

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**



МАТЕРІАЛИ

97 – й

**підсумкової наукової конференції
професорсько-викладацького персоналу
вищого державного навчального закладу України
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

15, 17, 22 лютого 2016 року

Чернівці – 2016

УДК 001:378.12(477.85)

ББК 72:74.58

М 34

Матеріали 97 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 15,17,22 лютого 2016 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2016. – 404 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 97 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 15, 17, 22 лютого 2016 р.) із стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним проблемам фундаментальної, теоретичної та клінічної медицини.

Загальна редакція – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М., професор, д.мед.н. Іващук О.І., доцент, к.мед.н. Безрук В.В.

Наукові рецензенти:

доктор медичних наук, професор Кравченко О.В.
доктор медичних наук, професор Давиденко І.С.
доктор медичних наук, професор Дейнека С.Є.
доктор медичних наук, професор Денисенко О.І.
доктор медичних наук, професор Заморський І.І.
доктор медичних наук, професор Колоскова О.К.
доктор медичних наук, професор Коновчук В.М.
доктор медичних наук, професор Гринчук Ф.В.
доктор медичних наук, професор Слободян О.М.
доктор медичних наук, професор Тащук В.К.
доктор медичних наук, професор Ткачук С.С.
доктор медичних наук, професор Тодоріко Л.Д.

ISBN 978-966-697-627-0

© Буковинський державний медичний
університет, 2016



У гендерній структурі хворих переважали жінки – 63 особи (69,23%), тоді як чоловіків було 28 осіб (30,77%). Співвідношення жінок і чоловіків становило 1,3:1. Середній вік хворих обох груп відрізняється несуттєво і становив близько 44 років.

Цитологічна картина мазків відбитків до лікування була дегенеративно-запального типу з помірним запальним процесом з міграцією з кров'яного русла поліморфно-ядерних нейтрофільних лейкоцитів, явищами цитолізу, зморщення та розпаду нейтрофілів. Запальний процес перебігав на фоні змішаної інфекції. У основній групі зниження ексудативної реакції та стухання запального процесу в рані (запально-регенераторний тип цитограми) відмічалось вже на 3 добу після операції проти 5-7 доби у груп порівняння. Встановлено, що інтенсивність бальового синдрому статистично достовірно не відрізнялася між групами впродовж першої доби післяопераційного періоду, тоді як вже з третьої післяопераційної доби спостерігали достовірно значне зменшення болю в пацієнтів основної групи, яким проводили сеанси внутрішньотканинного електрофорезу з розчином діоксизолю. В подальшому, впродовж усього терміну раннього післяопераційного періоду, рівень болю у хворих основної групи за даними візуальної аналогової шкали був завжди суттєво нижчим, ніж у хворих групи порівняння.

Отже, застосування розробленого нами комплексного методу лікування анальних тріщин значно підвищує ефективність лікування та покращує якість життя пацієнтів, що, на нашу думку, може стати методом вибору при лікуванні даної патології й забезпечить високий рівень соціальної та фізичної реабілітації пацієнтів. Запропонований лікувальний алгоритм технічно простий, не має протипоказань та доступний для використання в стаціонарних та амбулаторних умовах медичних закладів будь-якого рівня.

Karatieieva S.Yu.

IMMUNE PROTECTION STATE IN DIABETIC PATIENTS WITH PYOINFLAMMATORY PROCESSES

ON APPLICATION OF OZONOTHERAPY

*Department of Patients Care and Higher Nursing Education
State Higher Educational Institution of Ukraine*

"Bukovinian State Medical University"

The immune system disorders in diabetic patients lead to a significant decrease in non-specific and specific immune antiinfectious defense by inhibiting phagocytic function of polymorphonuclear leukocytes, lowering of compliment system activity, lyzocim, interferons, bactericide activity of blood serum.

Diabetic patients with pyoinflammatory processes treated by traditional methods ($n = 40$); diabetic patients with pyoinflammatory processes treated by ozonotherapy along with traditional treatment ($n=53$).

The obtained results confirm changes in the absolute and relative number of immune cells in the peripheral blood of DM patients associated with pyoinflammatory processes. A relative number of lymphocytes decreases in these patients, at the same time a tendency to growth in the absolute number of the total pool of lymphocytes is formed.

The research of the immune disorders degree confirmed that therapeutic measures, including ozonotherapy, against pyoinflammatory processes in patients with DM show their effectiveness. On admission 65,0% of patients were diagnosed with the I-II degree of immune disorders, which required immunorehabilitation; after pyoinflammatory processes therapy only 55,0% of diabetic patients were left. Special efficiency is shown in the III stage of immune disorders.

Pyoinflammatory processes in patients with diabetes occur on the background of decrease in the appropriate number of lymphocytes; increase in the absolute and relative number of monocytes , the absolute number of leukocytes due to the increase in the relative amount of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes, as well as decrease in the absolute number of eosinophils, erythrocytes and hemoglobin and a significant increase.

Karlychuk M.A.

МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ДИСКА ЗОРОВОГО НЕРВА ТА СІТКІВКИ В ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ НОРМОТЕНЗИВНОЇ ТА ГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ГЛАУКОМИ

Кафедра офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського

Вищий державний навчальний заклад України

"Буковинський державний медичний університет"

У 30-40% хворих, в яких діагностовано типові для глаукоми дефекти поля зору, зустрічається нормотензивна глаукома (НТГ), яка є складним в плані діагностики та лікування захворюванням. Частка випадків НТГ щорічно зростає у зв'язку зі зростанням міопізації населення та збільшенням кератоопрактіческих операцій. Для встановлення діагнозу «нормотензивна глаукома» необхідно довести наявність: глаукомної нейроопатії, нормального відкритого кута передньої камери та постійно нормальних значень внутрішньоочного тиску (ВОТ). Відомо, що загибель гангліонарних клітин сітківки випереджає як функціональні розлади (zmіни в полі зору), так і клінічно видимі zmіни зорового нерва в середньому на 5 років. Тому виявлення характерних для глаукоми ранніх zmін морфометрических показників ДЗН, шару нервових волокон сітківки (ШНВС) та комплексу гангліонарних клітин сітківки може сприяти ранній діагностиці оптичної нейроопатії та диференціації її генезу, у тому числі при піодозрі на НТГ.

Мета роботи – виявлення характерних морфометрических особливостей ДЗН, комплексу гангліонарних клітин сітківки та ШНВС в диференційній діагностиці НТГ та глаукоми з високим ВОТ.

1-шу групу склали 16 пацієнтів (27 очей) з початковою стадією НТГ (неглаукомна етіологія оптичної нейроопатії) була виключена за допомогою додаткових дослідження: магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія головного мозку та орбіт, ультразвукова допплерографія магістральних судин голови, лабораторні аналізи. 2-гу групу склали 22 пацієнта (29 очей) з початковою стадією глаукоми та компенсованим медикаментами ВОТ. В дослідження не зачинали пацієнтів із цукровим діабетом, вторинною глаукомою, вродженими аномаліями кута передньої камери, захворюваннями рогівки, операціями на очах в анамнезі, максимальним медикаментозним мідрізом менше 2 мм.

В роботі використовували стандартні офтальмологічні дослідження: візометрію, тонометрію, тонографію, кератоопрактіческим, біомікроскопію, гоніоскопію, ехобіометрію, пряму та непряму офтальмоскопію, статичну периметрію (центральний пороговий 30-2 тест). Оцінку морфометрических параметрів ДЗН та сітківки виконували методом оптичної когерентної томографії (ОКТ) (RTVue-100, Optovue, США) на фоні медикаментозного мідрізу з фотоархівуванням (протоколи: RNFL (retinal nerve fiber layer) – середня товщина шару нервових на відстані 3,45 мм від центру ДЗН; ONH (optic nerve head) – морфометричне дослідження головки зорового нерва; MM5 (macula map) – середня товщина шару нервових волокон в макулярній зоні; GCC (ganglion cell complex) – товщина комплексу гангліонарних клітин сітківки. При дослідження визначали наступні показники: Disk area – площа ДЗН в mm^2 ; Cup area – площа екскавації, mm^2 ; Rim area – площа нейроретинального обідка, mm^2 ; Rim volume - об'єм нейроретинального обідка, mm^3 ; RNFL thickness – товщина ШНВС, μm ; GCC thickness – товщина комплексу гангліонарних клітин сітківки, μm .

Структурні зміни ДЗН, які були виявлені у пацієнтів обох груп, включали: глаукому екскавацію, стоншення нейроретинального обідка та збільшення співвідношення екскавація/диск. При аналізі морфометрических показників ДЗН, отриманих за допомогою ОКТ, виявлено пряму кореляцію між картами товщини ШНВС та комплексу гангліонарних клітин сітківки і наявними дефектами поля зору в обох групах. В групі пацієнтів із НТГ також виявлена пряма кореляція між площею ДЗН та глибиною екскавації. Однак, у пацієнтів 1-ї групи була виявлена поява фокальних зон екскавації в нижній частині ДЗН та достовірне зниження ретинальної світочутливості біля точки фіксації ($p < 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи виявлено більш значне зменшення площи та об'єму нейроретинального обідка на початковій стадії глаукоми, порівняно з пацієнтами 2-ї групи. При цьому площа екскавації ДЗН у пацієнтів із НТГ не корелювала з вираженістю змін в полі зору. Стоншення ШНВС (середньої товщини та товщини в квадрантах) в перипапілярній зоні виявлено у пацієнтів обох груп. Однак, у пацієнтів із НТГ спостерігалось статистично вірогідне ($p < 0,05$) стоншення ШНВС в нижніх секторах перипапілярної зони (нижньоназальному та нижньотемпоральному) (рис. 1, 2). Аналіз сканів GCC у пацієнтів із НТГ виявив статистично вірогідне ($p < 0,05$) стоншення комплексу гангліонарних клітин сітківки головним чином у нижньому відділі.

Таким чином, виявлені результати свідчать про те, що комплексна оцінка морфометрических параметрів ДЗН, товщини ШНВС та комплексу гангліонарних клітин сітківки за допомогою ОКТ може мати суттєве значення в диференційній діагностиці нормотензивної та гіпертензивної глаукоми.

Вивчені морфометрическі особливості ДЗН та ШНВС при нормо- та гіпертензивній глаукомі виявили статистично вірогідні зміни середньої товщини ШНВС, зменшення площи та об'єму нейроретинального обідка, збільшення розмірів екскавації (плоши, об'єму, співвідношення екскавація/диск). Для НТГ є характерним більш значне зменшення площи та об'єму нейроретинального обідка, стоншення ШНВС в нижньому секторі перипапілярної зони (нижньоназальному та нижньотемпоральному), стоншення комплексу гангліонарних клітин сітківки в нижньому відділі, а також поява на краю ДЗН (зазвичай внизу) фокальних зон екскавації.

Karljichuk O.O.

«ГОСТРИЙ ПРОСТИЙ АПЕНДИЦИТ» У ЖІНОК – ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ, ЩО ВИПРАВДОВУЄ АКТИВНУ ХІРУРГІЧНУ ТАКТИКУ

Кафедра загальній хірургії

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет»

Актуальність проблеми лікування гострого апендициту у жінок зумовлена значним зростанням кількості пацієнтів із стабільно високим відсотком післяоперативного діагнозу – „гострий простий апендицит”, що пов’язано із збільшенням кількості проведених оперативних втручань без повної верифікації діагнозу у передоперативному періоді. Проблема є не тільки хірургічною, вона напряму залежить від кваліфікаційної консультації гінеколога. Бо насамперед від його вердикту залежить подальша тактика хірурга, який навіть маючи сумнів що до наявності хірургічної патології в животі, іде на активізацію тактики. Тут спрацьовує психологічний момент – „болі в правій половині або низу живота зберігаються, гінекологічної патології немає, краще прооперувати, щоб не пропустити...”. До теперішнього часу відсутній єдиний алгоритм хірургічної тактики при сумнівному діагнозі „гострий апендицит” у жінок. Не завжди є можливість застосування додаткових методів дослідження для верифікації діагнозу, насамперед, – УЗД вагінальним або ректальним датчиком, пункция заднього склепіння під контролем УЗД, тощо.

Нами проведений ретроспективний аналіз 1328 медичних карт пацієнтів, що були госпіталізовані в хірургічні відділення ЛШМД за період 2006-2013 роки, якім був виставлений післяоперативний діагноз гострого простого або вторинного апендициту. Серед всіх операцій за цей період з приводу катарального апендициту співвідношення чоловіків та жінок було 1:2. За післяоперативним діагнозом виділені наступні групи пацієнтів: гострий простий апендицит – 62,2 % (826), позаматкова вагітність – 0,83% (11), запалення придатків



(сальпінгофорит, сальпінгіт) – 11,82% (157), апоплексія яєчника – 3,24% (43), розрив кісті яєчника – 2,86 % (38), перекрути кісті на ніжці – 1,88% (25), пельвіоперитоніт – 17,17% (228). Ці дані повністю відповідають і гістологічним заключенням. За отриманими завдяки аналізу медичних карт даними, в 92% випадків, незважаючи на наявність інтраоперативної верифікації патології внутрішніх жіночих статевих органів (ВЖСО), хірург проводив видалення хробакоподібного паростка, інколи мотивуючи тактику „вторинними змінами” в органі або „пошкодженням брижі паростка”. Виключенням є випадки із позаматковою вагітністю – 99% та окремі операції при апоплексіях – 30%. В одному випадку паросток був видалений в зв'язку з його травматизацією. За аналізом передопераційних епікрізів, в 74% хірург виставляє діагноз гострого апендициту під „?”, або виставляє конкуруючий діагноз патології ВЖСО.

Підводячи підсумок аналізу, можна зробити висновок, що в більшості випадків, після виключення гінекологом патології ВЖСО, тактика хірурга активізується до проведення операції.

**Карлійчук О.О., Мишковський Ю.М.
ВИКОРИСТАННЯ МАЛОІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Кафедра загальної хірургії
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

Проблема хіургічного лікування гострого панкреатиту постійно перебуває у центрі уваги науковців та практичних хірургів. Це зумовлено незадовільними результатами лікування та високою післяопераційною летальністю хворих, пов’язаною із збільшенням частоти ускладнень форм гострого панкреатиту. До теперішнього часу відсутній єдиний алгоритм хіургічної тактики при гострому панкреатиті. Гострий панкреатит серед невідкладних захворювань органів черевної порожнини займає третє місце після гострого апендициту та гострого холециститу. Найчастіше гострий панкреатит виникає у пацієнтів віком від 30 до 60 років. Незважаючи на сучасні патогенетично обґрунтовані методи лікування, нові підходи до антибіотикотерапії, загальна летальність при гострому панкреатиті як в Україні, так і в інших країнах не опускається нижче 15% і становить в середньому від 15 до 23%, здебільшого при деструктивних ускладненнях.

Різноманітні морфологічні прояви гострого панкреатиту і варіантів його клінічного перебігу знайшли відображення в більш ніж 40 класифікаціях як самої патології так і її ускладнень, які найчастіше носять описовий характер. На наших слайдах ми приводимо тільки деякі з них. При співставному аналізі цих класифікацій стає зрозумілим, що всі вони відрізняються лише принципом побудови і різною трактовою термінів виділених форм і варіантів перебігу хвороби.

Проблема хіургічного лікування деструктивних форм гострого панкреатиту передбачає вчасну ліквідацію місцевих деструктивних змін в підшлунковій залозі і оточуючих тканинах, які стають патогенетичною основою захворювання як при септичних, так і при асептических формах. Проведення санаційних оперативних втручань при панкреонекрозах на даний момент залишається найбільш ефективним засобом, що дозволяє врятувати життя даної категорії хворих. Залишаються не до кінця вирішеними питання визначення термінів проведення оперативних втручань, що має важливе практичне значення.

Нами був проаналізований досвід лікування в клініці хворих з різними клініко – морфологічними формами гострого панкреатиту, відповідно до класифікації прийнятої на Міжнародному симпозіумі в Атланті (1992), для оцінки тяжкості стану хворих застосовували шкалу RANSON. Вибір лікувальної тактики визначався згідно з загально прийнятими принципами лікування гострого панкреатиту (наказ №297 МОЗ України від 02.04.2010 р.) та відповідно до стадії захворювання.

У значної частині пацієнтів використовували вживані при хіургічному лікуванні хворих з деструктивними формами гострого панкреатиту оперативні методики, такі як санація, лаваж і дренування черевної порожнини і сальникової сумки, абдомінізацію підшлункової залози, оментопанкреатопексію або марсупілізацію сальникової сумки. Широкі лапаротомії, показані при даних методиках лікування, характеризуються високим рівнем хіургічної агресії, що призводить до кумуляції явищ панкреатогенного шоку, ускладнює стан хворих, а також сприяє частому виникненню гнійно-септических ускладнень з боку операційної рани, що в свою чергу призводить до частих програмованих релапаротомій, внаслідок чого рана заживає вторинним натягом, а хворі потребують довготривалого лікування.

В свою чергу при такій же клінічній картині ми досягали хороших результатів не вдаючись до широких лапаротомій.

В групі із 12 пацієнтів з гострим деструктивним панкреатитом був застосований метод, що полягає у проведенні дренування черевної порожнини через малоінвазівні доступи та комплексного консервативного лікування із введенням інгібіторів секреції та антибактеріальної терапії. Суть малоінвазивного методу полягає в підведенні дренажів до чепцевої сумки, малого мисника та бічних каналів за допомогою лапароскопа.

Удосконалення нами даного методу полягає в застосуванні власних розроблених дренажів – фасетного та двохпросвітного (Патент України) та їх розташування в місцях обґрунтованих в експерименті. Дані дренажі завдяки своїй будові мають низку незаперечних переваг у застосуванні перед звичайними гумово-поліхлорініловими рукавичко- трубчастими дренажами.

Лапароскопія проводилась за стандартною методикою через точки Калька. Під контролем лапароскопа виконувалося встановлення чотирьох додаткових портів на передній черевній стінці. Один фасеточний дренаж

вводився через Вінслов отвір у чепцеву сумку до головки підшлункової залози. Інший фасеточний дренаж підводився з лівого боку і розміщувався вздовж тіла підшлункової залози. Крім того встановлювалися два двохпросвітні дренажі: один по лівому фланку, а інший опускали в малий мисник. Дренажі в правому і лівому підребер’ях використовувалися для локального дренування сальникової сумки охолодженим антисептичним розчином. Лаваж проводився 2-3 доби і після досягнення позитивної динаміки процесу дренажі забиралися із заміною при необхідності на гумові смужки.

Крім того хворим проводилася консервативна терапія (за наказом №297 МОЗ України від 02.04.2010 р.: Стандарти та клінічні протоколи надання медичної допомоги зі спеціальності «Хіургія», боротьба з бальовим синдромом, корекція порушень центральної гемодинаміки, периферичного кровообігу, призначалися інгібітори секреторної активності підшлункової залози, проводилася інтенсивна дезінтоксикаційна і антибактеріальна терапія для профілактики інфекційних ускладнень).

Аналізуючи результати лікування хворих слід зазначити зменшення в 3,5 рази частоти виникнення ускладнень та, необхідності проведення повторного оперативного втручання широким доступом, зменшення на $4,3 \pm 0,74$ доби терміну перебування на ліжку, а також в 4,5 рази число нагноєнь та в 8,4 раз евентераций післяопераційних ран. Подальша розробка малоінвазивних операцій та комплексного консервативного лікування хворих на гострий панкреатит є перспективним напрямком і дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів.

**Карлійчук О.О., Мишковський Ю.М.
СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ РАННЬОГО РЕЦІДИВУ КРОВОТЕЧІ З ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВОГО
УШКОДЖЕННЯ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРІХ ПОХИЛОГО ВІКУ**

Кафедра загальної хірургії
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

З огляду сучасного стану проблеми гострокровоточивої дуоденальної виразки відомо, що одним із найбільш ефективних способів ендоскопічного гемостазу у хворих з ендоскопічною стигматою за Forrest (F) I визнано поєднання термічного та ін’екційного методів. Метою дослідження є розробка ефективного способу запобігання раннього рецидиву кровотечі з виразки дванадцятипалої кишки. Способ здійснюючи наступним чином: використали окрім моноактивної гідродітермокоагуляції, ендоскопічну ін’екційну терапію розчином 5% транексамової кислоти, яка є інгібітором фібринолізу. Методика проведення ін’екційного методу полягала у обколюванні кровоточивої судини з наступним стисненням її набряклими оточуючими тканинами. Виконували від 3 до 10 пульсів гідродітермокоагуляції (в середньому - 5), а також вводили від 0,4 до 2,8 мл 5% транексамової кислоти (в середньому – $1,4 \pm 0,3$ мл). Проводили обколювання в 3-4 точках по периметру виразки та протилежній стінки кишки.

Пацієнти з успішним ендоскопічним гемостазом, ендоскопічними стигматами F II та F III відносяться до групи ризику розвитку кровотечі. Тому, для попередження рецидиву кровотечі застосовували тривале підведення інгібіторів фібринолізу в комплексі “second look” ендоскопії (1 раз на добу) та постійного дуоденального зонду (500 мг транексамової кислоти кожні 8 годин) протягом 5 діб.

За розробленим способом запобігання раннього рецидиву кровотечі з виразки дванадцятипалої кишки проліковано 12 хворих із гострокровоточивою дуоденальною виразкою, рецидив кровотечі виявлено у 1 пацієнта.

Технічний результат: перевагою способу, що заявляється, є максимальна відповідність клінічному перебігу захворювання, що дозволяє проводити ефективний ендоскопічний гемостаз, запобігати ранньому рецидиву кровотечі, а також адекватний лікувальний тактичний підхід.

**Kovalchuk P.Ye., Gasko M.V., Tulyulyuk S.V.
REPARATIVE OSTEOGENESIS IN NORMAL CONDITIONS AND MICRONUTRIENT DEFICIENCIES OF
IODINE**

Department of Traumatology, Orthopaedics and Neurosurgery
Higher education institution in Ukraine
«Bukovinian State Medical University»

Today without the attention of researchers studying the remains and requires a number of outstanding issues, including: the impact of iodine deficiency states on bone health, healing bone defects and morphological characteristics of the process in terms of iodine deficiency.

The experiments were performed on 63 rendobrendnih white male rats a 3-month old. The experiment was performed on the control, and the main groups of animals. The study group consisted of 42 rats, which were formed from two subgroups, each of which is taken to 21 experimental animals. The animals of the main group modeled iodine deficiency by using the diet with low iodine content (6 mg/100 g) and using the product Mercazolilum. Merkazolila daily dose administered daily for 21 days, once in the stomach in the form of aqueous starch suspension. Reparative osteogenesis histomorphological studied at 7, 15 and 30 days after femoral defect diameter of 1 mm.

The data indicate about the negative effects of iodine deficiency on reparative osteogenesis and saline, which is shown the suppression of these processes, involving violations of forming callus, deterioration of the structural-functional state of the bone development of degenerative and necrotic changes in bone and epiphyseal cartilage.