) sinus (RCS) and a small aneurysm of the noncoronary sinus (NCS), we applied successfully an internal (endoaneurysmal) repair of the entry of the aneurysm of the RCS with a synthetic patch and a closure of the aneurysm itself. Six month later she developed aortic regurgitation. During repeat operation, the NCS was closed from inside of the ascending aorta, and the aortic valve was replaced with No. 19A St. Jude valve. She is alive and well.

### *Література*

1. Matas R. Traumatic aneurysm of the left radial artery. NY Medical. New 1888;53:462-6.
2. Dor V, Saab M, Coste, et al. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;89:321-331.
3. Goldberg N, Krasnow N. Sinus of Valsalva aneurysms. Clin Cardiol 1990;13(12):831-6.
4. Kirklın JW, Barratt-Boyes BG. Congenital aneurysm of the sinus of Valsalva. In, JW Kirklın, BG Barratt-Boyes. Cardiac Surgery. 2<sup>nd</sup> Ed., New York, Churchill Livingstone, 1993;pp 825-39.
5. Haraphongse M, Ayudhya RKN, Jugdutt B, et al. Isolated unruptured sinus of Valsalva aneurysm producing right ventricular outflow tract obstruction. Cath Cardiovasc Diagn 1990;19:98-102.
6. Olearchyk AS, Grosso MA, Danielewski GL. Endoaneurysmal repair of a congenital right coronary sinus aneurysm. J Card Surg 1997;12:81-5.
7. Олеарчик АС. Хірургічне лікування вроджених вад серця у дорослих. Лік. вісн. 1999; 44,1 (142): 21-36.
8. Олеарчик АС. Внутрішнє виправлення вродженої аневризми правого вінцевого синуса у дорослого. Клін. хір. 1999;2(672):54-6.

## ВПЛИВ КУРІННЯ НА ПЕРВИННИЙ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ АРТРОДЕЗ ПОПЕРЕКОВИХ ХРЕБЦІВ\*\*

### Вступ

Спондилодез поперекових хребців давно прийнятий як метод лікування деформацій і дегенеративних уражень поперекового відділу хребта, спінального стенозу та синдрому болю у спині. До впровадження інструментальних методів фіксації поперекового відділу хребта спондилодез *in situ* характеризувався дуже мінливим рівнем ефективності, причому ефективність операції залежала в основному від кількості з'єднаних хребців. Рівень успішності операції коливався від 50% і нижче до 85%, залежно від типу втручання і супутньої патології. Частота успішного спондилодезу завжди була вищою при залученні меншої кількості хребців, а невдачі траплялися, як звичайно, при протяжному спондилодезі. За останнє десятиліття з'явилися публікації про вплив хімічних речовин, зокрема медикаментів, а також куріння, на рівень ефективності цієї операції. Із цих досліджень чітко викристалізовується висновок про суттєвий негативний вплив куріння на ефективність артродезу.

Мета нашого дослідження — з'ясувати взаємозв'язок між курінням та утворенням поперекових псевдоартрозів після первинного інструментального спондилодезу поперекового відділу хребта. Усі операції виконав перший автор статті, а результати вивчали старший резидент сумісно з рентгенологом-ортопедом. Отже, хірург не мав можливості вплинути на інтерпретацію результатів, що забезпечує найбільшу їх об'єктивність.

\* Відділ ортопедичної хірургії, Університет Арізони, Центр медичних наук.

\*\* Доповідь зроблена на конференції Північно-Американського товариства хірургів хребта, Сан-Франциско, Каліфорнія, 1999.

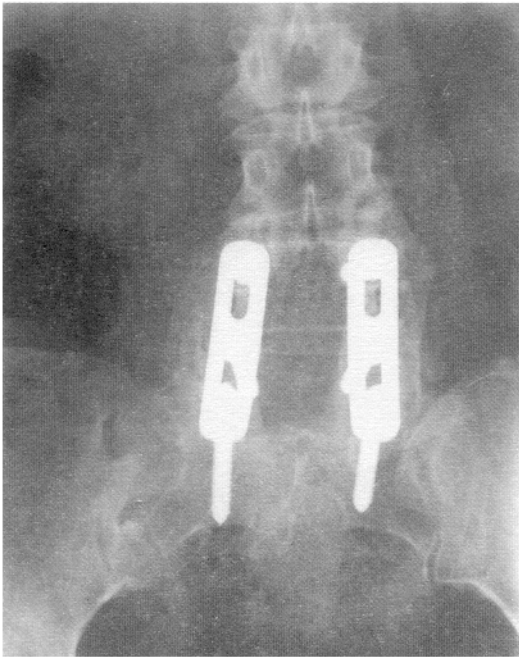
### Матеріали і методи

Ми вивчили результати 171 операції первинної інструментальної люмбальної декомпресії і спондилодезу із застосуванням системи Steffe VS та автогенної задньо-латеральної імплантації. Усі ці операції виконав один і той же хірург у проміжку від квітня 1990 року до серпня 1997 року. Із усіх цих випадків ми відібрали 149, які відповідали таким критеріям: діагноз дегенеративного захворювання поперекового відділу хребта, підтверджений КТ, та щонайменше рік післяопераційного клінічного та рентгенологічного спостереження. Критеріями виключення випадків з аналізу були суттєва травма до операції, попередні спроби спондилодезу, імуносупресивна терапія. Пацієнтам робили статичні передньо-задні і латеральні знімки поперекового відділу хребта через 6 тижнів, 3 місяці, 6 місяців та 1 рік після операції. Наявність спондилодезу оцінювали рентгенографічно. Усі рентгенограми проаналізував сліпим методом незалежний рентгенолог — спеціаліст із дослідження опорно-рухового апарату.

Рутинна демографічна інформація охоплювала анамнез куріння в усіх пацієнтів. Тих, що не курили, було 115, курців — 33. Успішність утворення артродезу залежно від кількості рівнів спондилодезу була такою:

Кількість рівнів артродезу	Ті, що не курили	Курці
1 18/19 (95%)	1/2 (50%)	
2 26/33 (79%)	8/18 (44%)	
3 33/41 (80%)	5/9 (55%)	
4 14/18 (75%)	0/3 (0%)	
5 3/4 (75%)	0/1 (0%)	
Усього	94/115 (82%)	14/33 (42%)





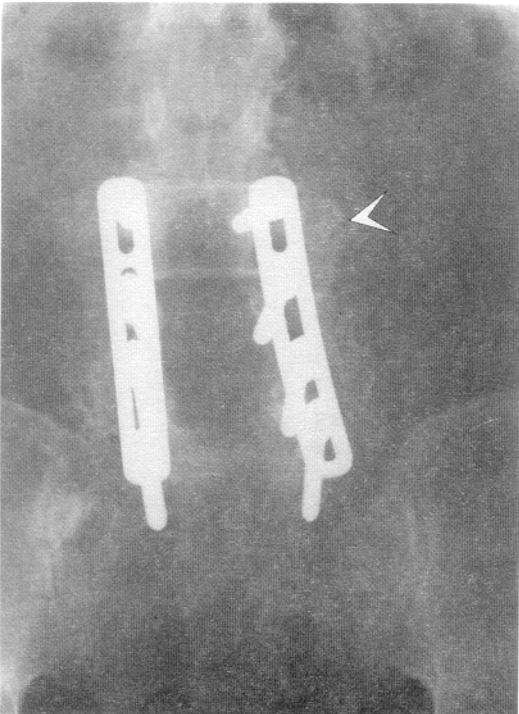
**Рис. 1.** Фронтальна рентгенограма 50-річної жінки через 6 років після успішного апаратного артродезу від L4 до крижової кістки. Видно центральну декомпресію між двома металічними пластинами, оточеними суцільною кістковою дугою. Пацієнтка не курить.

### **Результати**

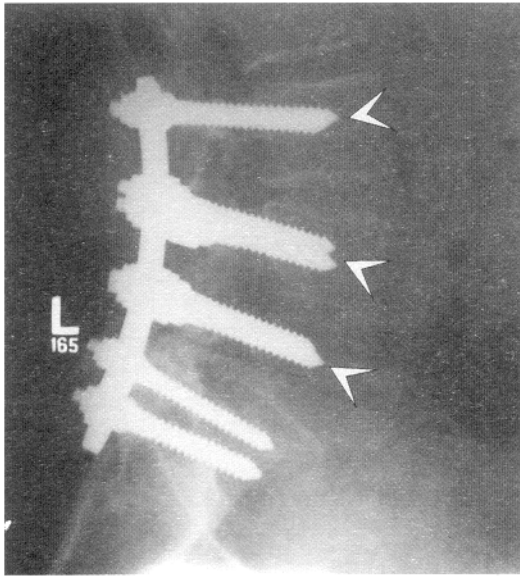
Частота утворення спондилодезу в курців була значущо нижчою ( $p < 0,0001$ ). Відсутність зростання хребців при об'єднанні лише двох з них була для осіб, що не курили, нетиповим явищем. При багаторівнево-му об'єднанні хребців у осіб, що не курили, операція була однаково успішною при спондилодезі на 2, 3, 4 та 5 рівнях. У пацієнтів-курців операція була успішною при об'єднанні не більше ніж трьох хребців.

### **Обговорення**

Інструментальні втручання на хребті суттєво поліпшили утворення спондилодезу при захворюваннях поперекового відділу хребта, зокрема дегенеративному спінальному стенозі і спондилолітезі. Багато авторів опублікували результати своїх втручань із загальним погодженням, що застосування фіксуючих апаратів поперекового відділу справді підвищує частоту артродезу навіть при розширених втручаннях, що охоплюють до 5—6 міжхребцевих суглобів. Хоча спочатку жорстка внутрішня фіксація вважалася вирішенням проблеми для пацієнтів-курців, стало очевидним, як і в цьому дослідженні, що це не так. Нікотин порушує процес загоєння в ділянці задньолатеральної імплантації настільки, що це призводить до некрозу кісткового імплантата і в кінцевому результаті до загибелі клітин. Під час втручань з ме-



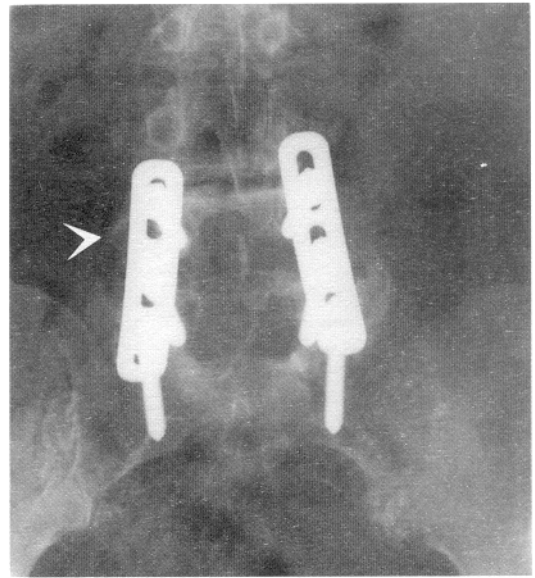
**Рис. 2.** Фронтальна рентгенограма 58-річного чоловіка через 3 місяці після артродезу від L3 до крижової кістки, у якого в анамнезі тривалий сколіоз. Пацієнт не курить. Стрілками вказано надмір тканини в місці зрощення, що з'явився на ранній стадії після операції.



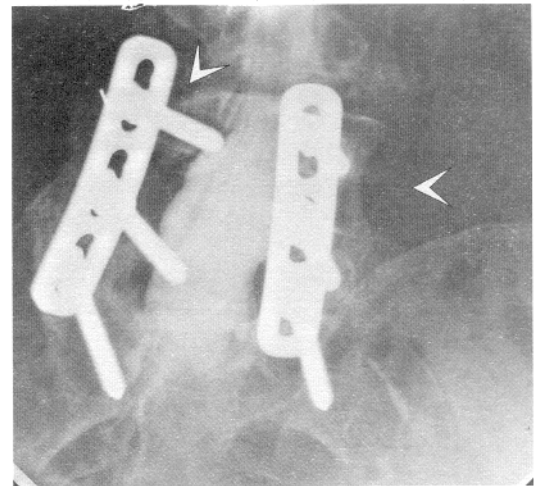
**Рис. 3.** Латеральна рентгенограма того ж пацієнта, що й на рис. 2, на якій видно правильний поперековий лордоз та сагітальний баланс, відновлений шляхом фіксації відростків хребців гвинтами. Стрілками вказано на відсутність ореолу навколо верхівок гвинтів, що свідчить про їх добру фіксацію, а отже, високу ймовірність стабільного артродезу.

тою ревізії, які було виконано в багатьох таких випадках, виявляли некротичну кістку, аваскулярну або дисваскулярну тканину і, відповідно, невдачу спондилодезу.

Незважаючи на те, що популярність куріння у Північній Америці, порівняно з іншими частинами світу, суттєво зменшилася, залишається досить висока частка популярності, для якої і надалі є характерною ця шкідлива звичка. Деякі хірурги категорично вважають, що доки пацієнт не перестане курити, операцію проводити недоцільно. Безперечно, така радикальна позиція торкається етичних аспектів медицини, проте очевидно, що назріла необхідність додаткових досліджень щодо можливостей терапії, яка б дала змогу подолати негативний вплив нікотину на результат спондилодезу.



**Рис. 4.** Фронтальна рентгенограма 65-річної жінки, яка курить. На знімку видно суттєву нестачу тканини в місці зрощення латерально від внутрішнього пристрою для фіксації. Попередня реконструктивна операція в цієї пацієнтки була невдалою.



**Рис. 5.** Мієлограма та коса рентгенограма тієї ж пацієнтки, що й на рис. 4. Видно ореоли навколо гвинтів у відростках хребців зліва та повну відсутність фіксуючих мас кісткової тканини справа. При реконструктивній операції було виявлено повну невдачу попереднього спондилодезу. Ця пацієнтка — завзятий курець, вона не може позбутися цієї звички.



## **Висновки**

Куріння тютюну суттєво збільшує частоту утворення псевдоартрозів при інструментальному артродезі поперекових хребців. Різні варіанти хірургічної техніки та інструментальної фіксації, операції з метою ревізії іншого, ніж дегенеративні захворювання хребта, діагнозу, а також приймання імуносупресивної терапії були виключені з дослідження з метою зведення до мінімуму їх впливу на чистоту результатів. Частота випадків відсутності з'єднання хребців у пацієнтів, які курять, у нашому дослідженні була недопустимо високою. Ми рекомендуємо пацієнтам кинути курити до операції або за наявності показів обмежитися лише декомпресією. Крім того, оскільки з'ясувалося, що саме нікотин спричинює порушення регенерації кісткової тканини, пластирі, які використовуються для полегшення відвикання від куріння, у цій ситуації непридатні.

## **SUMMARY**

### *The Effect of Smoking on Primary, Instrumental Lumbar Fusion*

*Robert B. Dzioba, Todd J. Tucker, Mark Leber,  
Pamela Lund  
JUMANA, Vol. XLVII, No. 2 (148) Spring 2002*

Spinal instrumentation has significantly improved fusion rates in lumbar conditions such as degenerative spinal stenosis and spondylolisthesis. Multiple authors have published their series with a general consensus that lumbar instrumentation does, indeed, improve fusion rates even in longer fusions

with up to five or six lumbar levels fused. Although initially, rigid internal fixation was considered a solution for the smoking population, it has become evident, as in this study, that this is not the case. Nicotine alters the healing process of the posterolateral fusion mass to such an extent that it causes necrosis of the bone graft mass and ultimate cellular death. Revision surgery performed on many such cases has revealed necrotic bone, avascular or dysvascular tissue, and, of course, failed fusion.

Although smoking in the North American population has decreased somewhat compared to other parts of the world, there is still a large percentage of the population that continues the habit. Some spine surgeons have gone as far as suggesting that spine fusions not be performed on patients unless they plan to stop smoking. This, of course, raises ethical issues for our profession, but perhaps additional research in this field will yield an intervention or additional treatment modality that may overcome the bad effects of nicotine on spinal fusion.

## **Література**

- Fischgrund, JS, Jackay, M, Herkowitz, HN, Brower, R, Montgomery, DM, Kurz, LT. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective, randomized study comparing decompressive laminectomy and arthrodesis with and without spinal instrumentation. *Spine* 1997; 22-2807-2812.
2. Herkowitz, HN: Spine update: degenerative lumbar spondylolisthesis. *Spine* 1995; 20: 1084-1090.
  3. Jansson, B, Annertz, M, Sjoberg C, Stromqvist, B: A prospective and consecutive study of surgically treated lumbar spinal stenosis: Part II. Five-year follow-up by an independent observer. *Spine* 1997; 24: 2938-2944.
  4. Katz, BN, Lipson, SJ, Change, LC, Levine, SA, Fossel AH, Liang, MH: Seven- to 10-year outcome of decompressive surgery for degenerative, lumbar spine disorders. *Spine* 1996; 21: 92-98.

## ГЕНЕЗ НАБУТОЇ КОАГУЛОПАТИЧНОЇ ГЕМОРАГІЇ\*

З появою одноклітинного організму виникли внутрішньоклітинний — перший простір внутрішнього середовища (1ПВС) і механізми захисту його гомеостазу. Діри в цитолемі цитоплазма латає плівкою “преципітації”, а агресорів відмежовують вакуолі. Поява багатоклітинних організмів зумовила утворення другого (2ПВС) — міжклітинного. Діри стінок 2ПВС латають вдосконалені механізми утворення плівки (згустку) міжклітинної рідини і регенерація прираневих клітин. З формуванням спеціалізованих органів виникла система обігу лімфи та крові й утворився третій (3ПВС) — внутрішньосудинний. Для латання дір у судинах описані механізми вдосконалилися у систему гуморального гомеостазу<sup>1</sup>. Агресора у 2ПВС і 3ПВС знешкоджують фагоцити й інші реакції імунної системи. При деструктивних травмах, внутрішньосудинному гемолізі, деяких акушерських ускладненнях тощо речовина цитолем-тромбопластин потрапляє у 3ПВС, де зумовлює коагулопатію, зміни гемодинаміки, шок і ураження життєво важливих органів (ЖВО) — легень, печінки, нирок, серця<sup>2</sup>. Прояви коагулопатії при тромбопластинемії (Т) полісимптомні. Одні автори вважають, що Т активує процеси гіперкоагуляції та мікротромбозу, які змінюються гіпокоагуляцією з геморагіями<sup>3</sup>. Таке розуміння описано під назвами “синдром внутрішньосудинного зсідання” (СВЗ) — С. L. Achneider, 1951; “тромбогеморагічний синдром” — М. С. Мачабели, 1962; “коагулопатія зужиття” — Н. G. Lasch, 1975 тощо. За даними інших, Т нейтралізує “перша” та “друга” протизсідуючі системи і виникає гіпокоагуляція без ознак передуючої гіперкоагуляції. Гіпокоагуляцію пов’язують також з

впливом NO, протеїнів С і S, антикоагулянтів стінок судин тощо<sup>4</sup>.

### **Матеріали та методи досліджень.**

У дослідах на псах і щурах вивчали залежність проявів коагулопатії від ступеня дисперсності інфузованого тромбопластину у вигляді завісини (З) кусочків клітинних мембран алогенного головного мозку (М) чи екстракту (Е) з них. Доза інфузії ЗМ — 10, а ЕМ — 20 мл/кг маси тіла. Для отримання 10 мл ЗМ 5 г нативної речовини М змішували з 45 мл 0,9% розчину NaCl, гомогенізували, центрифугували 15 хв. при g 1000. ЕМ отримували після центрифугування ЗМ двічі по 20 хв. при g 2200. Інфузію ЗМ провели 10 щурам і 3 псам — перша серія дослідів (1СД), а інфузію ЕМ — 8 псам (5 самок і 3 самці) та 15 щурам (2СД). У 3СД таким же тваринам після інфузії ЕМ у вену вводили на кг маси тіла 300 ОД гепарину в 5 мл 0,9% NaCl. Перед дослідом у собак-самок виводили сечоводи і вивчали парціальні функції нирок — вихідні та після інфузії. До, під час і після інфузії ЕМ у псів-самців визначали тиск крові у стегновій артерії, рівень вільних кінінів у плазмі артеріальної та венозної крові<sup>5</sup>, показники гемокоагуляції. На 15—20 секундах після інфузії ЗМ у щурів вивчали ультраструктуру<sup>6</sup> оточення кусочків цитолем.

### **Результати досліджень**

Потрапляння ЗМ у внутрішньосудинне русло зумовило короткотривале збудження, яке змінила адинамія і зникли реакції на больові подразники. Кров, випущена з вени, не зсідалась, але містила дрібні згустки. Показники коагулограми визначити не вдавалося. У крові зросла кількість продуктів деградації

\* Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМНУ, м. Львів

фібрину (ПДФ) і зникли тромбоцити. Шість щурів та два пси після інфузії загинули. При їх автопсії в камерах серця і крупних венах виявлено великі згустки. Дрібні згустки були розсіяні у венах ЖВО. У їх центрах електронною мікроскопією виявлено кусочки клітинних мембран. На 15—20 с після інфузії кусочки клітинних мембран були оповиті фібриновими утвореннями і тромбоцитами.

Інфузія ЕМ спричинила таку ж реакцію. Кров, випущена з вени, була рідкою, без згустків, не зсідалась, тому показники коагулограми визначити не вдавалося. Виявлено тромбоцитопенію, появу великої кількості ПДФ. Стрімко збільшилася кількість вільних кінінів і зникла їх фізіологічна артеріально-венозна різниця, знизився тиск крові (табл. 1). Протягом 4—5 год. усі рани кровоточили. Через добу зсідання крові відновилося, парціальні функції нирок псів зменшилися і становили 15—20% вихідного рівня. До десятої доби одужання тварин не відзначено. Парціальні функції нирок сягали 25—30% вихідного рівня.

**Таблиця 1.**

Тиск крові (в кПа) та кількість вільних кінінів (пг/мл) артеріальної і венозної крові собак після інфузії екстракту мозку ( $M \pm m$ )

Показники	Вихідні дані	60—70 с від початку інфузії	Після інфузії	
			5 хв.	60 хв.
Артеріальний тиск крові	19,6 ± 1,3	8,3 ± 0,2*	9,7 ± 1,3*	11,3 ± 0,7*
Кініни артеріальної крові	25,8 ± 0,8	1200 ± 56,0*		
Кініни венозної крові	66,3 ± 2,7	1200 ± 56,0		

Примітка. \*  $P < 0,05$ .

**Таблиця 2.**

Тиск крові (в кПа) та кількість вільних кінінів (пг/мл) артеріальної і венозної крові собак після інфузії екстракту мозку та гепарину ( $M \pm m$ )

Показники	Вихідні дані	60—70 с від початку інфузії	Після інфузії	
			5 хв.	60 хв.
Артеріальний тиск крові	19,6 ± 1,3	8,3 ± 0,2*	12,8 ± 0,7*	16,1 ± 0,4*
Кініни артеріальної крові	25,8 ± 0,9	1200 ± 56,0*		
Кініни венозної крові	66,3 ± 2,7	1200 ± 56,0		

Примітка. \*  $P < 0,05$ .

Введення гепарину після інфузії ЕМ значно запобігло її наслідкам. У тварин швидше відновлювалися реакції на больові подразники, рухова активність. Гіпотонія на п'ятій хвилині була значно менше вираженою. Кров не зсідалася, але кровотеча з ран припинялася протягом годин після інфузії і безпосередньо залежала від появи тромбоцитів. Через добу зсідаюча здатність крові відновилася і парціальні функції нирок у собак становили 45—60% вихідного рівня. На 10-ту добу стан тварин не відрізнявся від вихідного. Функції нирок значною мірою відновилися і сягали 65—80% вихідного рівня.

### **Обговорення результатів**

Інфузія ЗМ спричинила шок, появу ДЗ, ПДФ, тромбоцитопенію, коагулопатичну кровотечу. Кусочки клітинних мембран у кровоплинні негайно були відмежовані фібриновими нашаруваннями та тромбоцитами, що спричинювало утворення згустків. Їх появу з пози-

ції прихильників існування СВЗ можна розцінювати як вияви “першої” фази — фази гіперкоагуляції. Інфузія ЕМ також зумовила шок, тромбоцитопенію, коагулопатичну кровотечу, гіпотонію, збільшення кількості вільних кінинів і ПДФ, але без утворення згустків. Тобто виникла первинна гіпокоагуляція без ознак передуючої гіперкоагуляції. В обох випадках Т спричинив активацію фактору Гагемана, який започаткував генез тромбіну, плазміну і калікреїну. Стрімке збільшення кількості вільних кінинів спричинило гіпотонію. Тромбін розщепив молекули фібриногену з утворенням фібрин-мономеру. Кусочки клітинних мембран при інфузії ЗМ є носіями “чужої” (раневої) поверхні, на яку налипали молекули фібрин-мономеру з утворенням ниток фібрин-полімеру та прилипали тромбоцити. Вільні молекули фібрин-мономеру плазмін розщеплював до ПДФ. При інфузії ЕМ кусочки клітинних мембран не поступають у кровоплин, чужа поверхня відсутня, тому молекули фібрин-мономеру не могли комплексуватися для утворення фібрин-полімеру і плазмін розщеплював їх до ПДФ. Руйнувалися також активовані тромбоцити. ПДФ і тромбоцитопенія зумовили геморагію. Отже, прояви коагулопатії прямо залежать від ступеня дисперсності тромбопластину, що потрапив у кровоплин. Вираженість так званої “фази гіперкоагуляції” залежить від наявності та концентрації носіїв “чужої” поверхні (в цьому випадку кусочки клітинних мембран), які потрапили у ЗПВС.

Введення гепарину після інфузії ЕМ скоротило тривалість гіпотонії, тромбоцитопенії та припинило кровоточивість ран. Такий вплив гепарину пояснюється блокуванням утворення та активності тромбіну, плазміну, калікреїну й активацією ним адгезії та агрегації тромбоцитів. Аналогічні ситуації відомі при операціях із застосуванням штучного кровообігу, де гепарин започатковує утворення тромбоцитарних гемостатичних згустків, чим запобігає можливій коагулопа-

тичній кровотечі. Тобто після блокування гепарином стимульованих реакцій гуморального (фібринового) гемостазу започаткувалися реакції судинно-тромбоцитарного гемостазу. Отже, судинно-тромбоцитарний гемостаз у певних умовах функціонує як окрема система. Така ситуація можлива, на нашу думку, в разі існування **незалежних рівнів утворення гемостатичних згустків**.

Перший рівень гемостазу (1РГ) — гуморальний. Кровотечу зупиняє утворенням фібринового згустку реакціями “зовнішнього” шляху. Він виник унаслідок еволюції механізмів захисту гомеостазу 1ПВС і 2ПВС на етапах від одноклітинного до багатоклітинного організмів.

Другий рівень гемостазу (2РГ) — судинно-тромбоцитарний. Він проявляється при блокуванні гепарином стимульованих реакцій 1РГ і кровотечу при цьому 2РГ зупиняє утворенням тромбоцитарного згустку. 2РГ сформувався при виникненні кровообігу і структур, що продукують гепарин.

На існування третього рівня гемостазу (3РГ) — “хондромукоїдного” вказують результати деяких дослідів. Так, Ch. H. Lask у 1964 році у породіль, які померли від патологічного протеолізу, виявив гіалінові тромби, які плазмін не лізував. Такі ж тромби виявлено на ранах судин у щурів після відтворення патологічного протеолізу<sup>7</sup>. Їх основою є хондромукоїдний фібриноід, що утворився з оголених хондромукопептидних структур стінок судин. Механізми утворення гіалінових згустків ще недостатньо вивчені, але їх локалізація вказує на очевидну гомеостатичну, зокрема гемостатичну доцільність існування 3РГ. Він, очевидно, виник у ссавців як захист від ускладнень при пологах.

У клінічних ситуаціях вирізняють три різновиди набутих кровотеч:

1. “Хірургічну”. — кривавлять судини, просвіт яких уможливорює механічну чи термічну їх obturaцію з метою гемостазу;

2. “Акушерську” — кривавлять судини атонічної матки і гемостаз залежить від повнення тонуусу її мускулатури;

3. Капілярні — кривавлять мікроциркуляторні судини при їх пораненні та набутій коагулопатії.

При пораненні судин виникає “чужа” поверхня, носіями якої є краї ран, клітинних мембран чи тканевий тромбопластин. Фактор Гагемана при дотику з ними активується і започатковує реакції 1РГ — утворення тромбіну, плазміну та калікреїну. Тромбін активує тромбоцити та переводить фібриноген у фібрин-мономер, який на раневій поверхні монтується у нитки фібрин-полімеру і утворює з тромбоцитами гемостатичний згусток (ГЗ). Кініни через розширення судин мікроциркуляції зумовлюють у зоні рани гіпотонію, чим запобігають вимиванню ГЗ. Тромбоцити, що налипли на ГЗ, вивільнюють серотонін, який звужує краї рани і фіксує ГЗ. Плазмін розщеплює незв’язані з ГЗ молекули фібрин-мономеру до ПДФ, які антикоагулянтною дією блокують гіперкоагуляцію. Ці ж механізми зумовили оповиття фібрином і тромбоцитами кусочків клітинних мембран на 15—20 с після їх інфузії. У клінічній ситуації (гемоліз, деструктивні травми, розпад пухлин, деякі акушерські ускладнення тощо) кусочки клітинних мембран у кровоплині є носіями “чужої” поверхні. Започатковуються реакції гемостазу “зовнішнього” шляху з фібрин-тромбоцитарною ізоляцією “чужої” поверхні, що проявляються дисемінованим тромбозом, тромбоцитопенією, кровоточивістю, гіпотонією, ураженням ЖВО, шоком. При потрапленні у кровоплин екстрагованих тромбопластичних субстанцій без кусочків клітинних мембран (наприклад, з пошкоджених тканин, надосадку амніотичної рідини або в експерименті) започатковуються реакції гемостазу “внутрішнього” шляху з утворенням тромбіну, плазміну, кінінів. Тромбін активує тромбоцити і розщеплює фібриноген

до фібрин-мономеру. Через відсутність чужої поверхні молекули фібрин-мономеру не комплексуються у фібрин-полімер, тому руйнуються плазміном до ПДФ. Виникає гіпокоагуляція, тромбоцитопенія, кровоточивість, гіперкінінемія, гіпотонія, шок, що стимулює реакції 1РГ. Інфузія гепарину після інфузії ЕМ заблокувала їх стимуляцію, що проявилось нормалізацією тиску крові, кількості тромбоцитів і зупинкою кровотечі з поранених мікросудин тромбоститарними згустками, тобто механізмами 2РГ.

Блокування стимуляції реакцій 1РГ гепарином дало терапевтичний ефект у клінічній ситуації. У хворої І-а віком 43 роки виявлено внутрішньосудинний гемоліз від несумісної гемотрансфузії під час операції видалення матки, коагулопатичну кровоточивість, геморагічний шок. Після застосування гепарину, дискретного плазмаферезу і свіжорозмороженої плазми внутрішньосудинний гемоліз припинився, відновився гемостаз. Післяопераційний період перебігав звично, порушень функцій ЖВО не було. У породіллі П-к, 22 роки, після операції кесаревого розтину розвинулася коагулопатична кровотеча, яка продовжувалася, незважаючи на масивну інфузію, гемотрансфузію, в т. ч. і “теплої” крові, та операцію видалення матки. При гемоглобіні 35 г/л застосували гепарин та свіжорозморожену плазму. Протягом години кровотеча припилася, тиск крові стабілізувався і життя породіллі було врятоване.

### **Висновки**

1. Набуту коагулопатичну геморагію зумовлює контакт чинників гуморальної системи гемокоагуляції з тромбопластичними субстанціями або іншими носіями “чужої” поверхні.

2. “Чужа” поверхня у кровоплині негайно відмежується фібрином і тромбоцитами і є місцем утворення гемостатичного згустку.

3. Ступінь дисперсності тромбопластину, що потрапив у кровоплив, визначає про-

яви стимуляції гемокоагуляції. Його зависі- на зумовлює утворення розсіяних згустків, продуктів деградації фібрину, тромбоцито- пенію, шок, гіпотонію, геморагію, а екстракт тромбопластину спричинює ті ж зміни, але без розсіяних згустків через відсутність ку- сочків клітинних мембран.

4. Система стазу цитоплазми одноклітин- ного організму в процесі еволюції вдоско- налилася до системи гемокоагуляції. Виник- ло три рівні гемостаза, які при певних умовах здатні автономно створювати гемо- статичні згустки. Перший утворює їх з фіб- рину реакціями "зовнішнього" шляху, а при стимуляції зумовлює коагулопатичну гемо- рагію, гіпотонію, тромбоцитопенію, крово- точивість. Гепарин блокує цю стимуляцію й активує другий, судинно- тромбоцитарний гемостаз, з утворенням тромбоцитарних ге- мостатичних згустків. Прояви третього рівня гемостаза відзначено при патологічному протеолізі, коли гемостатичні згустки (гіа- лінові тромби) утворилися з хондромукоїд- ного фібриноїду.

5. Розуміння того, що є три рівні гемо- стаза, має практичне значення, зокрема, в терапії гепарином набутих коагулопатичних кровотеч.

## SUMMARY

*Genesis of Acquired Coagulopathic Hemorrhagia*  
*Mychajlo Kurhan, Hnat Kurhan*  
*JUMANA, Vol. XLVII, No. 2 (148) Spring 2002*

The authors studied the relationship of coagulopathy to the degree of dispersion of infused thromboplastin in animal experiments. They concluded that thromboplastin (brain cell membranes particles) caused hypotension, shock, destruction of vital organs, thrombocy-

topenia and hemorrhage. Microthrombi devel- oped only after the infusion of thromboplastin and were caused by fibrino-thrombocytic isola- tion of brain cell membranes particles. Intro- duction of heparin after infusion decreased the destructive process, thrombocytopenia, and stopped the hemorrhage by activating vasculo- thrombocytic hemostasis. There are three gen- erally accepted independent stages of hemo- stasis: first – humoral (stops hemorrhage by development of fibrinous thrombi; second – vasculo-thrombocytic (apparent after the hep- arin blockage of the first process, hemorrhage is controlled by the formation of platelets thrombi); third – chondro-mucoid (takes place in the presence of pathological proteolysis and forms hyaline thrombi). This conception ex- plains the effectiveness of heparin administra- tion during extensive cardiac surgeries and by the acquired hemorrhages, especially during parturition.

## Література

- Курган М. И. Два типа реакции системы защиты гомеостаза //Пробл. гематол. — 1980. — 10. — С. 47—50.
2. Buhren V. Pathophysiologie des Schocks //Unfall- chirurg.—1996.— V. 99, N3. — P. 207—210.
  3. Hardaway R. M. Traumatic and septic shock alias post-trauma critical illness.// Source thrombogenic aminophospholipid British Journal of Surgery.— 1998. — 85, №11.— P. 1473-1479.
  4. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Шулушко Е. М., Васильев С. А. Острая массивная кровопотеря. — Москва: И. Д. ГЭОТАР—мед.— 2001.—176 с.
  5. А. С. 833208 СССР, МКИ А 61 В 10/00; G 01 N 33/48. Способ стабилизации кининов в плазме крови./ Курган М. И. — Оpubл. 30. 05. 1981, Бюл. N 6.
  6. F. J. Stone, H. A. Coren, D. Frisch. The Ultrastructural localization of fibrinogen at the erythrocyte surface and sn the capillary endothelium. //Cell Tiss. Res.— 1974.—V. 153, № 2. P. 253—260.
  7. Курган М. И. Возможна ли "ренатурация" плазми- ном поврежденных тромбином белков в условиях гипертромбопластинемии //В кн.: 1 Украинский съезд гематологов и трансфузиологов (тез. докл.) — Киев, 1980.— С. 320—321.

## НЕІНВАЗИВНА ОЦІНКА ЖИТТЄЗДАТНОСТІ МІОКАРДА\*\*

Незважаючи на прогрес у медикаментозній терапії і вдосконалення методик реваскуляризації міокарда, прогноз пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, яка характеризується обширним атеросклеротичним ураженням коронарних артерій і зниженою глобальною функцією лівого шлуночка, залишається поганим. П'ятирічне виживання коливається від 50 до 60 відсотків. Виживання тим гірше, чим нижча фракція викиду лівого шлуночка, чим більш виражене атеросклеротичне ураження коронарних артерій і вищий вік пацієнтів<sup>1</sup>. Хронічна дисфункція лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією найчастіше є наслідком або рубцювання, яке спричинене некрозом міокарда, або гібернацією міокарда. Наявність гібернованого міокарда свідчить, що є достатній залишковий кровоплин, щоб підтримати життєздатність міоцитів, але його недостатньо, щоб підтримати систолічне скорочення<sup>2</sup>. У разі гібернованого міокарда, згідно з визначенням, систолічна функція поліпшується при посиленні перфузії, чого можна досягти шляхом коронарної реваскуляризації. Багато пацієнтів мають у різних ділянках як рубці, так і зони гібернованого міокарда.

Для прийняття клінічного рішення важливо мати точний неінвазивний метод, який би дав змогу відрізнити життєздатний міокард від міокарда, який став незворотно пошкодженим унаслідок тривалого процесу гібернації. Такий метод дав би змогу лікарям

ідентифікувати пацієнтів з ішемічною хворобою серця і дисфункцією лівого шлуночка у спокої, які б отримали найбільшу користь від реваскуляризації<sup>3,4</sup>. Обсерваційні дослідження дали підставу зробити припущення, що пацієнти, які мають ішемічну кардіоміопатію, але в яких зберігаються суттєві зони життєздатного міокарда, які вдалось ідентифікувати різноманітними неінвазивними методами зображення серця, мають кращі показники періоперативного і пізнього виживання, більший ступінь поліпшення регіональної і глобальної функції лівого шлуночка, вираженіше зменшення симптомів серцевої недостатності і кращу толерантність до навантаження після реваскуляризації, ніж пацієнти з великими ділянками нежиттєздатного міокарда<sup>5-9</sup>. Чим вираженіші зони життєздатного міокарда, тим кращий результат реваскуляризації<sup>10</sup>. Крім того, пацієнти з гібернацією як переважаючою причиною дисфункції лівого шлуночка мають кращий прогноз після реваскуляризації, ніж при медикаментозному лікуванні<sup>7,9</sup>.

З'явилося багато неінвазивних методик для клінічної оцінки життєздатності міокарда. Міокардіальну перфузію і цілісність клітинних мембран можна оцінити за допомогою кількісної однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT) із застосуванням Талію-201, Технецію-99m сестамібі або Технецію-99m тетrafosміну. Якщо вдається засвідчити поглинання більше 50% або більше 60% цих ізотопів дисфункціональним міокардом, то це відображає його життєздатність. Перфузію і метаболізм можна одночасно оцінити за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) із засто-

\* University of Virginia Health System Charlottesville, VA 22908-0158

\*\* NEJM, November 16, 2000 — Vol. 343, No.20

суванням аміаку з Азотом-13 у вигляді мітки кровоплину і 18F-фтордеоксиглюкози як метаболічної мітки. Якщо отримано такий тип зображення, коли 18F-фтордеоксиглюкоза поглинається ділянками, де є знижений кровоплин, то це свідчить про життєздатність міокарда. SPECT можна застосувати для оцінки перфузії, тоді як коліматори високої енергії (511 keV) застосовують для оцінки поглинання 18F-фтордеоксиглюкози. Ехокардіографію з низькими дозами добутаміну можна застосувати для визначення інотропного резерву. Індуковане добутаміном систолічне потовщення асинергічних сегментів міокарда вказує на його життєздатність. Оцінюючи ці методики, можна сказати, що дисфункціональна ділянка вважається життєздатною лише тоді, якщо після ревазуляризації поліпшується її функція. Найважливіший аспект цих зображувальних методик пов'язаний з їх загальною точністю у здатності віддиференціювати гібернований міокард від незворотного пошкодження міокарда.

Порівняно з добутаміновою ехокардіографією SPECT має вищу чутливість (85—90% на противагу 75—80%), але нижчу специфічність (65—70% на противагу 80—85%) щодо передбачення того, чи функція лівого шлуночка поліпшиться після ревазуляризації<sup>11</sup>. Негативними сторонами SPECT є обмежена просторова роздільна здатність, погана якість зображень, отриманих у деяких повних пацієнтів, поява артефактів унаслідок атенуації, які можна неправильно інтерпретувати як дефекти перфузії, і нездатність цього методу віддиференціювати субендокардіальні ділянки життєздатного міокарда від субепікардіальних.

Як і SPECT, ПЕТ має вищу чутливість (85—90%) і нижчу специфічність (70—75%), ніж добутамінова ехокардіографія<sup>11</sup>. Обмеженнями ПЕТ є нездатність цього методу віддиференціювати субендокардіальні ділянки життєздатного міокарда від субепікардіальних, висока вартість і обмежена наявність у клініках. Об-

меженнями добутамінової ехокардіографії є неадекватна візуалізація всіх сегментів міокарда в 15—20% пацієнтів, суб'єктивність візуальної оцінки потовщення стінки, а також спостереження, що деякі важко ішемізовані сегменти без потовщення у спокої можуть не зреагувати на інотропну стимуляцію, незважаючи на те, що вони є життєздатними.

Зовсім недавно дослідили цінність ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) після призначення контрастного середника на основі гадолінію щодо визначення трансмурального поширення життєздатності міокарда. Згідно з повідомленням у цьому номері NEJM, Kim і співавт.<sup>12</sup> перевірили гіпотезу, яку було розвинуто в їх попередній експериментальній роботі<sup>13,14</sup>, що гіперпідсилення дисфункціональних ділянок міокарда вказує на нежиттєздатність. Контрастні засоби на основі гадолінію, які вони використали, біологічно інертні, і відбувається їх дифузія в інтерстиціальний простір, але їх вихід сповільнюється в зонах незворотного пошкодження міокарда. Концентрація контрастного середника в цих ділянках значно підвищена, тобто відзначають "гіперпідсилення", порівняно з захопленням контрастного середника нормальними зонами міокарда. Точний механізм гіперпідсилення ще треба з'ясувати.

Kim зі співавт. досліджували 50 пацієнтів з ішемічною хворобою серця і дисфункцією лівого шлуночка, яким виконали підсилений гадолінієм ЯМР перед ревазуляризацією. Гіперпідсилення було наявним на ЯМР-зображенні у 80% пацієнтів, й інтенсивність зображення гіперпідсилених ділянок була на 500% вираженішою, ніж ділянок без гіперпідсилення. Ступінь трансмуральності гіперпідсилення був суттєво пов'язаним з імовірністю поліпшення скоротливості після ревазуляризації. Автори повідомили, що скоротливість поліпшилась у 256 з 329 ділянок міокарда (78%), які не мали гіперпідсилення, порівняно лише з 1 з 58 ділянок міокарда, в яких виявили гіперпідсилення



більше 75% тканини. Що стосується ділянок міокарда з проміжними рівнями гіперпідсилення (від 1% до 75% тканини), то ступінь поліпшення систолічного потовщення після реваскуляризації прогресивно знижувався, тоді як трансмуральність гіперпідсилення зростала.

Предиктивна точність методу була дуже високою в сегментах міокарда з вираженою дисфункцією (при наявності акінезії чи дискінезії) і це, властиво, сильний бік цієї методики. Якщо застосовувати гіперпідсилення 25% тканини як лімітуючий показник для ділянок з будь-яким ступенем дисфункції, то позитивна предиктивна цінність (71%) і негативна предиктивна цінність (79%) цього методу є подібною до даних, опублікованих для інших неінвазивних методик. Однак ці значення зростали відповідно до 88% і 89% для сегментів з акінезією чи дискінезією, які оцінювати найскладніше.

Іншими сильними аспектами методики ЯМР є те, що з дослідження не виключили жодного пацієнта внаслідок поганої якості зображення або неадекватної візуалізації всіх сегментів міокарда, а також те, що внаслідок дуже високої просторової роздільної здатності можна визначити ступінь трансмуральності пошкодження міокарда. Останній аспект важливий, оскільки на основі даних міокардіальної біопсії було засвідчено, що трансмуральний рубець, який залучає більше ніж 20—30% тканини, корелює з відсутністю поліпшення функції після реваскуляризації<sup>15</sup>.

Дослідження Kim зі співавт. має певні обмеження. Популяція пацієнтів мала до реваскуляризації середню фракцію викиду 43%, а цей показник є вищим, ніж при інших дослідженнях життєздатності міокарда. Чи ця методика матиме той сам ступінь точності в пацієнтів, які мають більш виражену дисфункцію лівого шлуночка і тому в яких найважливіше визначити життєздатність міокарда? Автори візуально оцінюва-

ли ступінь руху стінки і вираженість гіперпідсилення, а не застосували більш об'єктивні кількісні виміри цих індексів, що можливе при застосуванні підсиленого контрастом ЯМР. Справді, у випадку сегментів, які аналізував третій спостерігач, показник каппа для варіабельності між різними спостерігачами був лише 0,59. Регіональну функцію оцінили через 11 тижнів після реваскуляризації, що може бути занадто скоро, щоб побачити повне функціональне поліпшення, якого можна очікувати в пацієнтів з гібернованим міокардом. Загальним обмеженням ЯМР є те, що пацієнти з постійним водієм ритму чи внутрішнім кардіовертером-дефібрилятором не можуть проходити його. Прогностичне значення підсиленого контрастом ЯМР все ще невідоме.

Чи можна показники, отримані при ЯМР-зображенні, застосувати для передбачення результату лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією? Різноманітні радіоізотопні та ехокардіографічні методики, описані раніше, засвідчили прогностичну цінність. Застосовуючи кількісне зображення з Талієм, Ragley зі співавт.<sup>5</sup> засвідчили, що індекс життєздатності, який ґрунтувався на кількості сегментів міокарда, в яких Талій накопичувався у більш ніж 50% тканини, був суттєво пов'язаний з імовірністю виживання чи відсутністю потреби в трансплантації серця через три роки після реваскуляризації серед пацієнтів, у яких перед реваскуляризацією середня фракція викиду лівого шлуночка була 28%. При застосуванні добутамінової ехокардіографії Afridi зі співавт.<sup>7</sup> повідомили про смертність 6% через 18 місяців спостереження після реваскуляризації серед пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією і ознаками життєздатного міокарда, порівняно зі смертністю 17% серед пацієнтів, у яких було виявлено погану життєздатність міокарда. Пацієнти з ознаками життєздатного міокарда, яких лікували медикаментозно, мали найвищу смертність — 20%.

Аналогічно Meluzin зі співавт.<sup>10</sup> засвідчили, що вищий ступінь життєздатності до операції при добутаміновій ехокардіографії поєднувався з нижчою частотою смерті і виникнення нефатального ІМ і госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності після реваскуляризації. Вах зі співавт.<sup>6</sup> виявили, що симптоми серцевої недостатності зменшувались після реваскуляризації лише в пацієнтів, які до операції при добутаміновій ехокардіографії мали ознаки життєздатного міокарда. Haas зі співавт.<sup>4</sup> повідомили про смертність 0% під час госпіталізації і виживання через 1 рік 97% серед пацієнтів, яких скеровували на реваскуляризацію на підставі даних ПЕТ, порівняно з оперативною смертністю 11,4% і виживанням через 1 рік 75% серед пацієнтів, яких скеровували на реваскуляризацію без доопераційної оцінки життєздатності міокарда.

Підбиваючи підсумок, треба зазначити, що дослідження Kim зі співавт., які застосували підсилений контрастом ЯМР, і обсерваційні дослідження, в яких застосовували інші неінвазивні методи зображення, чітко засвідчують, що пацієнти з ішемічною хворобою серця і дисфункцією лівого шлуночка, які також мають суттєві зони життєздатного міокарда до реваскуляризації, характеризуються більшим ступенем поліпшення регіональної і глобальної функції лівого шлуночка після реваскуляризації, ніж пацієнти з переважно нежиттєздатним міокардом. Такі пацієнти мають також ліпший прогноз, ніж хворі з суттєвими ділянками нежиттєздатного міокарда, яким виконують реваскуляризацію, і ті, яких лікують медикаментозно. Тепер треба виконати проспективні рандомізовані дослідження, щоб визначити цінність і співвідношення вартість/ефективність неінвазивного тестування життєздатності міокарда з метою вибору лікувальної стратегії в пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією і застійною серцевою недостатністю.

## SUMMARY

Gerorge A. Beller  
*Noninvasive Assessment of Myocardial Viability*  
JUMANA, Vol. XLVII, No. 2 (148), Spring 2002

Contrast-enhanced MRI, and observational studies, which employed other noninvasive imaging methods, clearly show that patients who have coronary artery disease and left ventricular dysfunction and who also have substantial zones of viable myocardium before revascularization have a greater improvement in regional and global left ventricular function after revascularization than do patients with predominantly nonviable myocardium. Such patients also have a better prognosis than those with substantial regions of nonviable myocardium who undergo revascularization and those who are treated medically. Prospective, randomized studies should now be undertaken to determine the worth and cost effectiveness of noninvasive testing of viability as a means of guiding therapeutic strategies in patients with ischemic cardiomyopathy and congestive heart failure.

### *Література*

- Barr B. A., Shaw L. K., McCants C. B. Jr et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *L Am Coll Cardiol* 1997;30:1002-8.
- Rahimtoola S. H. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989, 117:211-21.
- Belier G. A. Selecting patients with ischemic cardiomyopathy for medical treatment, revascularization or heart transplantation. *J Nucl Cardiol* 1997; 4 (Suppl): S152-S157.
- Haas F., Haehnel C. J., Picker W. Et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1693-700.
- Pagley P. R., Belier G. A., Watson D. D., Gimble L. W., Ragosta M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997;96:793-800.
- Bax J. J., Poldermans D., Elhendy A. et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163-9.

7. Afridi I., Grayburn P. A., Panza J. A., Oh J. K., Zoghbi W. A., Marwick T. H. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:921-6.
8. Senior R., Kaul S., Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1843-54.
9. Chaudhry F. A., Tauke J. T., Alessandrini R. S., Vardi G., Parker M. A., Bonow R. O. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:730-8.
10. Mehizin J., Cerny J., Frellich M. et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:912-20.
11. Bax J. J., Wijns W., Cornel J. H., Visser F. C., Boersma E., Fioretti P. M. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451-60.
12. Kim R. J., Wu E., Rafael A. et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343:1445-53.
13. Kim R. J., Fieno D. S., Parrish T. B. et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992-2002.
14. Hillenbrand H. B., Kim R. J., Parker M. A., Fieno D. S., Judd R. M. Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102:1678-83.
15. Dakik H. A., Howell J. F., Lawrie G. M. et al. Assessment of myocardial viability with 99mTc-sestamibi tomography before coronary artery bypass surgery: correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997; 96: 2892-8.

**Translated from *N Engl J Med*, 2000;343:1488-1490. Translated with permission. Copyright © 2000, Massachusetts Medical Society. All Rights reserved.**

---

## ВНУТРІШНЬОКОРОНАРНА РАДІОТЕРАПІЯ ПРИ РЕСТЕНОЗІ\*

3 листопада 2000 року Адміністрація продуктів і ліків США (FDA) схвалила для застосування два пристрої, які забезпечують внутрішньокоронарну радіотерапію при рестенозі стента. Враховуючи це схвалення, є ймовірність того, що цю методику почнуть широко застосовувати ще до того, як буде доведено її безпечність і ефективність. Тому ця методика повинна отримати докладну й об'єктивну оцінку перед тим, як інтервенційні кардіологи почнуть активно її впроваджувати<sup>1</sup>.

Щороку у Північній Америці виконують понад 500 000 черезшкірних коронарних процедур ревазуляризації<sup>2</sup>. Рестеноз виникає у 30-40% пацієнтів у межах шести місяців після балонної ангіопластики й у 20-30% пацієнтів після балонної ангіопластики разом із стентуванням<sup>3,4</sup>. Тому щороку виникає більше 150 000 випадків рестенозу, причому все більша кількість рестенозів виникає у стентованих судинах. Намагаючись знизити частоту рестенозів, вчені досліджували різноманітні медичні стратегії, проте з дуже обмеженим успіхом<sup>5</sup>. У той сам час дослідники розробляли новітні терапевтичні методи, націлені на запобігання рестенозам. Внутрішньокоронарна радіотерапія передбачає лікування стенозу коронарної артерії за допомогою радіоактивного джерела, яке розміщують усередині артерії. Двома підходами є імплантація радіоактивного стента і введення в артерію радіоактивних зернят за допомогою катетера. При першому методі в ділянку стено-

зу вставляють стенти, на які нанесено радіоактивні ізотопи. При другому — після черезшкірної коронарної ревазуляризації в ділянці коронарного стенозу на короткий проміжок часу розміщують смужку, яка містить радіоактивні зернята.

Досліджували джерела як з бета-, так і гамма-променями. Бета-радіація перебуває у формі електронів або енергії частинок, і тому характеризується обмеженим тканинним проникненням. Більшість терапевтичного впливу бета-радіації виникає в межах 2-3 мм від радіоактивного джерела. Гамма-радіація перебуває у формі фотонів і проникає значно далі, ніж 10 мм від джерела. Катетеризаційні лабораторії досить часто необхідно перебудовувати таким чином, щоб знизити експозицію пацієнтів і персоналу до потенційно шкідливих ефектів гамма-радіації.

На нинішній час не було опубліковано жодних рандомізованих досліджень застосування радіоактивних стентів у людей (за винятком у формі абстрактів), і лише опубліковано три плацебо-контрольовані дослідження, які оцінювали внутрішньокоронарну радіотерапію на основі катетера. Дослідження SCRIPPS (The Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting) і WRIST (The Washington Radiation for In-Stent Restenosis) рандомізовано розподіляли пацієнтів, яким виконували черезшкірну коронарну ревазуляризацію, або у групу плацебо, або у групу Ірідію-192 (гамма-радіація)<sup>6-8</sup>. У дослідженні PREVENT (The Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial)<sup>9</sup> рандомізовано розподіляли пацієнтів у групу плацебо або у групу Фосфору-32 (бета-радіація). Ре-

\* The New England Journal of Medicine, January 25, 2001

зультати цих досліджень засвідчили, що внутрішньокоронарна радіотерапія на основі катетера знижує частоту виникнення рестенозу, але виникло занепокоєння щодо потенційного зростання частоти інфаркту міокарда і пізнього тромбозу.

Два дослідження, які з'явилися у цьому номері NEJM, є бажаним доповненням до обмеженого числа досліджень, які вивчали внутрішньокоронарну радіотерапію. Leon зі співавт.<sup>10</sup> повідомляють результати багаточентрового дослідження Gamma-One, в якому 252 пацієнтів рандомізовано розподілили у групу плацебо або у групу Іридью-252 при лікуванні внутрішньостенового рестенозу. Як і в попередніх дослідженнях, внутрішньокоронарна радіотерапія викликала суттєве зниження частоти повторного рестенозу в середині стента через 6 місяців, порівняно з частотою рестенозу в групі плацебо. Через 6 місяців у пацієнтів, які отримали внутрішньокоронарну радіотерапію, також відзначили зниження комбінованої клінічної кінцевої точки смерті, інфаркту міокарда і ревазуляризації цільової ділянки коронарної артерії.

Verin зі співавт.<sup>11</sup> повідомляють результати рандомізованого, неконтрольованого дослідження для визначення дози, яке виконали у 181 пацієнта з попередньо нелікованими стенозами коронарних артерій. Пацієнтів рандомізовано розподілили у групи різних доз Ітріум-90 (бета-радіація) після успішної балонної ангіопластики. Вищі дози радіації асоціювалися з нижчою частотою рестенозу через 6 місяців. Була незначна відмінність між різними групами стосовно серйозних серцевих подій протягом перших 210 днів спостереження. Це було одне з перших досліджень на людях, у якому цей метод лікування застосовували на попередньо не лікованих коронарних ураженнях, на відміну від уже дилатованих стенозів, у ділянці яких виник рестеноз. При такій ситуації роль внутрішньокоронарної радіотерапії ма-

йже не вивчено, тому схвалення FDA не включає цей показ.

Ці дві статті висвітлюють кілька важливих моментів, які обов'язково треба врахувати перед тим, як цю технологію почнуть широко застосовувати. По-перше, загальне число пацієнтів, які взяли участь в опублікованих дослідженнях, є невеликим, і як клінічне, так і ангіографічне спостереження було коротким. Для аналізу наявні результати лікування менше 600 пацієнтів з плацебо-контрольованих досліджень, включаючи дані з дослідження Gamma-One. Хоча для дослідження SCRIPPS опубліковано дані спостереження протягом 3-х років, клінічне спостереження в інших дослідженнях не перевищувало 12 місяців.

По-друге, усі дослідження, за винятком одного, застосовували комбіновану клінічну кінцеву точку, яка включала ревазуляризацію цільової ділянки коронарної артерії. У кожному з цих досліджень зниження частоти виникнення цієї кінцевої точки в основному виникало за рахунок зниження необхідності ревазуляризації цільової ділянки коронарної артерії. Оскільки ангіографію в кожному з цих досліджень рутинно виконували через 6 місяців і клінічну оцінку давали з 9-го по 12-й місяць, зниження необхідності ревазуляризації цільової ділянки коронарної артерії, імовірно, могло виникати внаслідок запрограмованої протоколом ангіографії. Як уже було засвідчено в попередніх ангіографічних дослідженнях, якщо кардіологи виявляють рестеноз під час запрограмованої протоколом ангіографії, то практично завжди вони виконують повторну дилатацію<sup>12</sup>.

По-третє, може бути зростання частоти інфаркту міокарда після черезшкірної коронарної ревазуляризації у пацієнтів, які отримали внутрішньокоронарну радіотерапію, імовірно, як наслідок пізнього тромбозу. Огляд як рандомізованих, так і нерандомізованих досліджень внутрішньокоронарної радіотерапії виявив, що 9% пацієнтів, які отримали радіоактивне лікування, мали піз-

ній тромбоз, порівняно з 2% пацієнтів, які не отримали такого лікування<sup>13</sup>. Було висунуто гіпотезу, що пізній тромбоз спричинений суттєвим сповільненням ендотелізації, що є наслідком впливу радіації. Нинішні дослідження вивчають, чи тривала антитромбоцитарна терапія і менша частота повторного стентування можуть запобігти цьому ускладненню.

І насамкінець, внутрішньокоронарна радіотерапія може супроводжуватись і багатьма іншими ускладненнями. Через тижні і місяці після призначення внутрішньокоронарної радіотерапії рестеноз може виникати біля проксимального і дистального кінців опроміненої зони<sup>14</sup>. В одному з досліджень<sup>15</sup> виявляли псевдоаневризми коронарних артерій, крім того, можуть виникати такі потенційні проблеми, як втрата радіоактивних зернят чи стентів. Вторинний рак і коронарна артеріопатія виникали через роки після зовнішнього опромінення з приводу таких захворювань, як хвороба Годжкіна і рак грудної залози. Однак мало відомо про ймовірність виникнення цих ускладнень при внутрішньокоронарній радіотерапії, оскільки опубліковано невелику кількість таких досліджень і є обмежена кількість даних щодо спостереження за цими хворими в динаміці.

Таким чином, треба відповісти на багато запитань до того, як внутрішньокоронарна радіотерапія набуде широкого розповсюдження. Наскільки безпечною є ця методика для пацієнтів і персоналу? Який тип радіотерапії найефективніший? Яка система доставки радіоактивного середника найліпша? Якою є довготривала ефективність? Чи зниження частоти реваскуляризації цільової ділянки коронарної артерії є лише наслідком запрограмованої протоколом ангиографії? Чи ми не замінюємо просто зниження частоти рестенозів зростанням частоти інфаркту міокарда? Чи довготривала антитромбоцитарна терапія усуне проблему пізнього тром-

бозу? Яка вартість цієї методики? Чи є безпечніші методи лікування, які могли б витіснити цю методику?

Внутрішньокоронарна радіотерапія є новим, дуже цікавим методом лікування, який перебуває лише на самому початку свого становлення. Недавнє схвалення FDA двох пристроїв для внутрішньокоронарної радіотерапії не треба сприймати як карт-бланш для неперекірливого застосування цієї методики. Це схвалення дасть нам змогу виконати додаткові дослідження з залученням більшого числа пацієнтів, у різних популяціях пацієнтів і з довшим періодом спостереження в динаміці. Ці дослідження дозволять нам оцінити, чи клінічні переваги внутрішньокоронарної радіотерапії перевищують її ризик. Доки ми не отримаємо відповідей на ці запитання, лікарі повинні бути обережними щодо застосування внутрішньокоронарної радіотерапії з метою запобігання рестенозам і їх лікування.

## SUMMARY

*Richard Sheppard and Mark J. Eisenberg  
Intracoronary Radiotherapy for Restenosis  
JUMANA, Vol. XLVII, No. 2 (148), Spring 2002*

More than 500,000 percutaneous coronary revascularization procedures are performed each year in North America. Restenosis occurs in 30 to 40 percent of patients within six months after balloon angioplasty and in 20 to 30 percent of patients after balloon angioplasty followed by stenting. Consequently, there are more than 150,000 cases of restenosis each year, with an increasing number occurring in stented vessels. In an attempt to reduce the rate of restenosis, researchers have examined a variety of medical therapies, with limited success. At the same time, investigators have pursued novel therapeutic techniques aimed at preventing restenosis. Intracoronary radiotherapy involves treating coronary stenoses

with a radioactive source from within the artery. Two approaches include the implantation of a radioactive stent and the catheter-based delivery of radioactive seeds. With the first method, stents coated with radioactive isotopes are deployed at the site of the stenosis.

With the second, a "ribbon" containing radioactive seeds is placed at the site of a coronary stenosis for a short period after percutaneous coronary revascularization.

### ***Література***

- McCrory SV, Anderson CB, Jakovljevic J, et al. A national survey of policies on disclosure of conflicts of interest in biomedical research. *N Engl J Med* 2000; 343:1621-6.
- 2000 Heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association, 1999.
  - Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
  - Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
  - Frishman WH, Chiu R, Landzberg BR, Weiss M. Medical therapies for the prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions. *Curr Probl Cardiol* 1998;23:534-635.
  - Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
  - Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-5.
  - Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
  - Raizner AE, Oeserie SN, Waksman R, et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy. report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
  - Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
  - Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, et al. Endohuminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. *N Engl J Med* 2001;344:243-9.
  - Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
  - Waksman K, Bhargava B, Mintz GS, et al. Late total occlusion after Intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:65-8.
  - Albiero K, Adamlan M, Kobayashi N, et al. Short- and intermediate-term results of (32)P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan Dose-Response Study. *Circulation* 2000;101:18-26.
  - Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-32.

Translated from *N Engl J Med*, 2001;344:295-296. Translated with permission. Copyright © 2001, Massachusetts Medical Society. All Rights reserved.

## РЕДАКЦІЙНА ЧАСТИНА

### ПАМ'ЯТАЙТЕ ПРО ЧОРНОБИЛЬ

Є трагедії, які миттєво змінюють життя світу. Безпечне та спокійне життя за лічені хвилини перетворюється на жах. І яким би сильним не було сприйняття трагедії світовою громадськістю спочатку, воно з часом послаблюється, увагу привертають нові події. Але народ, який постраждав найбільше, продовжує жити з болем, несучи важкий тягар проблем.

Так було з катастрофою на Чорнобильській атомній електростанції (АЕС). З кожним роком світова увага до наслідків аварії спадає, хоча саме віддалені впливи накопичуються і продовжують підточувати здоров'я населення України.

Менш значущими є матеріальні збитки від найбільшої техногенної катастрофи (їх оцінюють у 358 млрд доларів США) порівняно з впливом на здоров'я та смертність людей. Вважають, що Чорнобильська аварія, яка відразу забрала життя 30 пожежників, була причиною смерті від 15 тисяч до 30 тисяч людей, які мали захворювання, пов'язані з опроміненням.

Слід повернути увагу світу до тих, хто не має вибору і страждає від наслідків аварії, а також до тих, хто випадково стане наступною жертвою Чорнобиля внаслідок генетичних мутацій. Унаслідок впливу радіоактивно забруднених продуктів формується нове покоління жертв Чорнобильської трагедії з генетичними мутаціями, яке несе тягар трагедії і в новому тисячолітті.

Закриття Чорнобильської АЕС (ЧАЕС), якого так прагнув Захід, не закрило питань медичних наслідків аварії. Дослідники засвідчили генетичні мутації у дітей і дорослих, постраждалих від аварії на ЧАЕС; ці зміни

перейдуть наступним поколінням. Вважають, що шкідливі ефекти радіації можуть проявлятися у постраждалих ще протягом 40 років, а генетичні мутації у сприйнятливих осіб можуть передаватися протягом 10 поколінь.

Вражають велетенські масштаби впливу аварії на здоров'я людей. Катастрофа уразила 3,3 млн українців, включаючи 1,5 млн дітей. Найістотніше зросла кількість хвороб органів дихальної системи, шлунково-кишкового каналу та щитовидної залози. Професор Дмитро Гродзинський, який очолює Комісію радіаційної безпеки в українському уряді, вважає, що 24% немовлят, які тепер народжуються поблизу Чорнобильської АЕС, мають вроджені вади розвитку.

Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) повідомляє, що найбільше зросла захворюваність на рак щитовидної залози. Минулого року в Україні зареєстровано 3022 випадки раку щитовидної залози, порівняно з 119 в 1986 році. У більш як 2100 осіб віком до 18 років виконали хірургічні втручання на щитовидній залозі протягом останніх 16 років. Зростає і загальна онкологічна захворюваність у забруднених районах. Найбільше постраждали 130 тисяч осіб, які в перші 2 роки ліквідовували наслідки аварії; у 85% цих людей виявляють певну патологію. 470 тисяч осіб, які працювали в зоні аварії після 1987 року, отримали меншу дозу радіації.

Нині, через 16 років після аварії, залишається і проблема продуктів у забруднених регіонах. У цих місцевостях м'ясо та молоко має високий ступінь радіоактивності, також є проблеми з грибами та ягодами в лісах, така їжа може істотно впливати на



здоров'я. Хоча люди, які там проживають, переважно не мають вибору. На "чисті" продукти в крамницях немає грошей, і вони споживають те, що дала радіаційно забруднена природа. ООН вважає, що приблизно 6 млн осіб проживає на забруднених територіях.

На думку Дмитра Гродзинського, саркофаг, споруджений над зруйнованим реактором, небезпечний і з нього в довкілля проникає радіоактивний пил, хоч офіційні особи це заперечують. Український уряд доклав багато зусиль, щоб закрити реактор, поліпшити життя постраждалих від аварії та рекультивувати забруднені землі, але йому бракує коштів, які обіцяв Захід, коли закривали ЧАЕС у 2000 році. Україна звертається до світу з закликом пам'ятати про Чорнобиль і його жертви, які потребують допомоги і через 16 років після найстрашнішої ядерної катастрофи.

Злочинно вважати, що чорнобильська проблема себе вичерпала, що можна заспокоїтися і нічого не робити для себе та наступних поколінь. Чорнобильську аварію не можна стерти з людської пам'яті. Треба постійно привертати увагу світової громадськості до глобальної проблеми, щоб захистити світ від потенційних майбутніх індустриальних катастроф.

Є трагедії, які миттєво змінюють життя світу. Безпечне та спокійне життя за лічені хвилини перетворюється на жах. Так було і в США 11 вересня. Американці не дозволять світові забути про свою трагедію 2001 року, хоча її віддалені наслідки на здоров'я людей не можна порівняти з чорнобильським лихом.

Пам'ятаєте про американську трагедію 11 вересня? Не забувайте про чорнобильську.

## СВІТОЧ УКРАЇНСЬКОЇ МЕДИЧНОЇ НАУКИ (До 140-річчя з дня народження професора Миколи Маркіяновича Волковича)



У кінці XIX і в перші три десятиліття XX століття у нашій столиці працював лікар, якого знали всі кияни. Чи то треба було оглянути і надати допомогу дитині з болями у вусі; чи накласти шину постраждалому з переломом кістки, чи зробити операцію апендектомії, на жовчному міхурі, сосковидному відростку, при раку гортані, при урологічних хворобах, урогенітальних норицях, туберкульозі кісток і навіть на слізних шляхах, — усе міг зробити цей лікар.

<sup>1</sup> Завідувач кафедри отоларингології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П. Шупика, заслужений працівник народної освіти України, голова правління Наукового товариства отоларингологів м. Києва і Київської області.

Якщо шукати аналогії у світовій медицині, то важко когось у той час привіняти до постаті професора Миколи Волковича.

Народився Микола Волкович 9 грудня (27.XI) 1858 року в містечку Городня Чернігівської губернії в родині міського скарбника Маркіяна Волковича.

Закінчив трикласне повітове училище, Чернігівську класичну гімназію із срібною медаллю і в 1877 році вступив на медичний факультет Київського університету Св. Володимира. Після закінчення університету в 1882 році зі ступенем лікаря з відзнакою його приймають в ординатуру при госпітальній хірургічній клініці, а потім призначають стипендіатом на два з половиною роки для підготовки до професорського звання.

Друга половина XIX століття — період наукового становлення різних хірургічних спеціальностей. На медичному факультеті Київського університету в той час загальну хірургію читав проф. О. Х. Ринек, який першим запровадив антисептику в Україні. Блискучим хірургом був В. О. Караваєв, який виконував складні хірургічні втручання, зокрема ампутації кінцівок, резекції верхньої щелепи, усунення катаракти, складні пластичні операції на носі та ін. Але хірургічні втручання при захворюваннях внутрішніх органів, середнього вуха, черепа були майже не розроблені. Так, наприклад, у підручнику В. О. Караваєва "Оперативная хирургия", перевиданому у 1886 році, описується операція пробуравлення сосковидного відростка.

У ті часи з'явилися випадки нового захворювання, якому австрійський лікар Гебра в 1870 році дав назву „риносклерома”, оскі-

льки в цих хворих виникала припухлість носа, пізніше з'являлись виразки, руйнування носа і прилеглих м'яких тканин і кісток, спотворювалось обличчя. Завідувач госпітальної хірургічної клініки проф. Борнгаупт запропонував М. Волковичу зайнятися вивченням цього захворювання. Збудником склероми вважають клебсієлу, відкриту в 1882 році Фрішем. М. Волкович присвятив вивченню цього захворювання докторську дисертацію "Риносклерома з клінічної, патологоанатомічної і бактеріологічної сторони". У 1886 році він виділив від склеромних хворих збудника в чистій культурі (паличку Волковича-Фріша), довів, що склерома починається з порожнини носа, поширюється на глотку, гортань, нижні дихальні шляхи, що може призводити до утруднення дихання, асфіксії і загибелі пацієнтів, і дав цьому захворюванню правильну назву — "склерома дихальних шляхів". Таким чином, він створив вчення про склерому, розробляв методи її лікування і став відомим європейським вченим. При цьому він написав цю блискучу роботу ще до поїздки в Німеччину, на власному клінічному матеріалі, зібраному в лабораторіях і клініці Київського університету.

Ефективного методу лікування склероми тоді не було, але практичні лікарі вже мали в руках книжку про цю хворобу і могли надавати хірургічну допомогу, рятуючи життя хворих.

Склерома поступово поширювалась, чому сприяли війни, які вела Російська імперія. Хворіли на цю хворобу винятково бідняки, і важко уявити собі їхні страждання з жахливими, спотвореними обличчями, постійною загрозою задушення. Особливо поширювалась хвороба в 20-ті і 30-ті ХХ ст. роки в Україні і Білорусії, і поряд з туберкульозом і сифілісом вона стала символом страшної сталінської епохи. Ніби Бог посилав кару на людей.

Відступила ця хвороба тільки після Другої світової війни, коли помер тиран, відбув-

ся прогрес науки, було створено антибіотики, зокрема стрептоміцин.

Загадка появи склероми дихальних шляхів ще досі не розгадана. Шляхи і методи зараження невідомі, заразність її не доведено, оскільки люди, які перебувають у тривалому контакті з хворими на склерому, не хворіють. Збудник склероми в навколишньому середовищі не виявлено, але джерело інфекції міститься в людині. Є думка, що паличка Волковича-Фріша може утворюватися в організмі людини внаслідок мутації інших клебсієл.

У 1889 році університет посилає доктора медицини М. Волковича в Німеччину для вдосконалення з хірургії, де він також пройшов курс вушних, носових та горлових хвороб.

Після повернення в Україну М. Волковичу присвоюють звання приват-доцента, доручають читати студентам курс десмургії з вченням про переломи і вивихи, діагностику хірургічних захворювань і окремий курс вушних, носових і горлових хвороб. Ця остання спеціальність забезпечила йому велику кількість пацієнтів і зробила дуже популярним серед населення Києва.

В останній чверті ХІХ століття в Європі ще не було об'єднаної оториноларингологічної науки, а існували окремі галузі і клініки: отіатрії, ларингології. Україна минула стадію розвитку цих розрізнених наук, оскільки проф. М. Волкович почав читати об'єднаний курс оториноларингології, надавати допомогу всім пацієнтам із захворюваннями вуха, горла, носа.

За ним пішли інші київські лікарі і вже в 1899 році в Києві створюється перше клінічне відділення захворювань вуха, горла, носа при військовому шпиталі, яке очолив проф. М. П. Трофімов. У 1893 році М. Волковича призначають завідувачем великого хірургічного відділення Олександрійської лікарні (нині Центральна міська лікарня).

Поряд із загальною хірургією, він продовжує розвивати оториноларингологію як

хірургічну спеціальність. Фактично він першим науково обґрунтував і впровадив основні хірургічні втручання в оториноларингології. Насамперед це стосується операцій на вусі і сосковидному відростку. Він відкинув пробування сосковидного відростка і показав, що треба оперувати анатомічно, здійснюючи пошаровий розтин, розкриття сосковидного відростка долотами, щоб запобігти пораненню лицевого нерва, який там проходить, венозних синусів, мозкових оболонок.

Невдовзі лікарі переконалися, що така операція є безпечною, і навчилися правильно її виконувати. Зокрема, проф. Трофімов, який спочатку був противником цих операцій, починає виконувати радикальні операції при хронічних середніх отитах, ускладнених тромбозом венозних синусів і яремної вени з септикопиемією, гнійниках мозку, запаленні мозкових оболонок. Уперше в історії медицини в Україні з'явилась можливість рятувати життя хворих з цими ускладненнями, які на той час були дуже поширеними, і всі випадки, як звичайно, закінчувались летально.

Треба сказати, що М. Волкович йшов попереду європейської науки того часу, вперше впровадивши щадні операції на вусі, кістково-пластичну операцію на лобній пазусі, видалення гортані при раку, лікування хронічних стенозів гортані (ларингофісура, ларингостомія).

У 1903 році проф. Борнгаупт пішов у відставку і на кафедру госпітальної хірургії був обраний професором М. М. Волкович.

Вступна лекція Миколи Маркіяновича була на тему "Хірургія як наука і мистецтво, виховні завдання хірургії". Віддаючи належне майстерності хірурга, Волкович мистецтво хірургії розумів у широкому значенні цього слова. Він писав: "Воно повинно претендувати на все, що стосується здоров'я і життя хворого. Тут я, наприклад, маю на увазі те мистецтво, яке дає право лікареві на звання умілого клініциста. Під цим розу-

міється і розпізнання хвороби, і передбачливість щодо її перебігу, і вміння своєчасно втручатись чи виждати і, нарешті, в самому втручанні не діяти за певним шаблоном, а змінювати його відповідно до умов".

Внесок М. Волковича в розвиток різних галузей клінічної хірургії такий великий, що проф. Ю. В. Балтайтіс — теперішній завідувач хірургічної клініки, якою колись керував М. Волкович, називає його справді могутньою постаттю в хірургії. Це ж саме М. Волкович описав два симптоми апендициту і розробив хірургічний доступ при апендектомії, при якому тупо розділяють черевні м'язи, що запобігає виникненню післяопераційної киши; ці його нововведення не втратили свого значення і сьогодні. Він запропонував метод міжкишкового сполучення при гангренозних і підозрілих на гангрену защемлених кишкових килах замість резекції кишок; уперше почав широко проводити операції при жовчнокам'яній хворобі, залишив після себе роботи з гінекології й урології, лікування уражень великих судин кінцівок (облітеруючий артеріїт), туберкульозного ураження кінцівок.

Десятого листопада 1908 року під керівництвом проф. М. Волковича відкрито Київське наукове хірургічне товариство, головою якого він був одностайно обраний і не залишав цієї почесної посади протягом 20-ти років.

У 1911 році Микола Маркіянович був переведений завідувачем на кафедру факультетської хірургії. Улітку 1914 року, коли почалася Перша світова війна, при медичному факультеті було відкрито шпиталь для поранених і професор М. Волкович став його завідувачем. Крім того на запрошення Червоного Хреста він був консультантом-хірургом Південно-Західного фронту і працював як у тилу, так і на фронті. Свій великий досвід з ортопедії та травматології він узагальнив у великій монографії в 2-х частинах "Пошко-

дження кісток і суглобів” (1928 рік), яка є його найвидатнішою працею. Між іншим, шини і прилад при переломах стегна, запропоновані ним, здобули широке застосування у військових шпиталях в Україні і за кордоном.

М. М. Волкович стояв біля джерел нейрохірургії і грудної хірургії, виконавши операції на головному мозку з приводу кили, операції на легенях з приводу їх змертвіння, пластичної хірургії та трансплантації.

У М. Волковича було багато учнів і послідовників, які продовжували розвиток різних галузей клінічної хірургії. У хірургічній клініці, якою він керував, студентами проходили навчання Стіліан Ставракіс, Михайло Харшак, Олексій Коломийченко, які засвоїли хірургію і оториноларингологію і почергово були завідувачами кафедри отоларингології, створеної в 1918 році. Київського інституту для вдосконалення лікарів (з 1996 року — Київська медична академія післядипломної освіти). А учень М. Волковича — проф. Юрій Вороний уперше у світі в 1932 році здійснив пересадку нирки.

У післяреволюційний період М. Волкович продовжував працювати на медичному факультеті університету, який був реорганізований у медичний інститут, а з 1923 року — завідує науково-дослідною кафедрою медицини при Київському відділі Головнауки.

У 1921 році М. Волкович почав працювати в комісії з вивчення склероми разом з проф. О. М. Пучківським. Проф. О. М. Пучківський родом також з Чернігівщини (народився 6 (18) червня 1881 року в селі Красне поблизу Батурина), був аристократом за духом і плоттю, він уперше організував в Україні кафедри отоларингології (в Одесі і Києві), почав читати лекції українською мовою і видав перші українські підручники для студентів та лікарів. М. Волкович допомагав склеромній комісії, брав участь у проведенні наукових досліджень, передав свій великий досвід з цієї проблеми. Результатом роботи комісії була монографія О. М. Пучківського і співавторів

“Склерома горішніх дишних шляхів”; видана в 1930 році.

Пішов з життя Волкович тихо і непомітно. У травні 1928 року в нього з’явилися болі в хребті, які посилювались, розвинулась паралегія. За три дні до смерті він впав у непритомний стан і помер 11 липня 1928 року. При розтині було виявлено рак передміхурової залози і метастаз у спинний мозок.

У день смерті Миколи Волковича Академія наук УРСР обрала його дійсним членом Академії.

Спадщина проф. Волковича становить 84 наукові праці, 41 з яких за життя були перекладені іноземними мовами і ввійшли в світову медичну науку. М. М. Волкович був широко популярним серед української громадськості як хірург і уважний лікар.

Учні професора М. Волковича — П. С. Бабіцький, Л. П. Марянчик надрукували спогади про свого вчителя. Перший у журналі “Сучасна хірургія” за 1928 рік, другий — у журналі “Вестник хирургии” за 1933 рік. Девізом його наукової роботи було: “Не відкладай на завтра того, що можна зробити сьогодні”. Це означало, що протоколи операцій, історії хвороби треба було записати негайно і в двох примірниках: один для лікарні, другий для себе для наукового аналізу. М. Волкович у статті про М. І. Пирогова писав, що вчений усією своєю діяльністю повинен проповідувати правду, професійну чесність, обов’язок лікаря, лише ці якості створюють прогрес і виховують молоде покоління. М. Волкович відзначався феноменальною працездатністю, професійною чесністю. Стиль його роботи запозичили пізніше його учні і послідовники.

М. Волкович був 10 років (1893–1903 рр.) завідувачем хірургічного відділення Олександрівської лікарні (Центральна міська лікарня), завідувачем шпитальної хірургічної клініки (1903–1913 рр.), яка містилася в окружному військовому шпиталі, завідувачем факультетської хірургічної клініки (бульвар Т. Шевченка) з 1911 по 1922 р.

Українській медицині потрібні його думки, його дух, його друковані праці, які є класичним інтелектуальним надбанням українського народу. Хотілося б, щоб ці міркування дійшли до адміністрації закладів, де працював М. Волкович, Київської державної адміністрації, Президії НАНУ, міністерств охорони здоров'я та освіти. Постає видатного громадянина Києва, заслуженого професора, дійсного члена Академії наук України, засновника багатьох галузей клінічної хірургії, заслуговує увічнення не тільки на меморіальній таблиці, а й у пам'ятнику і в назві однієї з вулиць.

З нагоди 140-річчя з дня народження проф. М. Волковича 19 листопада в КМАПО відбулася міжкафедральна конференція для лікарів-інтернів отоларингологів, хірургів, ортопедів, здійснюється переклад його творів українською мовою. Двадцять шостого листопада Українське та Київське наукові медичні товариства отоларингологів, ВУЛТ

провели урочисте засідання, присвячене М. Волковичу, на якому з доповідями про життя та діяльність ученого виступили професори Ю. В. Мітін, Ю. В. Балтайтіс, Б. Г. Іськів.

#### **Література**

- Волкович Н. М. Риносклерома (scleroma respiratorium) с клинической, патологоанатомической и бактериологической сторон. Дисс. док. медицины: Киев, 1888.
2. Волкович Н. М. Данные о лечении хронических сужений гортани, // Хирургия: 1902. — № 5
  3. Волкович Н. М. К вопросу о технике операций трепанации сосцевидного отростка // Русский врач, 1905.
  4. Волкович Н. М. К хирургии и патологии желчнокаменной болезни. С-Пб, 1909.
  5. Волкович Н. М. Аппендицит, желчнокаменная болезнь, туберкулезный перитонит. — Киев, 1926.
  6. Волкович Н. М. Повреждение костей и суставов. Киев. — 1928.  
Бабицкий П. С., Волкович Н. М. Памяти дорогого учителя. // Журн. совр. хир. — 1928. - т. 3. — № 6. — С. 945.
  8. Кримов О. П. М. М. Волкович. (Нарис життя та діяльності). — Київ. — 1947.
  9. Французов Б. Л. Страницы истории оториноларингологии в Киеве // Журн. ушных, носовых, горловых болезней. — 1962. — № 3. — С. 76-82.

### **Нове лікування постгерпетичної невралгії**

Постгерпетична невралгія — це найчастіше і найдокументованіше ускладнення оперізуючого герпесу, який є найпоширенішим неврологічним захворюванням у Сполучених Штатах. Згідно з даними дослідницького фонду VZV (Varicella zoster virus — вірус оперізуючого герпесу), розміщеного у Нью-Йорку, на цю хворобу у США щороку захворюють близько 850 000 осіб. Постгерпетична невралгія, для якої характерний персистуючий біль через 1 місяць після загоєння герпетичних висипань, уражає близько 10 відсотків пацієнтів з оперізуючим герпесом. Однак частота появи постгерпетичної невралгії прямо залежить від віку. Близько 75 відсотків хворих на оперізуючий герпес віком понад 70 років скаржаться на сильний біль через 1 місяць після загоєння герпетичних висипань, а середній вік пацієнтів із постгерпетичною невралгією лежить у межах 60-ти років. У міру зміни демографічного складу населення можна очікувати подальшого зростання частоти виявлення цього стану доти, доки профілактичні заходи, наприклад вакцинація осіб похилого віку проти вітряної віспи, не принесуть суттєвого результату. Дослідження ефективності вакцинації ще тривають, їх результати будуть відомі через кілька років. Разом з болем при діабетичній нейропатії постгерпетична невралгія є однією з основних моделей для клінічного вивчення лікування нейропатичного болю і болю внаслідок ушкодження нерва. Вдалі схеми лікування постгерпетичної невралгії можна також буде застосовувати при інших нейропатичних станах.

Постгерпетична невралгія може мати різні характерні ознаки. Частими симптомами є постійний пекучий біль, пароксизми болю, як при ураженні струмом, надмірна

чутливість шкіри, часто з алодинією (біль, що виникає у відповідь на звичайні невеликі подразники). Нерідко значно погіршується якість життя і пацієнти можуть ставати замкнутими, важко переносять навіть найменший контакт одягом з ураженою ділянкою шкіри. Недавно ми спостерігали пацієнта, який повністю ізолював себе від суспільства і постійно перебував у кімнаті голим до пояса, побоюючись навіть найлегшого руху повітря.

Лікувати постгерпетичну невралгію все ще важко. Рандомізовані дослідження з відповідним контролем підтвердили ефективність застосування ліків, яких вважали стандартними препаратами протягом багатьох років — антидепресантів амітриптиліну, нортриптиліну, десипраміну і мапротиліну, яких призначали в малих дозах. Однак у близько половини пацієнтів ці ліки не давали полегшення або призводили до виникнення нестерпних побічних ефектів. Результати недавніх рандомізованих досліджень засвідчили ефективність застосування антиконвульсанта габапентину, що має менше побічних ефектів, опіоїдного препарату оксикодон, і шкірного пластиру з лідокаїном.

Нині лікування прийнято починати з застосування лідокаїнового пластиру, оскільки такий підхід позбавлений будь-яких серйозних небажаних ефектів. Якщо це не допомагає, можна застосувати антидепресант, наприклад нортриптилін (який має менше побічних ефектів порівняно з амітриптиліном) у малій дозі (від 10 до 20 мг на день) перед сном з поступовим збільшенням дози. Як альтернативу можна застосувати габапентин також спочатку в малій дозі, яку пізніше можна збільшити (до максимальної дози 3500 мг на день) до настання задовільного ефекту або виникнення серйозних уск-

ладнень. Опіоїди застосовують у рефрактерних випадках. Однак кожен із цих підходів дає лише помірний ефект, тому негайно потрібні нові схеми лікування.

Вакцинація проти вітряної віспи в осіб похилого віку може посилити імунітет проти оперізуючого герпесу, цю тактику нині вивчають у численних дослідженнях. Лікування гострого болю при оперізуючому герпесі протягом 72 годин з допомогою противірусних препаратів валацикловіру і фамцикловіру має помірну ефективність. Застосування при потребі амітриптиліну, блокади нерва й опіатів відразу після виникнення гострого герпетичного болю також дає змогу запобігти сенсibiliзації центральної нервової системи, яка може призвести до хронізації болю, однак практичну цінність цих заходів слід ще довести.

У цьому номері журналу "The New England Journal of Medicine" Котані і співавт. повідомляють результати рандомізованого дослідження застосування інтратекального введення кортикостероїда (метилпреднізолону) разом з лідокаїном у пацієнтів із постгерпетичною невралгією. Недоліком багатьох досліджень цього стану є недостатнє розуміння факту, що природним перебігом болю після захворювання на оперізуючий герпес є його полегшення, тому обов'язково слід застосовувати вірогідну контрольну групу пацієнтів. Навіть довготривала постгерпетична невралгія може з плином часу полегшитись. Автори цього дослідження розумно дібрали популяцію пацієнтів, у яких постгерпетична невралгія тривала довше одного року і не піддавалась традиційному лікуванню. Вони застосували паралельний дизайн дослідження з двома порівняльними групами (одна отримувала лідокаїн, а друга — не отримувала жодного лікування). Такий підхід був раціональним, оскільки контрольна група (без лікування) не отримувала обманливої ін'єкції. Протягом двох років дослідження контрольні дані було втрачено лише

про сімох пацієнтів. Пацієнтів з ураженням трійчастого нерва було вилучено з дослідження. Ця ділянка (переважно чоло) і грудна клітка є двома найпоширенішими ділянками виникнення постгерпетичної невралгії.

Незважаючи на те що лікуючий лікар призначав чотири щотижневі уколи і був освідомлений щодо лікування, дослідники, які оцінювали результати, не знали схеми лікування, як і самі пацієнти (за винятком пацієнтів у контрольній групі, що не отримували жодних призначень). Ця недосконалість, очевидно, не мала важливого значення з точки зору поганих результатів у групі застосування лише лідокаїну. Більше 90 відсотків пацієнтів, які отримували метилпреднізолон і лідокаїн, повідомляли про значне або помірне полегшення болю на четвертому тижні, першому та другому роках, порівняно з лише 6 відсотками пацієнтів у групі застосування лідокаїну і приблизно 4 відсотками у групі без лікування. Мало того, площа ділянок алодинії зменшилась на більше ніж 70 відсотків при застосуванні метилпреднізолону з лідокаїном і менше ніж на 25 відсотків у групі лікування лише лідокаїном. Алодинічний біль через незначну тактильну стимуляцію, наприклад дотик одягом, волоссям чи навіть рухомим повітрям, може бути найдокументованішою проблемою для пацієнтів з постгерпетичною невралгією. Для досвідченого дослідника ці результати є вражаючими. Цікаво, чи наступним клінічним дослідженням та клінічним спостереженням вдасться підтвердити ефективність і безпечність підходу, запропонованого Котані та співавт.

Протягом двох років цього дослідження не було виявлено жодних критичних побічних ефектів застосування метилпреднізолону, наприклад арахноїдиту чи нейротоксичності. Адгезивний арахноїдит з хронічним запаленням і рубцюванням павутинної оболонки довкола спинного мозку і нервів є одним з найзагрозливіших ускладнень інтра-



текального введення препарату. Цей стан може призвести до ушкодження нерва і спричиняти важковиліковний нейропатичний біль. Застосування цієї методики в більшій кількості пацієнтів і спостереження за ними протягом тривалішого періоду часу дасть змогу визначити частоту цих потенційно важких побічних ефектів.

Автори доводять, що протизапальна дія є основою лікування постгерпетичної невралгії. Певні ознаки генералізованого запалення було виявлено в одного з п'яти пацієнтів при посмертному розтині, однак у більшості випадків знаходили ознаки фіброзу з втратою тканини.

Оральні кортикостероїди були стандартом лікування болю і запалення при оперізуючому герпесі протягом тривалого часу. Однак пізніше результати низки досліджень (зокрема статті в цьому журналі під редакцією Вуда і співавт.) засвідчили, що немає жодної переваги від застосування кортикостероїдів у поєднанні з протівірусними препаратами на тій стадії оперізуючого герпесу, коли слід розпочинати лікування з метою профілактики постгерпетичної невралгії. У дослідженні Форреста (Forrest) застосували три епідуральні ін'єкції метилпреднізолону з тижневим інтервалом у 37 пацієнтів, які страждали на постгерпетичну невралгію протягом більше ніж шість місяців, з них у 89 відсотків не було болю через один рік. Однак у дослідженні не було контрольної групи, і результати могли бути відображенням природного перебігу захворювання. Котані і співавт. застосовували інтратекальний метод введення, що може мати важливе значення, оскільки цей метод дає змогу досягнути більшої концентрації кортикостероїда поблизу вогнища ураження порівняно з епідуральним введенням.

У своєму дослідженні Котані і співавт. не вивчали важливої проблеми постгерпетичної невралгії трійчастого нерва, що є однією з найчастіших локалізацій цього стану.

Імовірно, що в майбутніх дослідженнях у пацієнтів із важковиліковною постгерпетичною невралгією слід вивчити можливість введення кортикостероїдів у порожнину Мекеля, що є частиною субарахноїдального простору довкола вузла трійчастого нерва.

Коли спеціалісти лікують пацієнтів з постгерпетичною невралгією, їм слід починати з найпростіших і найбезпечніших підходів, наприклад шкірного лідокаїнового пластиру, після чого, в разі потреби, перейти або на антидепресант (наприклад нортриптилін), або на антиконвульсант — габапентин. Пізніше можна спробувати застосувати оральні опіоїдні препарати. Інтратекальне введення кортикостероїдів найдоцільніше слід тримати в резерві для пацієнтів, у яких не було ефекту від інших засобів. Залишається сподіватися, що в майбутньому профілактичні заходи щодо оперізуючого герпесу, зокрема вакцинація і раннє агресивне лікування, дадуть можливість зменшити частоту виникнення постгерпетичної невралгії. Навіть якщо ці надії не здійсняться, ми поступово вдосконалюємо лікування пацієнтів з цим поширеним й інвалідизуючим захворюванням. Як писав один спостерігач більше ста років тому, біль після перенесеного оперізуючого герпесу "інколи настільки сильний, що пацієнти втомлюються від існування".

P. N. Watson. A new treatment for postherpetic neuralgia. NEJM, November 23, 2000. — Vol. 343, N 121, p. 1563-1565.

### **Найкращий скринінговий тест для колоректального раку — особистий вибір**

Загально відомо, що скринінг колоректального раку з допомогою аналізу калу на приховану кров значно зменшує смертність від цього захворювання. Повідомлення Менделя і співавт. у цьому номері журналу "The New England Journal of Medicine" свідчить, що таке обстеження також запобігає захворюванню на рак, чим підтверджує дані попередніх досліджень про користь виявлення

аденоматозних поліпів. Велика кількість свідчень про збереження життя завдяки ранній діагностиці зміцнило спільну думку серед різних професійних груп про те, що скринінг колоректального раку слід розпочинати у віці 50 років.

Нині обговорення зосереджується на питаннях які, тести застосовувати, у якому віці і як часто. Кожний тест — скринінгове дослідження калу на приховану кров, сигмоїдоскопія, рентгенографія з контрастуванням барієм і колоноскопія — має своїх прихильників, які переконані в перевагах методу. Останнім часом основна увага зосередилась на колоноскопії, перевагу якій віддають професійні групи, автори редакційних статей і ведучі телебачення. Однак визначити, який тест найліпший, — відповідальне завдання. Кожен з цих тестів дає можливість виявити пухлину з різною ефективністю, однак разом із певними перевагами з'являються потенційні небезпеки і додаткові фінансові витрати. Яке їх поєднання є ліпшим, залишається питанням на перспективу.

Для деяких людей найбільше значення має наукова впевненість у тому, що скринінг поліпшує прогноз. З усіх доступних аналізів найвищий рейтинг має скринінгове дослідження калу на приховану кров, оскільки застосування лише цього тесту давало змогу зменшити смертність від колоректального раку в рандомізованих клінічних дослідженнях. Тривають дослідження із застосуванням скринінгової сигмоїдоскопії, однак на нинішній час єдиним свідченням про зменшення смертності при виконанні сигмоїдоскопії є результати нерандомізованих досліджень. Дехто з дослідників не довіряє результатам ретроспективного аналізу, оскільки пацієнти, яким виконано сигмоїдоскопію, імовірно, мають менше ускладнень від колоректального раку з інших причин (наприклад, завдяки здоровішому способу життя). Інші переконані в достовірності цих результатів, оскільки смертність була нижча

лише в тому разі, коли пухлини які можна було виявити з допомогою сигмоїдоскопа.

Немає прямих доказів того, що скринінгове обстеження всієї товстої кишки (колоноскопія або рентгенографія з наповненням барієм) знижує смертність, хоча дослідження цієї проблеми тривають. Ті, кому необхідні такі докази, вважають запровадження скринінгового обстеження усієї кишки передчасним. Інші згодні заповнити прогалину логічним висновком, що, оскільки сигмоїдоскопія (яка дає змогу оглянути лише дистальні відділи товстої кишки) знижує смертність, то завдяки повному обстеженню цілої кишки можна буде зберегти ще більшу кількість життя. Колоноскопія справді дає можливість виявити більше проксимально розміщених пухлин порівняно з сигмоїдоскопією. Ті, хто приймає такий доказ практичної користі методу, ставлять під сумнів етичні принципи очікування на дані смертності.

Якщо добирати тести на основі їх діагностичної цінності, то колоноскопія є безперечним лідером. Цей метод дає змогу оглянути всю товсту кишку, діагностувати майже всі важливі новотвори і виконати невідкладну поліпектомію. Рентгенографія з наповненням барієм також є методом обстеження всієї кишки, однак вона має меншу діагностичну цінність. Оптико-волоконна сигмоїдоскопія за своєю точністю не поступається колоноскопії, однак дає змогу оглянути лише дистальні відділи товстої кишки. Скринінгове дослідження калу на приховану кров (пероксидазний тест) має низьку чутливість щодо новотворів (від 37 до 69 відсотків) і його слід виконувати щороку або раз у два роки. Приблизно від 85 до 90 відсотків позитивних результатів скринінгу виявляються хибно-позитивними. Застосування дослідження на приховану кров разом із сигмоїдоскопією поліпшує виявлення пухлин, які недоступні для сигмоїдоскопії, за винятком утворів, які не кровоточать, особливо поліпів.

Інші дослідники аргументують, що точність методу має менше значення, ніж його переваги. Згідно з одним з підрахунків, щоб запобігти одному смертному випадкові протягом 10 років, слід виконати скринінгове дослідження калу на приховану кров у 1173 пацієнтів (0,09% імовірність запобігання смерті для окремого пацієнта). Інші автори кажуть про нематеріальність факту збереження життя методом скринінгу і переконують, що інакшу точку зору можуть мати лише ті, хто дбає про матеріальну сторону проблеми. Однак мільйони пацієнтів, яким виконують скринінгові тести без очевидної користі (знаменник), піддаються певним небезпекам (наприклад, додаткові обстеження з приводу хибнопозитивного результату), що загалом, імовірно, переважають користь для значно меншої групи пацієнтів у чисельнику. Чи переважає користь для одного хворого потенційну загрозу для 1173 пацієнтів? Відповідь, безперечно, залежить від значущості цієї загрози.

Побоювання щодо загрози, можливо, виглядають необґрунтованими, враховуючи безпечність колоноскопії і сигмоїдоскопії. Кровотеча або перфорація трапляється лише в 10—30 випадках на 10 000 обстежень, а летальні випадки — у 1 пацієнта на 10 000 колоноскопій. Однак враховуючи, що імовірність користі також мала (наприклад, смертність від колоректального раку серед осіб віком від 50 до 54 років становить 1,8 на 10 000), кількість осіб, що постраждають від скринінгу, може перевищити кількість пацієнтів, яким обстеження дало користь.

Цей недолік зумовлює неохочість деяких авторів вважати колоноскопію “досконалішим” тестом. Питання не в тому, чи він дає змогу виявити більшу кількість новотворів, а в тому, чи більша користь, порівняно з іншими тестами, виправдовує небезпеку. З допомогою сигмоїдоскопії (з подальшою колоноскопією у разі виявлення підозрілих утворів) можна діагностувати 80 відсотків

новотворів, а застосування сигмоїдоскопії у поєднанні з дослідженням калу на приховану кров інколи дає змогу додатково виявити ті пухлини, які недоступні для сигмоїдоскопії (наприклад, проксимальні пухлини без патології дистальних відділів кишки). Ураження, які все ж не вдається виявити цими методами, свідчать про більшу користь від виконання рутинної колоноскопії. Згідно з однією з моделей, виявлення цих утворів зберігає 2,5 року життя у кожному випадку серйозного ускладнення, спричиненого колоноскопією.

Чи такий виправданий такий компроміс? На жаль, немає жодної математичної відповіді. По-перше, відсутні достовірні дані щодо частоти ускладнень, а опубліковані показники є застарілими або спотворюють реальну частоту популяції. По-друге, переваги (наприклад запобігання раку) і загрози (наприклад кровотеча) є відмінними і їх слід конвертувати в одну одиницю виміру (наприклад роки життя з урахуванням їх якості), що дасть змогу порівнювати результати за їх важливістю. Були спроби здійснити це на моделях, однак практична цінність ґрунтується на припущеннях. Поки кількісні методи не буде вдосконалено, висновок про те, що переважає, — користь чи загроза, залишатиметься суб'єктивним. Відповіді будуть різними залежно від сприйняття людиною імовірності і важливості переваг чи загроз.

У більшості пацієнтів вплив на вибір певного тесту мають ускладнення, що значно поширеніші, однак менш серйозні порівняно з кровотечею чи перфорацією. До них зараховують дискомфорт, хвилювання і незручності, пов'язані з приготуванням кишки та самим дослідженням, неспокій та інші негативні наслідки в разі отримання позитивного результату, а також загрози, спричинені хибнопозитивними результатами. Частота їх виникнення залежить від тесту і клінічної установи, однак практичне значення — від кожного окремого пацієнта. Лікарі припус-

кають, що віддавання переваги певному тесту пацієнтом відповідатиме їхнім власним поглядам, однак вони часто є відмінними. Деякі пацієнти віддають перевагу колоноскопії, оскільки їй не треба виконувати щороку і лікарі застосовують заспокійливу терапію, тоді як іншим не подобається період реконвалесценції після виконання обстеження. Індивідуальний вибір певного тесту пацієнтом залежить від наявності відповідних спеціалістів, умов страхового поліса (або його відсутності), потенційних труднощів у виконанні тесту, особистого досвіду з певними тестами і змінами ризику. Пацієнт може знехтувати колоноскопією у віці 50 років, проте, імовірно, змінить свою думку у віці 65 років, коли частота появи проксимальних пухлин зростає.

Для медичних страхових компаній вибір того чи іншого тесту визначають фінансові витрати, однак доступність його залежить від ціни, яка буває різною залежно від кількості, умов ринку та контрактів. Фінансову вигоду для суспільства і меншою мірою для платників визначає економічна користь від запобігання захворюванню на рак. Численні дослідження, у тому числі і декілька недавніх опублікованих статей, підкреслюють ефективність фінансових витрат при виконанні кожного скринінгового тесту для виявлення колоректального раку (приблизні витрати < \$20 000 на кожен рік збереженого життя), включно з колоноскопією. Незважаючи на те що цей тест є найдорожчим, колоноскопія, імовірно, потребує менше фінансових витрат, оскільки цей метод дає змогу виявити більше раків і його не треба часто застосовувати. Однак такі аргументи не є переконливими для багатьох страхових компаній, члени яких, імовірно, змінюють свої плани до того, як з'являться корисні результати. Страхові компанії без альтруїстичних пріоритетів віддають перевагу тестам, які не потребують великих одноразових фінансових витрат.

Крім того, потенційно ліпший тест може втратити свої переваги, якщо його виконує некомпетентний дослідник або той, хто не може забезпечити адекватний контроль після отримання патологічних результатів і вчасно зробити повторний скринінг. На державному і місцевому рівні кількість кваліфікованих ендоскопістів можливо є недостатньою для забезпечення колоноскопією (або навіть сигмоїдоскопією) усіх осіб, яким нині рекомендують це обстеження. Без відповідної координації пацієнти з групи ризику можуть не отримати пріоритетності. Якщо буде наплив пацієнтів до недосвідчених дослідників, то зменшення діагностичної достовірності і зростання частоти ускладнень може применшити користь певного тесту.

Захисники певного скринінгового тесту для колоректального раку вже зробили свій вибір, що відображає їхні пріоритети відповідно до критеріїв наукової достовірності, точності, переваг, безпеки, ціни і практичності, яких вони вважають універсальними. Такий підхід виправданий лише тоді, коли можна безпечно припустити, що більшість людей, розглянувши однакові факти, зробили би однаковий вибір. Це було б так, якщо б усі умови були чітко визначені, однак не у цьому разі, коли суб'єктивні і ситуативні фактори визначають, на якому боці буде перевага. Хоча найбільшу вигоду від виконання певного протоколу скринінгу отримує пересічний пацієнт (наприклад, виконання скринінгового тесту на приховану кров кожні 1–2 роки і сигмоїдоскопії кожні 5 років чи колоноскопії кожні 10 років), найліпший вибір можна зробити, лише оцінивши переваги та недоліки методу з точки зору пацієнтів, лікарів і страхових компаній.

Шістдесятьом відсоткам придатного населення у США (в кого були до цього безпосередні покази) ніколи не виконували скринінгу колоректального раку. Якщо дозволити пацієнту самому обрати скринінговий тест

(якщо він таки щось обере), то це може бути ліпшим варіантом, ніж коли нав'язувати йому якийсь певний метод. Незважаючи на труднощі прийняття консенсусного рішення, пацієнти мають право на свій особистий вибір. Якогось дня неінвазивні форми скринінгу можуть назавжди витіснити сучасні методи. До того часу визначення найліпшого тесту на основі побажань пацієнта дасть можливість зберегти життя багатьом людям.

S.H. Woolf. The best screening for colorectal cancer — a personal choice.  
November 22, 2000. —Vol.343:1641-1643

### **Рецидиви, ремісії і прогресування розсіяного склерозу.**

Розсіяний склероз є найчастішою причиною важкої неврологічної інвалідності серед дорослого населення північноєвропейського походження. При посмертному розтині основними патанатомічними ознаками хвороби є множинні вогнища демієлінізації з відносним збереженням аксонів, різною вираженістю запальних змін і астроцитарним гліозом. Існує загальна згода щодо того, що розсіяний склероз є аутоімунним захворюванням, хоч останні дослідження свідчать про існування більш ніж одного патогенетичного шляху до настання кінцевих змін і можливість переважання різних шляхів розвитку хвороби при різних формах розсіяного склерозу.

Які характерні ознаки різних форм розсіяного склерозу? Принаймні у початкових стадіях більшість пацієнтів страждають від рецидивно-ремісійної форми, для якої характерні періоди неврологічного погіршення, що чергуються з періодами повного або майже повного одужання. Пізніше неврологічні порушення постійно прогресують з епізодами рецидивування, або без них, що називають вторинною прогресуючою формою. Невелика частина пацієнтів (приблизно 15 відсотків) страждають від первинно прогресуючої форми захворювання, для якої характерна відсутність чітких рецидивів і ремісій з самого початку.

Що ми знаємо про механізми розвитку рецидивів, ремісій і незворотної інвалідизації? Результати досліджень із застосуванням ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) і дослідження викликаних потенціалів свідчать, що гострі рецидиви хвороби спричинені фокальною запальною демієлінізацією. Клінічні ознаки неврологічного дефіциту виникають переважно внаслідок блокування провідності нервових волокон, що є результатом або безпосередньо демієлінізації, або опосередковано наслідком запальної реакції. Запалення призводить до місцевої продукції оксиду азоту (NO) макрофагами, які наявні у великій кількості у вогнищах ураження на ранній стадії. Оксид азоту спричиняє розвиток блокування провідності в центральних нервових волокнах, при чому ступінь блокування залежить від дози.

Ремісія настає у разі коли запалення минає і провідність відновлюється. Спочатку, імовірно, це зумовлено появою нових натрієвих каналів на оголених мембранах аксонів. Певною мірою відновлюється мієлін (що відновлює нормальну стрибкоподібну провідність), і це зумовлює одужання. Останні функціональні дослідження з застосуванням ЯМР у пацієнтів після перенесеного неврити зорового нерва свідчать, що адаптивні зміни функції нейронів можуть також прискорити процес одужання.

Чому ремісії є повними лише в початкових стадіях розсіяного склерозу, а не на пізніших етапах перебігу хвороби? Можливо, це зумовлено двома механізмами. По-перше, описаний вище процес одужання може стати неефективним, імовірно, внаслідок неодноразового запального ушкодження одних і тих самих нервових волокон. Відомо, що таке трапляється при хронічній запальній демієлінізуючій периферичній нейропатії. По-друге, втрата аксонів може сприяти настанню незворотних змін. Недавно дослідники знову зацікавились давнім спостереженням, що, хоча характерною особливістю

захворювання є демієлінізація, втрата аксонів справді наявна при розсіяному склерозі. Такі зміни можуть виникати на ранніх стадіях і бути дуже вираженими при посмертному розтині.

Важливим клінічним питанням є роль втрати аксонів у постійному ослабленні функції. Існує низка доказів, що зв'язок між цими двома процесами є тісним. Виявлено ступеневу залежність між вираженістю атрофії спинного мозку (оцінку здійснювали з допомогою ЯМР) і показником інвалідації за шкалою Куртзке (Kurtzke). Крім того, у дослідженнях із застосуванням магнітно-резонансної спектроскопії було виявлено кореляційний зв'язок між дефіцитом функції мозочка в пацієнтів з розсіяним склерозом і стійким зниженням мозочкової концентрації N-ацетиласпартату, який є компонентом нейронів, а також з'ясовано, що прогресування інвалідації пов'язане зі збільшенням обсягу вогнищ пониженої інтенсивності на T<sub>1</sub>-зважених ЯМР томограмах, що є ознакою втрати аксонів.

Отже, настання незворотного дефіциту функції на пізніх стадіях розсіяного склерозу, імовірно, додатково зумовлено втратою аксонів. Механізм цього процесу невідомий. Згідно з однією з версій, рецидиви запалення призводять до постійного ушкодження аксонів. Можливо, певну роль відіграє оксид азоту, оскільки в експериментальних умовах він призводить до дегенерації аксонів у вогнищах демієлінізації, в яких підтримували імпульсну активність. У терапевтичному дослідженні з застосуванням моноклональних антитіл людини проти CD-52 (Campath 1-H) у пацієнтів з розсіяним склерозом було виявлено зв'язок між ризиком прогресування інвалідації (і церебральної атрофії) після лікування і загальним обсягом запальних змін у головному мозку (що оцінювали за ступенем підсилення гадолінієм) перед лікуванням. Це не може бути повною картиною, оскільки лікування запобігало появі ре-

цидивів і ступінь підсилення гадолінієм (що є мірою запальних змін) був значно меншим як у пацієнтів з прогресуванням хвороби і без нього.

Додаткові докази дисоціації між прогресуванням інвалідації і рецидивуванням наводять Конфавре і співавт. (Confavreux et al.) у цьому номері журналу. Вони дослідили зв'язок між швидкістю прогресування інвалідації і наявністю чи відсутністю рецидивів на матеріалі бази даних розсіяного склерозу Ліона. З'ясовано, що тривала інвалідація настає швидше в пацієнтів, у яких хвороба мала прогресуючий характер з самого початку, а швидкість прогресування від одного рівня інвалідації до іншого не залежить від наявності чи відсутності рецидивів на початкових стадіях розвитку захворювання. З метою вивчення значення рецидивів під час прогресуючої фази хвороби дослідники порівнювали тривалість часу, що необхідний для прогресування захворювання від одного рівня інвалідації до іншого в пацієнтів з рецидивами і без них.

Серед пацієнтів з вторинною прогресуючою формою розсіяного склерозу швидкість прогресування інвалідації була меншою у хворих, у яких хвороба перебігала з рецидивами, порівняно з тими, у кого рецидивів не було. Конфавре і співавт. зараховували пацієнтів з прогресуванням на початкових стадіях хвороби до групи первинного прогресуючого розсіяного склерозу незалежно від того, мали вони рецидиви в майбутньому чи ні. У цій групі пацієнтів наявність чи відсутність рецидивів жодним чином не впливали на швидкість прогресування. Ці результати слід інтерпретувати обережно, оскільки 49 відсотків хворих отримували певне модифікуюче захворювання лікування тривалістю до одного року протягом періоду спостереження.

Докази щодо існування зв'язку між рецидивами і прогресуванням у пацієнтів з розсіяним склерозом суперечливі. Є згода

щодо того, що час, необхідний для досягнення певного рівня інвалідизації, коротший у пацієнтів з первинною прогресуючою формою захворювання порівняно з хворими на рецидивно-ремісійну форму. Однак в одному з досліджень з'ясовано, що цей час коротший у пацієнтів, які мали часті рецидиви протягом перших двох років після початку розсіяного склерозу, порівняно з тими хворими, у яких рецидиви виникали рідше. Спостереження за когортою протягом 25 років підтвердило існування цього зв'язку, однак невідомо, чи є він причинно-наслідковим (Ebers GC). І навпаки, в іншому дослідженні (з коротшим періодом спостереження) не було встановлено жодного зв'язку між прогнозом та інтервалом між першим і другим рецидивом хвороби.

У пацієнтів зі вторинною прогресуючою формою розсіяного склерозу виникнення рецидивів має зв'язок із меншою швидкістю прогресування від спроможності пройти без допомоги чи відпочинку 500 метрів до спроможності пройти лише 10 метрів зі сторонньою підтримкою, однак не має впливу на прогресування від першого рівня інвалідизації до здатності пройти лише 100 метрів з підтримкою. Гострі рецидиви зумовлені запальними змінами, а прогресування хвороби залежить від дегенерації аксонів. Поки не буде чітко з'ясовано зв'язку між запаленням і дегенерацією, важко буде уявити загальну картину залежності між патологічною і клінічною еволюцією розсіяного склерозу. Ця проблема є високопріоритетною у дослідженні розсіяного склерозу, оскільки від неї залежить розробка нових методів лікування хвороби.

W.I. McDonald. Relapse, remission, and progression in multiple sclerosis.  
NEJM, November 16. 2000. — Vol.343, N.20, p.1486-1487.

### **Захворюваність на рак щитовидної залози в 10 разів вища у дітей, що постраждали від аварії на Чорнобильській АЕС**

Вашингтон, 30 червня (Reuters).— Дослідники повідомили в четвер, що захворюваність на рак щитовидної залози залишається в 10 разів вищою від норми в українських дітей через 13 років після аварії на Чорнобильській АЕС.

У період між 1986 роком, коли сталася аварія, і 1997 роком було виявлено 577 випадків захворювання на рак щитовидної залози порівняно з 59 випадками захворювання в аналогічній віковій групі в період між 1981 і 1985 роками.

Пожежа в реакторному блоці Чорнобильської АЕС сталася вранці 26 квітня 1986 року, внаслідок чого радіоактивна хмара поширилась над значною частиною території України, Росії, Білорусі й інших країн Європи. Це спричинило смерть 31 особи і вплинуло на здоров'я багатьох тисяч людей.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у Білорусі, де осіло близько 70 відсотків радіоактивних викидів, захворюваність на рак щитовидної залози зросла у 100 разів порівняно з показниками перед аварією.

У своїй заяві доктор Вірджинія Лівольсі з медичного центру Університету Пенсильванія у Філадельфії повідомляє, що "діти є найбільш вразливою групою населення, оскільки в них щитовидна залоза більш чутлива до впливу радіації і довша тривалість життя дає змогу проявитися змінам".

Ці фактори зумовлюють необхідність контролю функції щитовидної залози в уражених осіб протягом десятків років.

У журналі "Сансер" д-р Лівольсі повідомляє, що група дослідників під її керівництвом з'ясувала, що 54 відсотки українських пацієнтів з раком щитовидної залози віком до 15 років проживали в найбільш забрудне-

них зонах — Київській, Чернігівській, Житомирській, Черкаській і Рівненській областях.

Більше 40 відсотків пацієнтів — це діти, вік яких на момент аварії був 4 роки або менше.

“До групи найбільшого ризику належать особи, які піддавалися впливу високих доз опромінення у віці менше 5 років, — каже д-р Лівольсі. — У цьому віці щитовидна залоза найбільш чутлива до впливу іонізуючої радіації”.

Згідно з даними Американського протиракового товариства (American Cancer Society), у США в 1999 році було діагностовано 18 000 випадків захворювання на рак щитовидної залози серед дорослого насе-

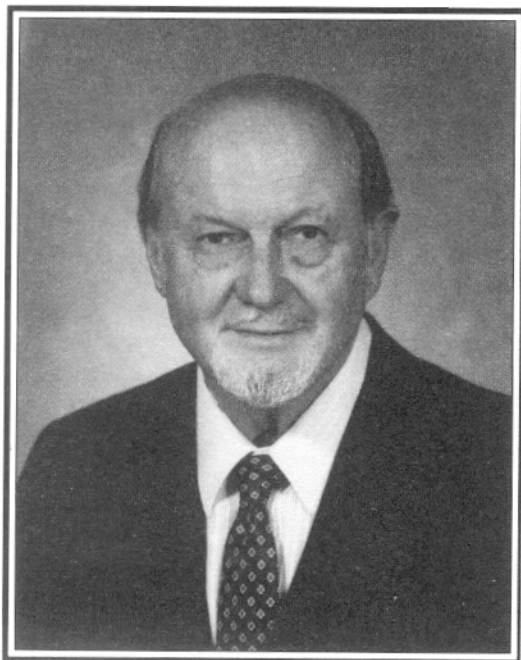
лення. Приблизно 1200 осіб загинуло від цієї хвороби.

Є можливість запобігти раку щитовидної залози, що спричинений впливом радіації. У Польщі, де йодид калію отримали 97 відсотків дітей, дослідники не спостерігають подібного зростання захворюваності на рак щитовидної залози, хоча територія цієї країни теж була уражена радіоактивною хмарою після аварії на Чорнобильській АЕС.

Минулого тижня регуляційний комітет ядерної безпеки США висловив пропозицію створити резерв йодиду калію для захисту населення від наслідків викиду радіоактивних матеріалів під час аварії на атомних електростанціях.



## ПОСМЕРТНІ ЗГАДКИ



**Д-р Мирослав Гнатюк  
(1917 – 2001)**

Дня 31 липня 2001 року відійшов від нас у країну вічності д-р Мирослав Гнатюк, відомий лікар, поціновувач мистецтва та заслужений громадянин, який більшу частину свого життя присвятив медицині. Був вірний клятві Гіппократа і виконував свої обов'язки гідно і чесно. Його життєвий шлях не був вистелений трояндами. Покійний виростав і навчався у бурхливі тридцяті та сорокові роки минулого століття і був переслідуваний та ув'язнений польською поліцією.

Студії медицини розпочав у 1940 році у Львівському медичному інституті і продовжував їх під час німецької окупації. Однак з наближенням воєнного фронту був змушений їх перервати. Щойно рік після закінчення війни він зміг продовжити медичний виш-

кіл в Інсбруцькому університеті в Австрії. Там же в 1947 році отримав диплом доктора медичних наук.

У 1949 році емігрував разом з родиною до США та поселився у Філадельфії. Інтернатуру відбув в одній з пенсильванських лікарень, а опісля спеціалізувався у загальній хірургії. У штаті Нью-Джерсі відбув ще трирічний вишкіл у психіатрії й досліджував дію фармацевтичних препаратів у Ратґерському університеті у хворих на депресію.

Після нострифікації австрійського диплома відкрив у 1961 році приватну лікарську практику в Сенекавіл, штат Огайо. Тішився великою симпатією своїх пацієнтів та повагою серед колеґ лікарів. Два рази був обраний президентом Палати лікарів округи Сенекавіл та був президентом медичного стажу в місцевій лікарні. Крім того, що займався приватною практикою, був також директором однієї з найбільших психіатричних лікарень штату Огайо. Завдяки його керівництву цей медичний заклад був визнаний одним з найкращих в Америці. Прізвище покійного вміщене у престижнім довіднику "Хто є хто у психіатрії". У 1984 році вийшов на заслужену емеритуру і переїхав до штату Мічіґан, щоб бути ближче до своїх синів та внуків. На 84-му році сповненого праці життя наспів з Божої волі час, коли йому довелося розпрощатися з цим світом.

Життя покійного було многогранне і багате. Він був членом проводу Організації українських націоналістів, співзасновником Лікарського товариства в Америці, членом і довголітнім головою Капели бандуристів ім. Шевченка, членом Американської психіатричної асоціації і довічним членом Американської медичної асоціації. Любив музику і мистецтво. Від природи мав чудовий бас і був солістом численних хорових колективів. Разом з дружиною Анною створив власну

унікальну музейну колекцію народного мистецтва.

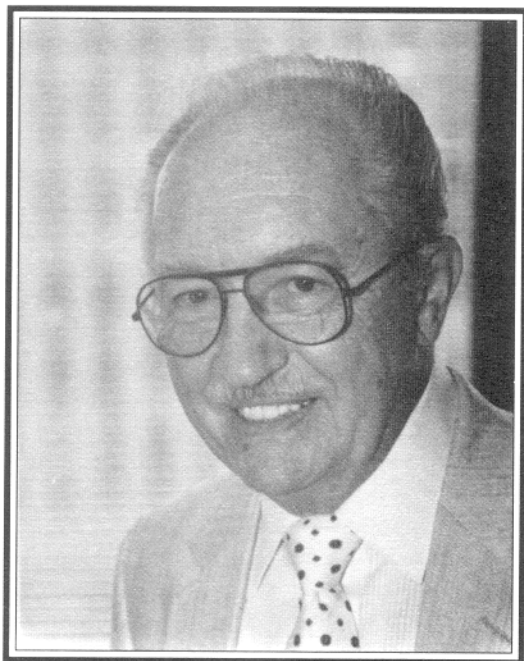
Покійний залишив у глибокому смутку дружину Анну та синів Богдана, Юрія й Андрія з їхніми дружинами та дітьми. Похоронні відправи з численною участю громадянства відбулись у Детройті та Філадельфії. Над домовиною прощав покійного від українських лікарів д-р Павло Джуль, від Капели бандуристів Арнольд Бірко та від української

громади метрополії Детройт Ярослав Дужий. Тлінні останки покійного спочили в родинній гробниці на цвинтарі Факс Чейс, Пенсильванія. Від нас відійшов у засвіті лікар з невичерпною енергією, яку віддав на служіння Богові та українському народові.

Нехай благословенна американська земля буде йому легкою.

Вічна йому пам'ять.

*Павло Джуль*



**Д-р Володимир Шкільник  
(1925—2001)**

3 липня 2001 року відійшов з Божої волі у країну вічності піонер та меценат українських культурних та церковних інституцій д-р

Володимир Шкільник. Всі ми боляче відчуватимемо його відсутність серед нас. Покійний народився 24 листопада 1925 року в Перемишлянах, Західна Україна, у родині повітового судді Михайла і Марії Саламонів. Батько був учасником українських визвольних змагань і займав високі становища в Уряді Української Національної Ради. Покійний виростав у національно свідомій та релігійній родині. Народну школу закінчив у родинному місті Перемишлянах, а гімназію у Львові в 1943 році. У цьому ж році розпочав студії медицини у Львівському медичному інституті. Однак через військову службу йому довелося їх перервати. Кінець Другої світової війни застав покійного в Німеччині. Медичні студії продовжував у Мюнхенському університеті. Був активним членом української медичної громади та брав участь у конгресах харитативного товариства "Рах Роман". Медичні студії закінчив у 1950 році й отримав диплом лікаря. Двома роками пізніше в цьому ж університеті захистив докторську працю і через кілька місяців емігрував до Америки.

У новій країні поселення покійний відбув інтернатуру у штаті Нью-Йорк, а спеціалізацію з анестезіології — в Аубирн Лікарні в Ке-

*Лікарський вісник*

мбріджі, Массачусетс, і в Бостонському медичному центрі. У 1957 році нострифікував медичний диплом й отримав ліцензію на медичну практику у штаті Огайо. Дванадцять років працював директором відділу анестезіології в лікарні Форест Гіл у Клівеланді, а опісля переїхав до міста Акрон, де займався виключно приватною анестезіологічною практикою.

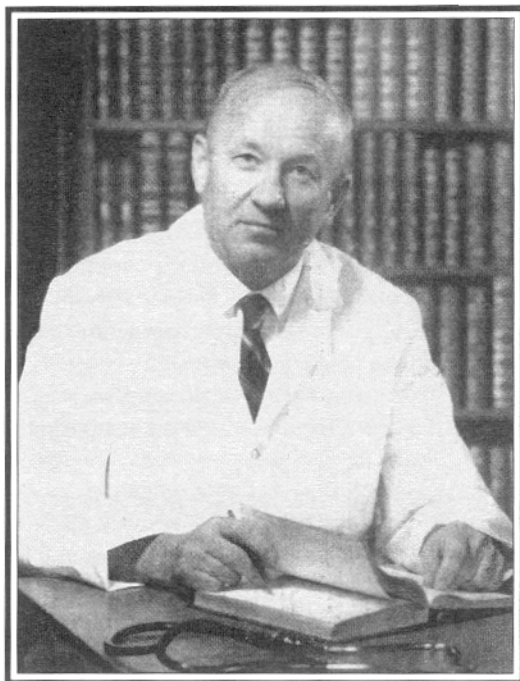
Покійний був активним членом Українського лікарського товариства Північної Америки (УЛТП), відділ Огайо. Брав участь у його медичних з'їздах і наукових конференціях. Був тричі обраний головою відділу Огайо, а в 1989 р. УЛТПА нагородило його Почесною Грамотою за заслуги перед Українським лікарським товариством й українською громадою. Був учасником наукових конгресів Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ), а в 1993 році брав участь у з'їзді бувших вояків дивізії "Галичина" у Львові.

У січні 1989 року вийшов на емеритурі у і вповні присвятив себе праці для громади, Української католицької церкви в Акрон та Української богословської академії у Львові. Мав велике замилювання до музики, передусім до гри на роялі та компонування. Його улюбленим спортом було лещетарство, а також колекціонування європейських автомашин.

Залишив у глибокому смутку дружину Надію, тещу Олену Кравців і трьох сестер з родинами та брата Надії Ігоря Кравціва. Тлінні останки покійного Володимира похоронили на кладовищі Св. Петра і Павла в Парма, Огайо.

Вічна йому пам'ять.

*Павло Джуль*



**Д-р Юліян Мовчан  
(1913 – 2002)**

Дня 6 січня 2002 року відійшов у вічність відомий лікар і журналіст д-р Юліян Мовчан. Покійний народився 19 лютого 1913 року в селі Зорокові на Житомирщині. Народну школу закінчив у сусідньому селі Мальванці. Під час колективізації його родину репресували, батька заслали на каторжні роботи далеко на північ, а матір з малими дітьми вигнали з рідної хати. Покійний, щоб уникнути переслідувань і врятувати своє життя, утік до Харкова. Спочатку працював робітником, а невдовзі став відповідальним редактором фабричної газети "Червона нитка", пізніше — літературним працівником часопису "Харківський паровозник". У 1930 році вирішив студіювати журналістику на заочних курсах, які закінчив у 1935 році. Однак недовго втішався редакторською працею. Він швидко збагнув, що в ті часи журналіс-

тика була небезпечною професією, і в 1937 році розпочав навчання у Харківському медичному інституті. Наприкінці четвертого року навчання Ю. Мовчана скерували на двомісячну клінічну практику до львівських лікарень, де його застала німецько-радянська війна. Знаючи радянську дійсність і жорстоке переслідування невинних людей сталінським режимом, покійний вирішив залишитися у Львові й там продовжувати медичні студії. Диплом лікаря отримав у 1943 році у Львівському медичному інституті. Обов'язкову медичну практику відбув у лікарнях у Львові, Тернополі, Сколім та Новім Санчі. Улітку 1944 року, коли воєнний фронт наближався до Львова, він подався разом із тисячами втікачів на Захід. Спочатку до Словаччини, а опісля до Австрії, де працював лікарем у місцевості Мельк. До Мюнхена прибув наприкінці Другої світової війни навесні 1945 року і там відразу включився в роботу гуманітарної організації під назвою „Українська медична харитативна служба”, що надавала поміч і поради політично й релігійно переслідуваним особам.

До США прибув у 1949 році й поселився у штаті Нью-Джерзі. У грудні 1952 року нострифікував лікарський диплом у штаті

Огайо. Короткий час працював в індустріальній клініці, а опісля відкрив приватну лікарську практику в містечках Малінта й Оуквуд. Від 1960 року до виходу на пенсію у 1986 році практикував у містечку Македонія. Покійний був членом численних американських асоціацій та Українського лікарського товариства Північної Америки (УЛТПА). Крім того, був членом Об'єднання українських письменників “Слово”. З нагоди 70-ліття Ю. Мовчана УЛТПА відзначило його Почесною Грамотою.

Хоч понад 40 років працював лікарем, але в душі завжди був журналістом. Він постійно дописував до українських газет і журналів у США і Канаді. Був автором близько 2000 статей на популярні медичні теми та чотирьох книжок, виданих у діаспорі, а тепер перевиданих в Україні.

Покійний залишив у глибокому смутку дружину Олену Скибіцьку-Мовчан, двох доньок, чотирьох онуків та одну правнуку. Похоронні відправи відбулися 12 січня 2002 року в каплиці похоронного закладу в Юніон-Ситі, Нью-Джерзі. Тіло покійного спочило на цвинтарі Св. Андрія Первозванного в Саут-Бавнд-Брук, Нью-Джерзі.

Вічна йому пам'ять.

*Павло Пундій*

## ХРОНІКА З ЖИТТЯ ЧЛЕНІВ-ПІОНЕРІВ УЛТПА

14 квітня 2002 р. минуло 80 років з дня народження д-ра Павла Пундія довголітнього архіваря УЛТПА.

Дійсними членами Наукового товариства ім. Шевченка (НТШ) в Америці стали наступні члени УЛТПА:

д-р *Лариса Біланюк*;

д-р *Ігор Рак*;

д-р *Михайло Цегельський*;

д-р *Юрій Трухлий*;

д-р *Орест Гаврилюк* — член кореспондент.

Редакція „Лікарського вісника“ сердечно вітає наших членів-піонерів з нагоди їх високого відзначення і бажає їм сил і наснаги для наукової і суспільної праці. Д-ру Пундію шлемо наші щирі ґратуляції і бажаємо йому многих і благих літ.

*Редакція*

---

## ВІДОЗВА

Головна управа Українського лікарського товариства Північної Америки звертається до всіх членів УЛТПА з проханням скласти по 1.000 доларів пожертви на незалежний Видавничий фонд „Лікарського вісника“.

Дотепер на незалежний Видавничий фонд „Лікарського вісника“ по 1.000 дол. склали:

Т. Антонович, М. Балтарович, О. Баран, Л. Біланюк, А. і Т. Бровар, М. Войтович, Т. Воробець, бл. п. д-р Ю. Городиловський, І. Гребеняк, бл. п. Пантелеймон Грицеляк\*, М. Грицеляк, Ю. Грицеляк, О. Гудзяк, М. Гулій, бл. п. д-р Іван Дачишин\*, П. Демус, П. Джуль, С. Дорошак, С. Дудяк, М. Залуцький, І. Залуцький, Т. Залуцький, В. Заньків, бл. п. д-р Р. Заплітний, В. Зарічний, М. Іваницький, бл. п. д-р І. Іванців, приятелі бл. п. д-ра В. Кассараби, І. Коделький, М. Коленський, С. Кочій, Р. Кравчук, Р. Крупка, Ю. Кузич, Л. Кузьмак, А. Левицький, Н. Личик, М. Логаза, В. Марчук, бл. п. Андрій Мащорак\*, Ю. Мовчан, Р. Мороз, Л. Мостович, П. Моцюк, Я. Музичка, бл. п. Михайло Наболотний, С. Павлинський, О. Панчшин, Я. Панчук, Н. Пелех-Гайворонська, Н. Плющ, В. Прокопович, М. і Р. Процик, П. Пундій, Ю. Руденський в пам'ять бл. п. А. Горчинського, В. Савчук, М. Сагайдак, В. Салаяк, В. Селезінка, О. Сидоряк, Р. Смик, Р. Сосенко, Р. Сочинський, Е. Стецьків, О. Стрільбицький, С. Тимків, Р. Трихомчук, В. Трухлий, Ю. Трухлий, О. Фаріон, М. Федорів, Б. Филипчак, М. Фішер-Слиж, бл. п. П. Харук\*, М. Харкевич, А. Хрептовський, М. Цегельський, Б. Целевич, Т. Чайковський, О. Шандра, В. Шкільник, О. Школьник.

Пожертви склали члени родин і приятелі покійних.

---

Наукові статті для публікації в „Лікарському віснику“ просимо надсилати на адресу  
UMANA, PO Box 36305, Grosse Pointe, MI 48236 (США і Канада).

Вид-во „Медицина світу“, 79017 Львів, вул. Родини Крушельницьких, 14 (1-й пов.), (Україна)

**УВАГА!**

**УВАГА!**

**Світова федерація українських лікарських товариств (СФУЛТ)  
запрошує українських лікарів у США й Канаді взяти участь  
у IX конгресі СФУЛТу, який відбудеться у місті Луганськ, Україна,  
19–22 серпня 2002 р.**

**Наукова програма IX конгресу**

1. Народне здоров'я на початку XXI століття.
2. Розвиток медичних технологій у майбутньому.
3. Біоетика як основа сучасної медицини.
4. Шляхи об'єднання сучасних медичних наук і народної медицини.
5. Діагностика, лікування і профілактика хвороб цивілізації.
6. Сучасний стан сімейної медицини і поліпшення медичної допомоги населенню України.
7. Невідкладна медична допомога в разі катастрофічних подій.
8. Завдання медичних організацій у розвитку народного здоров'я.

Головною частиною наукової програми буде телепередача з Вашингтона (США) конференції, присвяченої боротьбі зі СНІДом в Україні. Керівник конференції д-р Роксоляна Горбовий.

*У справі транспортування і замовлення готелів просимо звертатися:*

*Scope Travel Agency, 1605 Springfield Avenue, Maplewood, NJ 07040,*

*Telephones: (800) 242 7267, (973) 378 8998; Fax: (973) 378 7903.*

*Резюме доповідей надсилати на адресу: WFUMA, PO Box 36305 Grosse Pointe, MI 48236.*

*For transportation and hotel reservation please call:*

*Scope Travel Agency, 1605 Springfield Avenue, Maplewood, NJ 07040*

*Tel.: (800) 343 7267 or (973) 378 8998, Fax: (973) 378 7906.*

*Abstracts of papers please send to: WFUMA, PO Box 36305, Grosse Pointe, MI 48236.*

Гостям раді!

*Екзекутива СФУЛТу*

---

**СВІТОВА ФУНДАЦІЯ УКРАЇНСЬКИХ ЛІКАРСЬКИХ ТОВАРИСТВ  
(СФУЛТ-ФУНДАЦІЯ)**

СФУЛТ-Фундація — філантропічна організація, заснована у штаті Мічиган, США, у 1996 році. Завдяки співпраці меценатів української медицини Фундація фінансує видання медичних підручників українською мовою і передплачує американські медичні журнали для університетських бібліотек та наукових інститутів в Україні. Рік тому ми розпочали монументальну працю над перекладом престижного американського медичного Словника Дорланда, який включає 400 000 медичних термінів. Переклад здійснюється видавництвом „Наутілюс“, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010.

Наша адреса:

**World Foundation of Ukrainian Medical Associations**

**PO Box 36305**

**Grosse Pointe, MI 48236**

Будемо вдячні за ваші листи і поради

*Дирекція СФУЛТ-Фундації*



## ВИМОГИ ДО ПОБУДОВИ СТАТЕЙ, ПОДАНИХ ДО ДРУКУ

(Пам'ятка для авторів)

Стаття загалом повинна складатись із семи чітких підрозділів, кожен з яких відповідає певній меті і містить лише відповідний матеріал. Слід якомога більше уникати повторення інформації в підрозділах, оскільки це призводить до непорозумінь, спричинених непослідовністю викладу. Цими підрозділами є: 1) Реферат; 2) Вступ; 3) Матеріали і методи; 4) Результати; 5) Обговорення; 6) Висновки і 7) Заключення.

1) *Реферат*. Обмежується одним параграфом, що починає статтю. У кількох реченнях викладається *мета* роботи, короткий опис того, як ця *мета* досягається, ключові наслідки дослідження і зроблені *висновки*. Тут не наводиться ніяких посилань і не згадується попередніх робіт (за винятком випадків, коли це є суттю статті, як при запереченні).

2) Вступ включає виклад *причин*, що спонукали виконати дослідження (неясність питання, значна відмінність між даними автора і попередніми, поступ у технології, аналізі чи результатах та ін.), *яким чином* результати автора проливають нове світло на питання (чому читач може зацікавитись тим, що написав автор), що автор намагається довести (показати, поліпшити, поширити, заперечити) і *чому* важливо це зробити. У цьому підрозділі наводяться вичерпні посилання на інші праці. Це вказуватиме, що робота сучасна, і читач винесе переконання, що дані не застаріли. Посилання не повинні бути всеохоплюючими, як у магістерських тезах чи в докторській дисертації; подаються лише ключові роботи, кількістю, як правило, не більше 12—24.

3) *Матеріали і методи*. Більшості авторів найлегше починати писати з цього, найпростішого підрозділу. Сюди входить опис популяції, що аналізувалася, з причинами, що спонукали до її відбору, стандартизація популяції для дослідницьких та статистичних цілей, а також обґрунтування цього. Найприродніше місце для популяційних даних саме тут. Відповідно визначаються (з посиланням) одиниці вимірювання результатів. В експериментальних роботах важливо включити подробиці, що уможливили б іншим дослідникам відтворити дослідження автора (порода, вік та вага піддослідних тварин, методика операції, методи та пристосування для збирання даних і т.д.). *Наслідки* (результати) можуть бути приведені тут або в підрозділі "Результати", в залежності від типу роботи та ходу викладу, але частіше вони виносяться в окремий підрозділ.

4) *Результати*. Цей підрозділ, зрозуміло, становить осередок роботи, будучи, по суті, причиною публікації. Тим самим він повинен бути спроможним витримати випробування науковою прискіпливістю, а не бути просто описовим, як підрозділ "Матеріали і методи". Усі "n" мусять бути значущими; можливі виключення — вказані і обґрунтовані; контролі — відповідно встановлені і вивірені, а значення "р", що вирізняють їх — значущими. Слід включити відповідні таблиці, тобто такі, котрі необхідні для підтвердження положень, висунутих у тексті. Твердження, детально обговорені у тексті, не потребують додаткових таблиць. Тут також додаються експериментальні ілюстрації, що підтверджують знахідки, причому останні чітко виділяються стрілками чи підписами, з ясними і короткими поясненнями.



5) *Обговорення*. В “Обговоренні” повторно формулюється питання, поставлене у “Вступі”, пояснюється відповідність експериментального підходу, описаного в “Матеріалах і методах”, а гіпотеза, висунута у “Вступі”, описується як така, що підтримується якісно і кількісно (тобто статистично) результатами. У більшості робіт у цьому підрозділі важливо підкреслити значення виконаної праці, якщо те не очевидне. Допускається також, де це може бути відповідним, робити припущення щодо впливу знахідок автора.

6) *Висновки*. У цьому підрозділі, що рідко перевищує за обсягом параграф, наводиться те, що автор вважає за доведене чи показане. Сюди належать узагальнення та негативні дані. Відповідною частиною його є також міркування про те, яка подальша робота необхідна для повнішого вивчення питання, як і важливість цього.

7) *Заключення*. Це є найменш необхідний підрозділ, що повинен включатись лише тоді, коли потрібне вагоме кінцеве твердження, як у випадку, якщо ця робота суттєво підтримує попередні роботи в нерозробленій ділянці або недвоявно заперечує попередні загальноновизнані результати.



**UMANA Leadership 2001-2003**

**Executive Committee**

<b>President</b>	Ihor Voyevodka, MD, Reno, NV
<b>President-Elect</b>	Bohdan Iwanetz, MD, Lansing, IL
<b>Vice President</b>	Ihor Fedoriw, OD, Allentown, PA
<b>Secretary</b>	Adriana Nychka-Czartorysky, MD, Astoria, NY
<b>Treasurer</b>	Andrew Iwach, MD, San Francisco, CA
<b>Branch Representative</b>	Ihor Zachary, MD, Middleburg Heights, OH
<b>Executive Director</b>	George Hrycelak, MD, Elmwood Park, IL

**Board of Directors**

**Members of the Executive Committee**

<b>Immediate Past President</b>	Roman Goy, MD, Baltimore, MD
<b>UMANA Foundation President</b>	Bohdan Iwanetz, MD, Lansing, IL
<b>JUMANA Editor</b>	Paul J. Dzul, MD, Grosse Pointe, MI
<b>UMANA News Editor</b>	Adrian Baranetsky, MD, New York, NY
<b>Archivist</b>	Maria Hrycelak, MD, Park Ridge, IL
<b>Sponsorship Coordinator</b>	Roman Dykun, MA, Woodstock, IL
<b>Membership Director</b>	Laryssa Iwanetz, Lansing, IL
<b>Webmaster</b>	Stephanie M. Zachary, RN, Strongsville, OH

**UMANA Chapter Presidents**

**(Representatives to the Board of Directors)**

<b>Buffalo</b>	Alexandra Prawak, MD	<b>New England</b>	Maria Dienhart, MD
<b>California North</b>	Ihor Voyevodka, MD	<b>New York Metro</b>	Alexandra Kushnir, MD
<b>California South</b>	To be elected	<b>Ohio</b>	Ihor Zachary, MD
<b>Edmonton</b>	Wayne Tymchak, MD	<b>Pennsylvania</b>	Wasył Salak, MD
<b>Florida</b>	Taras Kochno, MD	<b>Saskatchewan</b>	Taras Mycyk, MD
<b>Illinois</b>	Bohdan Charkewycz, MD	<b>Central New York</b>	Andrij Wojtowycz, MD
<b>Michigan</b>	Christ. Juzych-Kucyj, DDS	<b>Toronto</b>	Wolod. Medwidsky, MD
<b>Minnesota</b>	Petro Popadiuk, MD	<b>Maryland, DC Metro</b>	Daniel Shmorhun, MD
<b>Montreal</b>	Roman Gut, MD	<b>Winnipeg Metro</b>	Bronislaw Gorski, MD

**ВІДДІЛИ УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ  
CHAPTERS OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA, INC**

**Голови відділів**  
Presidents of Chapters

**Адреси відділів**  
Addresses of Chapters

<i>Іллінойс</i>	Д-р Богдан Харкевич Bohdan Charkewycz, MD	<i>Illinois</i>	Taisa Senechko, DDS 2010 S. Arlington Heights Rd Arlington Heights, IL 60005
<i>Метрополія Нью Йорк</i>	Д-р Олександра Кушнір Alexandra Kushnir, MD	<i>Metro, NY</i>	Marta Kushnir, MD 10234 Arbor Drive. Shrewsbury, MA 01545
<i>Середній Нью Йорк</i>	Д-р Андрій Войтович Andrij Wojtowycz, MD	<i>Central, NY</i>	Andrew Wojtowycz, MD 4917 McGregor Lane Syracuse, NY 13125
<i>Буффало</i>	Д-р Олександра Правак Alexandra Prawak MD	<i>Buffalo, NY</i>	Wasyl Salak, MD 80 Deville Circle Buffalo, NY 14221
<i>Мічиган</i>	Д-р Христина Юзич-Кущий Christina Juzych-Kucyj, DDS	<i>Michigan</i>	Bohdan Pichurko, MD 2032 Babcock Drive Troy, MI 48084
<i>Пенсільванія</i>	Д-р Василь Салак Wasyl Salak, MD	<i>Pennsylvania</i>	Wasyl Salak, MD 46 Lenape Drive New Hope, PA 18938
<i>Огайо</i>	Д-р Ігор Захарій Ihor Zachary, MD	<i>Ohio</i>	Ihor Zachary, MD 7003 Pearl Rd. Middleburg Hts., OH 44130
<i>Меріленд</i>	Д-р Данило Шморгун Daniel Shmorhun, MD	<i>Washington Metro</i>	George Turiansky, MD 1507 Sanford Road Silver Spring, MA 20902
<i>Нова Англія</i>	Д-р Марія Дінгарт Maria Dienhart, MD	<i>New England</i>	Maria Dienhart, MD 1 Garden Lane Cambridge, MA 02138
<i>Північна Каліфорнія</i>	Д-р Ігор Воєвідка Ihor Voyevidka	<i>California North</i>	Ihor Voyevidka, MD 815 Marsh Ave. Reno, NV 89509
<i>Південна Каліфорнія</i>	Д-р Богдан Чарториський Bohdan Chartorysky, MD	<i>California South</i>	Bohdan Czartoryky, MD 26504 Mazur Dr. Rancho Palos Verde, CA 90027
<i>Міннесота</i>	Д-р Петро Попадюк Petro Popadiuk, MD	<i>Minnesota</i>	Petro Popadiuk, MD 2831 Cavel Ave. 8 St. Louis Park, MN 55426
<i>Флоріда</i>	Д-р Тарас Кохно Taras Kochno, MD	<i>Florida</i>	Taras Kochno, MD 10313 Baltusrol Place Bradenton, FL 34202
<i>Торонто, Канада</i>	Д-р Вол. Медвідський Wol. Medwidsky, MD	<i>Toronto, Canada</i>	Wol. Medwidsky, MD 82 Wells Hill Ave. Toronto, Ont. M5R3A8
<i>Монреаль, Канада</i>	Д-р Роман Гут Roman Gut, MD	<i>Montreal, Canada</i>	Roman Gut, MD 16 Cambridge Road Kirkland, Que. H9B 3R8
<i>Едмонтон, Канада</i>	Д-р Вейн Тимчак Wayne Tymchak, MD	<i>Edmonton, Canada</i>	Wayne Tymchak, MD 2C2 Walter Mackenzie Ctr. Edmonton, Alberta T6G 2R7
<i>Вінніпег, Канада</i>	Д-р Б. Горський B. Gorski, MD	<i>Winnipeg, Canada</i>	B. A. Gorski, MD 18 Cathedral Ave. Winnipeg, Manitoba
<i>Саскатун, Канада</i>	Д-р Тарас Мицик Taras Mycyk MD	<i>Saskatoon, Canada</i>	Taras Mycyk, MD RR5 Riverside Estate Saskatoon, Sask. S7K 3J4



Київ. Церква св. Андрія.

**Ukrainian Medical Association  
of North America, Inc.**

2247 West Chicago Avenue  
Chicago, Illinois. 60622  
(0041-607X)

**PERIODICALS**

Ціна \$10.00