## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМ. М.ГОРЬКОГО

**Іяд Фахід Хурані**

УДК 618.14–006–084.581.614.778.613.26

ПРОФІЛАКТИКА ПОСТМАСТЕКТОМІЧНОГО СИНДРОМУ ШЛЯХОМ

ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИННИХ ФЛАВОНОЇДІВ

(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.07 – онкологія

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

дисертації на здобуття наукового ступеня   
кандидата медичних наук

Донецьк – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті

ім. М.І.Пирогова МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Болюх Борис Афанасійович**,

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Смоланка Іван Іванович, ДУ "Інститут онкології" АМН України, керівник відділу пухлин молочної залози

доктор медичних наук, професор Сєдаков Ігор Євгенович, Донецький національний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, професор кафедри онкології

Захист дисертації відбудеться "23" квітня 2008 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.11.600.01 в Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького за адресою: 83003, Україна, м. Донецьк, пр. Ілліча,16.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького за адресою: 83003, Україна, м. Донецьк, пр. Ілліча,16.

Автореферат розіслано "20" березня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор Д.О.Ластков

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Рак грудної залози (РГЗ) займає провідне місце в структурі злоякісних новоутворень у жінок України і є однією з найактуальніших проблем у вітчизняній охороні здоров'я (Летягин В.П., 2004). Щорічно в світі реєструється близько 1 млн. нових випадків РГЗ (Седаков И.Е., 2004; Бондарь Г.В., 2005). За розрахунками американських онкологів, майже кожна десята жінка впродовж життя має шанс захворіти на рак грудної залози. В Україні захворюваність на РГЗ в 2004 р. склала 59,5 на 100 тис. жіночого населення. Залишається високим відсоток запущених стадій серед уперше виявлених новоутворень (25,2 %) в 2004 р.

Сучасна концепція лікування РГЗ базується на розумінні біологічної кінетики й агресивності пухлини, шляхів її розповсюдження й індивідуальних особливостей організму. Відповідно до цього визначається місце хірургічного етапу і його адекватний об'єм, роль променевих і медикаментозних методів у лікуванні РГЗ (Черенков В.Г. та ін., 2000). Широке застосування хірургічного методу, досить часто призводить до розвитку ряду типових ускладнень, об'єднаних під терміном – постмастектомічний синдром (ПМЕС). Утворення грубих рубців, набряк верхньої кінцівки, деколи з грубими порушеннями її функції, порушення шкірної чутливості – далеко не повний перелік наслідків радикального лікування РГЗ. Удосконалення методів хірургічного лікування не дали істотних результатів у зниженні кількості ускладнень.

Досі немає єдиної чіткої концепції патогенезу розвитку ПМЕС. Так, розвиток лімфедеми пов'язують з місцевими фіброзними змінами м'яких тканин післяопераційної зони, больовий синдром і зниження м'язової сили – з розвитком плечової плексопатії. Деякі автори велику роль у розвитку ПМЕС відводять променевій терапії, особливо на підключичну і аксілярну зони, яка супроводжується стійкими фіброзно-дистрофічними порушеннями, призводить до пошкодження мікроциркуляторного русла і нервово-рецепторного апарату (Гнатышак А.И. та ін., 1992). Вважається, що саме променеве пошкодження виконує вирішальну роль в розвитку ПМЕС (Law M. F.et al., 1981; Дубровська В.Ф., 1991).

На сьогоднішній день існує безліч методів лікування ПМЕС, спрямованих на ліквідацію певних симптомів. Запропоновані різні фізіотерапевтичні, медикаментозні і навіть хірургічні методи лікування набряку кінцівки, плекситу, ураження кістково-зв'язкового апарату. Але підбір способів лікування проходить суто симптоматично, без урахування патоморфологічних змін.

Tаким чином, не дивлячись на певні успіхи в реабілітації хворих на РГЗ, проблема попередження ПМЕС залишається далеко невирішеною і диктує необхідність вивчення патогенезу цього процесу та розробки ефективних патогномонічних методів його профілактики.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології ВНМУ ім. М.І.Пирогова „Клініко-морфологічні аспекти діагностики, лікування та реабілітації хворих на злоякісні новоутворення” № держреєстрації 0104V002842. Автор брав особисту участь у розробці та впровадженні способів діагностики та профілактики ПМЕС.

**Мета дослідження.** Удосконалити методи ранньої діагностики постмастектомічного синдрому за допомогою ультразвукової денситометрії та розробити спосіб його профілактики шляхом застосування детралексу.

Для досягнення мети поставлені такі **завдання**:

1. Провести аналіз постмастектомічних ускладнень і вивчити морфо-функціональні порушення в грудних м'язах у різний термін після радикального лікування раку грудної залози.
2. Дослідити біохімічні зміни в крові і м'язовій тканині щурів під дією опромінення на фоні введення флавоноїдів і без них.
3. Визначити вплив флавоноїду детралексу на розвиток постпроменевого фіброзу м'язової тканини в експерименті та у хворих після радикального лікування раку грудної залози.
4. Удосконалити методи експертної оцінки постмастектомічного синдрому.
5. Розробити практичні пропозиції і рекомендації щодо застосування детралексу в комплексному лікуванні раку молочної залози.

*Об'єкт дослідження:* постмастектомічний синдром, його механізм розвитку, клінічні прояви, діагностика і профілактика.

*Предмет дослідження:* функціональний стан верхньої кінцівки і плечового поясу, морфологічні зміни в грудних м'язах хворих на РГЗ після радикального лікування; морфологічні і біохімічні зміни м'язової тканини і крові щурів після опромінення.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для вивчення у хворих проявів постмастектомічного синдрому; денситометричний – для визначення щільності грудних м'язів у хворих після радикального лікування РГЗ; гістологічний – для вивчення морфологічних змін у м'язовій тканині хворих на РГЗ після радикального лікування і щурів після опромінення; біохімічний – для вивчення обміну сполучної тканини, білкового, жирового та вуглеводного обмінів в гомогенаті м'язової тканини та в крові опромінених щурів, для дослідження впливу на обмін речовин продуктів перекисного окислення ліпідів та карбонілювання білків, для оцінки протекторних властивостей цитрусових флавоноїдів.

Статистичний аналіз – для вивчення розподілу хворих за віком, стадією РГЗ, виживанням, програмою телегамма-терапії (ТГТ) та побічними ефектами радикального лікування РГЗ, проводився в середовищі пакета MEDSTAT (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2004) і Statistica 5.5 (StatSoft. Inc., 1999).

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше доведена принципова можливість підвищення ефективності профілактики постмастектомічного синдрому шляхом застосування рослинних флавоноїдів. Вперше вивчено морфологічний стан грудних м'язів у хворих після радикальної мастектомії в комбінації з ТГТ. Вперше використана ультразвукова денситометрія м'яких тканин плечового поясу для визначення ступеня ПМЕС. Вперше визначено вплив процесу фібротизації грудних м'язів на ступінь ПМЕС у хворих на рак грудної залози після радикального лікування. Вперше застосовано флавоноїд детралекс для профілактики ПМЕС.

**Практичне значення одержаних результатів**. В умовах клініки доведено доцільність призначення флавоноїдного препарату детралекс для профілактики розвитку ПМЕС. Використання цього препарату значно зменшує процеси склерозування і фібротизації в грудних м'язах і виникаючий при цьому симптомокомплекс (біль, набряк, порушення чутливості, рухів, зниження м'язової сили) в руці з боку операції після радикального лікування РГЗ.

Розкриті основні механізми розвитку ПМЕС. Визначена роль постпроменевого фіброзу грудних м'язів і науково обґрунтовано застосування флавоноїду детралексу, що має антифібротичну, антиоксидантну і ангіопротекторну активність, з метою профілактики ПМЕС.

Розроблено ефективний спосіб діагностики фібротизації грудних м'язів за допомогою ультразвукової денситометрії, що дозволить прогнозувати ПМЕС на ранніх стадіях і своєчасно призначати профілактичне лікування.

Детралекс не компроментує протипухлинний ефект комбінованого лікування РГЗ, навпаки, навіть підвищує трирічне виживання хворих на 29,8%, що, напевно, пов'язано, з одного боку, з його антиоксидантними властивостями, а з іншого – з можливістю проведення цій групі хворих більш адекватного променевого лікування (більша частина хворих, котрі отримували детралекс, опромінювались до і після операції ТГТ).

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику хірургічних відділень Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру (акти впровадження від 23.02.05 р.), Миколаївського обласного онкологічного диспансеру (акти впровадження від 23.02.06 р., 21.04.06 р.), Донецького обласного протипухлинного центру (акт впровадження від 04.04.06 р.). Одержані теоретичні і практичні дані використовуються у навчальному процесі кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача**. Представлені в роботі матеріали та фактичні дані є самостійним внеском дисертанта в розроблену тему. Автор самостійно виконав патентно-інформа­цій­ний пошук, провів аналіз наукової літератури з обраної проблеми, здійснював планування експериментів, підбір та клінічне обстеження хворих. Автором проведені всі експериментальні та клінічні дослідження, виконана статистична обробка та аналіз даних, підготовані до друку статті. Самостійно оформив дисертаційну роботу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались на ІІІ з'їзді онкологів країн СНД (Мінськ, 2004), на ХІ з'їзді онкологів і радіологів України (Судак, 2006), на республіканських науково-практичних конференціях „Сучасні проблеми організації онкологічної допомоги хворим на рак грудної залози” (Черкаси, 2004) і „Сучасні засоби супроводу в комплексному лікуванні онкологічних хворих” (Тернопіль, 2004), на ІХ університетській науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2003), на засіданнях Вінницького обласного наукового товариства онкологів (2003-2005).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 статей у наукових фахових виданнях, 1 деклараційний патент на винахід України, 4 тези конференцій і з'їздів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладе­на на 159 сторінках комп'ютерного текс­ту і складається зі вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 30 таблицями на 20 сторінках та 31 рисунком на 15 сторінках. Список використаних джерел містить 156 вітчизняних та зарубіжних публiкацiй розміщений на 17 сторінках.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження**. Були обстежені 188 пацієнток, що пройшли радикальне лікування з приводу РГЗ у Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері з 1996 по 2002 роки. Контрольну групу склали 105 хворих, які обстежувалися в різні терміни після операції (через 1, 3 і 5 років). Клінічну – 83 хворих, які, окрім стандартного радикального лікування РГЗ, отримували детралекс в дозі по 500 млг 2 рази на день, впродовж 15 днів після операції і спостерігалися нами протягом 3 років після закінчення радикального лікування. У всіх 188 хворих виконана радикальна мастектомія (РМЕ) по одній з класичних методик. Найчастіше в контрольній групі проводилася РМЕ за Пейті (63,8%±4,7%) і за Мадденом (33,3%±4,6%). Усім хворим клінічної групи була проведена РМЕ за Мадденом. Радикальна мастектомія за Холстедом виконана всього 3 хворим контрольної групи з місцево-розповсюдженим раком III стадії (2,9%±1,6%).

ТГТ проведена у 101 випадку (96,2%±1,9%) у хворих контрольної групи і у 80 хворих (96,3%±2,0%) клінічної групи. Хворим з I-II стадіями виконувалася променева терапія за інтенсивною програмою (СОД 20-25 Гр), у 24 жінок (22,9%±4,1%) контрольної і у 10 пацієнток (12,1%±3,6%) клінічної групи. Дрібно-протяжна ТГТ дрібними фракціями (СОД 45-60 Гр) була проведена 31 хворій (29,5%±4,5%) контрольної і 23 хворим (27,7%±4,9%) клінічної групи. У 46 хворих (43,8%±4,8%) контрольної групи і у 47 хворих (56,6%±5,4%) клінічної проводилася ТГТ до і після операції. Статистично значущої відмінності розподілу частоти окремих видів ТГТ між контрольною і клінічною групами не виявлено (за критерієм  p=0,20).

Хворі обох груп істотно не відрізнялися, що дозволяє вважати дослідження рандомізованим. Незначні вікові відмінності не вплинули на вірогідність отриманих результатів.

Для діагностики постмастектомічного синдрому використовувались наступні методи.

Клінічно оцінювався біль у кінцівці з боку операції, його інтенсивність, залежність від фізичного навантаження та об'єму рухів. Порушення чутливості шкіри визначали за суб'єктивними відчуттями хворих (парестезією та анестезією) при поколюванні і шляхом визначення тактильної чутливості. Порушення рухів у плечовому суглобі вивчали шляхом вимірювання об'єму рухів у фронтальній і сагітальній площинах. Набряк верхньої кінцівки визначали шляхом вимірювання периметра плеча на рівні середньої третини порівняно із здоровим боком. Різницю визначали в см. І ст. – різниця периметра плеча з боку операції та зі здорового боку до 2 см; ІІ ст. – 2-4 см; ІІІ ст. – різниця периметра більше 4 см (Пронін В.М., 1985; Дрижак В.І. та ін., 1998). Для вимірювання м'язової сили кисті використовувалась динамометрія.

Методом ультразвукової денситометрії обстежено 65 хворих на РГЗ в різний термін (через 1, 3, 5 років) після радикального комбінованого лікування. Використовувалися: ультразвукова діагностична система CAPASEE модель SSA-220A (Toshiba, Japan); лінійний датчик модель PVG-720S, робоча частота 7,5 Мгц; параметри настройки сканера були постійними (Gain-74, IP-4); вимірювання на ділянці тканини обмеженого кола з діаметром близько 10мм (кількість піксилів не менше 1000). Ехографічна щільність вимірювалася в дБ.

Оцінка ступеня зниження функціональної здатності тканин з боку операції проводилась шляхом порівняльної денситометрії грудних м'язів з обох боків.

Морфологічне дослідження структури грудних м'язів проводили шляхом трепан-біопсії великого грудного м'яза зі здорового боку і з боку операції. Парафінові зрізи фарбували гематоксилін-еозином та за методом Ван Гізона і досліджувалися за допомогою світлового мікроскопа МБІ-11 (Росія).

Досліди проведені на 120 щурах, самцях популяції Вістар, вагою 80 – 120 г. Під час дослідів тварини знаходилися на напівсинтетичному раціоні, що забезпечує надходження оптимальних кількостей незамінних нутрієнтів (Островский Ю.М., 1979).

Тварини були розділені на чотири групи: А – здорові щури (n=30) - контрольна група 1; B – здорові щури, що отримували детралекс у дозі 140 мг/кг у день (n=30) - контрольна група 2; С – щури, яким опромінювався м'язовий масив задньої правої лапи в дозі, еквівалентній 45 Гр (n=30); D – щури, яким опромінювався м'язовий масив задньої правої лапи в дозі, еквівалентній 45 Гр (n=30), і які отримували детралекс в дозі 140 мг/кг за добу. Детралекс уводився через шлунковий зонд впродовж 15 днів.

Опромінювання проводилося на гамма-терапевтичному дистанційному апараті “АГАТ-Р” (активність джерела 4330 Кюрі).

Морфологічне дослідження м'язів і біохімічні дослідження сироватки крові та гомогенату м'язової тканини проводилося через 1 місяць після опромінення (експер. 1) і через 3 місяці (експер. 2). З експерименту щури виводилися під легким ефірним наркозом.

Біохімічні дослідження крові і гомогенату опроміненого і неопроміненого м'яза проводилися у два етапи: через місяць після опромінення (у 10 тварин групи С і 9 – групи D) і через три місяці від початку експерименту (у 16 щурів групи С і у 14 – групи D).

Гомогенат м'язів отримували ретельною гомогенізацією (тефлон-скло, 3000 об/хв.). Карбонільні групи білків визначали відомим методом (Levine RL. et al., 1994). До аліквоти гомогенату додавали розчин 2,4-динітрофенілгідразину на соляній кислоті й інкубували 20 хв. Білок гомогенату тричі осаджували 5% трихлороцетною кислотою і після додавання 1 мл 5% розчину гідроксиду натрію, визначали оптичну густину при 490 нм.

Вміст в гомогенаті м'язів малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з наступною екстракцією одержаного хромогену в бутанол (Mihara M., Uchiyama M., 1978).

Загальний білок визначали за відомим методом (Остапець М.Г., Романська Н.М., 1974). У мінералізаті визначали амонійний азот з реактивом Неслера. Саркоплазматичні білки екстрагувалися з м'язів дистильованою водою, а міофібрилярні білки екстрагувалися 10% розчином хлориду амонію; кількісне визначення цих білків вели біуретовим методом.

Ліпідний склад гомогенату м'язів визначали після екстракції ліпідів за методом Bligh, Dyer (Кейтс М., 1975). Загальний вміст ліпідів визначали за реакцією з фосфорнованіліновим реактивом, а загальних фосфоліпідів – екстракційно-фотометричним методом (Пентюк О.О. та ін., 1987). Ліпідний спектр визначали методом тонкошарової хроматографії на силікагелі Л5/40 (Chemapol,Чехія). Нейтральні ліпіди розділяли в системі гексан-дієтилова ефір-мурашина кислота у співвідношенні 16:4:0,2 (за об'ємом) фосфоліпіди – в системі хлороформ-метанол-вода у співвідношенні 65:30:5 (за об'ємом) (Кейтс М., 1975). Ідентифікацію індивідуальних нейтральних ліпідів і фосфоліпідів після їх хроматографічного розділення проводили методом свідків і за допомогою якісних реакцій на холін, етаноламін, серин, сфінгомієлін і за величинами Rf, відомими з літератури (Кейтс М., 1975). Кількісне визначення фракцій ліпідів після їх хроматографії проводили за реакцією з фосфорнованіліновим реактивом.

Вміст колагену оцінювався за кількістю оксипроліну, з використанням методичних підходів, описаних раніше (Кузнецова Т.П. та ін., 1982; Siddiqi N.J. et al., 2003). Для визначення вільного і пептидозв’язаного оксипроліну до аліквоти гомогенату додавали охолоджений до 40 етанол і витримували в холодильнику 15хв., після чого центрифугували при 3000 об/хв. 15 хв. Супернатант містить вільний і пептиднозв’язаний оксипролін, а осад – білковозв’язаний оксипролін. Вільний оксипролін визначали безпосередньо в цьому супернатанті, а для визначення пептиднозв’язаного оксипроліну супернатант піддавали гідролізу у присутності 8 М перхлоратової кислоти при кип'ятінні впродовж 4 годин. Білковозв’язаний оксипролін визначали в білковому осаді, який піддавали гідролізу на киплячій водяній бані у присутності 8 М перхлоратової кислоти впродовж 6 годин. Кількісне визначення оксипроліну вели за методом Bergman І., Loxley R., використовуючи за окислювач хлорамін Т (Bergman І., Loxley R., 1970). Кількість колагену розраховували, виходячи з того, що він містить 12,5% оксипроліну – коефіцієнт 8.

Гістологічне дослідження проводилося у два етапи через місяць і через три місяці (по 20 тварин з кожної групи) від початку експерименту. Досліджувалася м'язова тканина опроміненої кінцівки, за контроль служила м'язова тканина неопромінених тварин. Забарвлення парафіновиих зрізів здійснювалося гематоксилін-еозином і за Ван Гізоном, огляд мікропрепаратів проводився під світловим мікроскопом МБІ-11.

При проведенні статистичного аналізу результатів дослідження розраховувалося значення середнього арифметичного і помилка середнього (±m). Для представлення якісних характеристик використовувався показник частоти прояву ознаки (%) і вказувалась помилка частки (%). При оцінці істинного середнього значення показника використовувався розрахунок 95% вірогідного інтервалу (ВІ), який дозволяє оцінити, в яких межах може знаходитися істинне значення параметра в популяції на рівні значущості p=0,05.

Для порівняння середніх показників вибірок до і після дії застосовувався критерій Стьюдента для зв'язаних вибірок (у разі нормального закону розподілу), або T-критерій Вілкоксона (у разі відмінності закону розподілу від нормального). Відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості р<0,05. При порівнянні більше двох вибірок між собою використовувалися методи множинних порівнянь: дисперсійний аналіз і метод множинних порівнянь Шеффе, у разі нормального закону розподілу або критерій Круськала–Уолліса і критерій Данна, у разі відмінності закону розподілу від нормального. При порівнянні частоти прояву якісних ознак використовувався критерій . Для оцінки ефективності використовувався показник відносного ризику (ВР). У клінічних дослідженнях це відношення частоти певного результату в експериментальній групі до частоти таких же результатів в контрольній групі. Для виявлення зв'язку між ознаками застосовувалися методи кореляційного аналізу: розраховувався коефіцієнт кореляції Пірсона r (у разі нормального закону розподілу) або показник рангової кореляції Спірмена с (у разі відмінностей закону розподілу від нормального).

**Основні результати дослідження.** На першому етапі дослідження проаналізували основні ускладнення радикального лікування РГЗ, серед яких превалювали порушення чутливості шкіри в зоні операції, обмеження рухливості у плечовому суглобі, зниження м’язової сили, набряк і біль руки з боку операції. Було показано, що ступінь постмастектомічних ускладнень прямо залежить від інтенсивності і тривалості ТГТ і найбільш виражений у пацієнток, які отримували ТГТ до і після операції.

Більшість ускладнень розвивалося в перші місяці після лікування і практично не змінювалися через 1 рік, 3 роки і 5 років.

За допомогою трепан-біопсії проводили гістологічне дослідження великого грудного м'яза з боку операції і виявляли зміни його морфологічної структури. У пацієнток без проявів ПМЕС в мікропрепаратах м'яза чітко визначаються його паренхіма і строма, м'язові волокна однотипні, нормально структуровані.

Морфологічні зміни, що спостерігались у хворих з ПМЕС, можна умовно розділити на три групи:

Незначні – у вигляді утворення альвеолярних порожнин, незначної атрофії і дегенерації м'язових волокон, що зустрічалися у хворих, які отримували ТГТ за інтенсивною програмою і мали помірні прояви ПМЕС.

Помірні – при яких виявляються осередки розкомплектації внаслідок лімфостазу, ділянки грубої контрактурної дегенерації в дистрофічно змінених м'язових волокнах, воскоподібний некроз. Ці прояви відповідали ПМЕС середнього ступеня вираження і спостерігалися у пацієнток, в основній масі, отримуючих ТГТ за дрібно-протяжною програмою.

Значні – у вигляді міофіброзу, склерозу, воскоподібного некрозу м'язів, вираженого пери- та ендоваскуліту, що призводять до облітерації судин. Усі ці явища визначалися у хворих з тяжкими проявами ПМЕС, значним лімфостазом, контрактурами та іншими симптомами. Переважна більшість цих хворих одержала ТГТ до і після операції.

Таким чином встановлено, що вираженість ПМЕС безпосередньо залежить від дегенеративних змін у м'язовій тканині, які призводять до порушення мікроциркуляції і лімфовідтікання. Найбільшою мірою ПМЕС проявляється при розвитку в грудних м'язах міосклерозу і міофіброзу, які залежать від променевих пошкоджень у більшій мірі, ніж від травматичності операції і найбільш виражені при проведенні ТГТ до і після операції.

Для діагностики ПМЕС на ранніх стадіях ми використали ехографічну денситометрію, яка дає змогу визначення щільності тканин без трепан-біопсії. При порівнянні показників денситометрії з боку операції і зі здорового боку простежується збільшення щільності тканин з боку операції, яке прямо залежало від програми ТГТ. Особливо помітні відмінності при проведенні ТГТ до і після операції.

Показники ехографічної щільності прямо корелювали з проявами ПМЕС. Найчутливішим показником виявилася різниця у щільності грудних м'язів на здоровому боці і з боку операції, яка прямо корелювала зі зниженням м'язової сили кисті (r=0,86), набряком кінцівки (r=0,79), обмеженням рухливості кінцівки (r=0,76), болями в руці (r=0,73). Ступінь морфологічних змін у м'язах відповідав зростанню їх ехографічної щільності.

Постпроменеві зміни у м'язовій тканині носять виражений і стійкий характер, що підтверджується практично однаковими показниками денситометрії грудних м'язів з боку операції через 1, 3 і 5 років після лікування.

Пряма кореляційна залежність ПМЕС від щільності грудних м'язів дозволила нам запропонувати і запатентувати метод експертизи ПМЕС за допомогою ультразвукової денситометрії (патент України на винахід №5901А) і запропонувати шкалу визначення ступеня ПМЕС залежно від різниці денситометричних показників щільності грудних м'язів з боку операції і на здоровому боці

СУ = Р1 -Р2 ,

де СУ – ступінь ускладнень;

Р1 – щільність грудних м'язів з боку операції;

Р2 – щільність грудних м'язів на здоровому боці.

|  |  |
| --- | --- |
| Ступінь постмастектомічних ускладнень (СУ) | Різниця щільності грудних м'язів  (Р1 -Р2 ) |
| 0 | 0 – 5 ДБ |
| І | 5 – 8 ДБ |
| ІІ | 9 – 12 ДБ |
| ІІІ | 13 і більше |

Запропонована формула може бути рекомендована як стандартний метод оцінки постмастектомічного синдрому на різних етапах його розвитку і лікування.

Враховуючи, що основне променеве навантаження під час комбінованого лікування РГЗ несуть грудні м'язи і розвиток ПМЕС корелює з вираженням дегенеративних процесів в останніх, ми вирішили дослідити біохімічні зміни у м'язовій тканині на експериментальній моделі променевого пошкодження м'язів задньої лапки щура.

Виявлено, що опромінення кінцівок тварин у дозі, еквівалентній 45 Гр, призводить до накопичення у м'язовій тканині продуктів ПОЛ і карбонільних груп білків, що, в свою чергу, призводить до значних порушень функціонального стану сполучної тканини, білкового та ліпідного обміну. Спостерігається виснаження запасів глікогену з (33,7±1,6) мкмоль/г в контролі до (18,1±0,8) мкмоль/г в опроміненій кінцівці, збільшення вмісту фруктозофосфатів, гексозамінів, оксипроліну і особливо колагену з (1833±64) мкг/г до (3925±198) мкг/г, підвищення рівня моно- і діацилгліцеридів, тригліцеридів, вільних жирних кислот, зменшення вмісту фосфоліпідів, особливо фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну з (47,7±1,7) мкг/мг білка та (35,4±0,9) мкг/мг білка відповідно до (24,3±1,3) мкг/мг білка та (20,9±0,9) мкг/мг білка, зниження рівня загального білка з (180±10) мг/г до (136±7) мг/г, саркоплазматичних й міофібрилярних білків. Показники обміну глікогену, фруктозофосфатів, гексозамінів, оксипроліну й колагену не міняються впродовж 3 місяців після опромінення й знаходяться в прямій кореляційній залежності з рівнем малонового діальдегіду, дієнових кон'югат і карбонільних груп білків (0,51 < r < 0,68).

Порушення жирового і білкового обміну, що розвиваються в тканинах внаслідок перекисного окислення ліпідів і карбонілювання білків, призводять до атрофії м'язової тканини, жирової дистрофії, розвитку некрозу і, як наслідок, склерозування м'язів.

Отримані дані наштовхнули нас на пошук препаратів з антиоксидантними та ангіопротекторними властивостями, здатними профілактувати променеві пошкодження. Такими, на наш погляд, є цитрусові флавоноїди діосмін і геспередин. Ми застосували їх композицію – офіційний препарат детралекс (фірми Servier – Франція) і одержали виражений позитивний ефект.

Флавоноїд цитрусових детралекс виявляв помітну антиоксидантну і антифібротичну активність. Протидіючи окислювальному стресу, знижуючи рівень продуктів пероксидації ліпідів і карбонілювання білків у м'язовій тканині на 40%-46%, детралекс зменшив кількість у ній компонентів глікозаміногліканів, |содержимое| фракцій оксипроліну і колагену на 24%-36%, тим самим попереджаючи процеси склерозування і фібротизації. Захищав м'язову тканину від жирової дистрофії і білкового виснаження, знижуючи вміст компонентів нейтральних ліпідів у м'язовій тканині, нормалізуючи рівень фосфоліпідів, саркоплазматичних і міофібрилярних білків.

Антисклеротичну дію детралексу було підтверджено і морфологічно. В мікропрепаратах м'язової тканини експериментальних тварин під дією детралексу значно зменшилися дегенеративні зміни, а склерозування м'язів та міофіброзу, які так часто зустрічались в контрольній групі тварин та у хворих на РГЗ, які лікувались комбінованим методом, не зустрічалося взагалі.

Застосування рослинного флавоноїду детралекс, не тільки позитивно впливає на гістохімічний стан опроміненої м'язової тканини, але і значно зменшує концентрацію токсичних продуктів в сироватці крові, знижуючи рівень ендогенної інтоксикації. Це дозволило нам запропонувати його використання як радіопротектор під час проведення променевої терапії хворим на РГЗ.

Мікроскопічна картина біоптату великого грудного м'яза хворих, які одержували детралекс, істотно відрізнялась від такої у хворих, які лікувалися за загальноприйнятою методикою. Значно рідше зустрічались дистрофічні і запальні зміни м'язової тканини, осередки лімфостазу, пери- та ендоваскуліту. В мікропрепаратах таких хворих м'язова тканина нормально структурована, добре контурована подовжня міофібрилярність і поперечна смугастість, саркоплазма еозинофільна, стромальний компонент помірної щільності, судини не розширені. Звертає на себе увагу той факт, що грубих змін м'язової тканини у вигляді міофіброзу, склерозу і некрозу м'язів у препаратах хворих, які одержували детралекс, не спостерігалося.

Порівнявши віддалені результати лікування 83 хворих, які приймали з метою профілактики ПМЕС детралекс, і 105 хворих, які лікувалися традиційними методами, ми встановили, що у всіх хворих, котрі отримували детралекс, функціональний стан м'язів плечового поясу був значно кращим, ніж у хворих, які його не отримували, а прояви ПМЕС були незначними або зовсім відсутні.

Так, порушення чутливості в зоні післяопераційної рани виникали в усіх хворих контрольної групи, а у хворих, які одержували детралекс, зустрічалися в 53% (ВІ 42,1%–63,8%), ступінь вираженості цього симптому також вірогідно зменшився вдвоє (р < 0,05). Детралекс знизив частоту розвитку набряку верхньої кінцівки з 67,6% (ВІ 58,3%–76,3%) до 20,5% (ВІ 12,4%–29,9%), болю з 51,4% (ВІ 41,8%–61%) до 14,5% (ВІ 7,7%–22,9%). Об'єм рухів у плечовому суглобі хворих, які отримували детралекс, на боці операції майже відповідав об'єму рухів в «здоровому» суглобі.

Ми зіставили клінічні і денситометричні дані й одержали майже повну ідентичність в денситограмах обох грудних м'язів. За даними порівняльної денситометрії достовірних відмінностей показників щільності великого грудного м'яза, шкіри грудної стінки і двоголового м'яза плеча з боку операції і здорового боку хворих, які приймали детралекс, не спостерігалося.

Таким чином, резюмуючи вищесказане, слід зазначити, що в основі розвитку постмастектомічного синдрому лежать фіброзно-склеротичні зміни м′яких тканин післяопераційної ділянки, в найбільшій мірі грудних м'язів, викликані променевим пошкодженням, що призводять до порушення мікроциркуляції, іннервації і лімфообігу в верхній кінцівці. Ефективним засобом профілактики склерозування грудних м'язів є флавоноїд детралекс, прийом якого в дозі 1000 мг/добу впродовж 15 днів запобігає радіаційному пошкодженню м’язової тканини і розвитку ПМЕС. Детралекс попереджає атрофію м'язів з боку опромінення, чим запобігає значній втраті м'язової сили і зменшенню об'єму рухів, протидіє утворенню м'язових і суглобових контрактур. Значно знижує біль і порушення чутливості в зоні післяопераційних і постпроменевих рубців, запобігає набряку кінцівки.

Це дослідження диктує необхідність впровадження в клінічну практику онкологічних диспансерів нового ефективного методу профілактики ПМЕС – раннього післяопераційного застосування препарату детралекс.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації відображено патофізіологічні, біохімічні та морфологічні зміни тканин у хворих на РГЗ з боку РМЕ, обґрунтувано застосування детралексу і раціонального підбору програми ТГТ для профілактики і лікування ПМЕС.

2. Після радикального лікування РГЗ у хворих розвивається ПМЕС, котрий проявляється болем в ділянці операції у 50,5%±4,9%, набряком верхньої кінцівки з боку операції у 70,5%±4,5%, обмеженням рухливості в плечовому суглобі у 52,4%±4,9% хворих. Більшість проявів ПМЕС розвиваються протягом першого року після операції і носять постійний характер.

3. На частоту виникнення ПМЕС впливає як метод хірургічного втручання, так і особливо програма ТГТ. Прояви ПМЕС найбільш виражені у пацієнток, які одержують ТГТ до і після операції і зустрічаються у 89,1%±4,6% хворих, тоді як при проведенні тільки інтенсивного курсу ТГТ лише у 37,5%±9,9%.

4. Опромінення викликає дегенеративні зміни в м’язах, від їх фрагментації, проміжного міозиту і периваскуліту до некрозу, міосклерозу й міофіброзу. Ці явища супроводжуються лімфостазом, порушенням мікроциркуляції і найбільш виражені при проведенні ТГТ до і після операції. Вираженість ПМЕС безпосередньо залежить від змін в м'язовій тканині і найбільшою мірою виявляється при міосклерозі і міофіброзі грудних м'язів.

5. Ультразвукова денситометрія є ефективним методом оцінки склерозування й фіброзу грудних м'язів та прогнозування розвитку ПМЕС. Різниця щільності грудних м’язів зі здорового боку і з боку операції прямо корелює зі зниженням м'язової сили кисті (r=0,86), набряком кінцівки (r=0,79), обмеженням рухів в плечовому поясі (r=0,76), болями в руці (r=0,73).

6. Експериментально встановлено, що опромінення кінцівки в дозі, еквівалентній 45 Гр, призводить до виснаження запасів глікогену з (33,7±1,6) мкмоль/г в контролі до (18,1±0,8) мкмоль/г в опроміненій кінцівці, збільшення вмісту фруктозофосфатів, гексозамінів, оксипроліну і особливо колагену з (1833±64) мкг/г до (3925±198) мкг/г, підвищення рівня моно- і диацилгліцеридів, тригліцеридів, вільних жирних кислот, зменшення вмісту фосфоліпідів, зниження рівня загального білка з (180±10) мг/г до (136±7) мг/г, саркоплазматичних й міофібрилярних білків. Показники обміну глікогену, фруктозофосфатів, гексозамінів, оксипроліну й колагену не міняються впродовж 3 місяців після опромінення й знаходяться в прямій кореляційній залежності з рівнем малонового діальдегіду, дієнових кон'югат і карбонільних груп білків (0,51 < r < 0,68).

7. Детралекс знижуює рівень МДА з (4,51±0,17) нмоль/мг білка до (3,09±0,10) нмоль/мг білка і карбонільних груп білків з (12,90±0,58) нмоль/мг білка до (9,22±0,35) нмоль/мг білка, захищає м'язову тканину від жирової дистрофії і білкового виснаження, нормалізує рівень фосфоліпідів, саркоплазматичних і міофібрилярних білків зменшує вміст компонентів глікозаміногліканів, вільного оксипроліну з (41,3±2,2) мкг/г до (33,3±1,3) мкг/г і колагену з (3925±198) мкг/г до (2886±99) мкг/г, перешкоджаючи таким чином склерозуванню й фіброзу м'язової тканини.

8. Призначення хворим на РГЗ детралексу попереджує розвиток ПМЕС знижуючи частоту розвитку набряку верхньої кінцівки з 67,6% (ВІ 58,3%–76,3%) до 20,5% (ВІ 12,4%–29,9%), болю з 51,4% (ВІ 41,8%–61,0%) до 14,5% (ВІ 7,7%–22,9%), порушення чутливості в зоні післяопераційного рубця з 100% (ВІ 98,2%–100,0%) до 53% (ВІ 42,1%–63,8%). Особливо ефективне застосування детралексу при проведенні ТГТ до і після операції та при дрібно-протяжній програмі ТГТ.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Симптоми ПМЕС розвиваються протягом першого року після лікування і носять постійний характер, що потребує особливої уваги до хворих протягом перших місяців після радикального лікування, проведення їм функціональних проб і спеціальних методів обстеження для раннього виявлення і лікування ПМЕС.

2. Ступінь ПМЕС залежить від інтенсивності й тривалості ТГТ і найбільш виражений у пацієнток, які опромінювались до і після операції. Краще надавати перевагу інтенсивній та дрібно-протяжній програмі ТГТ особливо в пацієнтів із факторами ризику з ПМЕС (ожиріння, атеросклероз, гіпертонія, порушення білкового та жирового обміну).

3. Порівняльна денситометрія грудних м'язів з обох боків може служити методом ранньої діагностики ПМЕС. Різниця показників щільності грудного м'яза зі здорового й ураженого боку до 5 дБ – прояви ПМЕС відсутні; різниця показників від 5 до 8 дБ – відповідає І ст. ПМЕС; різниця від 9 до 12 дБ – ІІ ст. ПМЕС. При різниці показників більше 12 дБ – ІІІ ст. ПМЕС найбільш виражений.

4. Гістологічне дослідження великого грудного м’яза на боці операції може служити додатковим критерієм експертизи ПМЕС. Дегенерація м'язових волокон, ослаблення фібрилярності й фрагментації, розрідження саркоплазми в мікропрепаратах м’язів свідчать про І ст. ПМЕС. Проміжний міозит, периваскуліт, некроз м’язів відповідають ІІ ст. ПМЕС. Міосклероз, міофіброз, лімфостаз – ІІІ ст. ПМЕС.

5. З метою профілактики ПМЕС рекомендовано застосування детралексу у дозі 1000 мг/добу в ранньому післяопераційному періоді до 3-4 місяців, що запобігає радіаційному пошкодженню м’язової тканини й розвитку ряду симптомів, таких як порушення чутливості у ділянці післяопераційної рани, болю, набряку та обмеженню рухів в кінцівці з боку операції.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Хурані І.Ф. Деякі віддалені ускладнення комбінованого лікування раку молочної залози // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т.7, №1/1. – С. 104-105.
2. Хурани И.Ф. Причины послеоперационных осложнений при лечении рака молочной железы / И.Ф. Хурани, В.И. Пивторак // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т.8, №1. – С.162-166. Автором за даними літературних джерел проведено аналіз причин післяопераційних ускладнень при лікуванні РГЗ.
3. Хурані І.Ф. Новий метод експертизи постмастектомічного синдрому / І.Ф. Хурані, В.І. Півторак, Б.А. Болюх // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3, №1. – С.59-61. Автором розроблено спосіб експертизи постмастектомічного синдрому за допомогою ехографічної денситометрії
4. Хурані І.Ф. Лікування проявів постмастектомічного синдрому // Галицький лікарський вісник. – 2004. – №3. – С.127-129.
5. Хурани И.Ф. Изменения морфологической структуры большой грудной мышцы после радикального лечения рака молочной железы / И.Ф. Хурани, М.С. Пушкарь, А.Я. Какарькин // Вісник морфології. – 2004. – Т.10, №1. – С.177-181. Автор проводив забір матеріалу для морфологічного дослідження грудних м’язів та приготування препаратів, виявив залежність проявів ПМЕС від порушень гістологічної структури м’язової тканини
6. Ультразвуковая денситометрия в оценке структурно-функционального состояния грудных мышц после комбинированного лечения рака молочной железы / И.Ф. Хурани, Б.А. Болюх, А.Я. Какарькин, С.В. Прокопенко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – Т.8, №1. – С.223-225. Автором проаналізовано денситограми та виявлено, що ступінь морфологічних порушень у м’язах відповідає зростанню ехографічної щільності грудних м’язів.
7. Хурани И.Ф. Влияние флавоноида детралекса на биохимические изменения в мышцах и токсический эффект при облучении крыс / И.Ф. Хурани, А.Я. Какарькин, А.А. Пентюк // Biomedical and biosocial anthropology. – 2005. – №5. – С.24-28. Автор самостійно поставив експеримент на щурах, брав гомогенат м’язової тканини на дослідження і описав отримані дані.
8. Зміни білкового і ліпідного складу м’язової тканини пацюків під впливом опромінення і застосування цитрусових флавоноїдів / І.Ф. Хурані, Б.А. Болюх, О.Я. Какарькін, О.О. Пентюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – Т.10, №1. – С.10-14. Автор самостійно поставив експеримент на щурах, брав кров на дослідження і описав отримані дані.
9. Хурани И.Ф. Влияние флавоноидного препарата детралекс на морфо-функциональное состояние мышц плечового пояса у больных раком грудной железы после радикального лечения / И.Ф. Хурани, Б.А. Болюх, А.Я. Какарькин // Biomedical and biosocial anthropology. – 2006. – №6. – С.154-158. Автор вивчав функціональний і морфологічний стан плечового поясу у хворих контрольної та клінічної групи після комбінованого лікування РГЗ.
10. Деклараційний патент 59011А UA, МПК А 61 В 10/00. Спосіб експертизи постмастектомічного синдрому / І.Ф.Хурані, В.І.Півторак, Б.А.Болюх; Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова. – №2002129735; Заявл. 05.12.02; Опубл. 15.08.03, Бюл. №8. – 6с.
11. Хурани И.Ф. Морфо-функциональное состояние грудных мышц и выраженность постмастектомического синдрома у больных раком грудной железы / И.Ф. Хурани, Б.А. Болюх, А.Я. Какарькин // ІІІ сьезд онкологов и радиологов СНГ: Материалы съезда. Минск, 25-28 мая 2004 г. – 2004. – Ч. ІІ. – С.84.
12. Хурани И.Ф. Влияние детралекса на развитие отдаленных осложнений комбинированного лечения рака молочной железы / И.Ф. Хурани, А.Я. Какарькин // Сучасні проблеми організації онкологічної допомоги хворим на рак грудної залози: Матеріали науково-практичної конференції. Черкаси, 9-10 вересня 2004 р. – Злоякісні новоутворення : Зб. наук. робіт. – Київ, 2004. – Вип. 9. – С.78-79.
13. Хурані І.Ф. Профілактика післяпроменевого фіброзу грудних м'язів у хворих на рак молочної залози шляхом застросування детралексу / І.Ф. Хурані, О.Я. Какарькін, О.М. Печевистий // Вісник наукових досліджень. – 2004. – №3. – С.67.
14. Хурани И.Ф. Динамика развития лучевого миофиброза в эксперименте под влиянием флавоноидного препарата детралекс / И.Ф. Хурани, А.Я. Какарькин, А.А. Пентюк // ХІ з'їзд онкологів України: Матеріали з'їзду. Судак, АР Крим, 29 травня-02 червня 2006 р. – Київ, 2006. – С.38-39.

І.Ф. Хурані. Профілактика постмастектомічного синдрому шляхом застосування рослинних флавоноїдів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Донецьк, 2008.

Дисертація присвячена вивченню механізмів розвитку постмастектомічного синдрому на клінічному, морфологічному та біохімічному рівнях, ролі в його розвитку променевої терапії, розробці нових методів діагностики та профілактики ПМЕС. Показано, що ПМЕС розвивається у всіх хворих після радикального лікування РГЗ і викликаний постпроменевим фіброзом та склерозом грудних м’язів, який найбільш виражений після проведення ТГТ до і після операції. Під впливом опромінення у м’язах виникає накопичення продуктів пероксидації ліпідів і карбонільних груп білків, порушується жировий, вуглеводний та білковий обмін, активується міофіброз. Ультразвукова денситометрія, визначаючи щільність тканин в ділянці опромінення, відображає ступінь їх дегенерації і може бути рекомендована як стандартний метод оцінки ПМЕС. Флавоноїдний препарат детралекс захищає м’язову тканину від жирової та білкової дистрофії, нормалізує рівень фосфоліпідів, значною мірою запобігає розвитку фіброзу та склерозу тканин, попереджує розвиток ПМЕС.

Ключові слова: постмастектомічний синдром, телегамма-терапія, міофіброз, денситометрія, детралекс.

И.Ф. Хурани. Профилактика постмастэктомического синдрома путем применения растительных флавоноидов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, 2008.

Диссертация посвящена изучению механизмов развития постмастэктомического синдрома (ПМЭС) на клиническом, морфологическом и биохимическом уровне, роли в его развитии лучевой терапии, разработке новых методов диагностики и профилактики ПМЭС.

Учитывая несовершенство существующих методов диагностики и профилактики ПМЭС, целью исследования было усовершенствовать методы его ранней диагностики с помощью ультразвуковой денситометрии и разработать способ профилактики путем применения растительного флавоноида детралекса.

Рак грудной железы (РГЖ) наиболее частое онкологическое заболевание среди женского населения Украины (61,3 на 100000 населения – в 2006 г.). После радикального лечения РГЖ, которое включает в себя хирургические, химиотерапевтические и лучевые методы, у подавляющего большинства больных развивается ПМЭС различной степени выраженности.

Были изучены результаты радикального лечения 188 больных РГЖ. Доказано, что почти у всех больных развиваются постмастэктомические осложнения в виде нарушения кожной чувствительности у 100% больных, отека верхней конечности у 70,5%±4,5%, ограничение ее подвижности у 52,4%±4,9% и т.п., которые вызваны дегенеративными изменениями в больших грудных мышцах в виде миофиброза, миосклероза, нарушения микроциркуляции и лимфотока. Данные изменения непосредственно зависят от длительности и интенсивности телегамма-терапии (ТГТ), значительно в большей мере, чем от вида операции и наиболее выражены при проведении ТГТ до и после операции.

Гистологическое исследование грудных мышц на стороне операции может служить дополнительным критерием экспертизы ПМЭС. Дегенерация мышечных волокон, ослабление фибриллярности и фрагментации, разрежения саркоплазмы в микропрепаратах мышц свидетельствуют о І ст. ПМЭС. Промежуточный миозит, периваскулит, некроз мышц соответствуют ІІ ст. ПМЭС. Миосклероз, миофиброз, лимфостаз характеризуют ІІІ ст. ПМЭС.

Ультразвуковая денситометрия, определяя плотность тканей в участке облучения, отображает степень их дегенерации и фибротизации. Показатели эхографической плотности прямо коррелируют с проявлениями ПМЭС – со снижением мышечной силы кисти (r=0,86), отеком конечности (r=0,79), ограничением подвижности конечности (r=0,76). Денситометрия может быть рекомендована как стандартный метод оценки постмастэктомического синдрома на разных этапах его развития и лечения.

В эксперименте на облученных крысах показано, что под воздействием облучения в мышцах происходит истощение запасов гликогена, накопление продуктов пероксидации липидов и карбонильных групп белков, нарушается жировой и белковый обмен, активируется миофиброз, что ведет к лимфостазу, контрактурной дегенерации мышц и снижению их сократительной способности. Показатели обмена гликогена, фруктозофосфатов, гексозаминов, оксипролина и коллагена не меняются на протяжении 3 месяцев после облучения и находятся в прямой корреляционной зависимости с уровнем малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и карбонильных групп белков (0,51 < r < 0,68).

Агрессивное действие ионизирующего излучения заключается в повреждении клеточных мембран, образовании свободных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления. Применение растительных флавоноидов, которые обладают антиоксидантными, ангиопротекторными и репаративными свойствами, противодействует лучевому повреждению мышечной ткани. Определенный интерес представляют цитрусовые флавоноиды, особенно препарат детралекс.

Детралекс проявляет антифибротическую активность, снижает содержание компонентов гликозаминогликанов, фракций оксипролина и коллагена в мышечной ткани, защищает её от жировой дистрофии и белкового истощения, снижает содержание компонентов нейтральных липидов, нормализует уровень фосфолипидов, саркоплазматических и миофибриллярных белков. Доказано, что применение детралекса в значительной мере снижает, а иногда полностью предупреждает развитие ПМЭС. Назначение детралекса перед и во время лучевой терапии снижает частоту развития отека верхней конечности с 67,6% (ВИ 58,3%–76,3%) до 20,5% (ВИ 12,4%–29,9%), боли с 51,4% (ВИ 41,8%–61,0%) до 14,5% (ВИ 7,7%–22,9%), нарушение чувствительности в зоне послеоперационного рубца с 100% (ВИ 98,2%–100,0%) до 53% (ВИ 42,1%–63,8%). Особенно эффективно применение детралекса при проведении ТГТ до и после операции и при дробно-протяжённой программе ТГТ.

Применение детралекса, не только положительно влияет на гистохимическое состояние облученной мышечной ткани, но и значительно уменьшает общие лучевые реакции, снижая уровень эндогенной интоксикации, что позволяет рекомендовать этот препарат также в качестве радиопротектора у больных во время проведения лучевой терапии.

Ключевые слова: постмастэктомический синдром, телегамма-терапия, миофиброз, денситометрия, детралекс.

I.F. Hourani. Prophylaxis of the postmastectomy syndrome by application of vegetable flavonoids. – A manuscript.

Dissertation for the Candidate of Medical Science degree in a speciality 14.01.07 – Oncology. – M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, 2008.

The thesis is dedicated to the study of postmastectomy syndrome development mechanisms at the clinical, morphological and biochemical levels, to the role of radiotherapy in its development, to the development of new methods of diagnostics and prophylaxis of the postmastectomy syndrome.

It was shown, that the postmastectomy syndrome develops in all patients after breast cancer radical treatment, is caused by postirradiation fibrosis and sclerosis of pectoral muscles, and is most expressed after carrying out the gamma-ray telethepary before and after an operation. The irradiation causes accumulation of lipid peroxidase products and carbonyl groups of proteins, disorder of fat, carbohydrate and protein exchange, activization of myofibrosis.

Determining the density of tissues in the irradiated area, ultrasonic densitometry represents the degree of its degeneration and can be recommended as a standard method of the postmactectomy syndrome evaluation. The citrus flavonoid detralex protects a muscular tissue from fatty degeneration and protein exhaustion, normalizes the level of phospholipids, prevents from development of fibrosis and sclerosis of tissues, prevents development of the postmastectomy syndrome.

Key words: postmastectomy syndrome, hamma-rаy teletherapy, myofibrosis, densitometry, detralex.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>