

**Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка
ДЗ «Луганський державний медичний університет»**

ISSN 2313-1780

ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ І КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

Збірник наукових праць
Випуск 5 (125)

**Київ - Луганськ
2014**

УДК 575.8:573.2:612.112.95

Головний редактор

д.біол.н., проф. **В.К. Рибальченко** (Київ)

Заступники головного редактора:

д.мед.н., проф. **Г.М. Дранник** (Київ)

д.мед.н., проф. **Я.А. Соцька** (Луганськ)

д.біол.н., проф. **О.М. Дуган** (Київ)

Збірник рекомендовано до друку Вченою радою ДЗ «Луганський державний медичний університет» (протокол № 3 від 21.09.2014).

Кожна робота, що представлена у збірнику, обов'язково рецензується незалежними експертами - докторами наук, фахівцями у відповідній галузі медицини (біології, імунології, генетики, екології, біохімії, фармації, імунофармакології та інш.).

Збірник включений до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук в галузях медицини, біології та фармації, затвердженого постановою Президії ВАК України від 14.10.2009 р. № 1-05/4 (Бюлетень ВАК України. - 2009. - № 11. - С. 9).

Свідоцтво про держреєстрацію KB №10276 від 12.08.2005 р.
ISSN 2313-1780

© Київський національний університет ім.Тараса Шевченка, 2014

© ДЗ «Луганський державний медичний університет», 2014

UDC 575.8:573.2:612.112.95

Editor in Chief

prof. **V.K. Rybalchenko**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)

Vice-Editors:

prof. **G.N. Drannik**, M.D., Sci.D. (Kiev)

prof. **Ya.A. Sotska**, M.D., Sci.D. (Lugansk)

prof. **O.M. Dugan**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)

The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of Lugansk State Medical University (proceeding № 3 from 21.09.2014).

Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).

ISSN 2313-1780

© Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2014

© GS «Lugansk State Medical University», 2014

**Taras Shevchenko National University of Kyiv
SE «Lugansk State Medical University»**

ISSN 2313-1780

**PROBLEMS OF ECOLOGICAL
AND MEDICAL GENETICS
AND CLINICAL IMMUNOLOGY**

Volume 125, № 5

**Kiev-Lugansk
2014**

Редакційна колегія

з медичних наук:

д.мед.н., с.н.с. **Г.Р. Акопян** (Львів)
д.мед.н., проф. **О.Я. Бабак** (Харків)
д.мед.н., проф. **Д.А. Базика** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н., проф. **В.Г. Бебешко** (Київ)
академік АМН України, д.мед.н., проф. **Ж.І. Возіанова** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.Л. Волянський** (Харків)
д.мед.н., проф. **Ю.М. Вовк** (Луганськ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н., проф. **Н.Г. Горovenko** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.А. Гриневич** (Київ)
д.мед.н., проф. **В.Є. Дріянська** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н., проф. **Г.Д. Жабєєдов** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н., проф. **Г.А. Ігнатенко** (Донецьк)
д.мед.н. **А.І. Курченко** (Київ)
д.мед.н., проф. **І.В. Лоскутова** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **В.О. Малижєв** (Київ)
д.мед.н., проф. **А.М. Петруня** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **М.А. Пілінська** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.Г. Пустовий** (Луганськ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н., проф. **М.М. Сергієнко** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н., проф. **О.В. Сиячєнко** (Донецьк)
д.мед.н., проф. **Я.А. Соцька** (Луганськ)
чл.-кор. НАН і АМН України, РАМН, д.мед.н., проф. **А.Ф. Фролов** (Київ)
чл.-кор. АМН України, д.мед.н., проф. **К.Ф. Чернушенко** (Київ)
д.мед.н., проф. **А.А. Чумак** (Київ)

з біологічних наук:

д.біол.н., проф. **Т.В. Берегова** (Київ)
д.біол.н., проф. **С.В. Демідов** (Київ)
д.біол.н., проф. **М.Е. Дзєржинський** (Київ)
д.біол.н., с.н.с. **Е.А. Дьоміна** (Київ)
д.біол.н., проф. **І.О. Іванюра** (Луганськ)
д.біол.н., проф. **М.І. Коноплє** (Луганськ)
д.біол.н., с.н.с. **Ж.М. Мінченко** (Київ)
д.біол.н., проф. **Л.І. Остапченко** (Київ)
д.біол.н., проф. **О.Ф. Протас** (Київ)
д.біол.н., проф. **С.М. Смірнов** (Луганськ)
д.біол.н., с.н.с. **М.Я. Співак** (Київ)
д.біол.н., проф. **М.Ф. Стародуб** (Київ)
д.біол.н., проф. **Н.Ю. Таран** (Київ)
д.біол.н., проф. **С.М. Федченко** (Луганськ)

з фармацевтичних наук:

д.хім.н., проф. **Г.С. Григор'єва** (Київ)
д.фарм.н., проф. **О.П. Гудзенко** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **В.Д. Лук'янчук** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **М.А. Мохорт** (Київ)
д.мед.н., проф. **Л.В. Савченкова** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **А.І. Соловйов** (Київ)
д.фарм.н., проф. **В.Й. Трескач** (Луганськ)

Editorial Board

from medical science:

H.R. Akopiyan, M.D., Sci.D. (Lviv)
prof. **O.Ya. Babak**, M.D., Sci.D. (Kharkiv)
prof. **D.A. Bazyka**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **V.G. Bebeszko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **G.I. Vozianova**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.L. Volyanskiy**, M.D., Sci.D. (Kharkiv)
prof. **Yu.N. Vovk**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **N.H. Horovenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.A. Grinevich**, M.D., Sci.D.
prof. **V.E. Driyanskaya**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **G.D. Zhaboedov**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **G.A. Ignatenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk)
A.I. Kourchenko M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **I.V. Loskutova**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **V.O. Malyzhev**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **A.M. Petrunya**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **M.A. Pilinskaya**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.G. Pustovoy**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **M.M. Sergienko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **O.V. Sinyachenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk)
prof. **Ya.A. Sotska**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **A.F. Frolov**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **E.F. Chernushenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **A.A. Chumak**, M.D., Sci.D. (Kiev)

from biological science:

prof. **T.V. Beregova**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **S.V. Demidov**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **M.E. Dzerzhinskiy**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
E.A. Dyomina, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **I.A. Ivanjura**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **N.I. Konoplya**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)
J.N. Minchenko, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **L.I. Ostapchenko**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **O.F. Protas**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **S.N. Smirnov**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **M.Ja. Spivak**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **M.F. Starodub**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **N.Y. Taran** Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

from pharmacy science:

prof. **A.S. Grigoryeva**, Chem. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **A.P. Gudzenko**, Pharm.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **V.D. Lukyanchuk**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **M.A. Mohort**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **L.V. Savchenkova**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **A.I. Solovyov**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **V.Y. Treskach**, Pharm. D., Sci.D. (Lugansk)

ЗМІСТ

Вступ.....	8
-------------------	----------

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

Белик И.А. Влияние нанесения метадиафизарного дефекта в большеберцовых костях на органометрические показатели селезенки и тимуса половозрелых крыс – самцов после введения тартразина.....	11
Демьяненко Е.В., Соловьёва И.В., Чеботарёва А.А. Динамика изменений уровня свободных метаболитов оксида азота в культуре мезенхимальных стволовых клеток крыс, культивированных в апоптоз-индуцированом окружении.....	17
Луцьянцева Г.В., Лузин В.И. Влияние мексидола на ультраструктуру биоминерала тазовой кости у белых крыс после двухмесячного употребления в пищу натрия бензоата.....	23

ЕКОЛОГІЧНА І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ

Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Пілієва О.В., Сисойкіна Т.В., Холіна О.А., Лях Т.О., Ховерко О.Є. Особливості цитокінового профілю крові хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у сполученні з ішемічною хворобою серця.....	32
Хабарова А.В., Соцька Я.А. Рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій.....	37
Соцька Я.А., Торба О.В., Пересадин М.О., Хомулянська Н.І. Показники макрофагально-фагоцитуючої системи у хворих з гострими кишковими інфекціями під впливом ентобану.....	45

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ

Єрмоленко О.В. Стан ліпопероксидації у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень при традиційному лікуванні в амбулаторних умовах....	57
Жураковська Н.О. Стан процесів ПОЛ і показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих із тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу..	65
Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Налапко К.К., Височин М.В., Марков Д.О. Функціональний стан печінки у хворих на сполучену хронічну патологію органів дихання та гепатобіліарної системи.....	71
Соцька Я.А., Шановалова І.О. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит під впливом лікування із включенням лімфоміазоту.....	75

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Вельчинська О.В. Нові N-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцині- міди, дослідження їх хімічних та біологічних властивостей.....	86
Верба Н.В. Лікування хворих на хронічний гепатит С, яким прове- дження інтерферонотерапії протипоказано.....	96
Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Ховерко О.Є., Лях Т.О. Застосу- вання урсодезоксихолевої кислоти у хворих на неалкогольний стеатогеп- атит у сполученні з ішемічною хворобою серця.....	104
Коробкова О.А., Гусаківська О.В. Особливості лікування синіль- них вагінітів.....	109
Лісовська Т.В., Гусаківська О.В. Ефективність лікування хроніч- ного ендометриту під впливом біофореzu і біопунктури препаратами біологічної медицини.....	115
Лыхман В.Н. Хирургическое лечение пострадавших с тяжелой то- ракальной травмой.....	121
Маніщенкова Ю.О., Соловійова І.В. Лікування гіпотонічного типу нейроциркуляторної дистонії у вагітних.....	129
Симрок В.В., Гордиенко Е.В., Гусаковская О.В. Консервативное лечение эндометриоза яичников, новые возможности.....	134
Сімрок В.В., Циганенко І.В. Використання мікронізованого про- гестерону в якості нейропротектора у вагітних з посткомоційним синдромом.....	140

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Лыхман В.Н. Некоторые особенности хирургического лечения больных раком ободочной кишки.....	148
Сімрок В.В., Желтонозька Ю.В. Оцінка ступеня психологічного на- пруження в жінок напередодні оперативного симультанного втручання.....	153
Степаненко Т.И., Ватанская И.Ю., Ярцева С.В., Оленицкая Е.С., Мякоткина Г.В., Стрекозова И.П., Нетруненко Л.В. Триада Карни: сложности диагностики.....	157
Соцкая Я.А., Хомутиянская Н.И., Пересадин Н.А., Шаповалова И.А. Лекция №2. Вирусный гепатит В: этиология, эпидемиология, пато- генез, клиника, осложнения, диагностика, лечение, профилактика.....	173

Випуск 5 (125) збірки за 2014 рік вміщує 23 наукові статті співробітників Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ), Національного університету фізичного виховання та спорту України (Київ), ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім.В.Т.Зайцева НАМН України» (Харків), ВНЗ «Одеський національний медичний університет», ДЗ «Луганський державний медичний університет» та інших наукових і лікувальних установ.

У роботах даного збірника висвітлені проблеми сучасної імунотерапевтики, клінічної імунології та імунореабілітації, нові методи лікування та медичної реабілітації різноманітних захворювань, більшість з яких супроводжується формуванням вторинних імунodefіцитних станів. У збірнику представлені роботи з актуальних проблем сучасної біології та медичної генетики, імунології, імунокорекції та імунореабілітації хворих.

Збірник розрахований на спеціалістів у галузі клінічної імунології, медичної генетики, клінічної фармакології, а також медиків і біологів різних спеціальностей, яких цікавлять сучасні проблеми клінічної та екологічної імунології, загальної біології та генетики, фітотерапії, фармації.

Редколегія

**ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
СУЧАСНОЇ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЧНОЇ
ГЕНЕТИКИ**

ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ МЕТАДИАФИЗАРНОГО ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ НА ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕЛЕЗЕНКИ И ТИМУСА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС – САМЦОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА

И.А. Белик

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Повреждения и заболевания опорно-двигательного аппарата занимают одно из первых мест среди причин смертности, временной нетрудоспособности и развития инвалидности [8]. В клинической практике дефекты большеберцовой кости встречаются в результате сегментарных или концевых резекций по поводу опухолей или гнойного поражения, а также при обширных открытых травмах с массивными разрушениями, потерей костного вещества и мягких тканей. Переломы костей сопровождаются снижением показателей клеточного и гуморального иммунитета в период травматической болезни. В связи с этим особое внимание придается изучению иммунологического статуса и морфогенеза органов иммунной системы при переломах различной локализации. В настоящее время особое значение отводится участию иммунной системы в репаративном остеогенезе [3]. В доступной нам литературе сведения об участии в процессах остеогенеза органов иммунной системы малочисленны, что в определенной мере сдерживает разработку новых обоснованных методов лечения, направленных на оптимизацию остеогенеза в области дефектов костей. Второй важной проблемой современности является экологическая безопасность пищевых продуктов. Наличие в продуктах токсичных пищевых добавок или, не обладающих полезными свойствами веществ, является одной из наиболее существенных причин, угрожающих здоровью человека. Пища и вещества, входящие в ее состав, влияют на систему иммунитета человека, стимулируя или угнетая ее показатели [1, 4]. Интенсивное развитие пищевой промышленности приводит к тому, что в продуктах питания появляются в больших количествах химические вещества, вредные для человека. Так, пищевой краситель – тартра-

зин (Е 102) широко используется в производстве напитков, мороженого, кондитерских изделий (конфет, драже, зефира, мармелада и др.). Свое широкое распространение тартразин получил благодаря своей низкой стоимости [2, 6, 10, 11]. Несмотря на наличие работ по данной тематике в литературе, морфологические особенности течения этих процессов практически не изучены. С учетом того, что отсутствует целостное представление, как о посттравматических, так и посттоксических морфологических изменениях иммунных органов, степени и уровне повреждения их, получение комплексной морфологической картины и систематизация развивающихся изменений на различных уровнях интеграции органов иммунной системы позволит в дальнейшем сформировать обоснованные пути коррекции возникших нарушений иммунных органов, обеспечивающих защиту и адаптацию организма при неблагоприятных воздействиях различных факторов экзо - и эндогенной природы [7].

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Работа является составной частью научно-исследовательской темы кафедры анатомии человека ГУ «Луганский государственный медицинский университет» «Морфогенез различных органов и систем организма при нанесении дефекта в большеберцовых костях после 60-ти дневного введения бензоата натрия или тартразина» (№ гос. регистрации 0113U005755).

Целью работы является изучение влияния нанесения метадиафизарного дефекта в большеберцовых костях на органометрические показатели селезенки и тимуса половозрелых крыс – самцов после завершения 60-дневного введения тартразина.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на 90 белых беспородных половозрелых лабораторных крысах - самцах с массой 200-210 г. Животные были разделены на 3 группы. Первая группа – интактные крысы (контрольная группа). Вторая группа (исследуемая) – крысы, которым под эфирным наркозом стандартным стоматологическим бором наносили на границе между проксимальным метафизом и диафизом большеберцовых костей сквозной дырчатый дефект диаметром 2,2 мм. Поскольку передне-задний размер большеберцовой кости в этой области составляет не менее 3 мм, манипуляция не сопровождалась нарушением целостности костного органа и создавались условия для сохранения функциональной нагрузки на нижнюю

конечность [5]. Третья группа (исследуемая) – крысы, которым на протяжении 60 дней при помощи желудочного зонда вводили тартазин из расчёта 750 мг/кг массы крысы, соответствующей одной допустимой суточной дозе. Крыс выводили из эксперимента на 3, 10, 15, 24, 45 день после нанесения дефекта и завершения двухмесячного введения тартазина. Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [9]. Забой проводили в одно и то же время суток – в 10 часов. Животных после эфирного наркоза взвешивали на весах и декапитировали. После извлечения селезенки и тимуса их препарировали, определяли массу, взвешивая на лабораторных весах ВЛР-200 с точностью до 0,25 мг, определяли длину, ширину и толщину органа с помощью штангенциркуля с точностью до 0,05 мм. Полученные результаты регистрировали в протоколах забора материала. Данные органомерии экспортировали в программу Excel для дальнейшей оценки достоверности отличия, вычисляя доверительный коэффициент Стьюдента (t).

Полученные результаты и их обсуждение

При изучении органомерических показателей некоторых органов иммунной системы половозрелых крыс-самцов после однократного нанесения сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях и после завершения 60-ти дневного введения тартазина во всех сроках были обнаружены выраженные изменения, особенно выраженные на третьи, десятые и пятнадцатые сутки. Выраженность уменьшения в разные сроки исследования после однократного нанесения сквозного дырчатого дефекта и после завершения введения тартазина массы тимуса и селезенки было неодинаковой, постепенно уменьшалась и составила на третьи сутки 22,8% ($p < 0,05$) для тимуса и 20,1% ($p < 0,05$) для селезенки, на десятые – 20,3% ($p < 0,05$) и 19,6% ($p < 0,05$) соответственно. Уменьшение массы тимуса на пятнадцатые сутки составило 18,2% ($p < 0,05$), массы селезенки – 17,4% ($p < 0,05$). На 24 сутки сохраняется достоверное снижение показателей массы тимуса и селезенки в сравнении с показателями контрольной группы, но менее выраженные, и составляют 16,3% ($p < 0,05$) и 13,4% ($p < 0,05$). На сорок пятые сутки достоверные различия между контрольной и подопытной группой сохраняются и составляют 11,8% ($p < 0,05$) и 9,7% ($p < 0,05$) для тимуса и селезенки соответственно.

Однократное нанесение сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях и введения тартразина вызвало уменьшение длины тимуса и селезенки половозрелых крыс-самцов на третьи сутки после окончания введения на 12,8% ($p<0,05$) для тимуса и 9,8% ($p<0,05$) для селезенки, на десятые сутки длина тимуса уменьшилась на 10,8% ($p<0,05$), селезенки на 9,4% ($p<0,05$). На пятнадцатые сутки длина тимуса и селезенки уменьшилась на 9,7% ($p<0,05$) и 8,1% ($p<0,05$) соответственно. На двадцать четвертые сутки статистически достоверно изменялась длина тимуса на 7,4% ($p<0,05$) соответственно. В более поздние сроки различия между контрольной и подопытной группой носили статистически недостоверный характер.

Нанесение сквозного дырчатого дефекта в большеберцовых костях и применение тартразина сопровождалось также уменьшением ширины и толщины тимуса и селезенки в сравнении с контрольными показателями на третьи сутки после нанесения дефекта и введения тартразина на 10,0% ($p<0,05$) и 13,1% ($p<0,05$) для тимуса соответственно и 7,6% ($p<0,05$) и 10,1% ($p<0,05$) для селезенки соответственно, на десятые – на 8,8% ($p<0,05$) и 11,2% ($p<0,05$) для тимуса и 6,9% ($p<0,05$) и 9,7% ($p<0,05$) для селезенки соответственно. На пятнадцатые сутки исследования в результате влияния тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях ширина и толщина тимуса по отношению к контрольному значению уменьшилась на 7,0% ($p<0,05$) и 9,8% ($p<0,05$), а ширина и толщина селезенки – на 6,8% ($p<0,05$) и 8,4% ($p<0,05$) соответственно. На двадцать четвертые сутки статистически достоверно изменялись показатели ширины и толщины тимуса и составили 6,3% ($p<0,05$) и 7,2% ($p<0,05$) соответственно. Между значениями толщины и ширины селезенки исследуемой группы и интактных крыс контрольной группы достоверных различий не было. На сорок пятые сутки достоверных различий в ширине и толщине тимуса и селезенки в результате влияния тартразина и нанесения дефекта большеберцовых костях не было выявлено.

Выводы

Таким образом, влияние нанесения метадиафизарного дефекта в большеберцовых костях и введение тартразина приводит к выраженным изменениям органомерических показателей тимуса, селезенки, что характеризуется определённой временной динамикой.

1. После окончания 60 - дневного введения тартразина из расчета 750 мг/кг массы крысы и нанесения дефекта в большеберцовых костях наблюдается выраженное снижение массы тимуса и селе-

зенки на третьи, десятые, пятнадцатые, двадцать четвертые сутки в сравнении с интактными крысами контрольной группы. На срок пятые сутки статистически достоверные различия показателей массы тимуса и селезенки в сравнении с контрольными значениями сохраняются, но приближаются к контрольным значениям.

2. После завершения введения тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях сохраняется статистически достоверное снижение показателей длины, ширины, толщины тимуса до двадцать четвертых суток включительно в сравнении с контрольными значениями. Длина, ширина, толщина селезенки статистически достоверно снижались до пятнадцатых суток включительно. В более поздние сроки отличия линейных показателей тимуса и селезенки в сравнении с контрольными значениями нивелировались.

Литература

1. Бібік О.Ю. Сучасні уявлення про морфогенез первинного лімфоїдного органа / О.Ю. Бібік, О.Ю. Берест // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 43-46.

2. Губіна–Вакулік Г.І. Особенности метаболических и морфологических изменений почек под действием пищевых факторов / Г.І. Губіна–Вакулік, Т.В. Горбач, В.О. Головачова [та ін.] // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції. – Харків, 2008. – С. 35-37.

3. Ермолович Е.Ю. Влияние тактивина на функциональную активность Т-клеток у детей, больных ХПГ / Е.Ю. Ермолович, В.С. Кожевников, Н.И. Гаврилова // Тез. докл. 1-го Всесоюзного иммунологического съезда. – Москва, 1989. – Т.2. – С.203.

4. Ковешников В.Г. Влияние неблагоприятных экологических факторов на морфогенез костной, эндокринной и иммунной систем на ранних этапах постнатального онтогенеза / В.Г. Ковешников, В.И. Лузин, В. В. Маврич [и др.] // Проблемы остеологии. – 2003. – Т 6, № 4. – С.72-73.

5. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В.И. Лузин, Д.В. Ивченко, А.А. Панкратьев [и др.] // Український медичний альманах. – 2005. – Том 8, № 2 (додаток). – С. 162.

6. Нечаев А.П. Пищевые добавки / А.П. Нечаев, А.А. Кочеткова, А.Н. Зайцев. – М.: Колос, 2001. – 256 с.

7. Сапин М.Р. Иммунная система / М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген. – М.: Медицина, 1996. – 304 с.

8. Шевцов В.И. Регенерация и рост ткани в условиях воздействия на них дозированных направленных механических нагрузок / В.И. Шевцов // Вестник РАМН. – 2000. – № 2. – С. 19-23.

9. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. -Strasbourg, 1986. - 52 p.*

10. *Miller Sanford A. Food safety an international concern Internalization of food science and safety / A. Miller Sanford // Food Microbial. - 1990. -Vol. 7, № 1. - P. 81-88.*

11. *Robert S. Dictionary of food ingredients / S. Robert, Y. Hui. - USA: Champman and Hall, 1996. - 201 p.*

Резюме

Белик И.А. Влияние нанесения метадиафизарного дефекта в большеберцовых костях на органометрические показатели селезенки и тимуса половозрелых крыс – самцов после введения тартразина.

Были изучены изменения органометрических показателей тимуса и селезенки половозрелых крыс – самцов после нанесения дефекта в большеберцовых костях и введения тартразина. Установлено, что нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-дневного введения тартразина приводит к выраженному снижению показателей массы и линейных размеров иммунных органов крыс.

Ключевые слова: тартразин, органометрия, тимус, селезенка, дефект.

Резюме

Белік І.А. Вплив нанесення метадіафізарного дефекту в великогомілкових кістках органометрические показники селезінки і тимуса статевозрілих щурів - самців після введення тартразина.

Були вивчені зміни органометричних показників тимуса та селезінки статевозрілих щурів - самців після нанесення дефекту в великогомілкових кістках і введення тартразину. Встановлено, що нанесення дефекту в великогомілкових кістках після 60-денного введення тартразину призводить до вираженого зниження показників маси та лінійних розмірів імунних органів щурів.

Ключові слова: тартразин, органоетрія, тимус, селезінка, дефект.

Summary

Belik I.A. *The effect of applying metadiaphyseal defect in the tibial bone on ergonometically indicators of the spleen and thymus of adult rat males after the introduction of tartrazine.*

The peculiarities of organometrical parameters of thymus and spleen in rats-males were studied after after causing a defect in the tibia and the introduction of tartrazine. It revealed, that causing a defect in the tibia that the application of the defect in the tibia after of the 60-day introduction of tartrazine leads to a significant reduction of weight and linear dimension of the immune organs of rats.

Key words: tartrazine, organometrical, thymus, spleen, defect.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.А. Кащенко

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ СВОБОДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В КУЛЬТУРЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРЫС, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ В АПОПТОЗ-ИНДУЦИРОВАННОМ ОКРУЖЕНИИ

Е.В. Демьяненко, И.В. Соловьёва, А.А. Чеботарёва
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Проблема изучения культивирования, пролиферации и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является важным разделом прикладной науки во всём мире. В последние десятилетия учёными детально изучается возможность использования МСК в практике лечения различных заболеваний. Как известно мезенхимальные стволовые клетки, источником которых является красный костный мозг, мультипотентны, т.е. способны дифференцироваться в клетки костной, хрящевой, мышечной ткани, а также теноциты и элементы стромы, поддерживающие гемопоэз и нейральные клетки [4]. Они вырабатывают некоторые гемопоэтические и негемопоэтические ростовые факторы и интерлейкины [8]. Подобно гемопоэтическим, мезенхимальные стволовые клетки составляют небольшую часть клеток костного мозга, однако, в определённых условиях при культивировании *in vitro* они активно пролиферируют, не вступая в дифференцировку [5]. Это даёт возможность изучить влияние различных факторов и веществ на процессы роста, дифференцировки и гибели данных клеток, а также, особенности их метаболизма. Особое место занимает вопрос возможности «обучения» стволовых клеток, с использованием различных стимулирующих агентов, для более быстрой и точной дифференцировки их в требующуюся ткань.

Одним из универсальных регуляторов метаболических процессов в клетках и тканях живого организма является оксид азота (NO). Оксид азота, синтезируемый из L-аргинина NO-синтазами, является маленькой липофильной диффундирующей, очень реактивной молекулой с дихотомическими регуляторными ролями во многих

биологических процессах при физиологических и патологических состояниях [6,10], но может оказывать цитотоксическое действие на нормальные ткани организма, действовать как эндогенный ингибитор защитных систем при повышенной его продукции [2,9]. Он участвует в реализации механизмов защиты, которые запускаются цитокинами, проявляет противоопухолевую защиту и антибактериальное действие [1,3]. NO является промотором апоптоза (проапоптоз) в одних клетках и ингибитором апоптоза (антиапоптоз) – в других [4,3,7]. Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о том, что апоптоз может играть критическую роль в ряде почечных патологий [9,10,11]. Вовлечение апоптоза в развитие острой почечной недостаточности было доказано N. Lameire и соавт.

Связь работы с научными планами, программами, темами. Данная работа выполнена в рамках научной программы МОЗ Украины «Механизмы апоптоза в культурах клеток и репаративные процессы в тканях» (№ государственной регистрации 0107U001159), согласно плану научных работ ГУ «Луганский государственный медицинский университет».

Целью исследования было определение содержания стабильных метаболитов оксида азота в культурах мезенхимальных стволовых клеток, культивированных в условиях различного окружения.

Материалы и методы исследования

Для исследования брали клетки костного мозга путём промывания полости бедренной кости взрослых лабораторных крыс. Клетки культивировали в среде Игла МЭМ с добавлением сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота в течение 14 дней со сменой питательной среды 1 раз в неделю. Жизнеспособность клеток в культуре определяли по тесту с трипановым синим. В эксперимент было взято 2 опытные группы: в 1 (контрольной) группе клетки культивировали в стандартных условиях на обычной питательной среде. Экспериментальную группу представляли МСК, в культурах которых культивировалась на питательной среде с добавлением гомогената почечной ткани крыс, перенесших экспериментальную острую почечную недостаточность. Для моделирования острой почечной недостаточности брали самцов белых беспородных крыс массой 200-250 грамм, возрастом 16 недель, которые содержались в стандартных условиях вивария и перед вступлением в эксперимент проходили 14-ти дневный карантин.

Острая почечная недостаточность создавалась интраоперационно на модели ишемия/реперфузия. Животных оперировали под тиопенталовым наркозом, с двусторонним пережатием почечных ножек на 30 минут. Забор почек проводился на 3 сутки после операции в стерильных условиях. Культуры клеток исследовались на 3, 7, 14 сутки культивирования.

Для проведения анализа метаболитов оксида азота нами использовалась методика, позволяющая определить содержание нитрит-ионов и суммарное количество NO, с использованием диазотирования на основе реактива Грисса. Нитриты определяли спектрофотометрически. Результаты обрабатывались с помощью методов непараметрической статистики на персональном компьютере с помощью пакетов "Excel" и "Start Graf".

Полученные результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных результатов мы получили изменение продукции нитрит-анионов (NO_2) в контрольной группе в зависимости от времени культивирования (таблица 1).

Таблица 1

Содержание NO_2 (нмоль/мл на 2×10^6 клеток) в культурах МСК

	3 сутки	7 сутки	14 сутки
Интактные МСК	21,55±1,18	16,23±1,28	23,89±0,71
МСК, культивируемые в апоптоз-индуцированном окружении	49,71±1,04	53,45±1,42	39,68±1,43

На 7 сутки культивирования количество NO_2 уменьшилось по сравнению в 3 сутками на 24%, на 14 сутки отмечается увеличение количества нитрит-аниона на 34% по сравнению с 3 сутками культивирования и на 12,5 %, по сравнению с 7 сутками соответственно. Это может быть связано с тем, что при увеличении времени культивирования в культуре клеток постепенно развиваются гипоксические условия, которые несколько стимулируют активность NO-синтаз (NOS), что и объясняет повышение содержания NO_2 . В экспериментальной группе на 3 сутки культивирования происходит увеличение концентрации нитрит-аниона в 2,3 раза по отношению к контролю, на 7 сутки продукция его превышает показатели контрольной группы в 3,3 раза, а к 14 суткам- в 1,7 раза, соответственно (таблица 1).

При оценке генерации нитрат-анионов (NO_3) в этих же опытных группах мы получили схожую динамику результатов. Так на 7 сут-

ки культивирования клеточной культуры уровень нитрат-анионов в контрольной группе несколько снизился на 4%, относительно 3 суток, а к 14 суткам культивирования - повысился на 4% относительно 3 суток и на 9,9%, по отношению к 7 суткам культивирования (таблица 2).

Таблица 2

Содержание NO_3 (нмоль/мл на 2×10^6 клеток) в культурах МСК

	3 сутки	7 сутки	14 сутки
Интактные МСК	131,51±0,91	126,35±0,77	139,62±0,87
МСК, культивируемые в апоптоз-индуцированном окружении	267,49±2,46	278,84±2,31	233,46±2,48

В экспериментальной группе на 3 сутки культивирования происходит увеличение концентрации нитрат-аниона в 2 раза по отношению к контролю, на 7 сутки продукция его превышает показатели контрольной группы в 2,2 раза, а к 14 суткам - в 1,7 раза, соответственно (таблица 2).

Таким образом, нами наблюдалось повышение продукции свободных метаболитов оксида азота в культуре клеток, выращенных в условиях апоптоз-индуцированного окружения на все сутки культивирования относительно интактной культуры клеток.

Данная картина может говорить об активации гипоксических процессов в культуре клеток, культивированных в среде с внесенными активно апоптозирующими клетками почечной ткани, перенесшей ишемическое поражение, запуск процессов запрограммированной гибели в мезенхимальных стволовых клетках имеющимися в среде проапоптотическими агентами.

Выводы

1. Увеличение времени культивирования мезенхимальных стволовых клеток приводит к развитию в культуре гипоксических процессов и увеличению продукции клетками свободных метаболитов оксида азота.

2. Внесение в питательную среду для культивирования мезенхимальных стволовых клеток фрагментов ишемизированных тканей приводит к повышению уровня нитрит- и нитрат-анионов в клеточной культуре.

3. Увеличение концентрации свободных метаболитов оксида азота в культуре мезенхимальных стволовых клеток, культивированных в апоптоз-индуцированном окружении прямо пропорционально длительности культивирования.

Литература

1. Голиков П.П. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и патологии / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, В.И. Картавенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2003. – № 4. – С. 11-13.
2. Комаревцева Е.В. Роль оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста в генезе узловой тиреоидной патологии / Е.В. Комаревцева // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 90-94.
3. Комаревцева И.А. Бифункциональный характер действия оксида азота в ткани почек при активации апоптоза / И.А. Комаревцева, Е.А. Орлова, Е.А. Благодаренко // Укр. біохім. журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а (додаток 1). – С. 47.
4. Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина / А.Л. Кухарчук // Трансплантологія. – 2004. – № 3. – С.76-86.
5. Мальцев В.В. Современные представления о биологии стволовой клетки / В.В. Мальцев, И.М. Богданова, Г.Т. Сухих // Архив патологии. – 2002. – № 4. – С. 7-11.
6. Меньшикова Е.Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т.65, Вып. 4. – С. 47.
7. Орлова Е.А. Роль NO-синтазы в стимуляции опиатных рецепторов и устойчивости почек к оксидантному стрессу / Е.А. Орлова, И.А. Комаревцева // Укр. біохім. журнал. – 2004. – Т. 76, № 1. – С. 97-102.
8. Сухих Г.Т. Мезенхимальные стволовые клетки / Г.Т. Сухих, В.В. Мальцев, И.В. Дубовина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – №2. – С. 124-130.
9. Korhonen P. Dexamethasone inhibits inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide-treated macrophages / P. Korhonen, A. Lahti, M. Hamalainen // Mol. Pharmacol. – 2002. – № 62. – P. 698-704.
10. Moncada S. Nitric oxide and cell. Respiration physiology and pathology / S. Moncada // Verk. Kon. Acad. Sci. USA. – Vol. 62, № 3 – P. 171-179.
11. Walker G. Proteolytic cleavage of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by calpain 1 / G. Walker, J. Pfeilschifter, U. Otten // Biochim. Biophys. Acta. – 2001. – № 1568. – P. 216-224.

Резюме

Чеботарёва А.А., Демьяненко Е.В., Соловьёва И.В. Динамика изменений уровня свободных метаболитов оксида азота в культуре мезенхимальных стволовых клеток крыс, культивированных в апоптоз-индуцированом окружении.

Целью данного исследования было определение содержания стабильных метаболитов оксида азота в культурах мезенхимальных стволовых клеток, культивированных в условиях различного окружения. Для исследования брали клетки костного мозга путём промывания полости бедренной кости взрослых

лабораторных крыс. Было установлено, что увеличение времени культивирования мезенхимальных стволовых клеток приводит к развитию в культуре гипоксических процессов и увеличению продукции клетками свободных метаболитов оксида азота. Внесение в питательную среду для культивирования мезенхимальных стволовых клеток фрагментов ишемизированных тканей приводит к повышению уровня нитрит- и нитрат-анионов в клеточной культуре. Увеличение концентрации свободных метаболитов оксида азота в культуре мезенхимальных стволовых клеток, культивированных в апоптоз-индуцированном окружении прямо пропорционально длительности культивирования.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, оксид азота, апоптоз.

Резюме

Чеботарьова А.А., Дем'яненко О.В., Соловйова І.В. Динаміка змін рівня вільних метаболітів оксиду нітрогену у культурі мезенхімальних стовбурових клітин щурів, культивованих у апоптоз-індукованому оточенні.

Метою даного дослідження було визначення змісту стабільних метаболітів оксиду азоту в культурах мезенхімальних стовбурових клітин, культивованих в умовах різного оточення. Для дослідження брали клітини кісткового мозку шляхом промивання порожнини стегнової кістки дорослих лабораторних щурів. Було встановлено, що збільшення часу культивування мезенхімальних стовбурових клітин призводить до розвитку в культурі гіпоксичних процесів і збільшення продукції клітинами вільних метаболітів оксиду азоту. Внесення в живильне середовище для культивування мезенхімальних стовбурових клітин фрагментів ішемізованих тканин призводить до підвищення рівня нітрит- і нітрат - аніонів в клітинній культурі. Збільшення концентрації вільних метаболітів оксиду азоту в культурі мезенхімальних стовбурових клітин, культивованих в апоптоз - індукованому оточенні прямо пропорційно тривалості культивування.

Ключові слова: мезенхімальні стовбурові клітини, оксид азоту, апоптоз.

Summary

Chebotaryova A., Demyanenko E., Soloviova I. Dynamics of levels of free nitric oxide metabolites in cultured rat mesenchymal stem cells cultivated in apoptosis-inducing environment.

The purpose of this study was to determine the content of the stable metabolite of nitric oxide in culture of mesenchymal stem cells cultivated in different environment conditions. The bone marrow cells were taken by flushing the femoral bone cavity of adult laboratory rats. It was found that increasing the time of culturing the mesenchymal stem cells results in the development of the hypoxic processes with increased production of free nitric oxide. Adding to the mesenchymal stem cells culture fragments ischemic tissue leads to increased levels of nitrite and nitrate anions in the cell culture. Increasing the concentration of free nitric oxide in culture of mesenchymal stem cells cultured in the environment -induced apoptosis is directly proportional to the duration of culturing.

Key words: mesenchymal stem cells, nitric oxide, apoptosis.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.І. Лузін

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ БИОМИНЕРАЛА ТАЗОВОЙ КОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ДВУХМЕСЯЧНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ В ПИЩУ НАТРИЯ БЕНЗОАТА

Г.В. Лукьянцева, В.И. Лузин

*Национальный университет физического воспитания и спорта
Украины (Киев)*

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Пищевые добавки представляют собой природные или искусственные вещества и их соединения, преднамеренно вводимые в пищевые продукты в процессе их производства, упаковки, транспортировки или хранения для улучшения их органолептических свойств и увеличения сроков хранения [10]. Среди них выделяют консерванты, антиокислители, загустители, гелеобразователи, эмульгаторы, пищевые красители, ароматизаторы, интенсификаторы вкуса и вкусовые вещества, а также многие другие [8].

Одной из широко используемых пищевых добавок является E211, или натрия бензоат (натриевая соль бензойной кислоты, НБ), который представляет собой белый кристаллический порошок сладковато-соленого вкуса, легко растворимый в воде с образованием слабощелочного раствора. В виде естественного природного компонента в небольших дозах содержится в яблоках, изюме, клюкве, корице и т.д. [10]. В медицине НБ применяют как отхаркивающее средство при бронхитах и других заболеваниях дыхательных путей. Piper P.W. показано мощное проокислительное действие бензоата натрия на популяции аэробных дрожжей. Кроме того, E211 оказывает мутагенное воздействие на митохондриальную ДНК, приводит к угнетению клеточного дыхания и окислительно-му стрессу в клетках эпителия желудочно-кишечного тракта при употреблении пищи, содержащей данный компонент [12].

В наших предшествующих исследованиях было установлено, что 60-дневное внутрижелудочное введение НБ сопровождается угнетением темпов роста костей скелета и снижением их прочнос-

ти, выраженность которых зависит от концентрации вводимого препарата [5, 6]. Вместе с этим, сведения о ростовых процессах в скелете после длительного употребления в пищу НБ в доступной литературе нам обнаружить не удалось. Не разработаны и пути коррекции выявленных изменений

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом межвузовской научно-исследовательской темы «Морфогенез различных органов и систем организма при нанесении дефекта в большеберцовых костях после 60-ти дневного введения натрия бензоата или тартразина» (№ госрегистрации 0113U005755).

Цель исследования: изучить в эксперименте ультраструктуру биоминерала тазовых костей у половозрелых крыс после 2-месячного употребления НБ в различной концентрации и обосновать возможность коррекции выявленных изменений препаратом мексидол.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на 175 белых беспородных половозрелых крысах-самцах с исходной массой тела 200-210 г, взятых из вивария ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Содержание и манипуляции над лабораторными крысами проводились в соответствии с правилами, установленными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [11].

Подопытные животные были распределены на 5 групп: 1-ю группу составили контрольные животные, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (группа К). 2-ю и 3-ю группы составили крысы, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл НБ в дозировке 500 мг/кг и 1000 мг/кг массы тела соответственно (производитель «Eastman Chemical B.V., Нидерланды») (группы НБ1 и НБ2). 4-я и 5-я группа – животные, которым наряду с НБ вводили внутримышечно мексидол из расчета 50 мг/кг массы тела ежедневно (производитель ООО Медицинский центр «Эллара», Российская Федерация) (группы НБ1М и НБ2М).

Эксперимент проводился в летне-зимний период года. В ходе эксперимента крысы содержались в условиях вивария в пластиковых клетках не более 6 особей в каждой. В помещении поддерживалась

постоянная температура (20-22°C) и влажность воздуха (40-45%). Животные имели свободный доступ к пище и питьевой воде [2]. В ходе эксперимента проводились наблюдения за динамикой массы тела крыс, их общим состоянием и поведением.

Расчёт дозировки вводимых препаратов производили с учётом рекомендаций Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевых [9]. Перед введением вычисленная доза на одного животного порошка НБ растворялась в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида и полученный раствор вводился крысам при помощи желудочного зонда 1 раз в сутки ежедневно в течение 60-ти дней утром с 7 до 8 часов. Учитывая положительную динамику роста животных в конце каждой недели установленного срока производилась коррекция дозы НБ.

По окончании эксперимента (через 3, 10, 15, 24 и 45 дней после окончания введения НБ) животных декапитировали под эфирным наркозом, выделяли тазовые кости и исследовали методом рентгеноструктурного анализа. Костный порошок, полученный в агатовой ступке, исследовали на аппарате ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5. Использовали α излучение меди с длиной волны 0,1542 нм; напряжение и сила анодного тока составляли соответственно 30 кВ и 20 А. Дифрагированные рентгеновские лучи регистрировали в угловом диапазоне от 2° до 37° со скоростью записи 1° в 1 минуту. На полученных дифрактограммах исследовали наиболее выраженные дифракционные пики, по угловому положению которых рассчитывали параметры элементарных ячеек костного биоминерала, размеры блоков когерентного рассеивания по уравнению Селякова-Шерера и коэффициент микротекстурирования по методу соотношения рефлексов [4, 7]. Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [3].

Полученные результаты и их обсуждение

У животных контрольной группы в ходе наблюдения размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* увеличивались с $9,375 \pm 0,003 \cdot 10^{-10}$ М до $9,386 \pm 0,003 \cdot 10^{-10}$ М, а размеры вдоль оси *c* – с $6,842 \pm 0,002 \cdot 10^{-10}$ М до $6,848 \pm 0,003 \cdot 10^{-10}$ М. Соотношение размеров *c/a*, характеризующее степень симметрии элементарных ячеек, при этом колебалось в пределах 72,96-72,98 у.е. При этом размеры кристаллитов костного биоминерала в ходе наблюдения увеличивались с $42,66 \pm 0,79$ нм до $44,81 \pm 1,28$ нм, а коэффициент микротекстурирования – с

0,3938±0,0040 у.е. до 0,4163±0,0049 у.е. Такие изменения кристаллографических характеристик биоминерала тазовой кости крыс контрольной группы свидетельствуют как о все еще продолжающихся процессах созревания кристаллической решетки, так и о равновесии между процессами кристаллизации и резорбции [4].

Внутрижелудочное зондовое введение НБ в дозировке 500 мг/кг массы тела подопытных животных в течение 60 дней сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры биоминерала тазовых костей. Размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* с 3 по 15 день наблюдения были больше показателей группы К соответственно на 0,14%, 0,13% и 0,09%, а размеры вдоль оси *c* – на 0,28%, 0,25% и 0,22%; соотношение размеров *c/a* в группе НБ1 было больше контрольного лишь на 3 день на 0,14%.

Это свидетельствует о том, 60-дневное воздействие условий группы НБ1 сопровождается дестабилизацией элементарных ячеек биоминерала тазовой кости с потенциальной склонностью их к разрушению. Однако, кристаллографические параметры элементарных ячеек костного биоминерала в этих условиях восстанавливаются уже к 24 дню наблюдения. При этом степень симметрии элементарных ячеек костного биоминерала восстанавливается уже к 10 дню, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений соотношения *c/a*.

Тем не менее, дестабилизация элементарных ячеек костного минерала в группе НБ1 не сопровождается достоверными изменениями размеров кристаллитов, из чего следует, что процессы формирования и роста кристаллов при этом не нарушаются.

Степень упорядоченности кристаллической решетки биоминерала тазовой кости в группе НБ1 нарушалась более значимо, о чем свидетельствует снижение коэффициента микротекстурирования во все сроки наблюдения на 6,32%, 7,69%, 7,61%, 6,13% и 2,59%. То есть нарушение однородности ориентации кристаллов в кристаллической решетке оставалось на одном уровне до 24 дня и лишь затем намечалась тенденция к его восстановлению.

В том случае, когда внутрижелудочное зондовое введение НБ производили в дозировке 1000 мг/кг массы тела в течение 60 дней, также было выявлено нарушение ультраструктуры биоминерала тазовых костей, выраженное более значимо, чем в группе НБ1, как по амплитуде отклонений, так и по длительности проявления в период реадaptации.

По окончании воздействия условий группы на 3 день наблюдения размеры элементарных ячеек биоминерала тазовой кости вдоль осей *c* и *a* были больше контрольных на 0,20% и 0,31%, размеры блоков когерентного рассеивания – на 6,50%. Коэффициент микротекстурирования при этом был меньше значений контрольной группы на 8,64%.

В период реадaptации после воздействия условий группы НБ2 выявленные изменения ультраструктуры костного биоминерала сохранялись несколько дольше, чем в группе НБ1 – преимущественно до 24 дня наблюдения.

Размеры элементарных ячеек костного биоминерала вдоль оси *a* были больше аналогичных значений группы К с 10 по 24 день наблюдения соответственно на 0,20%, 0,15% и 0,08%, а размеры вдоль оси *c* – на 0,28%, 0,30% и 0,19%. При этом размеры кристаллитов были больше контрольных значений также с 10 по 24 день на 6,81%, 5,62% и 4,44%.

Дольше всего, в течение всего периода наблюдения, сохранялись изменения однородности ориентации кристаллов костного гидроксипатита в кристаллической решетке – коэффициент микротекстурирования был меньше контроля соответственно на 8,89%, 8,55%, 7,73% и 5,41%.

Применение мексидола на фоне введения НБ в значительной степени сглаживало негативное влияние условий эксперимента на ультраструктуру костного биоминерала.

Сравнение кристаллографических характеристик в группе НБ1М с показателями рентгеноструктурного исследования биоминерала тазовых костей подопытных животных группы НБ1 показало, что достоверные отличия регистрировались с 10 по 45 день наблюдения.

При этом коэффициент микротекстурирования биоминерала тазовых костей был больше значений группы НБ1 с 10 по 45 день наблюдения соответственно на 3,38%, 4,28%, 5,26% и 2,61%. Размеры элементарных ячеек костного биоминерала в ходе наблюдения были меньше контрольных, но достоверными отличия были лишь на 15 день для размера вдоль оси *c*, который был меньше контрольного на 0,15%.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение НБ в дозировке 500 мг/ кг массы тела и мексидола сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на ультраструктуру биоминерала тазовых костей в период с 10 по 45 день наблюдения. Это проявляется в увеличении степеней упорядоченности кристаллической решетки.

В группе НБ2М достоверные отличия исследуемых показателей от показателей группы НБ2 регистрировались также с 10 по 45 день наблюдения. При этом лишь коэффициент микротекстурирования был больше значений группы НБ2 на 3,18%, 3,11%, 4,32% и 2,37%.

Таким образом, одновременное введение НБ в дозировке 1000 мг/ кг массы тела и мексидола также сопровождается сглаживанием влияния условий эксперимента на ультраструктуру биоминерала тазовых костей в период с 10 по 45 день наблюдения. Это проявляется в увеличении степеней упорядоченности кристаллической решетки в сравнении с группой НБ2.

Известно, что НБ в тонкой кишке вступает в химическую реакцию с аскорбиновой кислотой и бензолом, который вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что приводит к нарушению синтеза АТФ в клетках организма и, в частности, в клетках реактивных отделов скелета – эпифизарных хрящей и надкостницы [14]. Это сопровождается нарушением физиологической регенерации костной ткани, являющейся основным структурным компонентом костей, что и сказывается на процессах их минерализации.

Поскольку, установлена роль НБ в инициировании оксидативного стресса организма и образовании в тонкой кишке бензола, оказывающего прямое повреждающее действие на молекулу ДНК митохондрий клеток [13], корригирующее влияние мексидола может объясняться наличием у него мембранопротекторного, антиоксидантного, стресс-протекторного и антигипоксического действия [1].

Выводы

1. Внутривентрикулярное введение НБ ежедневно в течение 60-ти дней у половозрелых белых крыс сопровождается дестабилизацией кристаллической решетки биоминерала тазовых костей, выраженность которого зависит от дозировки вводимого препарата.
2. Введение НБ в дозировке 1000 мг/кг массы тела подопытным животным сопровождается более значительной дестабилизацией кристаллической решетки биоминерала тазовых костей, чем применение дозировки 500 мг/кг массы тела.
3. В период реадaptации после 60-ти дневного ежедневного внутривентрикулярного введения НБ в дозировках 500 и 1000 мг/кг массы тела внутримышечное применение 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела сопровождается восстановлением ультраструктуры биоминерала тазовых костей. При повышении

вводимой дозы НБ до 1000 мг/кг выраженность корригирующего влияния мексидола несколько снижается.

3. В дальнейшем с целью выяснения механизмов дестабилизации кристаллической решетки костного биоминерала в условиях нашего эксперимента планируется изучить химический состав костей у белых крыс в период реадаптации после 60-ти дневного введения НБ и использовании в качестве корректора мексидола.

Литература

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Фарматека. – 2009. – №6. – С. 28-31.
2. Западнюк В.Г. Лабораторные животные / В.Г. Западнюк, И.П. Западнюк, Е.А. Захария. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабищ П.Н. – Киев: «Морион», 2001. – 210 с.
4. Лузин В.И. Возрастные особенности ультраструктуры биоминералов нижней челюсти белых крыс в условиях тимэктомии / В.И. Лузин, А.А. Кочубей // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 168-170.
5. Лукьянцева Г.В. Влияние нанесения дефекта большеберцовой кости на прочность плечевой кости у белых крыс после 60-дневного введения натрия бензоата // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 4. – С. 105-108.
6. Лукьянцева Г.В. Особенности роста костей скелета у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата и возможности его коррекции / Г.В. Лукьянцева // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 120-124.
7. Миркин Л.И. Рентгеноструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм: справочное руководство / Миркин Л.И. – М.: Наука, 1981. – 496 с.
8. Прохоров А.М. Большой Энциклопедический словарь / А.М. Прохоров // Большая российская энциклопедия, СПб. – 2000. – 1000 с.
9. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6, – С. 1513-1516.
10. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: энциклопедия / Л.А. Сарафанова. – СПб: Гиорд, 2004. – 808 с.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
12. Piper P.W. Yeast superoxide dismutase mutants reveal a pro-oxidant action of weak organic acid food preservatives / P.W. Piper // Free Radic Biol Med. – 1999. – Vol. 27. – P. 1219-1227.

13. *Production of Benzene from Ascorbic Acid and Sodium Benzoate. A White Paper Produced by AIB International.* – Manhattan, Kansas, 2006. – 4 p.

14. *The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate* / N. Zengin, D. Yüzbaşıoğlu, F. Unal [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2011. – Vol. 49(4). – P. 763-769.

Резюме

Лукьянцева Г.В., Лузин В.И. Влияние мексидола на ультраструктуру биоминерала тазовой кости у белых крыс после двухмесячного употребления в пищу натрия бензоата.

Внутрижелудочное введение натрия бензоата в течение 2 месяцев у половозрелых белых крыс сопровождается дестабилизацией ультраструктуры биоминерала тазовых костей, выраженность которой прямопропорционально зависит от дозировки вводимого препарата. Применение мексидола вместе с натрием бензоатом сглаживает выявленные отклонения.

Ключевые слова: натрий бензоат, мексидол, кости, биоминерал, ультраструктура.

Резюме

Лук'янцева Г.В., Лузін В.І. Вплив мексидолу на ультраструктуру біомінерала кульшової кістки у білих щурів після двомісячного вживання в їжу натрію бензоату.

Внутрішньошлункове введення натрію бензоату протягом 2 місяців у статевозрілих білих щурів супроводжується дестабілізацією ультраструктури біомінерала кульшових кісток, вираженість якої прямопропорційно залежить від дозування препарату, що вводиться. Застосування мексидолу разом з натрієм бензоатом згладжує виявлені відхилення.

Ключові слова: натрію бензоат, мексидол, біомінерал, ультраструктура.

Summary

Lukyantseva G.V., Luzin V.I. *Influence of mexidol on hipbone biomineral ultrastructure in white rats after two months of eating sodium benzoate.*

Intragastric administration of sodium benzoate duration of 2 months in mature albino rats is accompanied by destabilization of hipbone biomineral ultrastructure, which is directly proportional to the severity depends on the dose of the drug. Application of mexidol with sodium benzoate smooths the revealed deviations.

Key words: sodium benzoate, mexidol, bones, biomineral, ultrastructure.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.А. Кащенко

**ЕКОЛОГІЧНА
І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ
ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ**

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

**Л.М. Іванова, Ю.В. Сидоренко, О.В. Пілієва, Т.В. Сисойкіна,
О.А. Холіна, Т.О. Лях, О.Э. Ховерко**

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Луганський обласний кардіологічний диспансер*

Вступ

Захворюваність на пептичну виразку дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК) складає 28,8% від загальної кількості хронічних захворювань органів травлення [7, 8]. Епідеміологічні дані свідчать, що ПВ ДПК щорічно виникає у 0,2% мешканців України [2, 3]. Водночас серцево-судинні захворювання в Україні посідають перше місце за поширеністю, а смертність від них, в тому числі й ІХС, перевищує аналогічні показники в країнах Європи [1, 6]. На сьогодні спостерігається ріст поліморбідності пацієнтів, в тому числі поєданого перебігу ПВ ДПК та ІХС (8-14%), що модифікує клінічну картину обох захворювань, утруднює діагностику, знижує ефект лікування [4, 9].

У патогенезі як гастродуоденальних уражень, так й у розвитку та прогресуванні захворювань серцево-судинної системи важливу роль надають цитокинам (ЦК). ЦК є невід'ємними учасниками імунних реакцій, оскільки вони залучені у кожну ланку імунітету та запалення, включаючи диференціювання попередників клітин імунної системи, представлення антигену, клітинну активацію та проліферацію, експресію молекул адгезії, продукцію білків. За вмістом сироваткових про- та протизапальних ЦК оцінюють не лише активність генералізованого запального процесу, а й результативність лікування, прогнозують перебіг захворювання, виникнення їх загострень [9, 10].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» та є фрагментом теми кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: «Реабілітація хворих зі сполученою терапевтичною патологією» (№ держреєстрації 0106U0010837).

Мета роботи: дослідити характер та вираженість змін цитокінового профілю крові (ЦПК), а саме концентрацію сироваткових прозапальних (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та протизапального (IL-4) цитокінів у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 120 хворих (основна група) на ПВ ДПК у сполученні з ІХС (стабільна стенокардія II ФК), в тому числі 87 чоловіків (72,5%) та 33 жінки (27,5%), віком від 23 до 63 років, серед яких переважали особи у працездатному віці (75,7%) . Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. ПВ ДПК було діагностовано згідно з критеріями Маастрихського Консенсусу III (2005) та Наказом МОЗ України № 271 (2005) на підставі скарг, даних анамнезу, фізикального, лабораторного та інструментального обстеження [5]. Рівень прозапальних (TNF α , IL-1 β , IL-6) ЦК та протизапального (IL-4) ЦК у крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні реagentів виробництва ТОВ «Протеиновый контур» (ProCon, РФ-СПб) методом ІФА на імуноферментному аналізаторі PR 2100 фірми «Sanofi Diagnostics Pasteur» (Франція). Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica.

Отримані результати та їх обговорення

Макрофаги виділяють ЦК, які активують фактори неспецифічної антиінфекційної резистентності, стимулюють функціональну активність нейтрофілів, моноцитів/макрофагів та сприяють розвитку специфічного імунітету. Секреція ЦК (TNF α , IL-1 β , IL-6) відноситься до ранніх подій, які супроводжують взаємодію антигену з макрофагами. Разом з тим, рання цитокінова відповідь впливає на наступну специфічну імунну відповідь.

При дослідженні рівня інтерлейкінів у крові обстежених встановлено підвищення концентрації прозапальних (TNF α , IL-1 β та IL-6) та протизапального (IL-4) ЦК (рис. 1; табл.).

Таблиця

Показники ЦПК у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС (M $\pm$ m)

Показники	Норма	Основна група
IL-1 β , пг/мл	23,3 $\pm$ 2,1	52,3 $\pm$ 3,1**
TNF α , пг/мл	5,4 $\pm$ 0,3	12,8 $\pm$ 1,3**
IL-6, пг/мл	23,6 $\pm$ 2,7	43,2 $\pm$ 2,4**
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 3,4	55,8 $\pm$ 2,3*

Примітки: у таблиці вірогідність різниці відносно норми * - при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 1, концентрація прозапальних ЦК у обстежених хворих була суттєво підвищена відносно норми. Так, спостерігалось підвищення IL-1 β відносно норми в середньому в 2,24 рази ($52,3 \pm 3,1$ пг/мл; $p < 0,01$), TNF α – в 2,4 рази ($12,8 \pm 1,3$ пг/мл; $p < 0,01$), IL-6 – в 1,83 рази ($43,2 \pm 2,4$ пг/мл; $p < 0,01$) відповідно.

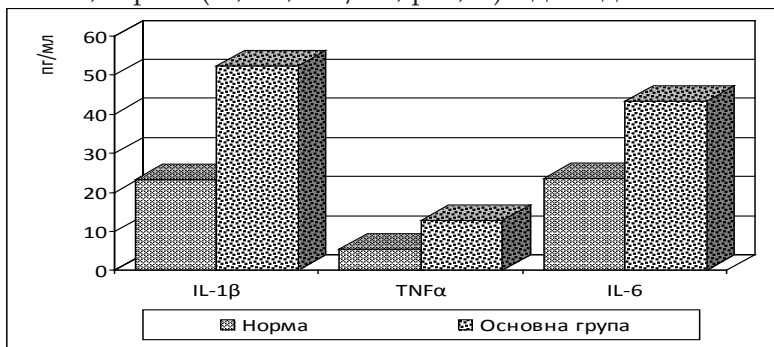


Рис. 1. Рівень сироваткових прозапальних ЦК у хворих на ПВДПК у сполученні з ІХС.

В той же час спостерігалось помірне підвищення концентрації протизапального ЦК IL-4 у крові обстежених хворих ($56,1 \pm 4,1$ пг/мл при нормі $47,2 \pm 3,4$ пг/мл; $p < 0,05$) (рис. 2).

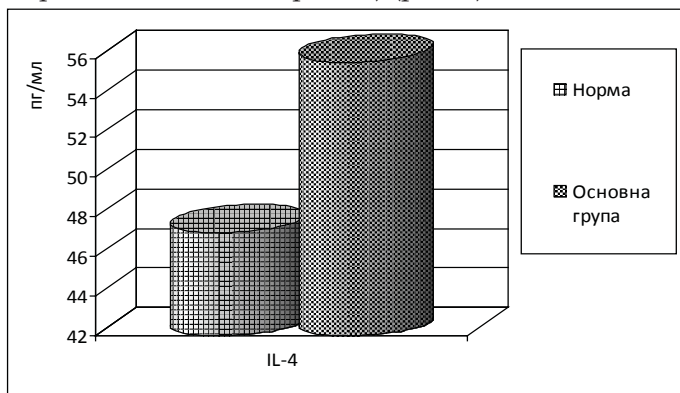


Рис. 2. Вміст протизапального ЦК (IL-4) в крові хворих на ПВДПК у сполученні з ІХС.

Рівень IL-4 в основній групі обстежених становив $55,8 \pm 2,3$ пг/мл, що було вище показників референтної норми в середньому в 1,18 рази ($p < 0,05$).

При обчисленні індексу, який відображає співвідношення прозапального (IL-1 β) та протизапального (IL-4) ЦК, було встановлено його суттєве підвищення до $0,94 \pm 0,04$ (норма $0,49 \pm 0,02$; $p < 0,05$), тобто в 1,84 рази (рис. 3).

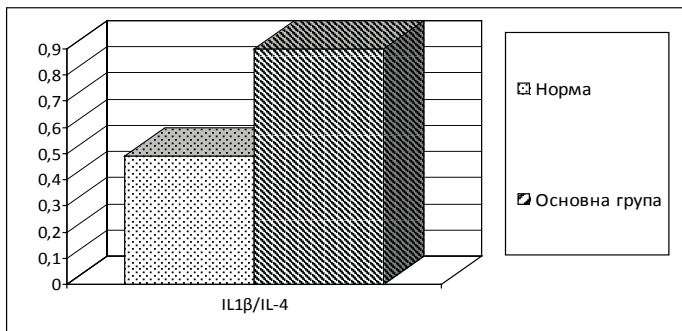


Рис. 3. Співвідношення про- та протизапальних ЦК в обстежених хворих з коморбідною патологією.

Таким чином, тримані дані свідчать про підвищення прозапальної активності крові у хворих із сполученою патологією.

Висновки

1. У хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС спостерігався дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів крові, що проявлялося підвищенням щодо норми концентрації прозапальних цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-6; $p < 0,01$) при помірному зростанні протизапального (IL-4) цитокіну.

2. В подальшому ми плануємо простежити вплив імуноактивних фітопрепаратів на стан ЦПК.

Література

1. Горбась І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І.М.Горбась, І.П.Смирнова // Український кардіологічний журнал. – Спеціальний випуск. – 2006. – С. 44-48.
2. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я.Григорьев, А.В.Яковенко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 766 с.
3. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология: Руководство для врачей / И.И.Дегтярева. – М.: МИА, 2004. 613 с.
4. Звенигородская Л.А. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы / Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник, Ю.В. Таранченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 5. – С. 139-140.

5. Інструкція про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» // Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р. – С. 45-48.

6. Серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка та М.І. Лутая. – Київ: Здоров'я України, 2005. – 542 с.

7. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 - 9.

8. Філіппов Ю.О. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія : міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 38. – С. 3-15.

9. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practic / N. Elshtein// Acta Medico. - 2006. - № 5. - P. 70-73.

10. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of European Society of Cardiology / K. Fox // Europ. Heart J. – 2006. -Vol. 27, № 11. - P. 1341-1381.

Резюме

Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Пілієва О.В., Сисойкіна Т.В., Холіна О.А., Лях Т.О., Ховерко О.Є. Особливості цитокінового профілю крові хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у сполученні з ішемічною хворобою серця.

У 120 хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС спостерігався дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів крові.

Ключові слова: пептична виразка дванадцятипалої кишки, ішемічна хвороба серця, цитокіновий профіль крові.

Резюме

Іванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Пилиева Е.В., Сысойкина Т.В., Холина Е.А., Лях Т.А., Ховерко Е.Е. Особенности цитокинового профиля крови больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с ишемической болезнью сердца.

У 120 больных ПЯ ДПК в сочетании с ИБС наблюдался дисбаланс содержания про- и противовоспалительных цитокинов крови.

Ключевые слова: пептическая язва двенадцатиперстной кишки, ишемическая болезнь сердца, цитокиновый профиль крови.

Summary

Ivanova L.M., Sydorenko Yu.V., Piliieva Ye.V., Sysoykina T.V., Cholina Ye.A., Lyach T.F., Choverko E.E. Features of the cytokine profile of the blood of patients with peptic duodenal ulcer combined with ischemic heart disease.

At 120 patients with peptic duodenal ulcer combined with ischemic heart disease was observed imbalance of content of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood.

Key words: peptic duodenal ulcer, ischemic heart disease, cytokines.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька

РІВЕНЬ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХ МОЛЕКУЛЯРНИЙ СКЛАД У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ПЕРСИСТУЮЧИХ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

А.В. Хабарова, Я.А. Соцька

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Проблема хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій (ХПГІ) є дуже актуальною і далекою від остаточного вирішення. Велика кількість населення є носіями цієї інфекції. Постійне зростання частоти цієї патології спостерігається в усьому світі [2, 14]. Ця хвороба вже набуває характеру епідемії, оскільки інфікованість та захворюваність людства на герпесвірусні інфекції з року в рік зростає, випереджаючи швидкість приросту населення Землі. Загалом ХПГІ не мають вираженої клінічної картини, але вони є причиною затяжного перебігу запальних процесів, хронізації, ховаються за різними масками соматичної патології. Погіршена екологія, соціальні фактори, несприятливі економічні умови, хронічні стреси ведуть до зниження імунітету і, відповідно, до активації хронічних персистуючих вірусів герпесу та виникненням генералізованих форм. Завдяки здатності вірусу герпесу до персистенції у клітинах людини та активації під впливом різноманітних ендогенних та екзогенних факторів прогнозувати загострення вірусної інфекції та діагностувати ранні прояви надзвичайно важко, оскільки на перший план виступають розлади мікроциркуляції [2,14]. Навіть в латентному стані вірус герпесу паразитуючи внутрішньоклітинно призводить до повільного, але невідворотного погіршення структурно-функціональних характеристик клітин, що є шляхом до розвитку поліорганної дисфункції.

Також у останні роки відмічається неухильне підвищення кількості захворювань на хронічні токсичні гепатити (ХТГ) [9]. Зростання частоти зустрічання ХТГ обумовлено не тільки значним забрудненням довкілля токсичними агентами (ксенобіотиками), але й погіршенням здоров'я населення, що вимушене з приводу хронічних захворювань тривалий час приймати різноманітні лікарські засо-

би, більшість з яких є ксенобіотиками [1, 4, 6, 7, 13]. Актуальність цієї проблеми з кожним роком підвищується через збільшення числа пацієнтів з коморбідністю хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій та хронічних уражень печінки [3,14].

Клінічний досвід показує, що наявність частих загострень хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій негативно впливає на перебіг ХТГ. Але детально патогенетичні особливості ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій детально не вивчені. При цьому у літературі, що доступна, відсутні дані щодо вивчення імунного статусу хворих на ХТГ на тлі герпесвірусних інфекцій, зокрема рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їхнього молекулярного складу у сироватці крові. Виходячи з даних обставин, ми вважали доцільним вивчити загальний рівень та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, що буде сприяти поглибленню даних про патогенез вказаної коморбідної патології.

Метою роботи було вивчення рівня ЦІК та їхнього молекулярного складу у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій у динаміці загальноприйнятого лікування.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 65 хворих із загостренням ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій у віці від 35 до 63 років, з них 30 чоловіків та 35 жінок, середній вік становив $(47,3 \pm 0,9)$ роки. Діагноз ХТГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (сонографічне обстеження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. З метою виключення вірусного ураження печінки протягом періоду лікування було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ): В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) кількісної та якісної. При позитивних результатах ІФА та ПЛР на наявність тих чи інших маркерів ВГ хворі були вилучені з подальшого обстеження. АТ до вірусів хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій визначали за допомогою гетерогенного (твердофазного) методу ІФА. ДНК вірусів визначали за допомогою якісної методики

ПЛР. За результатами аналізів в крові хворих були присутні IgM та IgG до вірусу звичайного герпесу 1-го типу. Хворих з вірусом звичайного герпесу 2 – го типу не було.

Хворі, що знаходилися під наглядом, отримували загальноприйняте лікування [2, 10].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження для реалізації мети дослідження у хворих, що були під наглядом, вивчали концентрацію ЦК у сироватці крові, що визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [12]. Молекулярний склад ЦК з виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ [11]. Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2010, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [8].

Отримані результати та їх обговорення

До початку лікування хворі ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, скаржилися на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, появу висипань на гіперемованій та набряклій шкірі губ, зниження або відсутність апетиту, нестійкість настрою, емоційну лабільність, безсоння, підвищену дратівливість, головний біль, нудоту, гіркоту у роті, почуття тяжкості або біль у правому підребер'ї, нерідко - свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірна іктерічність склер та субіктерічність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації.

За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалось помірне підвищення вмісту загального рівня білірубіну у сироватці крові (в межах (28,6-30,2) мкмоль/л), збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубіну (в межах (11,9-12,6) мкмоль/л), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ (в межах (1,88-1,93) ммоль/год л) і АсАТ (в межах (1,37-1,42) ммоль/год л) показника тимолової про би (в межах 7,7-8,2) од.), активності екскреторних ферментів – ЛФ (в межах (8,1-8,5) ммоль/л) та ГТПП (в межах (84,4-84,9) ммоль/л), що свідчило про наявність в обстежених хворих до початку лікування синдромів цитолізу та водночас – внутрішньопечінкового холестазу (тобто холестатичного компоненту).

При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування було встановлено, що у обстежених хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, відмічалось підвищення загального рівня ЦІК з дисбалансом їхнього молекулярного складу. Так, загальний рівень ЦІК в сироватці крові обстежених пацієнтів був підвищений в середньому в 2,07 рази відносно норми і складав ($3,88 \pm 0,05$) г/л (норма $1,88 \pm 0,07$ г/л) (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій до початку лікування ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Хворі на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій (n=65)	P
ЦІК заг., г/л	$1,88 \pm 0,07$	$3,88 \pm 0,05$	$<0,001$
в тому числі:			
велико-молекулярні %	$45,2 \pm 2,2$	$21,3 \pm 1,7$	$<0,001$
середньо-молекулярні г/л	$0,85 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,04$	$<0,05$
дрібно-молекулярні %	$32,2 \pm 1,3$	$47,6 \pm 1,4$	$<0,01$
г/л	$0,61 \pm 0,02$	$1,85 \pm 0,03$	$<0,001$
дрібно-молекулярні %	$22,6 \pm 1,4$	$31,4 \pm 0,9$	$<0,05$
г/л	$0,42 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,04$	$<0,001$

Примітка: у табл. 1 та 2 показник P відображає вірогідність різниці між відповідним показником та нормою.

При дослідженні молекулярного складу ЦІК у обстежених хворих було встановлено, що зростання рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш токсигенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій, оскільки простежувалась чітка тенденція до збільшення як відсоткового вмісту, так і абсолютної кількості даних показників. Вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) на момент вступу до стаціонару в абсолютному вирахованні був вище нормальних значень в середньому в 3,02 рази та складав ($1,85 \pm 0,03$) г/л ($P < 0,001$), у відносному вирахованні ($47,6 \pm 1,4$)%, що перевищувало нормальні значення у 1,49 рази ($P < 0,01$). Концентрація дрібно молекулярних ЦІК в обстежених хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій до початку лікування складала в середньому в абсолютному вирахованні ($1,22 \pm 0,04$) г/л, тобто була підвищена в 2,91 рази, а у відносному – ($31,4 \pm 0,9$)%, що було більш норми у 1,39 рази ($P < 0,01$).

При дослідженні загального рівня ЦІК та їхнього молекулярного складу у обстежених хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, було встановлено, що на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятої терапії, незважаючи на деяку позитивну тенденцію, не відбулося повного відновлення вивчених показників до нормальних значень (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій після завершення лікування ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Хворі на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій (n=65)	P
ЦІК заг., г/л	1,88 $\pm$ 0,07	2,82 $\pm$ 0,04	<0,01
в тому числі:			
велико-молекулярні %	45,2 $\pm$ 2,2	25,7 $\pm$ 1,4	<0,01
г/л	0,85 $\pm$ 0,03	0,73 $\pm$ 0,02	<0,05
середньо-молекулярні %	32,2 $\pm$ 1,3	43,5 $\pm$ 1,3	<0,05
г/л	0,61 $\pm$ 0,02	1,23 $\pm$ 0,04	<0,001
дрібно-молекулярні %	22,6 $\pm$ 1,4	31,1 $\pm$ 0,7	<0,05
г/л	0,42 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,03	<0,001

Так, загальний рівень ЦІК в сироватці крові обстежених осіб знижувався в динаміці лікування в 1,39 рази та складав в середньому (2,82 $\pm$ 0,04) г/л, що, однак, було вище норми в середньому в 1,49 рази (P<0,01). Рівень середньомолекулярної фракції (11S-19S) на момент завершення лікування в абсолютному вирахуванні знижувався в 1,5 рази та складав в середньому (1,23 $\pm$ 0,04) г/л, що перевищувало значення норми даного показника в 2,01 рази (P<0,001). У відносному вирахуванні вміст середньомолекулярної фракції дорівнював в цей період дослідження в середньому (43,5 $\pm$ 1,3)%, що перевищувало нормальні значення у 1,36 рази (P<0,05). Концентрація дрібномолекулярних ЦІК в обстежених осіб на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, після завершення лікування зменшувалася в абсолютному вирахуванні в 1,39 рази складала в середньому (0,88 $\pm$ 0,03) г/л та при цьому була більш норми в 2,08 рази (P<0,001); у відносному вирахуванні рівень фракції дрібно-молекулярних імунних комплексів (<11S) знижувався в середньому в

1,11 рази та складав $(31,1 \pm 0,7)\%$, що було більш норми у 1,38 рази ($P < 0,05$). Отже, проведення терапії загальноприйнятими засобами у хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, має певний позитивний вплив на імунологічні показники, а саме на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад, але не забезпечує нормалізації вивчених показників, тобто зберігаються вірогідні порушення з боку імунного гомеостазу. Тому можна вважати патогенетично доцільним застосування в комплексі терапевтичних заходів хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, сучасних імуноактивних лікарських засобів з метою відновлення імунологічного гомеостазу.

Висновки

1. До початку лікування хворі на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, скаржилися на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, появу висипань на гіперемованій та набряклій шкірі губ, зниження або відсутність апетиту, нестійкість настрою, емоційну лабільність, безсоння, підвищену дратівливість, головний біль, нудоту, гіркоту у роті, відчуття тяжкості або біль у правому підребер'ї, нерідко - свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірна іктеричність склер та субіктеричність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації.

2. За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалось помірне підвищення вмісту загального рівня білірубину у сироватці крові, збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ, показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП.

3. У хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, при проведенні імунологічного дослідження до початку лікування було виявлено підвищення загального рівня ЦІК в сироватці крові в середньому в 2,07 рази стосовно норми та дисбаланс молекулярного складу імунних комплексів, який полягав у збільшенні відносно норми середньомолекулярної фракції ЦІК в середньому в 3,02 рази та дрібно молекулярної фракції імунних комплексів - в 2,91 рази.

4. При проведенні загальноприйнятого лікування відмічена деяка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак не відбулося відновлення імунологічного гомеостазу: загальний рі-

вень ЦІК на момент завершення лікування залишався в 1,49 рази вище норми, концентрація середньомолекулярної фракції ЦІК – в 2,01 рази, дрібно молекулярних ЦІК – в 2,08 рази.

5. Виходячи з отриманих нами даних, перспективою подальших досліджень є вивчення інших ланок імунної відповіді у хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій, зокрема виявлення особливостей функціональної активності клітинної ланки імунітету у хворих з даною коморбідною патологією.

Література

1. Бабак О.Я. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Здоров'я України*. - 2012. - № 2. - С. 32–35.
2. Бугеверов А.О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени / А.О. Бугеверов // *Гастроэнтерология*. - 2008. - № 1. - С. 43–46.
3. Морфологічні та вірусологічні характеристики експериментальної вірусної інфекції викликані вірусом простого герпесу I типу / І.В. Гомоляко, Л.Б. Старосила, Л.Д. Жаркова, С.Л. Рибалко, Н.Є. Ключкова // *Лаб. діагностика*. - 2012. - № 2. - С. 41–46.
4. Грінченко Н.Г. Хронічні токсичні гепатити / Н.Г. Грінченко, О.В. Купрашенко // *Журн. практичного лікаря*. - 2008. - № 5/6. - С. 53–54.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
6. Змушко Е. И. Медикаментозные осложнения / Е.И. Змушко, Е.С. Белозерова. - СПб., 2001. - 425 с.
7. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
9. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. - СПб.: Крылов, 2008. - 192 с.
10. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов // *Справочник врача «Семейный врач, терапевт»* / Под ред. О.Я. Бабака. - К.: Доктор-Медиа, 2011. - 454 с.
11. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // *Врачебное дело*. - 1990. - № 6. - С. 116 - 118.

12. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев // *Лабораторное дело*. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.

13. Kleiner D.E. The pathology of drug-induced liver injury / D.E. Kleiner // *Semin. Liver Dis.* – 2009. – № 29 (4). – P. 364-372.

14. Казмирчук В.Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, А.В. Мальцев. – К.: Феникс, 2009. – 246 с.

Резюме

Хабарова А.В., Соцька Я.А. Рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій.

Проаналізовано рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій. Встановлено, що застосування загальноприйнятої терапії ХТГ на тлі хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій має певний позитивний вплив на імунологічні показники, але не обумовлює повної нормалізації концентрації ЦІК та їхнього молекулярного складу у крові хворих.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, герпесвірусні інфекції, циркулюючі імунні комплекси, молекулярний склад, патогенез.

Резюме

Хабарова А.В., Соцкая Я.А. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав в сыворотке крови больных хроническим токсическим гепатитом на фоне хронических персистирующих герпесвирусных инфекций.

Проанализирован уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне хронических персистирующих герпесвирусных инфекций. Установлено, что применение общепринятой терапии ХТГ на фоне хронических персистирующих герпесвирусных инфекций имеет позитивное влияние на иммунологические показатели, но не обуславливает нормализацию концентрации циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярного состава в крови больных.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, герпесвирусные инфекции циркулирующие иммунные комплексы, общепринятое лечение, патогенез.

Summary

Khabarova A.V., Sotskaya Ya.A. Concentration of circulatory immune complexes and it's molecular composition at the serum of the patients with chronic toxic hepatitis on background of herpesvirus infections.

The concentration of circulatory immune complexes and it's molecular composition at the serum of patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on background of herpesvirus infections was analysed. It was set that application of the generally accepted therapy of CTH on background of herpesvirus infections has certainly a positive influence on immunological indexes, but does not stipulate normalization concentration of circulatory immune complexes and their molecular composition at the blood serum.

Key words: chronic toxic hepatitis, herpesvirus infections, circulatory immune complexes, molecular composition, generally accepted therapy, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф. М.О. Пересадин

ПОКАЗНИКИ МАКРОФАГАЛЬНО-ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ГОСТРИМИ КИШКОВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ ПІД ВПЛИВОМ ЕНТОБАНУ

Я.А. Соцька, О.В. Торба, М.О. Пересадін, Н.І. Хомулянська
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

За даними сучасних статистичних досліджень, захворюваність на гострі кишкові інфекції (ГКІ), в тому числі ті, що викликані умовно патогенними мікроорганізмами (УПМ), як в Україні, так і в низці інших країн СНД, залишається досить високою [1, 2, 4, 10, 15]. Лікування ГКІ є складною задачею, оскільки суттєво збільшилися кількість хвороб з тривалим перебігом та нечутливістю збудників до антибактеріальних препаратів [2, 14]. Тому серед засобів, що використовують при лікуванні кишкових інфекцій, в теперішній час значну увагу наділяють лікарським препаратом рослинного походження, які володіють високою терапевтичною активністю та в той же час практично не викликають ніяких ускладнень [8, 16]. Відомо, що включення до комплексу лікування ГКІ як у дітей, так і у дорослих деяких рослинних препаратів, зокрема екстракту чорниці, трави звіробою, настою деревію, відвару з суплідь вільхи або з кори дуба та інш. покращує клінічний перебіг хвороби та прискорює одужання, зменшує частоту виявлення залишкових явищ ураження кишкового тракту та частоти формування дисбіозу кишечника [8, 18]. Використання засобів фітотерапії при лікуванні ГКІ в цілому відповідає сучасної тенденції до поширення застосування фітотерапевтичних препаратів при захворюваннях органів травлення [16].

Нашу увагу привернула можливість використання у комплексі лікування хворих з ГКІ сучасного комбінованого фітозасобу ентобану, спеціально розробленого для лікування хворих з ураженнями кишечника, в тому числі гострими діарейними станами [3]. У наших попередніх роботах вже був висвітлений позитивний вплив ентобану в корекції мікрогемодинамічних порушень з ГКІ [11]. Тому було доцільним провести подальше вивчення даної проблеми в плані оцінки ефективності ентобану при лікуванні хворих з даною патологією.

Фітозасіб ентобан зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/2117/02/01) та дозволений до клінічного застосування в якості лікарського препарату (Наказ МОЗ України № 18 від 22.01.07 р.) [3]. До складу комбінованого фітозасобу ентобану входять екстракти кори холархени пухнастої (*Holarrhena antidysenterica*), плодів мирту звичайного (*Myrtus communis* L.), барбарису остистого (*Berberis aristata*), айви бенгальської (*Aegle marmelos*) та дуба красильного (*Quercus infectoria* Oliv.), стебел бутеї прекрасної (*Butea monosperma*) [3]. Відомо, що у складі кори холархени пухнастої (*Holarrhena antidysenterica*) містяться такі речовини, як алкалоїди, вітаміни B, C, D, E та F; пубесцинфріделін, епіфрїєделинол, октакозанол, альфа-амірин, бета-ситостерол [17]. Завдяки вмісту у корі холархени пухнастої алкалоїду конесіну фітозасоби з цієї рослини володіють антигельмінтним, амебоцидним, сечогінним ефектами [18]. У індійській медицині засоби з холархени традиційно застосовують при геморої, диспепсії, дизентерії, сальомонельозі та інших ГКІ [19].

Мирт звичайний містить у листях, плодах та молодих пагонах 1,8-2,2% ефірної олії, до складу якої входять α -пінен, дипектен, камфен, цинеол, миртенол, гераніол, нерол, камфора, альдегіди [18]. У листях мирту містяться смоли, гіркі, дубильні, білкові сполуки [19]. Відвари з листя мирту в народній медицині використовують як антисептик, тонізуючий та сечогінний засіб, в тому числі при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, запаленнях сечового міхура, при дизентерії, а також хронічному бронхіті [17].

Плоди барбарису остистого (*Berberis aristata*) містять до 7,7% цукру, 3,5–6% органічних кислот (яблучну, винну, лимонну), пектин, дубильні і фарбувальні речовини, вітаміну C, флавоноїди (лейкоантоціани антоціани, катехіни, флавоноли) і фенолкислоти [8]. У плодах і листях *Berberis aristata* також знайдено лютеїн і вітамін K₁ [17]. У вегетативних органах барбарису знайдені фурукумарини. Кора, коріння, пагони, листя та недозрілі плоди барбарису містять алкалоїди [19]. У зрілих плодах їх немає або ж є в незначній кількості. Основні алкалоїди відносяться до похідних ізохінолінового ряду, серед них головне місце належить берберину [8]. Описана добре виражена антибактеріальна дія берберину на *Vibrio cholerae*, *Staph. aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Schigella dysenteriae* та інш. [19]. Препарати барбарису звичайного володіють судинозвужуючою і кровоспинною дією, підвищують тонус мускулатури кишківника, володіють помірною жовчогінною дією [18], а також протизапаль-

ним, седативним, жарознижуючим діями. Фітозасоби з барбарису стимулюють функцію підшлункової залози, покращують кровообіг, тонізують діяльність травного тракту [8].

Дуб красильний (*Quercus infectoria* Oliv.) - дерево або кущ з родини букових (Fagaceae), що росте на Балканах, в Малой Азії, Ірані [16]. Плоди дуба красильного містять значну кількість танніну, який оказує в'язучу, протизапальну та антисептичну дію та використовується при лікуванні захворювань кишкового тракту, що характеризуються діареєю [18], а також у вигляді мазей у хірургії та дерматології [17].

Бутея односемінна (*Butea monosperma*) - дерево, що росте в Індії, Бірмі та Шри-Ланці [17]. Стебла та корені бутеї містять глікозиди, гліцин, тетрамери лейкоантоціанидина, бутин (7,3',4'-тригидроксифлавіон) [18]. Препарати з бутеї використовуються як в'язучий засіб при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються розвитком діареїного синдрому [19].

Айва бенгальська (*Aegle marmelos*) є священним деревом індіїстів [19]. Рослина містить алкалоїди, кумаріни, (аллоімператорин, імператорин), β -ситостерин. Плоди айви бенгальської характеризується дуже високим вмістом рибофлавіну - більш 1% [17]. У фармакологічному плані найбільш активною сполукою, яка міститься у плодах айви, вважається мармелозин. У традиційній медицині Індії плоди айви бенгальської вважаються найбільш важливим лікувальним засобом при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, в тому числі дизентерії [19].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Ефективність фітопрепаратів та засобів рослинного походження в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією системи травлення та вторинними імунodefіцитними станами» (№ держреєстрації 0108U009463).

Метою роботи було оцінка ефективності сучасного комбінованого фітозасобу ентобану у лікуванні хворих з гострими кишковими інфекціями.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено дві рандомізовані групи хворих з встановленим діагнозом ГКІ, викликаних УПІМ: основна (36 пацієнтів) та зіставлення (34 особи). Клінічний перебіг хвороби був типовим та відповідав симптоматиці гострого гастроентериту або гатроентероколіту [1, 2, 10, 15].

Діагноз ГКІ виставлявся виходячи з характерної клінічної картини хвороби з обов'язковим підтвердженням діагнозу бактеріологічними методами, виходячи з сучасної класифікації збудників [9]. Пацієнти обох груп отримували загальноприйняте лікування ГКІ [1, 14, 15].

Крім того, хворі основної групи додатково отримували сучасний комбінований фітопрепарат ентобан [3] першопочатково по 2 капсули, потім після досягнення позитивного ефекту введення ентобану продовжували приймати по 1 капсулі кожні 4 години протягом ще 3-5 діб поспіль в залежності від досягнутого результату лікування.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, для реалізації мети роботи у хворих, які знаходилися під наглядом, вивчали показники системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ) з використанням методів дослідження фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферійної крові [13]. Підраховували такі показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) і індекс перетравлення (ІП) [13].

Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм [6]. При цьому обов'язково враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях ефективності лікарських препаратів [7].

Отримані результати та їх обговорення

До початку проведення лікування характер основних скарг у пацієнтів обох груп відповідав типовій клінічній картині ГКІ [5, 15]. Хворі, які були під наглядом, скаржилися на переймоподібні болі ниючого характеру в животі, більше в лівій клубовій області, нудоту, блювоту до 3-5 разів на добу, бурчання в животі, зниження або відсутність апетиту, загальну слабкість, нездужання, ломоту у всьому тілі, підвищення температури тіла до 37,6°C і вище, головний біль, запаморочення. У всіх обстежених хворих відмічався рідкий стілець з частотою випорожнень від 5 до 12 протягом першої доби хвороби, як правило, рясний, жовтуватого або коричневого кольору, нерідко з неприємним запахом [12].

При об'єктивному обстеженні у осіб, що знаходилися під наглядом, було встановлено наявність блідості шкірних покривів і видимих слизових оболонок, помірне пониження тургору шкіри, зниження артеріального тиску, наявність частого, лабільного пульсу зниженого, рідше слабого наповнення і напруги, сухість губ, обкладеність язика брудним біло-сірим нальотом, помірне здуття живота, боліс-

ність по ходу кишечника при пальпації, у ряді випадків спазм сигмовидної кишки. Так, у всіх обстежених хворих обох груп відмічався чітко виражений диспептичний синдром, який характеризувався наявністю нудоти, болю та бурчання у животі, болісності при пальпації по ходу кишечника, наявністю рідкого стільця, зниженням апетиту, а також обкладеністю язика; блювання було виявлено у 82,4% випадків в основній групі та 81,3% - у групі зіставлення. Крім того, для хворих, які знаходилися під наглядом, був характерний загальнотоксичний синдром, який з'являвся у вигляді загальної слабкості, нездужання, що мали місце у всіх хворих, підвищенням температури тіла (76,5% в основній групі та 75,0% - у групі зіставлення), головним болем (82,4% та 81,3% відповідно). У зв'язку з наявністю гемодинамічних розладів, характерних для більш тяжких випадків хвороби, блідість шкірних покривів та сухість губ мали місце у 58,8% хворих основної групи та 59,4% - групи зіставлення; тахікардія виявлена в 64,7% випадків у хворих основної групи та групи зіставлення, зниження артеріального тиску (АТ) відповідно у 52,9% та 53,1% випадків, зниження тургору шкіри - 35,3% та 34,3% випадків. Частота виявлення клінічної симптоматики ГКІ в основній групі та групі зіставлення до початку проведення лікування була однаковою ($P>0,05-0,1$), що свідчило про однотиповість цих двох груп у клінічному відношенні.

Вивчення показників ФАМ до початку застосування лікувальних заходів дозволило відмітити наявність чітко виражених зсувів з боку фагоцитарних показників у пацієнтів обох груп (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що вивчені показники ФАМ вірогідно нижче норми як в основній групі так і в групі зіставлення. Дійсно, ФІ в основній групі до початку проведення лікування був знижений в середньому в 1,95 рази стосовно норми ($P<0,001$), в групі зіставлення - в 1,89 рази ($P<0,001$). Показник ФЧ в цей період обстеження був нижче норми в середньому в 1,82 рази в основній групі ($P<0,001$) та в 1,74 рази - в групі зіставлення ($P<0,001$). Відповідно цьому ІА до початку лікування був нижче норми в основній групі в 1,5 рази ($P<0,01$) та в групі зіставлення - в 1,47 рази ($P<0,001$). При цьому ІП складав в основній групі в середньому $(12,5\pm0,6)\%$, що було в 2,12 рази нижче норми ($P<0,001$) та в групі зіставлення - $(12,8\pm0,8)\%$, тобто кратність зниження ІП складала в цієї групі 2,07 рази ($P<0,001$). При порівняльному аналізі не було відмічено вірогідних розбіжностей між фагоцитарними показниками в основній групі та групі зіставлення ($P>0,1$), що свідчить про однотиповість цих груп в імунологічному плані.

Показники ФАМ у хворих на ГКІ до початку лікування ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P_2
		основна (n=36)	зіставлення (n=34)	
ФІ (%)	28,6 $\pm$ 0,8	14,7 $\pm$ 0,8 $P_1 < 0,001$	15,1 $\pm$ 0,9 $P_1 < 0,001$	>0,1
ФЧ	4,0 $\pm$ 0,06	2,2 $\pm$ 0,09 $P_1 < 0,001$	2,3 $\pm$ 0,08 $P_1 < 0,001$	>0,1
ІА (%)	16,9 $\pm$ 0,6	11,3 $\pm$ 0,6 $P_1 < 0,001$	11,5 $\pm$ 0,5 $P_1 < 0,001$	>0,1
ІП (%)	26,5 $\pm$ 0,9	12,5 $\pm$ 0,6 $P_1 < 0,001$	12,7 $\pm$ 0,8 $P_1 < 0,001$	>0,1

Примітка: в табл. 1 та 2 показник P_1 характеризує вірогідність розбіжностей стосовно норми; P_2 – між відповідними показниками в основній та групі зіставлення.

Таким чином, до початку проведення лікування в обох групах хворих на ГКІ, що викликані УПМ, виявлені однотипові порушення з боку показників ФАМ, які характеризувалися зниженням усіх вивчених фагоцитарних показників, що свідчить про пригнічення функціональної активності СФМ та однаковість виявлених порушень в обох групах обстежених. Особливої уваги заслуговує суттєве зниження ІП (більш ніж в 2 рази) у пацієнтів обох груп, що дозволяє вважати процес фагоцитозу моноцитами/макрофагами таким, що є незавершеним. Відомо, що незавершеність фагоцитозу показує на суттєве ослаблення функціональної активності СФМ, у зв'язку з чим потрібним є проведення корекції імунного статусу хворих.

При повторному проведенні імунологічного обстеження хворих на ГКІ, які були під наглядом, після завершення основного курсу лікування у хворих основної групи було встановлено чітко виражений позитивний ефект ентобану, який характеризувався суттєвим покращенням та навіть нормалізацією проаналізованих фагоцитарних показників. Як відображено у таблиці 2, в основній групі обстежених хворих середні значення усіх вивчених фагоцитарних показників на момент завершення лікування досягають норми ($P > 0,1$). При цьому кратність збільшення ФІ відносно вихідного значення складало в цієї групі 1,88 рази ($P < 0,01$), ФЧ – 1,78 рази ($P < 0,01$), ІА – 1,48 рази ($P < 0,05$) та ІП – 2,0 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення за цей же період також відзначена позитивна динаміка у вигляді збільшення фагоцитарних показників відносно вихідних

значень, однак суттєво менш виражена. Тому кратність збільшення ФІ склала при цьому стосовно вихідного значення цього показника 1,26 рази ($P<0,05$), ФЧ – 1,13 рази ($P>0,05$), ІА – 1,14 рази ($P>0,05$) та ІП – 1,47 рази ($P<0,01$). Отже, тільки значення ФІ та ІП у хворих групи зіставлення в ході лікування засобами симптоматичної терапії вірогідно збільшувалися. При цьому фагоцитарні показники у пацієнтів групи зіставлення залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми: ФІ – у 1,5 рази ($P<0,05$), ФЧ – в 1,54 рази ($P<0,05$), ІА – в 1,29 рази ($P<0,05$), ІП – в 1,42 рази ($P<0,05$). Таким чином, в основній групі хворих на ГКІ, що викликані УПМ, (яка отримувала ентобан) в ході лікування була досягнута практично повна нормалізація фагоцитарних показників, які характеризують функціональний стан СФМ, в той час як в групі зіставлення (хворі якої отримували лише загальноприйнятую терапію) позитивна динаміка показників ФАМ була менш значуща, та тому вивчені фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче як відповідних показників норми так і аналогічних показників у пацієнтів основної групи.

Таблиця 2

Показники ФАМ у хворих на ГКІ після завершення лікування ($M\pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P_2
		основна (n=36)	зіставлення (n=34)	
ФІ (%)	28,6 $\pm$ 0,8	27,6 $\pm$ 0,5 $P_1>0,1$	19,1 $\pm$ 0,6 $P_1<0,01$	<0,05
ФЧ	4,0 $\pm$ 0,06	3,9 $\pm$ 0,04 $P_1>0,1$	2,6 $\pm$ 0,06 $P_1<0,01$	<0,05
ІА (%)	16,9 $\pm$ 0,6	16,7 $\pm$ 0,5 $P_1>0,1$	13,1 $\pm$ 0,4 $P_1<0,05$	<0,05
ІП (%)	26,5 $\pm$ 0,9	25,6 $\pm$ 0,7 $P_1>0,1$	18,7 $\pm$ 0,6 $P_1<0,05$	<0,05

При зіставленні клінічних показників у хворих обох груп у динаміці лікування було встановлено, що у пацієнтів основної групи (яка додатково отримувала ентобан) відмічалася скорочення відносно групи зіставлення (що одержувала тільки загальноприйняте лікування) тривалості збереження синдрому інфекційного токсикозу в середньому на 1,9 $\pm$ 0,1 днів ($P<0,05$), тривалості діарейного синдрому та наявності болю або тяжкості в животі – також на 1,9 $\pm$ 0,1 днів ($P<0,05$), тривалості післяінфекційної астенії – на 6,8 $\pm$ 0,15 днів ($P<0,05$). В цілому частота збереження залишкових явищ перенесеної ГКІ у хворих, які одержували ентобан, скорочувалася в се-

редньому в $2,7 \pm 0,2$ рази ($P < 0,05$). Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування сучасного комбінованого фітозасобу ентобану в комплексному лікуванні хворих з ГКІ має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки позитивно впливає на клінічні показники та в цілому сприяє прискоренню одужання, а в патогенетичному плані - сприяє нормалізації показників СФМ. Отримані результати дозволяють вважати, що включення фітопрепарату ентобану до комплексу лікувальних заходів при ГКІ патогенетично обґрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даного фітозасобу в комплексній терапії хворих із вказаною патологією.

Висновки

1. Клінічна картина ГКІ у хворих, які знаходилися під наглядом, була типовою та характеризувалася наявністю симптомокомплексів загального інфекційного токсикозу та діареї, а також абдомінального больового синдрому.

2. При імунологічному обстеженні у хворих на ГКІ до початку лікування виявлені порушення пригнічення функціональної активності СФМ, що характеризується зниженням показників ФАМ: ФІ, ФЧ, ІА та ІІ. В цілому отримані дані свідчать про пригнічення фагоцитарних механізмів СФМ та недостатність процесів фагоцитозу в цілому.

3. Застосування комбінованого фітозасобу ентобану оказує позитивний вплив на клінічні показники у хворих на ГКІ, що викликані УПМ. При цьому відмічено скорочення тривалості збереження синдрому інфекційного токсикозу та діарейного синдрому в середньому на $1,9 \pm 0,1$ днів ($P < 0,05$), тривалості післяінфекційної астенії - на $6,8 \pm 0,15$ днів ($P < 0,05$). Частота виявлення залишкових явищ перенесеної ГКІ у хворих, які одержували ентобан, скорочувалася в середньому в 2,7 рази ($P < 0,05$).

4. При використанні комбінованого фітозасобу ентобану у комплексі лікування хворих на ГК відмічається позитивна динаміка показників ФАМ, які досягають у більшості обстежених хворих основної групи меж норми, що свідчить про нормалізацію фагоцитарної активності моноцитів периферійної крові, тобто про відновлення функціональної активності СФМ.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним застосування комбінованого фітозасобу ентобану в комплексній терапії хворих на ГКІ.

6. В подальшому можна вважати перспективним проведення досліджень, які дозволять більш детально охарактеризувати механізми фармакологічної дії ентобану у хворих на кишкові інфекції, зокрема можливий вплив даного препарату на показники перекисного окислення ліпідів та рівень «середніх молекул» у крові пацієнтів.

Література

1. Андрейчин М.А. Бактеріальні діареї / М.А. Андрейчин, О.Л. Івахів. – Київ: Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика / Б.П. Богомолов. – М.: изд-во Ньюдиамед, 2007. – С. 137-186.
3. Ентобан: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 22.01.2007 р. Наказом МОЗ України № 18.
4. Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – С. 133-172.
5. Лазарева Г.Ю. Диагностический справочник инфекциониста / Г.Ю. Лазарева. – М.: АСТ, 2007. – С. 25-92.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабищ. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабищ. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
8. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Під ред. А.М. Гродзинського. – Київ: УРЕ, 1990. – 544 с.
9. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. [пер. с англ.] / Под ред. Дж. Холта, П.Крига, П. Снита [и др.]. – М.: Мир, 1997. – Т. 1. – 432 с.; Т. 2. – 368 с.
10. Острые кишечные инфекции, вызванные условно патогенными микроорганизмами / Е.П. Бернасовская, В.Н. Бычковский, С.И. Бидненко [и др.]. – Киев: Здоров'я, 1984. – 152 с.
11. Оцінка ефективності сучасного фітозасобу ентобану в корекції мікрогемодинамічних порушень у хворих з гострими кишковими інфекціями, викликаними умовно патогеною флорою / Фролов В.М., Гарник Т.П., Пересадін М.О., Петруня А.М. // Український морфологічний альманах. – 2009. – Том 7, № 2. – С. 108-113.
12. Протейная инфекция / И.Г. Лукач, С.И. Бидненко, Е.П. Бернасовская [и др.]. – Киев: Здоров'я, 1985. – 104 с.
13. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // Лабораторное дело. – 1989. – № 8. – С. 121-122.
14. Шахмарданов М.З. Приоритетные направления в терапии острых кишечных инфекций / М.З. Шахмарданов, В.В. Никифоров, М.В. Зуева // Гастроэнтерология. Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 86-88.

15. Ющук Н.Д. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение / Н.Д. Ющук, Л.Е. Бродов. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.
16. Graiger N. Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice and Scientific Basis / N.Graiger. – London, 2001. – 780 p.
17. Khare C.P. Indian medicinal plants / C.P. Khare. – Springer, 2007. – 836 p.
18. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines / A. Pengelly. – Sunflower herbas, 2006. – 105 p.
19. The aurovedic pharmacopoea of India. – Government of India Ministry of health ans family welfare department of aush. – Dely, 2007. – 862 p.

Резюме

Соцька Я.А., Торба О.В., Пересадін М.О., Хомулянська Н.І. Показники макрофагально-фагоцитуючої системи у хворих з гострими кишковими інфекціями під впливом ентобану.

Вивчені показники макрофагально-фагоцитуючої системи у хворих з гострими кишковими інфекціями (ГКІ). Встановлено, що застосування ентобану в патогенетичному плані сприяє нормалізації показників системи фагоцитуючих макрофагів, а в клінічному – прискоренню одужання хворих з ГКІ.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, макрофагально-фагоцитуюча система, ентобан.

Резюме

Соцкая Я.А., Торба А.В., Пересадин Н.А., Хомулянская Н.И. Показатели макрофагально-фагоцитирующей системы у больных с острыми кишечными инфекциями под влиянием энтобана.

Изучены показатели макрофагально-фагоцитирующей системы у больных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ). Установлено, что применение энтобана в патогенетическом плане способствует нормализации показателей системы фагоцитирующих макрофагов, а в клиническом – ускорению выздоровления больных с ОКИ.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, макрофагально-фагоцитирующая система, энтобан.

Summary

Sotskaya Ya.A., Torba A.V., Peresadin N.A., Khomutyanska N.I. Indicators of macrophage-phagocyte system in patients with acute intestinal infections under the influence of entoban.

The studied indicators macrophage-phagocyte system in patients with acute intestinal infections (AII). It is established that the application of entoban in the pathogenetic plan contributes to the normalization of indicators of the system phagocyte macrophages, and clinical - accelerating the recovery of patients with AII.

Key words: acute intestinal infections, macrophage-phagocyte, entoban.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьошин

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ**

**СТАН ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ
ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ТРАДИЦІЙНОМУ
ЛІКУВАННІ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ****О.В. Єрмоленко***ДЗ «Луганський державний медичний університет»***Вступ**

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) за останні 30 років стала однією з хвороб, яка найбільш часто зустрічається, при цьому відмічається й поступове ускладнення перебігу захворювання [6]. За даними різних авторів, 40-50% населення України і зарубіжних європейських країн з різною частотою відчувають печію. При цьому, діагноз ГЕРХ ставиться не менше ніж 45-80% пацієнтам з печією. Значне падіння якості життя у пацієнтів, що страждають ГЕРХ, широке поширення і хронічний перебіг захворювання обумовлює високий рівень витрат на його лікування.

При цьому, за даними клініко-епідеміологічних досліджень встановлено, що в умовах великих промислових регіонів з несприятливою екологічною ситуацією, зокрема в Донбасі, в 20-25% випадків у хворих з патологією органів травлення, у тому числі ГЕРХ, водночас спостерігаються хронічні ураження бронхолегеневої системи, та, насамперед, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), внаслідок негативного впливу на органи дихання ксенобіотиків і наявності спільних ланок патогенезу бронхолегеневої та дигестивної патології. На сьогоднішній день ХОЗЛ є однією з основних причин захворюваності та смертності населення і являє собою значну економічну та соціальну проблему [1, 2, 7].

Згідно з літературними даними, у 60-80% хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ виявляють ГЕРХ [8, 9]. Часте поєднання ХОЗЛ та ГЕРХ пояснюють формуванням наступного патогенетичного кола: ГЕРХ, унаслідок прямої дії соляної кислоти, пепсину та інших інгредієнтів шлункового соку, та ініціювання езофагобронхіального рефлюксу, сприяє розвитку бронхоспазму і запального процесу в бронхах, а препарати, що застосовуються при ХОЗЛ та бронхі-

альній астмі, індукують прогресування ГЕРХ (сприяють релаксації нижнього сфінктера стравоходу) [2, 10]. У літературі ведеться активна дискусія щодо первинності виникнення цього тандему, однак усі патогенетичні механізми, що зумовлюють прогресування ГЕРХ на тлі ХОЗЛ досі залишаються не вивчені.

Таким чином, відсутність єдиної думки науковців відносно можливості та характеру взаємного впливу за умов клінічного поєднання ГЕРХ та ХОЗЛ, і, водночас, висока ймовірність взаємообтяження перебігу та взаємообумовленості патогенетичних взаємозв'язків, багато із яких залишаються недостатньо вивченими, вимагають продовження дослідження у цьому напрямку. Тому ми вважали актуальним вивчити особливості клінічних проявів ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

Вперше у пацієнтів с ГЕРХ визначена патогенетична роль вільного радикального окислення у розвитку та прогресуванні хвороби. Доведено, що активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) реєструється вже при неерозивній стадії ГЕРХ, але вільнорадикальні реакції у тканинах стравоходу мають локальний характер. При ерозивній формі та ускладненнях хвороби параметри пероксидації ліпідів у крові відображують процеси ПОЛ, які відбуваються у дистальній частині стравоходу. Показано, що процеси ПОЛ в тканинах стравоходу у хворих ГЕРХ сприяють пошкодженню слизової оболонки стравоходу. Виходячи з цього, ми вважали доцільним проаналізувати активність процесів ПОЛ у хворих на ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ в динаміці загальноприйнятого лікування [12, 15, 16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетична характеристика, лікування та медична реабілітація гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (№ держреєстрації 0113U004379).

Метою роботи було вивчення активності процесів ліпопероксидації у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ в динаміці загальноприйнятого лікування в амбулаторних умовах.

Матеріали і методи дослідження

Нами було обстежено 38 хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ віком від 22 до 57 років, чоловіків та жінок було майже однакова кількість.

Верифікацію діагнозів здійснювали на підставі скарг, даних анамнезу, клінічної картини хвороби, результатів комплексного

лабораторного обстеження та інструментальних досліджень згідно з Наказами МОЗ України № 271 (2005) стосовно ГЕРХ [3] та № 128 (2007) – відносно ХОЗЛ [4] та уніфікованим біохімічним методам обстеження хворих [1, 2, 7]. Пацієнти за показаннями були проконсультовані гінекологом, урологом, проктологом, неврологом, психоневрологом та/або психіатром.

Інструментальне обстеження органів травлення включало в себе проведення:

- Ультразвукового дослідження органів травлення, з метою виключення/уточнення патології біліарного тракту, жовчного міхура, підшлункової залози (сканер ультразвуковий діагностичний «Aloka CCD 1700» з лінійним датчиком з частотою коливань 5 МГц, Японія);

- Езофагофіброгастроудоденоскопії (ЕФГДС) з прицільною біопсією слизової оболонки нижньої третини стравоходу і слизової оболонки антрального відділу препілоричної частини шлунка (гастрофіброскоп GIF - XT 30, «Olympus Optical Co. Ltd», Японія). При виявленні рефлюкс-езофагіту його ступінь тяжкості оцінювали за результатами ендоскопічного дослідження з використанням Лос-Анджелеської класифікації (1998): ступінь А — один або більше дефектів слизової оболонки розміром менше ніж 5 мм, які розташовані між верхівками двох складок слизової оболонки; ступінь В — один або більше дефектів слизової оболонки розміром понад 5 мм, які розташовані між верхівками двох складок слизової оболонки; ступінь С — один або більше дефектів слизової оболонки, які поширюються на дві складки або більше слизової оболонки, але охоплюють менше ніж 75 % обводу стравоходу; ступінь D — один або більше дефектів слизової оболонки, які поширюються більше ніж на 75 % обводу стравоходу [6];

- Рентгеноскопічного дослідження органів травлення з сульфатно-барієвою суспензією (виконано чотирьом пацієнтам у зв'язку з відмовою від ЕФГДС);

- Поліпозиційне рентгенологічне дослідження стравоходу з сульфатно-барієвою суспензією в положенні Транделенбурга при підозрі на грижу стравохідного отвору діафрагми;

- Морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки нижньої третини стравоходу на 1 см вище Z- лінії і антрального відділу препілоричної частини шлунка;

- Одномоментне фракційне зондування шлунка з наступним визначенням кислотоутворюючої і секретотворюючої функцій шлунка.

Інструментальне обстеження органів дихання включало в себе проведення: проведення рентгенографії органів грудної клітини в 2 проекціях, яку проводили на апараті КРД 50 «Индиакон»-01 (Росія); дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) у обстежуваних хворих визначали за допомогою комп'ютерного спірографічного апарату «Кардіоплюс» («Метекол», Україна). Для оцінки зворотності бронхіальної обструкції проводили тест із бронхолітиком (сальбутамол у дозі 400 мкг), який давали через дозований інгалятор.

Для реалізації мети дослідження крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, визначали вміст продуктів ПОЛ: проміжних – дієновий кон'югат (ДК) [6], та кінцевого – малонового діальдегіду (МДА) [5].

Отримані цифрові дані обробляли математично за допомогою стандартних пакетів прикладних програм (Microsoft® Windows® Professional, Microsoft® Office 2007, Statistica 6,0) на персональному комп'ютері Intel Core Duo 2,0 GHz [14].

Отримані дані та їхній аналіз

При розпитуванні хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ в цілому клінічна картина характеризувалася наявністю стравохідних проявів ГЕРХ: відрижка мала місце у 38 осіб (100%) при цьому відрижку повітрям відмічали 29 пацієнти (76,3%), а відрижку кислим 9 осіб (23,7%); на печію скаржилися 38 хворих (100%). 26 (68,4%) пацієнтів з ГЕРХ на тлі ХОЗЛ відмічали напади задухи, які виникали після прийому їжі; біль за грудиною мав місце у 13 пацієнтів (34,2%), біль в епігастральній області відмічався у 21 обстеженого хворого (55,3%); на відчуття тяжкості в епігастральній області пред'являли скарги 22 особи (57,9%); при цьому періодичну нудоту и блювоту мали 11 пацієнтів (28,9%), дисфагія мала місце у 24 обстежених хворих (63,2%).

Бронхолегеневі прояви ГЕРХ були найбільш вираженими, так на постійний кашель скаржилися 38 обстежених (100%), при цьому непродуктивний характер кашлю мали 12 пацієнтів (31,6%) та продуктивний – у 26 осіб (68,4%), при цьому нападоподібний кашель мали 8 пацієнтів (21,1%). Задишка при помірному фізичному навантаженні мала місце у 13 осіб (34,2%), а задишка при значному фізичному навантаженні – у 25 пацієнтів (65,8%), при цьому утруднене дихання вночі було виявлено у 6 обстежених хворих (15,8%).

При проведенні спеціального біохімічного дослідження до початку лікування в обстежених хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, було

встановлено чітко виражене підвищення процесів ліпопероксидації. Концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА в цей період складала в середньому $(7,2 \pm 0,16)$ мкмоль/л, тобто перевищувала нормальні значення $(3,2 \pm 0,1)$ мкмоль/л в 2,3 рази ($P < 0,05$). Концентрація проміжних метаболітів ліпопероксидації – ДК була також вірогідно підвищена і складала в середньому $(16,3 \pm 0,2)$ мкмоль/л, тобто була вища за норму $(6,2 \pm 0,15)$ мкмоль/л в 2,6 рази ($P < 0,05$) (табл.).

Таблиця

Показники ПОЛ у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ в динаміці загальноприйнятого лікування в амбулаторних умовах

Показники	Норма	До початку лікування	Після завершення лікування
МДА (мкмоль/л)	$3,2 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,16^*$	$4,3 \pm 0,1^*$
ДК (мкмоль/л)	$6,2 \pm 0,15$	$16,3 \pm 0,2^*$	$12,8 \pm 0,2^*$

Примітки: вірогідність різниці з нормою * - при $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$.

Після завершення загальноприйнятого лікування у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ХОЗЛ відзначено певне зниження концентрації метаболітів ПОЛ, але при цьому вміст як МДА, так і ДК у крові залишилися вірогідно вищим за норму. Так рівень МДА знизився в середньому у 1,7 рази в порівнянні з вихідним, але залишався у 1,3 рази вище нормального показника та становив $(4,3 \pm 0,1)$ мкмоль/л ($P < 0,05$). Концентрація ДК знизилась в середньому у 1,3 рази, однак була вища за норму у 2 рази $(12,4 \pm 0,2)$ мкмоль/л ($P < 0,05$) (табл.).

Встановлено, що у клінічному плані у 27 пацієнтів (71%) на момент завершення лікування відмічалась наявність залишкових явищ ГЕРХ на тлі ХОЗЛ. Отже проведена терапія має певний позитивний вплив на вивчені нами показники активності процесів ПОЛ, але не забезпечує повної їх нормалізації у 70% хворих. Тому ці хворі потребують подальшого проведення медичної реабілітації.

Висновки

1. При біохімічному обстеженні у хворих на ГЕРХ на тлі ХОЗЛ, до початку загальноприйнятого лікування встановлено накопичення у крові проміжних продуктів ПОЛ – ДК, вміст яких перевищував показник норми у 2,6 рази та кінцевого продукту – МДА, рівень якого був в 2,3 рази вище норми.

2. Проведене загальноприйняте лікування хворих ГЕРХ на тлі ХОЗЛ мало певний позитивний вплив на показники ліпоперокси-

дації, проте вміст продуктів ПОЛ залишився вірогідно вищим за норму: МДА – в середньому у 1,3 рази, ДК – у 2 рази, що свідчило про надмірну активність процесів ліпопероксидації.

3. Виходячи з отриманих даних, доцільним вважається проведення подальших досліджень в плані вивчення ефективності метаболічно активних препаратів, які сприяють відновленню метаболічного гомеостазу, насамперед, нормалізації показників ПОЛ у хворих GERX на тлі ХОЗЛ.

Література

1. Андреева Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Арутюнов А.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста / А.Г. Арутюнов, С.Г. Бурков // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 1. – С. 31–37.
3. Ахмедов В. А. Практическая гастроэнтерология / Ахмедов В. А. – М. : МИА, 2011. – 416 с.
4. Барановский А.Ю. Гастроэнтерология: Справочник / Барановский А.Ю. – СПб. : Питер, 2011. – 512 с.
5. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118–123.
6. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 480 с.
7. Ильясова Т.М. Клинико-биохимические проявления нарушений в системе оксиданты-антиоксиданты у больных хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения и метод их коррекции : автореф. дис. на соискание ученой степени кан. мед. наук : 14.00.05 «Внутренние болезни» 03.00.04 «Биохимия» / Т. М. Ильясова. – Уфа, 2009. – 22 с.
8. Лаптева О.Н. Транскутанная биоуправляемая лазеротерапия эрозивно-язвенных поражений пищевода и свободнорадикальные процессы : автореф. дис. канд. мед. Наук / О.Н. Лаптева. – М., 2001. – 22 с.
9. Опарин А.Г. Влияние сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническое течение и функцию внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / А.Г. Опарин, А.А. Опарин, А.В. Титкова // Гастроэнтерология. – 2013. – № 3 (49). – С. 57–64.
10. Плавинский С.Л. Введение в биостатистику для медиков / С.Л. Плавинский. – М. : Акварель, 2011. – 584 с.
11. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» // Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05. – К., 2005. – С. 45–48.

12. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulмонологія» // Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007. – К., 2007. – С. 105–146.

13. Северин Е.С. Перекисное окисление липидов, роль в патогенезе повреждения клетки / Е. С. Северин // Биохимия: Учебник для вузов / Е.С. Северин. – М., 2003. – Разд. 8. – С. 428–432.

14. Солодєнова М.Е. Особенности клинической картины, перекисного окисления липидов и функции антиоксидантной защиты у пациентов с различными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : автореф. дис. кан. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / М. Е. Солодєнова. – Красноярск, 2009. – 24 с.

15. Тадтаєва Д.Я. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения на простогландиновую систему, перекисное окисление липидов, вегетативную регуляцию и микрорегуляцию у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / Д. Я. Тадтаєва. – Владикавказ, 2013. – 19 с.

16. Фадеєнко Г. Д. Клинико-патогенетические особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких / Г. Д. Фадеєнко // Здоров'я України. – 2012. – № 1 (23). – С. 47–50.

17. Acid reflux is a poor predictor for severity of erosive reflux esophagitis / B. Avidan, A. Sonnenberg, T.G. Schnell [et al.] // Dig. Dis. Sci. 2002. – Vol. 47, №1. – P. 2565–2573.

18. Chronic obstructive pulmonare disease (COPD) and occupational exposures / P. Boschetto, S. Quintavalle, D. Miotto [et al.] // J. Occup. Med. Toxicol. 2006. – № 1. – P. 1–6.

19. Internashional variation in the prevalence of COPD (the BOLD Stady): a population-based prevalence stady / M.A. McBurnue, W.M. Vollmer [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 741–750.

20. Rahman I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 219–242.

Резюме

Єрмоленко О.В. Стан ліпопероксидації у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень при традиційному лікуванні в амбулаторних умовах.

У 38 хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень до початку лікування встановлено накопичення у крові проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югат (ДК), вміст яких перевищував показник норми у 2,6 рази, та кінцевого продукту – малонового діальдегіду (МДА), рівень якого був в 2,3

рази вище норми. Після завершення загальноприйнятого лікування у цих хворих спостерігалась позитивна динаміка показників ліпопероксидації, проте вміст продуктів ПОЛ залишився вірогідно вищим за норму: МДА – в середньому у 1,3 рази, ДК – у 2 рази, що потребує подальшої корекції.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, ліпопероксидація, амбулаторне лікування.

Резюме

Ермоленко А.В. *Состояние липопероксидации у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического обструктивного заболевания легких при традиционном лечении в амбулаторных условиях.*

У 38 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического обструктивного заболевания легких до начала лечения установлено накопление в крови промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгат (ДК), содержание которых превышало показатель нормы в 2,6 раза, и конечного продукта – малонового диальдегида (МДА), уровень которого был в 2,3 раза выше нормы. После завершения общепринятого лечения у этих больных наблюдалась положительная динамика показателей липопероксидации, однако содержание продуктов ПОЛ осталось достоверно выше нормы: МДА – в среднем в 1,3 раза, ДК – в 2 раза, что требует дальнейшей коррекции.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, липопероксидация, амбулаторное лечение.

Summary

Ermolenko A.V. *The state of lipid peroxidation in patients with gastroesophageal reflux disease with chronic obstructive pulmonary disease with traditional treatment in an outpatient setting.*

In 38 patients with gastroesophageal reflux disease with chronic obstructive pulmonary disease before treatment found in the blood accumulation of the intermediate products of lipid peroxidation (LPO) - diene conjugate (DC), the contents of which were higher than the norm by 2,6 times, and the final product - malone dialdehyde (MDA), the level of which was 2,3 times higher than normal. After the completion of the standard treatment of these patients had positive changes in lipid peroxidation, but the content of LPO products remained significantly above the norm: MDA - an average of 1,3 times, DK - 2 times, that require further correction.

Key words: gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease, lipid peroxidation, outpatient treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак

СТАН ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І ПОКАЗНИКИ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

Н.О. Жураковська

ВНЗ «Одеський національний медичний університет»

Вступ

Вивченню участі процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у патогенезі різноманітних інфекційних і неінфекційних захворювань присвячено значну кількість наукових досліджень. Відомо, що надлишкова кількість продуктів пероксидації справляє значний вплив на регуляцію фосфоліпідного складу клітинних мембран, метаболізм та функціональну активність клітин. Процес активації ПОЛ – невід’ємна ланка патогенезу запалення, а продукти ПОЛ: вільні радикали, пероксиди, епоксиди, альдегіди - повноправні медіатори запалення [1-3]. З іншого боку багатьма дослідженнями показаний негативний вплив надлишкового накопичення продуктів пероксидації на стан тромбоцитарної ланки гемостазу при різних захворюваннях. Але у хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ) стан процесів ПОЛ не вивчався. Залишається нерозкритим зв’язок між змінами з боку ПОЛ і порушеннями в складній системі гемостазу при ІМ, що не враховується при лікуванні хворих [4-8].

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи МОЗ України, яка виконувалась на кафедрі інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) за темою: «Взаємозв’язок патологічних і імунологічних змін при гепатитах різної етіології, TORCH-інфекціях та їх корекція» (№ держреєстрації 0108U001104).

Мета дослідження: вивчити зміни процесів перекисного окислення ліпідів і показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих із тяжким перебігом ІМ.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 35 хворих із тяжким перебігом гаммагерпесвірусного ІМ у віці від 18-40 років, які лікувались в

Одеській міській клінічній інфекційній лікарні. Серед них було 20 чоловіків і 15 жінок. Хворі поступали на 5-6 день захворювання. Діагноз гаммагерпесвірусний інфекційний мононуклеоз був встановлений на підставі клінічної картини захворювання, з урахуванням епідеміологічного анамнезу і був підтверджений виявленням у хворих маркерів гострої Епштейна-Барр-вірусної інфекції (VCA-IgM, EA-IgM) та ДНК вірусу у слині методом ПЛР.

Поряд з традиційними методами обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, бактеріологічне дослідження слизу із ротоглотки, УЗД органів черевної порожнини), проведено вивчення стану процесів ПОЛ і показників тромбоцитарної ланки гемостазу. З цією метою у сироватці крові хворих вивчали концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі, загальну кількість тромбоцитів за допомогою фазово-контрастного мікроскопування, показник АДФ-індукованої агрегації якісним мікроскопічним методом Шитікової А.С. і адгезії тромбоцитів методом Одеської Т.А. [8, 9]. Вище зазначені дослідження проводили у динаміці перебігу хвороби – під час вступу хворих до стаціонару, на 10 та 30 добу спостереження. Для оцінки означених показників обстежено 30 здорових осіб. Усі хворі отримували лікування згідно протоколів надання медичної допомоги МОЗ України, яке включало дезінтоксикаційну, жарознижуючу, антибактеріальну терапію, гепатопротектори, оросептики і вітаміни.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері ASUS A7V8X-X/LAN за допомогою Microsoft Office 2010, Stat Plus 2009.

Отримані результати та їх обговорення.

При госпіталізації всі хворі скаржилися на загальну слабкість, зниження апетиту, підвищення температури тіла до 39,3 °С, біль у горлі при ковтанні, збільшення підщелепних, передньо- та задньощийних, пахвових і пахвинних лімфовузлів. 27 (77,1 %) хворих відмічали ускладнення носового дихання, 19 (54,2 %) скаржилися на відчуття тяжкості у правому підребер'ї, 17 (48,5 %) – на біль у лівому підребер'ї. Міальгія спостерігалась у 19 (54,2 %), артралгія – у 9 (25,7 %) хворих. Температура тіла в середньому складала $(38,39 \pm 0,09)$ °С. Гарячка тривала $(11,94 \pm 0,22)$ діб. При вступі прояви гострого тонзиліту відмічались у 33 (94,3 %) пацієнтів, у 2 (5,7 %) хворих ангіна ма-

ніфестувала через 3 дні від початку стаціонарного лікування, у 3 (8,6 %) хворих ангіна була фолікулярною, а у 32 (91,4 %) – лакунарною. Спленомегалія відмічалась у 35 (100%), гепатомегалія - у 33 (94,2 %) хворих. Висипка спостерігалась у 14 (28,5 %) хворих і мала макуло-папульозний характер у 3 (8,5 %) та петехіальний – у 7 (20 %) хворих. Загальний рівень лейкоцитів при вступі хворих до стаціонару складав в середньому $(13,60 \pm 0,77) \cdot 10^9 / \text{л}$. Наявність атипових мононуклеарів у периферичній крові підтверджена у 33 (94,2 %) хворих, рівень віроцитів у них в середньому складав $(18,03 \pm 1,29) \%$. Цитолітичний синдром під час вступу до стаціонару спостерігався у 35 (100,0 %) хворих, активність АлАТ в середньому дорівнювала $(3,69 \pm 0,08) \text{ ммоль/год л}$.

У результаті проведеного дослідження нами встановлено значне збільшення вмісту продуктів пероксидації – ДК і МДА (табл.1).

Таблиця 1

Динаміка змін вмісту МДА і ДК у сироватці крові хворих із тяжким перебігом ІМ

Терміни спостереження	МДА, ммоль/л	ДК, ммоль/л
Первинне дослідження	$1,56 \pm 0,02^*$	$5,81 \pm 0,05^*$
10-й день лікування	$1,04 \pm 0,02^*$	$4,82 \pm 0,01^*$
30-й день лікування	$0,79 \pm 0,03^*$	$2,25 \pm 0,04^*$
Здорові особи (n=30)	$0,24 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,01$

Примітка: в табл. 1-2 * - вірогідна різниця порівняно із показниками здорових осіб ($p < 0,001$).

Так, при вступі хворих до стаціонару рівень МДА та ДК перевищував показники здорових осіб на 550 % та 511 % відповідно ($p < 0,001$). В цей період клінічні прояви хвороби були найбільш вираженими (спостерігали високу гарячку, виражений інтоксикаційний, гепатолісенальний синдроми, лімфаденопатію, прояви гострого тонзиліту). На 10 добу лікування вміст первинних і вторинних продуктів пероксидації несуттєво зменшувався та не досягав показників здорових осіб за весь період спостереження. Так, на 30 добу від початку лікування вміст МДА та ДК перевищував норму на 229,1 % і 136,8 % відповідно, порівняно із фізіологічною нормою ($p < 0,001$). Також при статистичній обробці отриманих результатів встановлений прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом ДК та активністю АлАТ ($r = 0,843$), вмістом МДА й активністю АлАТ ($r = 0,988$). Що свідчить, на нашу думку, про безпосередню участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції гепатоцитів.

Нами встановлені й певні зміни показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих із тяжким перебігом ІМ (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка загальної кількості, часу АДФ-індукованої агрегації та показника адгезії тромбоцитів у хворих із тяжким перебігом ІМ

Період спостереження	Кількість тромбоцитів, 10^9 /л	Час АДФ-індукованої агрегації, с	Показник адгезії, %
Первинне дослідження	130,29±4,71*	18,31±0,37*	72,14±0,67*
10-й день лікування	161,23±4,46*	34,54±0,69*	63,46±0,37*
30-й день лікування	172,49±4,37*	43,26±0,43*	54,14±0,38
Здорові особи	210,23±2,38	49,86±0,41	52,23±0,29

Дані, наведені в таблиці 2, свідчать про зниження загальної кількості тромбоцитів у хворих із тяжким перебігом ІМ, яке залежало від періоду хвороби. Так, при первинному дослідженні тромбоцитопенію діагностовано у 32 (91,4 %) хворих, загальний рівень тромбоцитів у них складав $(122,59 \pm 2,07)$ Г/л, при цьому рівень тромбоцитів у всіх хворих знижувався в середньому на 38 %, порівняно з показниками, встановленими у здорових осіб ($p < 0,001$). Слід відмітити, що в цей час у 7 (20 %) хворих встановлені прояви геморагічного синдрому у вигляді петехіальної висипки, а у 4 (11,4 %) - носової кровотечі. На 10 добу кількість тромбоцитів збільшувалась, однак залишалась нижче показників норми у середньому на 23,3 % ($p < 0,001$). На 30 добу від початку лікування загальний рівень тромбоцитів зростав, однак лишався на 17,9 % нижче норми ($p < 0,001$).

Також у хворих із тяжким перебігом хвороби відбувались зміни показників АДФ-індукованої агрегації й адгезії тромбоцитів. Так, при госпіталізації хворих до стаціонару час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів зменшувався на 31,55 с (63,2 %), а показник адгезії тромбоцитів зростав на 19,9 % порівняно з показниками здорових осіб (див. табл. 2) ($p < 0,001$). При подальшому спостереженні, на 10 добу лікування, встановлено збільшення часу АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів на 16,23 с (88,6 %) і зменшення адгезії тромбоцитів на 8,68 %, порівняно з показниками, встановленими при первинному спостереженні ($p < 0,001$). Повної нормалізації цих показників за період спостереження не відбувалось.

При статистичні обробці отриманих даних встановлений виражений зворотній кореляційний зв'язок між кількістю тромбоцитів,

часом агрегації та вмістом продуктів пероксидації ліпідів та прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та відсотком адгезії тромбоцитів.

Таким чином, встановлено, що зміни загальної кількості, показників агрегації й адгезії тромбоцитів у хворих на ІМ пов'язані з активацією процесів перекисного окислення ліпідів. Ймовірно, у результаті посилення процесів ПОЛ відбувається окислення фосфоліпідів, в тому числі і тих, що входять до складу мембран тромбоцитів, посилюються процеси метаболізму арахідонової кислоти, в наслідок чого утворюються її високоактивні метаболіти, які впливають на адгезію та агрегацію тромбоцитів і призводять до розвитку ДВЗ-синдрому та тромбоцитопенії, що в свою чергу, порушує обмінні процеси в тканинах та посилює гіпоксію.

Отримані дані вказують на необхідність пошуку лікарських засобів, які б нормалізували стан процесів ПОЛ, що призведе до відновлення гемостазу.

Висновки

1. У хворих із тяжким перебігом ІМ відбувається підвищення вмісту продуктів ПОЛ у сироватці крові, яке залежить від періоду хвороби.
2. Надлишкове накопичення первинних і вторинних продуктів пероксидації справляє негативний вплив на стан тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих із тяжким перебігом ІМ.
3. Нормалізація означених показників є одним із патогенетичних аспектів лікування хворих на ІМ, предметом подальшого дослідження.

Література

1. *Интенсивность процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных с рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией* // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 19–21.
2. Карімов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І.З. Карімов // Лабораторна діагностика. – 2005. – №1 (31). – С. 7–13.
3. Ахмедов Н.Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях / Н.Р. Ахмедов // Клиническая медицина. – 1994. – № 1. – С. 24–26.
4. Громнацкий Н.И. Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом / Н.И. Громнацкий, И.Н. Медведев // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 5. – С. 413–415.
5. Нікітін Є.В. Активність антиоксидантної системи та порушення в тромбоцитарній ланці гемостазу у хворих на гострий гепатит В / Є.В.

Никитин, Т.В. Чабан, В.А. Гудзь // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – К. ; Луганськ ; Харків , 2007. – Вип. 3-4. – С. 170–182.

6. Нікітін Є.В. Стан тромбоцитарної ланки гемостазу та процесів перекисного окислення ліпідів у хворих на гострий гепатит В / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, В.А. Гудзь // Сучасні підходи до діагностики та лікування в клінічній інфектології : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14 листоп. 2007 р., Харків : матеріали. – Х., 2007. – С. 112–113.

7. Воскресенская О.Н. Гемостаз и перекисное окисление липидов при терапии острого сотрясения мозга / О.С. Воскресенская, В.В. Шуковский, Г.В. Кориунов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 24–35.

8. Аришинов А. Исследование системы гемостаза в клинической практике / А. Аришинов, Е. Сысоева // Врач. – 2000. – № 9. – С. 30–31.

9. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – Медицина, М., 1977. – С. 66–68.

Резюме

Жураковська Н.О. Стан процесів ПОЛ і показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих із тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу.

У статті представлені дані щодо стану процесів перекисного окислення ліпідів і показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих із тяжким перебігом ІМ.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, перекисне окислення ліпідів, тромбоцитарна ланка гемостазу.

Резюме

Жураковская Н.А. Состояние процессов ПОЛ и показатели тромбоцитарного звена гемостаза у больных с тяжелым течением инфекционного мононуклеоза.

В статье представлены данные о состоянии процессов перекисного окисления липидов и показателей тромбоцитарного звена гемостаза у больных с тяжелым течением инфекционного мононуклеоза.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, перекисное окисление липидов, тромбоцитарное звено гемостаза.

Summary

Zhurakovskaya N.O. State of processes of lipid peroxidation and platelet hemostasis in patients with a severe course of infectious mononucleosis.

The changes of the state of processes of lipid peroxidation and platelet hemostasis in patients with severe course of infectious mononucleosis are presented in this article.

Key words: infectious mononucleosis, lipid peroxidation, platelet hemostasis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ В ХВОРИХ
НА СПОЛУЧЕНУ ХРОНІЧНУ ПАТОЛОГІЮ
ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ**

Л.М. Іванова, Ю.В. Сидоренко, К.К. Налапко,
М.В. Височин, Д.О. Марков

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Актуальною проблемою сьогодення є туберкульоз легенів (ТЛ) внаслідок зростання кількості хворих, втрати працездатності та формування резистентності до лікування [6]. На сучасному етапі також досить часто зустрічається поєднання ТЛ та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [2, 7]. Тривале застосування протитуберкульозних препаратів, які в своїй більшості є гепатотоксичними, пошкодження гепатоцитів токсичними продуктами з вогнища запалення в легенях сприяють прогресуванню патологічних процесів в печінці [4, 5]. Відомо, що важливу роль у розвитку НАСГ відіграють порушення метаболізму жирних кислот, що виникають при хронічному білковому дефіциті, який спостерігається у хворих на ТЛ та ХОЗЛ [3, 8-12]. Тому вивчення патогенетичного значення порушень метаболічного гомеостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у сполученні з ТЛ та ХОЗЛ є актуальним та доцільним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» та є фрагментом тем кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: «Вивчення ефективності імунорегуючих та метаболічно активних препаратів при лікуванні ХОЗЛ, поєданого з хронічною патологією гепатобіліарної системи, у хворих на туберкульоз легень» та «Реабілітація хворих зі сполученою терапевтичною патологією» (№№ держреєстрації 0109U002007 та 0106U0010837).

Мета дослідження – проаналізувати біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з НАСГ на фоні ТЛ.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 58 хворих на ХОЗЛ у сполученні з НАСГ на фоні ТЛ, віком від 20 до 59 років (71,3% чоловіків

та 28,7% жінок). Для визначення референтної норми було обстежено 19 практично здорових осіб.

Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу виставлявся згідно з наказом МОЗ України № 128 (2007) та рекомендаціями міжнародної програми Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ. І стадія ХОЗЛ реєструвалася у 26,8%, II – у 63,9% і III – у 9,3% обстежених хворих.

За даними клініко-мікробіологічного, рентген-інструментального дослідження у всіх пацієнтів встановлений також вперше діагностований ТЛ та вони віднесені до I категорії диспансерного спостереження згідно існуючих наказів МОЗ України. Верифікацію НАСГ проводили за допомогою комплексного клініко-лабораторного та сонографічного дослідження згідно Наказу МОЗ України № 271 (2005).

Для визначення функціонального стану печінки за допомогою біохімічного аналізатора Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди) вивчали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) в крові, рівень загального і прямого білірубіну, холестерину, β -ліпопротеїдів, загального білка, протеїнограму. Виконували тимолову пробу спектрофотометричним методом з використанням набору реактивів Біо-Ла-Тест «Тимолова проба» (Чехія) (В.В. Меньшикова, 1987). Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica.

Отримані результати та їх обговорення

При біохімічному обстеженні хворих на ХОЗЛ у сполученні з НАСГ на фоні ТЛ встановлені зсуви з боку показників, що характеризують функціональну активність печінки. Так, вміст загального білірубіну в сироватці крові був підвищений в обстежених хворих в середньому в 1,4 рази відносно норми ($12,2 - 20,5$ мкмоль/л) та склав $29,0 \pm 1,1$ мкмоль/л ($P < 0,05$), переважно за рахунок фракції зв'язаного (прямого) білірубіну - $12,4 \pm 0,6$ мкмоль/л (при нормі $3,2 - 3,5$ мкмоль/л; $P < 0,05$). Активність АлАТ у сироватці була вище норми в середньому в 2,8 рази ($1,57 \pm 0,06$ мкмоль/л-год при нормі $0,3 - 0,68$ мкмоль/л-год; $P < 0,01$); АсАТ - в 2,5 рази ($1,13 \pm 0,09$ мкмоль/л-год при нормі $0,25 - 0,54$ мкмоль/л-год; $P < 0,01$), що свідчило про наявність у хворих на сполучену патологію цитолітичного синдрому.

Аналіз показників загального білку та протеїнограми виявив, що вміст загального білку в сироватці крові не був суттєво змінений. В той же час спостерігалася вірогідне зниження показника альбумі-

нів та підвищення γ -глобулінів: відповідно до $44,9 \pm 1,9\%$ (при нормі $53,6 \pm 1,94\%$; $P < 0,01$) та $29,4 \pm 0,9\%$ (при нормі $20,3 \pm 1,6\%$; $P < 0,01$), що свідчило про порушення білковосинтетичної функції печінки та підтверджувалось підвищенням показника тимолової проби в 1,7 рази ($6,8 \pm 0,3$ од. при нормі 0,5 – 5,0 од.; $P < 0,05$).

У переважної більшості хворих (57,4%) відмічались також лабораторні ознаки помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу, який проявлявся підвищенням активності екскреторних ферментів у сироватці крові: ЛФ в середньому в 1,5 рази до $4,69 \pm 0,05$ ммоль/л (при нормі $3,1 \pm 0,3$ ммоль/л; $P < 0,05$) та ГГТП в 1,4 рази до $60,0 \pm 2,5$ мкмоль/л-год (при нормі – $42,5 \pm 4,1$ мкмоль/л-год; $P < 0,05$), концентрації холестерину – в 1,8 рази до $8,98 \pm 0,1$ ммоль/л (при нормі 4,2 – 5,6 ммоль/л; $P < 0,01$) та вмісту β -ліпопротеїдів – в 1,9 рази до $6,1 \pm 0,32$ г/л (при нормі – $3,26 \pm 0,05$ г/л; $P < 0,01$).

У клінічному плані наявність холестатичного компоненту в обстежених хворих була відносно малосимптомною, проте у 20,4% пацієнтів мав місце помірно виражений свербіж шкіри та у 14,8% виявлені екскоріації на шкірі внаслідок її розчухування.

Висновки

1. У хворих на НАСГ у сполученні з ХОЗЛ на фоні ТЛ визначалися порушення метаболічного гомеостазу з проявами цитолітичного, холестатичного синдромів та порушеннями білковосинтетичної функції печінки.

2. В подальшому ми плануємо дослідити ліпідний спектр крові у хворих з розглянутою сполученою патологією.

Література

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей* /под ред. В.Т. Ивашкина.- М: М-Вести, 2002.- 327 с.
2. Валецький Ю. М. Частота та аналіз супутньої хронічної патології хворих на туберкульоз легень / Ю.М.Валецький // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 132.
3. Воинова Л.В. Статистический анализ заболеваний печени / Л.В. Воинова // Архив пататологии. - 2006. - Т. 61, № 4. - С. 95-97.
4. Вплив антимикобактеріальної терапії на динаміку деяких показників білкового обміну та гепатобілярної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / І.О.Галан, О.М.Павленко, В.І.Потайчук, І.Ф.Здодрик // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 70-72.
5. Калабуха В.А. Особливості ураження печінки у хворих на туберкульоз легень в умовах протитуберкульозної терапії / В.А. Калабуха, А.В. Калабуха, О.Ф. Скворцова // Укр. туберкулоз. журнал. – 2008. – № 3 (додаток). – С. 130.

6. Туберкульоз в Україні : аналітично-статистичний довідник за 1995–2005 рр. / под ред. Ю.В. Поляченко. – Київ, 2006. – 52 с.

7. Феценко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю.І. Феценко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 2. – С. 6.

8. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скурда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3–9.

9. Barnes P.J. COPD: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // *European Respiratory Journal*. – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.

10. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease: Disease and comorbidity – effects on quality of life / G. Marchesini, G. Bianchi // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 6. (9). – P. 504–506.

11. Shifflet A. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview / A. Shifflet, G.Y. Wu // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2009. – Vol. 108. (1). – P. 4–12.

12. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? / K.C.Chang, C.C.Leung, W.W.Yew, C.M.Tam // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 347–351.

Резюме

Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Налапко К.К., Височин М.В., Марков Д.О.
Функціональний стан печінки в хворих на сполучену хронічну патологію органів дихання та гепатобіліарної системи.

У хворих на НАСГ у сполученні з ХОЗЛ на фоні ТЛ визначалися порушення метаболічного гомеостазу з проявами цитолітичного, холестатичного синдромів та порушеннями білковосинтетичної функції печінки.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, туберкульоз легень, метаболічний гомеостаз.

Резюме

Іванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Налапко К.К., Височин М.В., Марков Д.А.
Функциональное состояние печени у больных с сочетанной хронической патологией органов дыхания и гепатобилиарной системы.

У больных НАСГ в сочетании с ХОЗЛ на фоне ТЛ определялись нарушения метаболического гомеостаза с проявленными цитолитического, холестатического синдромов и нарушениями белковосинтетической функции печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническое обструктивное заболевание легких, туберкулез легких, метаболический гомеостаз.

Summary

Ivanova L.M., Sydorenko Yu.V., Nalapko K.K., Visochin M.V., Markov D.A.
The functional state of the liver in patients with with a combination of chronic respiratory pathology and hepatobiliary system.

In patients with nonalcoholic steatohepatitis, combined with chronic obstructive pulmonary disease on the background of pulmonary tuberculosis identified violations of metabolic homeostasis with the manifestations of cytolytic, cholestatic syndromes and disorders proteinsynthetic function of liver.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, metabolic homeostasis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ
ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ
ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ЛІМФОМІАЗОТУ****Я.А. Соцька, І.О. Шаповалова***ДЗ «Луганський державний медичний університет»***Вступ**

За даними сучасних медико-статистичних та епідеміологічних досліджень, у теперішній час загальна поширеність хронічних захворювань печінки досить значна та має чітко виражену тенденцію до подальшого неухильного збільшення [2, 17, 21]. Встановлено, що кількість хворих з хронічною патологією печінки неухильно збільшується кожного року, що підвищує її питому вагу в загальній структурі хвороб гастроентерологічного профілю [10, 18]. При цьому за останні десятиріччя спостерігається зростання частоти метаболічних уражень печінки, особливо її стеатозу (СП) та тісно пов'язаного з ним неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Розвиток СП найчастіше зумовлений порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну [19, 20].

За даними сучасних епідеміологічних досліджень, поширеність НАСГ в загальній популяції дорослого населення коливається у різних країнах світу від 3 до 58%, та в середньому складає біля 23% [20, 21]. Останніми роками доведено, що більш ніж у чверті (27%) пацієнтів протягом 9-10 років розвивається фіброз, в кожного п'ятого (19%) – цироз печінки різного ступеня вираженості.

До порушень функціонального стану печінки можуть приводити також нераціональне харчування, порушення всмоктування та метаболізму харчових продуктів, тривале голодування, гіпо- та авітамінози та деякі хронічні хвороби (онкологічні, інфекційні та ін.). Крім того, терапія НАСГ потребує довготривалого застосування ліків, що нерідко призводить до виникнення їхньої побічної дії [10, 21]. Таким чином, при лікуванні НАСГ виникає протиріччя між необхідністю застосування тривалий час фармакотерапії та потребою в той же час створенні максимально щадних умов для печінки, яка є головною мішенню для дії лікарських засобів. При цьому

дуже часто метаболіти лікарських препаратів навіть суттєво більш токсичні, ніж самі вихідні сполуки. Тому пошук нових раціональних підходів до лікування НАСГ є дуже актуальною проблемою сучасної гастроентерології та гепатології.

За даними сучасних досліджень, важливе значення у розвитку та подальшому прогресуванні НАСГ має активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), продукти якого негативно впливають на стан біомембран гепатоцитів, що в клінічному плані сприяє посиленню тяжкості перебігу хронічної патології печінки та її прогресуванню [8]. Відомо, що при активації процесів ПОЛ відмічається накопичення у крові токсичних продуктів ліпопероксидації, зокрема дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА), що сприяє прогресуванню хронічного патологічного процесу у паренхімі печінки [8]. Оскільки активація процесів ліпопероксидації, як правило, супроводжується суттєвим пригніченням функціонального стану системи антиоксидантного захисту, то у хворих з хронічною патологією печінки нерідко виникає клініко-біохімічний синдром оксидативного стресу, який у патогенетичному плані характеризується різким посиленням вільно радикального окислення ліпідів та окисною модифікацією білків, та в клінічному аспекті – подальшим прогресуванням хронічних уражень печінки.

Головними принципами загальноприйнятого лікування стеатогепатитів є корекція гіперліпідемії та гіперглікемії. Однак такі підходи ефективні лише у частини хворих на НАСГ. Тому підвищення ефективності лікування хворих на НАСГ, а саме прискорення досягнення стійкої та тривалої клінічної ремісії є важливим для клінічної практики. В цьому плані нашу увагу привернув антигомотоксичний препарат Лімфоміозот, який володіє метаболічними, гепатопротекторними, дезінтоксикаційними, антиоксидантними та протизапальними властивостями [3, 12, 16].

Лімфоміозот зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/6673/01/01 від 11.07.2007), та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 392 від 11.07.07р. Форма випуску: краплі сублінгвальні - 30 мл у флаконі-крапельниці.

Лімфоміозот володіє дезінтоксикаційною, антиексудативною, імунокоригуючою, протизапальною дією [15]. Це біологічно активний лікарський засіб, до складу якого входять речовини рос-

линного, мінерального та тваринного походження. Дія препарату базується на активації захисних сил організму і нормалізації його функцій. Лімфоміозот надає чітко виражену лімфодренажну дію, усуває набряк міжклітинного простору і активує виведення з нього токсинів. Завдяки цьому Лімфоміозот відновлює умови для нормалізації метаболізму клітин (в тому числі гепатоцитів) і чутливості їх до стимулюючої реакції нейро-імунно-ендокринної системи. Водночас Лімфоміозот підвищує біодоступність тканин для дії будь-яких інших препаратів, що дозволяє підвищити ефективність терапії та скоротити терміни лікування [11, 15, 16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась відповідно до плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Клініко-патогенетична характеристика, оптимізація лікування та медичної реабілітації хворих на стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит» (№ держреєстрації 0109U009461).

Мета дослідження – проаналізувати вплив Лімфоміозоту на показники ПОЛ при лікуванні хворих на НАСГ.

Матеріали та методи дослідження

При проведенні дослідження було обстежено дві групи хворих на НАСГ, які підлягали проведенню лікування в зв'язку з загостренням хронічної патологічного процесу у печінці та наявністю при цьому активації процесів ліпопероксидації: основна (45 осіб), та зіставлення (43 хворих). Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, стадією НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці. Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування, яке включало відповідну дієту, гепатопротектори, препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале Н або ліволін). Пацієнти із основної групи додатково отримували Лімфоміозот сублінгвально по 10-15 крапель 3 рази на день за 15 хвилин до вживання їжі, також протягом 4-5 тижнів поспіль.

Діагноз НАСГ встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного й лабораторного (біохімічного) обстеження, а також ультразвукового (сонографічного) дослідження (УЗД) органів черевної порожнини згідно зі стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Га-

строентерологія»). На момент початку обстеження у хворих, що знаходилися під наглядом, НАСГ був у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії. Усім хворим до початку лікування було проведено вивчення вмісту у сироватці крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). При наявності позитивного результату ІФА на наявність маркерів ВГ, ці пацієнти були виключені з проведення подальшого дослідження.

Як клінічні, так і лабораторні показники порівнювали в обох групах хворих на НАСГ, що знаходилися під наглядом (основній та зіставлення). Лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові та сечі. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися відповідні біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у сироватці крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ та екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутамілтранспептидаза (ГГТП); тимолової проби. При цьому, біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними. Для реалізації мети роботи поряд із загальноклінічним та вищевказаним лабораторним обстеженням, усім хворим, які були під наглядом, проводили вивчення вмісту у сироватці крові проміжних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югат (ДК) [6] і кінцевого метаболіту ліпопероксидації малонового діальдегіду (МДА) [1]. Крім того, вивчали інтегральний показник ПОЛ – показник перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ).

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [7]. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в аналізі клінічної ефективності лікарських препаратів [13, 14].

Отримані результати та їх обговорення

Хворі на НАСГ до початку лікування, в обох групах, які були під наглядом, – основній та зіставлення, мали однотипову клінічну симптоматику загострення хронічної хвороби печінки, що характеризувалася наявністю загальної слабкості, нездужання, підвищеної стомленості й надмірної дратівливості, зниженої загальної працездатності й

пригніченого емоційного тону, порушень сну й апетиту, що складала астенічний або антеро-невротичний синдром. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до хронічної патології печінки, треба відмітити наявність тяжкості та постійний або періодично виникаючого болю у правому підребер'ї, гіркоти, іноді металевого присмаку у роті. Отже у хворих з загостренням НАСГ, з об'єктивної симптоматики було виявлено наявність щільно обкладеного білим або брудним жовтуватим нальотом язика, субіктерічність склер, помірна гепатомегалія: печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації.

При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих з загостренням або нестійкою ремісією НАСГ в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубіну, збільшення активності АлАТ та АсАТ. У частини хворих відмічено також помірне збільшення активності ЛФ та ГГТП, збільшення показника тимолової проби. Отримані дані біохімічного дослідження свідчили про наявність помірно вираженого загострення хронічного патологічного процесу у печінковій паренхимі.

При біохімічному дослідженні до початку проведення лікування в обстежених хворих на НАСГ обох груп було виявлено активація процесів ліпопероксидації, яка характеризувалася підвищенням вмісту у крові продуктів ПОЛ – МДА та ДК (таблиця 1).

Таблиця 1

Показники ПОЛ у хворих на НАСГ до початку лікування (М±m)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ		Р
		основна (n=45)	зіставлення (n=43)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,15	7,7±0,16***	7,4±0,18***	>0,05
ДК, мкмоль/л	9,6±0,25	18,1±0,6***	17,8±0,64***	>0,1
ПГЕ, %	3,1±0,06	10,3±0,8***	10,0±0,6***	>0,1

Примітка: в табл. 1 та 2 вірогідність різниці показників стосовно норми при $P<0,05$ - *; $P<0,01$ - ** та $P<0,001$ - ***; стовпчик Р віддзеркалює вірогідність розбіжностей між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Дійсно, концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА у сироватці крові в цей період обстеження складала у хворих основної групи в середньому (7,7±0,16) мкмоль/л, тобто була в 2,4 рази вище норми ($P<0,001$), у пацієнтів групи зіставлення концентрація кінцевого метаболіту ПОЛ дорівнювала (7,4±0,18) мкмоль/л, що у 2,3

рази перевищувало нормальні значення ($P<0,001$). Вміст проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК у сироватці крові був також підвищений у переважної більшості обстежених хворих на НАСГ і складав у осіб основної групи в середньому ($18,1\pm0,6$) мкмоль/л, що було в 1,89 рази вище норми ($P<0,001$), у хворих групи зіставлення – ($17,8\pm0,64$) мкмоль/л, тобто був в 1,85 разів вище за норму ($P<0,001$).

З метою дослідження впливу процесів пероксидації ліпідів на стан еритроцитарних біомембран, було також проаналізовано вираженість перекисної резистентності еритроцитів за показником ППЕ, який у хворих основної групи дорівнював ($10,3\pm0,8$)%, що було вище норми у середньому в 3,3 рази ($P<0,001$), та в групі зіставлення – ($10,0\pm0,6$)%, що перевищувало нормальні значення у 3,2 рази ($P<0,001$). Отже, до початку лікування у хворих на НАСГ в обох групах (основній та зіставлення) мала місце чітко виражена активація процесів ПОЛ. При цьому не було встановлено виразної різниці між відповідними показниками в основній групі та групі зіставлення ($P<0,05$ - $P<0,001$), що свідчить про їхню однотиповість в біохімічному плані.

Повторне вивчення біохімічних показників активності ліпопероксидації було проведено після завершення курсу лікування: в групі зіставлення – лише загальноприйнятого, в основній групі – із додатковим застосуванням Лімфоміозоту. При цьому було встановлено, що в основній групі хворих на НАСГ, в ході лікування досягнута практично повна нормалізація вивчених показників ПОЛ, в той час як у хворих групи зіставлення, незважаючи на деяку тенденцію до їхнього покращення, значення даних показників на момент завершення лікування все ж таки істотно відрізнялися як від показників норми так і відповідних показників основної групи хворих на НАСГ (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники ПОЛ у хворих на НАСГ після завершення лікування ($M\pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=43)	
МДА, мкмоль/л	$3,2\pm0,15$	$3,3\pm0,12$	$4,9\pm0,08^*$	$<0,05$
ДК, мкмоль/л	$9,6\pm0,25$	$9,8\pm0,18$	$12,8\pm0,3^*$	$<0,05$
ППЕ, %	$3,1\pm0,06$	$3,2\pm0,09$	$4,8\pm0,6^{**}$	$<0,01$

Дійсно, концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА у сироватці крові обстежених хворих основної групи знизилася відносно вихідного значення у середньому в 2,3 рази, тобто до ($3,3\pm0,12$) мкмоль/л, що

відповідало верхньої межі норми ($P > 0,05$). У групі зіставлення даний показник знизився до $(4,9 \pm 0,08)$ мкмоль/л, тобто в 1,5 рази відносно вихідного значення, однак залишився при цьому вище норми в середньому в 1,53 рази ($P < 0,05$). Щодо рівня проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК, то у хворих основної групи на момент завершення лікування він складав $(9,8 \pm 0,18)$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від норми ($P > 0,05$); у пацієнтів групи зіставлення даний показник в ході лікування знизився до $(12,8 \pm 0,3)$ мкмоль/л, що було нижче вихідного значення рівня ДК у сироватці в середньому в 1,4 рази ($P < 0,05$), але все ж таки вміст ДК у сироватці крові хворих групи зіставлення залишався вище норми в 1,33 рази ($P < 0,05$) та аналогічного показника в основній групі у середньому в 1,3 рази ($P < 0,05$). Показник ПГЕ також знижувався після проведеного лікування як в основній так і в групі зіставлення, при цьому його динаміка залежала від характеру лікування. Так, в основній групі, яка отримувала комбінацію АГТП, відмічалася зниження його рівня до верхньої межі норми $(3,2 \pm 0,09\%)$. В цілому ПГЕ понизився в цій групі відносно початкового рівня у середньому в 3,2 рази ($P < 0,01$). У групі зіставлення зменшення показника ПГЕ було менш значуще: цей показник хоч і понизився відносно вихідного значення в 2,1 рази, однак перевищував норму у середньому в 1,55 рази ($P < 0,05$), та відповідний показник у хворих основної групи в 1,5 рази ($P < 0,05$).

Отже, з наведених даних можна судити про позитивний вплив лімфоміозоту на стан процесів ліпопероксидації у хворих на НАСГ, що проявляється зменшенням концентрації у сироватці крові як проміжних (ДК), так і кінцевого (МДА) метаболітів ПОЛ, що свідчить про зменшення активності пероксидації ліпідів біомембран, зокрема, мембран еритроцитів, що також підтверджується зниженням до норми показника ПГЕ.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що застосування Лімфоміозоту в комплексному лікуванні хворих на НАСГ, має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки дозволяє істотно збільшити частоту ліквідації у хворих клініко-біохімічних ознак загострення хронічної патології печінки, а також сприяє зниженню або навіть нормалізації у переважної більшості пацієнтів вмісту продуктів ліпопероксидації у крові.

Висновки

1. Клінічна картина неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії до початку прове-

дення лікування характеризувалася наявністю синдрому «правого підребір'я», диспептичного синдрому та проявами астеничного або астено-невротичного регістрів. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубіну, активності АлАТ, АсАТ, а у частини хворих також підвищення активності ЛФ та ГГТП, та збільшення показника тимолової проби.

2. У хворих на НАСГ в періоді загострення або нестійкої ремісії до початку лікування встановлено підвищення активності процесів ліпопероксидації, що характеризувалося зростанням у сироватці крові рівня кінцевого метаболіту ПОЛ – МДА та вмісту проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК.

3. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ Лімфоміозоту сприяло покращенню загального стану хворих, ліквідації в них астеничної або астено-невротичної симптоматики, ознак загострення хронічного запального процесу у печінці та нормалізації біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки.

4. Встановлено що, застосування Лімфоміозоту у лікуванні хворих на НАСГ сприяло практично повній нормалізації показників, які характеризують активність процесів ліпопероксидації, що проявлялося зменшенням у сироватці крові концентрації проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) метаболітів ПОЛ, а також зниженням до норми показника ПГЕ.

5. В подальшому можна вважати перспективним продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії Лімфоміозоту при лікуванні хворих на НАСГ, в тому числі вивчення їхнього впливу на активність системи антиоксидантного захисту.

Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак - Киев: Блиц-Информ, 1999. – 208 с.
3. Бабак О.Я. Антигомотоксическая терапия в клинике внутренних болезней / О.Я. Бабак. – Киев: Книга-плюс, 2006. – 252 с.
4. Бабак О.Я. Роль и место антигомотоксической терапии в лечении болезней печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова – Киев: Книга-плюс, 2008. – 201 с.
5. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 4. – С. 21-25.

6. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Ма- жуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118 – 123.
7. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчновивідних шляхів / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гематологія. – 2000. – № 2. – С. 53-85.
8. Гріднєв О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднєв // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №5 (25). – С. 80 – 83.
9. Захараиш М.П. Опыт применения комплексных антигомтоксических препаратов при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы / М.П. Захараиш, О.И. Лыховский, Б.К. Шамургия // Биологическая терапия. – 2008. – № 3.- С. 14-17.
10. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения. / В.Ф. Ильин.- СПб.: Невский проспект; Вектор. – 2007. – 128 с.
11. Комплексные антигомтоксические препараты. – [2-е изд.]. – Каскад- Медикал, 2004. – С. 129-136.
12. Кондратьева Е.И. Клинический опыт применения препарата Лимфо- миозот / Е.И. Кондратьева Е.И., Муrowанная, И.Р. Пак // Биологическая тера- пия. – 1996. – № 1.- С. 63-64.
13. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических иссле- дованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
14. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических ме- тодов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
15. Лімфоміозот Н: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 30.05.08 р. Наказом МОЗ України № 283.
16. Москаленко В.Ф. Антигомтоксическая терапия заболеваний вну- тренних органов. / В.Ф. Москаленко, Б.К. Шамургия. – Киев: Книга-плюс, 2006. – С. 342-360.
17. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, ле- чение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов» – 2008. – 192 с.
18. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю.М.Степанов, Ф.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №3. – С. 18-24.
19. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 8 – 13.
20. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor – 2005. – Vol. 172. – P. 899 – 905.

21. Brunt E.M. *Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology* / E.M. Brunt // *Sem. Liv. Dis.* – 2001. – Vol. 21. – P. 3 – 16.

Резюме

Соцька Я.А., Шаповалова І.О. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит під впливом лікування із включенням лімфоміозоту.

Вивчений вплив лімфоміозоту на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Встановлено, що застосування даного препарату сприяє покращенню клінічної симптоматики, нормалізації вмісту у крові продуктів ліпопероксидації – малонового діальдегіду та дієнових кон'югат, та в цілому сприяє досягненню ремісії хвороби.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ліпопероксидація, лімфоміозот, лікування.

Резюме

Соцкая Я.А., Шаповалова И.А. Динамика показателей перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом под влиянием лечения с включением лимфомиозота.

Изучено влияние лимфомиозота на показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом. Установлено, что применение данного препарата способствует улучшению клинической симптоматики, нормализации содержания в крови продуктов липопероксидации – малонового диальдегида и диеновых кон'югат, и в целом способствует достижению ремиссии заболевания.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, липопероксидация, лимфомиозот, лечение.

Summary

Sotckaya Ya.A., Shapovalova I.A. Dynamics of indicators of lipid peroxidation in patients with nonalcoholic steatohepatitis under the influence of treatment including lymphomyosot.

Influence lymphomyosot on the indexes of lipoperoxidation at the patients with nonalcoholic steatohepatitis was studied. It's set, that application of lymphomyosot was instrumental in the improvement of clinical symptoms and normalization of maintenance in the blood of lipoperoxidation products, such as malon dialdegid and dien's conjugates, and instrumental at achievement of disease remission.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, lipoperoxidation, lymphomyosot, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Іванова

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
ФАРМАЦІЇ
ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

**НОВІ N-АРИЛ-3-[ПІРИМІДИН-5(6)-ІЛАМІНО]
СУКЦИНІМІДИ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ХІМІЧНИХ ТА
БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ****О.В. Вельчинська***Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (Київ)***Вступ**

Іміди ненасичених дикарбонових кислот містять активований двома карбонільними групами подвійний зв'язок, здатний в певних умовах приєднувати нуклеофільні реагенти (меркаптооцтова кислота, естери дитіофосфорної кислоти) з утворенням похідних сукциніміду [3, 4]. 2-Тіопіридон, на відміну від свого оксигеновмісного аналогу, не вступає в реакцію дієнового синтезу з *N*-фенілмалеїнімідом, він легко утворює продукт приєднання *N*-феніл-3-(піридил-2-тіо)-сукциніміду [10]. Безводний аммоніак у розчині абсолютного спирту приєднується до імідів малеїнової кислоти, утворюючи *bis*-іміди [11, 12]. Ароматичні аміни, нуклеофільність яких нижча за нуклеофільність аліфатичних амінів, також приєднуються по подвійному зв'язку малеїнімідів. Типовим прикладом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку є взаємодія аніліну з імідами малеїнової кислоти. Реакційна здатність імідів по відношенню до ароматичних амінів залежить від замісників біля подвійного зв'язку [6]. 2-Метиліндол та його похідні, нуклеофільність β -атому яких значно більша у порівнянні з індолом, вступають у реакцію з імідами при 90-120°C [1]. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазинілімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазинів з поліциклічними алкілімідами [5].

Малеїнімід, на відміну від *N*-алкілмалеїнімідів, при взаємодії з первинними та вторинними акцепторно-кон'югованими енамінами, в залежності від умов реакцій, здатний утворювати як *S*-алкіловані енаміни, так і 5-оксо-2-піроліни. Цю відмінність у реакційній здатності між малеїнімідами та алкілмалеїнімідами можна пояснити відносною легкістю нуклеофільної атаки по атому Карбону карбонільної групи сукцинімідів при відсутності *N*-алкільних замісників. При взаємодії малеїнімідів із заміщеним бенzenом в присутності сульфатної кислоти або сульфатної та фосфатної

кислот можливе отримання *N*-арилмалеїнімідів із збереженням або з розкриттям циклу малеїніміду. Вважається, що малеїніміди взаємодіють з ароматичними амінами через утворення проміжних донорно-акцепторних комплексів, з утворенням похідних ариламіносукцинімідів, як описано в літературі [8, 9]. Літературні дані дають можливість сподіватися, що в результаті нуклеофільного приєднання 5(6)-заміщених урацилів до *N*-фенілзаміщених малеїнімідів можливе утворення фізіологічно активних сполук з потенційною протипухлинною, протисудомною або антимікробною активністю [2].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана в межах плану науково-дослідних робіт Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, затверджених МОЗ України: "Вивчення квантово-хімічних та фізико-хімічних властивостей фізіологічно активних сполук з метою створення потенційних лікарських засобів з антиоксидантними властивостями" (№ державної реєстрації 0109U005029).

Мета. З метою розширення кола потенційних БАР з протипухлинною активністю на основі урацилів нами досліджена хімічна поведінка заміщених урацилів в реакціях з п'ятичленними гетероциклами – носіями фармакофорних фрагментів, а саме з *N*-фенілзаміщеними галогеновмісними малеїнімідами. В результаті синтезовані ряди оригінальних сполук з потенційною фізіологічною активністю, структурною основою молекул яких стали 5(6)-заміщені урацили та *N*-(галогенофеніл)заміщені малеїніміди.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламін]сукциніміди та їх функціональні похідні. Температури плавлення (Т.пл.) одержано на приладі фірми "Buchi" модель В-520. Аналітичну ТШХ проводили на шарі силікагелю на алюмінієвих платівках Silufol UV254 (5 см×15 см) "Kavalier" (Czech. Republic) у системі розчинників: ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ-Спектри вимірювали на спектрофотометрі UR-20 ("Charles Ceise Hena", Germany) в таблетках KBr. ГРХ проведено на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором ("Perkin", Germany). Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладах "Bruker WP-200 SY" ("Bruker", Switzerland), "Varian T-60" ("Varian", USA) з робочою частотою 132-200 МГц у ДМСО-*d*₆, CDBr₃, CDCl₃, CF₃COOH, D₂O, внутрішній стандарт – ТМС або ГМДС. Хімічні зсуви наведено

в шкалі δ (м.ч.). Газо-рідинну хроматографію проводили на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором ("Perkin", Germany). Препарат порівняння - сукцинімід.

Синтез *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів проводили у системі розчинників ізопропіловий спирт-вода (1:1,5) при нагріванні реакційної суміші до температури 80-90°C в протязі 4-21 год. Дослідження протисудомної активності (на фоні дії коразолу) сполук проводилися на білих нелінійних мишах-самцях масою 17,0±2,0 г, які утримувалися у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Утримання та досліди на тваринах проводили відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). Коразол введено у дозах 80 мг/кг та 100 мг/кг внутрішньочеревним шляхом. При введенні цієї дози впродовж першої хвилини після введення коразолу в 100% випадків розвивалися клоніко-тонічні судоми, на максимальному рівні яких 33% піддослідних тварин гинуло. Розчини сполук введено за 30 хвилин до введення коразолу. Оцінка протисудомної активності синтезованих сполук проведена за наступними показниками: % піддослідних тварин із синдромом судомів; % піддослідних тварин, що загинуло. Заміщені *N*-арил-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукциніміди **I-V** синтезують із еквімолярних кількостей заміщених *N*-фенілмалеїнімідів та 5-аміноурацилу в системі розчинників ізопропіловий спирт-вода (1,5:1) при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80-90°C від 10 до 27,5 год. Сполука **I** - кристалічний порошок гірничного забарвлення. Т пл. 296-298°C, вихід 36% (0.37 г). Сполука **II** - кристалічний порошок жовтого забарвлення. Т пл. 230-233°C, вихід 62.5% (3.3 г). Сполука **III** - кристалічний порошок жовтого забарвлення. Т пл. 233-235°C, вихід 45% (2.37 г). Сполука **IV** - кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Т пл. 305-308°C, вихід 39% (0.42 г). Сполука **V** - кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Т пл. 265-268°C, вихід 49% (0.37 г). Заміщені *N*-арил-3-[4-гідрокси-2-тіопіримідин-6-іламіно]сукциніміди **VI-X** синтезують аналогічно із еквімолярних кількостей заміщених *N*-фенілмалеїнімідів та 4-гідрокси-2-тіо-6-амінопіримідину в системі розчинників ізопропіловий спирт-вода (1,5:1) при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80-90°C від 6,5 до 25 год. Сполука **VI** - кристалічний порошок біло-рожевого забарвлення. Т пл.

212–215°C, вихід 40% (0.82 г). Сполука N-*o*-хлорофеніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-6'-аміно)-сукцинімід **VII** – кристалічний порошок світло-кремового забарвлення. Т пл. 168–170°C, вихід 59% (0.28 г). Сполука **VIII** – кристалічний порошок світло-кремового забарвлення. Т пл. 169–171°C, вихід 50% (0.24 г). Сполука **IX** – кристалічний порошок кремового забарвлення. Т пл. 170–172°C, вихід 50% (1.08 г). Сполука **X** – кристалічний порошок білого забарвлення. Т пл. 228–230°C, вихід 36% (0.29 г).

Отримані результати та їх обговорення

За розробленою автором методикою синтезу отримано нові похідні 5-аміноурацилу та 6-аміно-2-тіо-4-гідроксипіримідину, що дозволило дослідити реакційну здатність *N*-(галогенофеніл)заміщених малеїнімідів у реакціях з шестичленними гетероциклами та ввести галогеновмісні фармакофорні фрагменти до молекул урацилів. В результаті нами синтезовано ряд *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів **I–X**. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик, а саме: заміна системи розчинників: ізопропіловий спирт-вода (1:1,5) на систему розчинників (етиловий спирт-вода, 1:1,5), кип'ятіння реакційної суміші та промивання кінцевих продуктів під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, дозволило збільшити практичний вихід сполук **I–X** до 30–50% (схема 1).

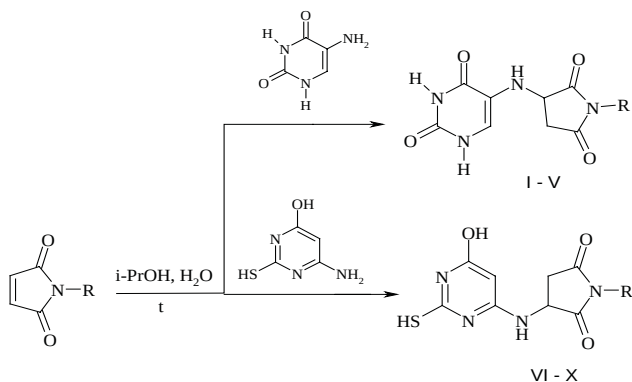


Схема 1, де R = Ph (**I**, **VI**), *o*-ClPh (**II**, **VII**), *n*-ClPh (**III**, **VIII**), PhCH₂- (**IV**, **IX**), *o*-CF₃Ph (**V**, **X**).

Дані елементного аналізу синтезованих сполук **I–X** відповідають обчисленим значенням (табл.1).

Дані елементного аналізу та бруто-формула синтезованих сполук I-X

Сполука	Знайдено, N, %	Бруто-формула, М.м.	Вирах., N, %
I	18.53	$C_{14}H_{12}N_4O_{4'}$, 300.28	18.66
II	16.68	$C_{14}H_{11}ClN_4O_{4'}$, 334.72	16.73
III	16.69	$C_{14}H_{11}ClN_4O_{4'}$, 334.72	16.73
IV	17.77	$C_{15}H_{14}N_4O_{4'}$, 314.30	17.82
V	15.18	$C_{15}H_{11}F_3N_4O_{4'}$, 368.27	15.21
VI	17.30	$C_{14}H_{12}N_4O_3S$, 316.34	17.70
VII	15.91	$C_{14}H_{11}ClN_4O_3S$, 350.79	15.97
VIII	15.93	$C_{14}H_{11}ClN_4O_3S$, 350.79	15.97
IX	16.81	$C_{15}H_{14}N_4O_3S$, 330.37	16.96
X	14.55	$C_{15}H_{11}F_3N_4O_3S$, 384.34	14.58

В ІЧ-спектрах сполук I-X в області 600-900 см^{-1} спостерігаються інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань зв'язків С-Н ароматичних фрагментів, в той час, як валентні коливання С-С – зв'язків при 1585-1600 см^{-1} і 1400-1500 см^{-1} ідентифікувати неможливо, так як вказана область спектрів близька для коливань зв'язків $\text{C}=\text{C}$, $>\text{N}-\text{N}$ груп. Положення смуги поглинання ν_{NH} спостерігається в області 1450, 1490 або 1540 см^{-1} , в залежності від природи гетероциклічного замісника. Валентні коливання груп $\nu\text{C}=\text{O}$ в спектрах синтезованих сполук проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1630-1750 см^{-1} (дві смуги) і є найбільш характеристичними. Зв'язки S-H в ІЧ-спектрах сполук I-X легко ідентифікуються в області 2810-2900 см^{-1} , практично вільній від інших смуг, але спостерігається їх зміщення у височастотну область (теоретично це область 2550-2600 см^{-1}) у зв'язку з впливом гетероциклічного кільця.

^1H -ЯМР-Спектри сполук I-X містять мультиплетні сигнали в області δ 6.43-7.72 м.ч., які відповідають протонам ароматичного кільця, характеристичні синглетні сигнали вторинної аміногрупи в межах δ 5.10-5.20 м.ч., сигнали протонів при $\text{N}^{(1)}$ та $\text{N}^{(3)}$ піримідину в області близько δ 10.30 м.ч. та δ 11.25 м.ч. у вигляді синглетів.

Спектри сполук I-X містять синглетні сигнали протонів групи -SH (при δ 3.40-3.42 м.ч.) та уширені синглетні сигнали гідроксильних груп (при δ 11.41-11.48 м.ч.), що свідчить про знаходження цих сполук в ароматичній таутомерній формі. Віднесення сигналів в ІЧ- та ^1H -ЯМР-спектрах сполуки наведено в таблиці 2.

Спектральні характеристики синтезованих сполук І-Х

Сполука	ІЧ-спектр: KBr, см ⁻¹	Спектр ¹ H-ЯМР: ДМСО- <i>D</i> ₆ , ТМС, δ, м.ч., J, Гц
I	650-900 (C-H, Ph); 1540 (>N-H); 1665, 1715, 1751 (C=O)	2.725, 3.245 (2H, д., -CH ₃); 4.526 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.098 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 6.677 (1H, с., -C ⁽⁶⁾ H); 7.277, 7.756, 7.497 (5H, д.д., д., д.д., о-Н, м-Н, п-Н, J ³ _{HH} 6.9 Гц, J ⁴ _{HH} 2.4 Гц, Ph); 10.247 (1H, с., -N ⁽⁹⁾ H); 11.191 (1H, с., -N ⁽⁹⁾ H)
II	730 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O)	2.509, 3.384 (2H, д., -CH ₃); 4.592-4.721 (1H, д.д., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.167 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 5.198 (1H, с., -C ⁽⁶⁾ H); 7.279-7.709 (4H, м., J ³ _{HH} 6.9 Гц, J ⁴ _{HH} 2.4 Гц, Ph); 10.338 (1H, с., -N ⁽¹⁾ H); 11.234 (1H, с., -N ⁽⁹⁾ H)
III	730 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O)	2.505, 3.454 (2H, д., -CH ₃); 4.592-4.721 (1H, д.д., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.167 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 5.198 (1H, с., -C ⁽⁶⁾ H); 8.112-8.409 (4H, м., J ³ _{HH} 6.9 Гц, J ⁴ _{HH} 2.4 Гц, Ph); 10.378 (1H, с., -N ⁽¹⁾ H); 11.334 (1H, с., -N ⁽⁹⁾ H)
IV	600-900 (C-H, Ph); 1540 (>N-H); 1665, 1715, 1751 (C=O)	2.612, 2.871 (2H, д., д., -CH ₃); 3.943 (1H, т., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 4.638 (2H, д.д., -CH ₂ Ph); 6.27 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 5.946 (1H, с., -C ⁽⁶⁾ H); 7.223-7.439 (5H, м., J ³ _{HH} 6.9 Гц, J ⁴ _{HH} 2.4 Гц, Ph); 10.234 (1H, с., -N ⁽⁹⁾ H); 10.522 (1H, с., -N ⁽⁹⁾ H)
V	400, 415, 470, 560 (CF ₃); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O)	2.116, 3.121 (2H, с.с., -CH ₃); 4.309 (1H, с., -CNH); 5.046 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 6.534 (1H, с., -C ⁽⁶⁾ H); 7.223, 7.723 (4H, с., с., Ph); 10.205 (1H, с., -N ⁽⁹⁾ H); 10.947 (1H, с., -N ⁽⁹⁾ H)
VI	650-900 (C-H, Ph); 1540 (>NH); 1630-1710 (C=O); 2900 (SH); 3240-3600 (OH)	2.73, 3.3 (2H, с., с., -CH ₃); 3.4 (1H, с., -SH); 4.53 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.1 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 5.35 (1H, с., -C ⁽⁵⁾ H); 7.32-7.50 (5H, м., Ph); 11.48 (1H, уш.с., -OH)
VII	735 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O); 2810 (SH); 3100-3600 (OH)	2.722, 3.313 (2H, с., с., -CH ₃); 3.42 (1H, с., -SH); 4.53 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.12 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 5.35 (1H, с., -C ⁽⁵⁾ H); 7.22-7.65 (4H, м., Ph); 11.454 (1H, уш.с., -OH)
VIII	735 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O); 2810 (SH); 3100-3600 (OH)	2.720, 3.312 (2H, с., с., -CH ₃); 3.42 (1H, с., -SH); 4.53 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.12 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 5.35 (1H, с., -C ⁽⁵⁾ H); 7.33-7.89 (4H, м., Ph); 11.389 (1H, уш.с., -OH)
IX	600-900 (C-H, Ph); 1490 (>NH); 1660, 1710, 1750 (C=O); 2810 (SH); 3100-3600 (OH)	2.865, 3.159 (2H, с., с., -CH ₃); 3.734 (1H, с., -SH); 4.003 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 4.738 (2H, д.д., -CH ₂ Ph); 4.997 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 6.516 (1H, с., -C ⁽⁵⁾ H); 7.263-7.529 (5H, м., Ph); 11.454 (1H, уш.с., OH)
X	400, 415, 470, 560 (CF ₃); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O); 2810 (SH); 3100-3600 (OH)	2.725, 3.216 (2H, с., с., -CH ₃); 3.292 (1H, с., -SH); 4.521 (1H, с., -CNH); 4.831 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 6.517 (1H, с., -C ⁽⁵⁾ H); 7.328-7.656 (5H, м., Ph); 10.458 (1H, уш.с., -OH)

З метою підтвердження будови *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів за допомогою методів функціонального аналі-

зу автором розроблено та апробовано методики кольорових реакцій для їх якісного виявлення. За прототип взято фармакопейні якісні реакції, призначені для якісного визначення препарату-стандарту – сукциніміду, оскільки в молекулах означених сполук присутній загальний фрагмент – *N*-фенілзаміщений сукцинімід [7]. Всі кольорові реакції було апробовано на *N*-феніл-3-[4-гідрокси-2-тіопіримідин-6-іламіно]сукцинімід **VI**. Прикладом однієї з розроблених автором якісних реакцій стала реакція з кобальт ацетатом у метанолі, в результаті якої сполука **VI** утворює кобальтову сіль заміщеного *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміду **XI** синьо-фіолетового забарвлення, аналогічно до сукциніміду (схема 2) [7]. Вважаємо, що утворення таких солей відбувається за рахунок енольної форми сукцинімідного фрагмента. В ЯМР¹H-спектрах солей в області δ 2.47–2.85 м.ч. спостерігається сигнал лише одного протону у формі синглету, що підтверджує перетворення одного з атомів кисню в положенні 2 пірролідиндіонового фрагменту на енолятний.

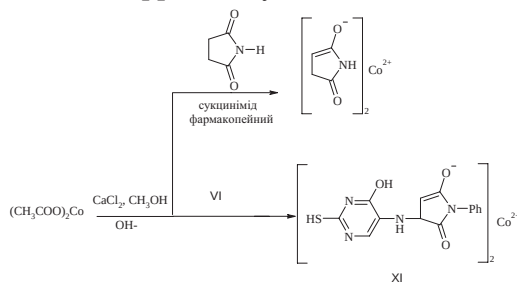


Схема 2.

Дослідження протисудомної активності (на фоні дії коразолу) проводилися для сполук **I**, **II**, **VI**. Коразол введено у дозах 80 мг/кг та 100 мг/кг внутрішньочеревним шляхом. При введенні цієї дози впродовж першої хвилини після введення коразолу в 100% випадків розвивалися клоніко-тонічні судоми, на максимальному рівні яких 33% піддослідних тварин гинуло. Розчини сполук **I**, **II**, **VI** введено за 30 хвилин до введення коразолу. Оцінка протисудомної активності синтезованих сполук проведена за наступними показниками: % піддослідних тварин із синдромом судомів; % піддослідних тварин, що загинуло. Показано, що похідні 5-аміноурацилу **I**, **II** не мають вираженої протисудомної дії, але при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу, відсоток тварин із син-

дромом судомів зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинуло, знижувався з 33% до 17% під час дії коразолу (табл.3).

Таблиця 3

**Протисудомна активність синтезованих сполук I, II, VI
(на фоні дії коразолу)**

Умови дослідів, № сполуки	ЛД ₅₀ , мг/кг	Кількість тварин*	Тварин із синдромом судомів, %	Тварин, що загинуло, %
Коразол, 80 мг/кг (контроль)		10/10	100	33
I, 200 мг/кг	>2000	9/10	90	17
II, 200 мг/кг	>2000	8/10	80	20
Коразол, 100 мг/кг (контроль)		10/10	100	50
VI, 70.8 мг/кг	708 (590-840)	10/10	100	100

Примітка: * – Кількість тварин з судомами / кількість тварин у досліді.

Таким чином, при дії малотоксичних похідних 5-аміноурацилу I, II (ЛД₅₀>2000 мг/кг) відсоток тварин із синдромом судомів зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинули під час дії коразолу знижувався з 33% до 17%. Малотоксичне похідне VI (ЛД₅₀>2000 мг/кг), навпаки, потенціює судомну дію коразолу та призводить до 100% загибелі піддослідних тварин. Цей факт можна пояснити вірогідним впливом на біологічну активність сполук розташування групи -NH₂ в молекулах урацилу у положеннях 5 або 6.

В цілому, пошук протисудомних засобів на основі комбінацій ряду піримідинів з заміщеними малеїнімідами слід вважати перспективним новим напрямком, розвиток якого передбачає можливість одержання нових ліків з вираженою протисудомною дією.

Висновки

1. З метою отримання нових потенційних протисудомних засобів синтезовано оригінальні похідні на основі 5(6)-заміщених урацилів та N-фенілзаміщених малеїнамідів.

2. Показано, що похідні 5-аміноурацилу та N-фенілзаміщених малеїнамідів не мають вираженої протисудомної дії на фоні дії коразолу, але при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу, відсоток тварин із синдромом судомів зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинуло, знижувався з 33% до 17% під час дії коразолу.

3. Малотоксичні *N*-арил-3-[4-гідрокси-2-тіопіримідин-6-іламіно]сукциніміди ($LD_{50} > 2000$ мг/кг) потенціюють судомну дію коразолу та призводять до 100% загибелі піддослідних тварин. Цей факт можна пояснити вірогідним впливом на біологічну активність сполук розташування групи $-NH_2$ в молекулах урацилу у положеннях 5 або 6.

Література

1. Агбальян С.Г. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбальян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулукиян // Арм. хим. журн. – 1976. – Т. 29, № 4. – С. 362-364.
2. Бабалян Л.О. Медикаментозное лечение эпилепсии / Л.О. Бабалян, П.А. Темин, М.Ю. Никаноров // Клин. мед. – 1990. – № 1. – С. 10-15.
3. Образование производных 1,2-оксазинов – новый вид реакции 2-аминооксазолов с имидом малеиновой кислоты / Г.Я. Кондратьева, М.А. Айтжанова, В.С. Богданов [и др.] // ХГС. – 2000. – № 8. – С. 1128-1131.
4. Продукты гетеродиенового синтеза и 1,3-циклоприсоединения в реакции *N,N*-дизамещенных 2-аминооксазолов с имидом малеиновой кислоты / Г.Я. Кондратьева, М.А. Айтжанова, В.С. Богданов [и др.] // ХГС. – 2000. – № 5. – С. 668-676.
5. Лулукиян К.К. О влиянии *N*-заместителей в малеимидах на направление реакции с енаминами / К.К. Лулукиян, Р.Т. Григорян, С.Г. Агбальян // Арм. хим. журн. – 1982. – Т. 35, № 12. – С. 780-785.
6. Реакції *N*-арилмалеїнімідів з ароматичними амінами / І.П. Титаренко, І.Й. Кузьменко, Л.С. Кулик, А.С. Семенихіна // Фарм. журн. – 2002. – № 2. – С. 63-65.
7. British Pharmacopoeia. – London: The Stationary Office, 1999. – Version 3,0. – P. 345-500, 2046-2047.
8. Thermal cycloaddition of *N*-arylmaleimides to phenols: the convenient synthesis of bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-one and tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octan-2-one derivatives from phenols / D. Bryce-Smith, G. Andrew, S. McColl Ian [et al.] // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1987. – P. 1147-1151.
9. Buckles R. Reactions of *N*-bromoamides and *N*-bromoimides with styrene / R. Buckles, W. Probst // J. Org. Chem. – 1957. – Vol. 22. – P. 1728-1729.
10. Preparation of maleimide long-chain carboxylic acids / I. Ebata, T. Takigawa [et al.] // Chem. Abstr. – 1993. – Vol. 118. – P. 254741.
11. Watanabe S. Antimicrobial activities of *N*-(dialkylphenyl)-maleimides / S. Watanabe, Y. Igarashi, K. Yagami // Chem. Abstr. – 1991. – Vol. 115. – P. 45931.
12. Watanabe S. Antimicrobial activity of some *N*-(arylalkyl)-maleimides S. Watanabe, Y. Igarashi, K. Yagami // Chem. Abstr. – 1992. – Vol. 116. – P. 190904.

Резюме

Вельчинська О.В. Нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди, дослідження їх хімічних та біологічних властивостей.

З метою отримання нових потенційних протисудомних засобів синтезовано нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди, вивчалися їх фізико-хіміч-

ні та біологічні властивості. Основою молекул нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів стали 5(6)-заміщені урацили та *N*-(галогенофеніл)заміщені малеїніміди. Склад та будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ¹H-ЯМР-спектрів. Чистоту контролювали методами тонкошарової та газо-рідинної хроматографії. Показано, що похідні 5-аміноурацилу та *N*-фенілзаміщених малеїнімідів не мають вираженої протисудомної дії на фоні дії коразолу, але при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу, % тварин із синдромом судомів знижувався зі 100% до 80%, а % тварин, що загинуло, зменшувався з 33% до 17% під час дії коразолу. Нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди можуть бути перспективними як потенційні протисудомні лікарські засоби для подальших досліджень.

Ключові слова: сукцинімід, малеїнімід, піримідин, протисудомна активність.

Резюме

Вельчинская Е.В. Новые *N*-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимиды, исследование их химических и биологических свойств.

С целью получения новых потенциальных противосудорожных средств синтезированы новые *N*-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимиды, изучались их физико-химические и биологические свойства. Основной молекул новых *N*-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимидов стали 5(6)-замещенные урацилы и *N*-(галогенофенил)замещенные малеинимиды. Состав и строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ¹H-ЯМР-спектров. Чистоту контролировали методами тонкослойной и газо-жидкостной хроматографии. Показано, что производные 5-аминоурацила и *N*-фенилзамещенных малеинимидов не имеют выраженного противосудорожного действия на фоне действия коразола, но при введении их растворов в организм подопытных животных до введения коразола, % животных с синдромом судорог понижался с 100% до 80%, а % животных, которые погибли, уменьшался с 33% до 17% во время действия коразола. Новые *N*-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимиды могут быть перспективными как потенциальные противосудорожные лекарственные средства для дальнейших исследований.

Ключевые слова: сукцинимид, малеинимид, пириимидин, противосудорожная активность.

Summary

Welchinska E.V. New *N*-aryl-3-[pyrimidine-5(6)-ilamino]succinimides, investigations of its chemical and biological properties.

With a purpose of obtaining of new potential anticonvulsant preparations the new *N*-aryl-3-[pyrimidine-5(6)-ilamino]succinimides were synthesized, its physical-chemical and biological properties were learned. The base of molecules of new *N*-aryl-3-[pyrimidine-5(6)-ilamino]succinimides were 5(6)-substituted uraciles and *N*-(halogen phenyl)substituted maleinimides. Composition and structure of synthesized compounds has been confirmed by the data of element analysis, IR- and ¹H-NMR-spectra. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. It has been determined absents of the expression anticonvulsant action of the derivatives of 5-aminouracile and *N*-phenylsubstituted maleinimides against corazol's action, but % of animals with convulsive syndrome reduced from 100% to 80%, and % of animals which died diminutives from 33% to 17% during the corazol's action, after injection of its solutions to the organisms of the experimental animals before the corazol's injection. New *N*-aryl-3-[pyrimidine-5(6)-ilamino]succinimides can be perspective as potential anticonvulsant medical preparations for future investigations.

Key words: succinimide, maleinimide, pyrimidine, anticonvulsant activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П. Гудзенко

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С,
ЯКИМ ПРОВЕДЕННЯ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ
ПРОТИПОКАЗАНО****Н.В. Верба***ВНЗ «Одеський національний медичний університет» (Одеса)***Вступ**

Формування фіброзу часто виникає у хворих із HCV-інфекцією, при якій виникає дисбаланс процесів синтезу та розпаду позаклітинного матриксу в бік переважання процесів утворення сполучної тканини [1]. Головна роль у фіброгенезі належить зірчастим клітинам, які активуються при пошкодженні печінкової тканини. При цьому відбувається проліферація зірчастих клітин із активацією процесів фіброзоутворення, в результаті чого порушується обмін речовин між кров'ю синусоїдів і гепатоцитами. Це призводить до того, що гепатоцити не отримують необхідний арсенал поживних речовин для свого функціонування, що може призвести до їх загибелі та подальшого прогресування фіброзу [2, 3]. Багатьма дослідниками доведено, що при інфекційних захворюваннях у відповідь на проникнення збудника до організму людини відбувається активація процесів ПОЛ як компенсаторний механізм захисту [4, 5]. Однак, при тривалій дії вірусів і бактерій виникає накопичення продуктів ПОЛ, які є токсичними для здорових клітин, оскільки порушують структуру їх мембран [6, 7]. Подібний механізм, на нашу думку, може мати місце і при хронічній HCV-інфекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи МОЗ України, яка виконувалась на кафедрі інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) за темою: «Взаємозв'язок патологічних і імунологічних змін при гепатитах різної етіології, TORCH-інфекціях та їх корекція» (№ держреєстрації 0108U001104).

Мета дослідження: вивчити показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на хронічний гепатит С з протипоказаннями до інтерферонотерапії залежно від біохімічної активності гепатиту.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходились 96 хворих на ХГС з протипоказаннями до ІФН-терапії, які за ступенем біохімічної активності патологічного процесу поділені на групи: І група – 64 особи помірно вираженою (активність АлАТ в межах 8-9 норм), ІІ група – 32 особи з вираженою (АлАТ вище 10 норм) активністю патологічного процесу. 31 хворих І групи та хворі ІІ групи отримували лікування із застосуванням біциклолу по 50 мг тричі на добу та гепавірин по 300 мг вранці та 200 мг ввечері протягом 6 місяців. До терапії 33 хворих І групи додавали аміксин ІС по 125 мг двічі на тиждень курсом 5 тижнів, всього 4 курси з тижневою перервою між ними.

Діагноз ХГС підтверджували виявленням у сироватці крові специфічних антитіл (аHCV, аHCV-IgM, аHCVNS3, аHCVNS4, аHCVNS5) за допомогою ІФА та RNA HCV методом ПЛР.

Вміст продуктів ПОЛ вивчали за концентрацією у сироватці крові хворих малонового діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гарішвілі (1977), дієнових кон'югатів (ДК) – за методом І.Д. Стальної (1977). Стан антиоксидантного захисту організму визначали за активністю ферментів глутатіонової протиперекисної системи – глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонпероксидази (ГП), а також вмістом еквівалентів відновленого глутатіону (G-SH) за Ф.Є. Путіліною (1982). З метою вивчення вираженості процесів фіброзоутворення в печінці використовували метод ФіброТест, ступінь фіброзу печінки (ФП) визначали за шкалою METAVIR (F0-F4). Обстеження показників ПОЛ/АОС у хворих проводили при зверненні, на 1, 3 та 6 місяці лікування, а ступеню ФП двічі – при зверненні та через 6 місяців.

Для порівняння отриманих показників ПОЛ/АОС обстежено 30 здорових осіб. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). За допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність різниці середніх величин у групах порівняння (p).

Отримані результати та їх обговорення.

Під час звернення хворих до гепатоцентру були виявлені ознаки наступних синдромів (табл. 1). Як видно з таблиці 1, у більшості хворих переважали прояви астено-вегетативного та геморагічного синдромів. Так, 88,54 % хворих скаржились на загальну слабкість, 82,29 % - на підвищену втомлюваність, 58,33 % - зниження працездатності, 47,92 % - дратівливість та 14,58 % - пригнічення настрою.

Геморагічний висип був виявлений у 16,67 % хворих, тоді як кровоточивість ясен – у 45,83 %. Серед ознак гіперспленізму переважали тромбоцитопенія (54,17 %), лейкопенія (64,58 %) та збільшення розмірів селезінки при УЗД (68,75 %). Вираженими також були такі прояви диспепсичного синдрому як скарги на нудоту (22,92 %), зниження апетиту (29,16 %), відчуття важкості та болі у правому підребер'ї (50,0 %), здуття живота (18,75 %). Артралгії, васкуліти та лімфаденопатія була виявлена лише у 10,42 %, 16,67 % та 4,17 % відповідно.

Таблиця 1

Основні зміни загального стану хворих при зверненні

Синдроми	Скарги	I група (n=64)		II група Б (n=32)	Всього	
		Б (n=31)	Б+А (n=33)		Абс.	%
Мезенхімально-запальний синдром	Артралгії	2	2	6	10	10,42
	Васкуліти	4	3	9	16	16,67
	Лімфаденопатія	1	1	2	4	4,17
Астено-вегетативний синдром	Загальна слабкість	23	19	43	85	88,54
	Підвищена втомлюваність	21	19	39	79	82,29
	Зниження працездатності	14	13	29	56	58,33
	Дратівливість	12	11	23	46	47,92
	Пригнічення настрою	4	3	7	14	14,58
Диспепсичний синдром	Нудота	5	6	11	22	22,92
	Зниження апетиту	7	8	13	28	29,16
	Відчуття важкості, біль у правому підребер'ї	12	13	23	48	50,00
	Здуття живота, метеоризм	4	5	9	18	18,75
Геморагічний синдром	Геморагічний висип на шкірі	4	4	8	16	16,67
	Кровоточивість ясен	11	11	22	44	45,83
Прояви гіперспленізму	Анемія	2	1	3	6	6,25
	Тромбоцитопенія	14	13	25	52	54,17
	Лейкопенія	15	16	31	62	64,58
	Спленомегалія	18	16	32	66	68,75

Також при первинному обстеженні виявлено значне підвищення концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові та зниження активності АОС.

Таблиця 2

Концентрація продуктів ПОЛ та активність АОС у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Показники	Здорові (n=30)	I група (n=64)	II група (n=32)
АлАТ, ммоль/год л	0,35±0,02	2,19±0,02*	3,41±0,08* **
АсАт, ммоль/год л	0,25±0,02	1,56±0,02*	2,22±0,03* **
МДА, мкмоль/л	4,79±0,09	8,68±0,05*	10,98±0,14* **
ДК, мкмоль/л	11,68±0,61	17,00±0,17*	21,54±0,74* **
ГП, U/L	6550,50±275,33	3823,83±28,94*	3280,47±149,13* **
ГР, U/L	49,27±0,24	30,63±0,43*	24,08±0,62* **
G-SH, ммоль/л	0,55±0,01	0,27±0,01*	0,20±0,01* **

Примітка: * - різниця достовірна порівняно з показниками у здорових обстежених ($p<0,001$); ** - різниця достовірна порівняно з показниками у хворих I групи.

Так, концентрація МДА та ДК у хворих I групи перевищувала показники у здорових обстежених у 1,81 та 1,46 рази відповідно, у хворих II групи - у 2,29 та 1,84 рази ($p<0,001$). Активність ГП була нижчою фізіологічних показників на 41,62 % у хворих I групи та на 49,92 % - у хворих II ($p<0,001$). Активність ГР також була знижена на 37,83 % та 51,12 % у хворих I та II групи відповідно ($p<0,001$). Вміст G-SH також був нижчим порівняно з таким у здорових осіб на 50,91 % у хворих I і на 63,63 % - II групи ($p<0,001$).

У 5,21 % ознак формування ФП виявлено не було (F0), 7,29 % мали цироз печінки у стадії компенсації (F4). У 33,33 % хворих при зверненні діагностовано слабко виражений ФП (F1), у 31,25 % - помірно виражений (F2) та у 22,92 % процеси фіброзоутворення були вираженими (F3). При цьому у II групі переважали хворі з F3 (34,75 %), а в I - з F2 (31,25 %). Це, вказує на посилення процесів фіброзоутворення при активації запальних процесів в печінці.

При обстеженні через 1 місяць хворі, які отримували лікування біциклолом і гепавірином відмічали покращення самопочуття, на що вказувала відсутність скарг на зниження апетиту, нудоту, пригнічення настрою. Одночасно у них відбувалось незначне зниження у сироватці крові вмісту продуктів ПОЛ та активності амінотрансфераз. Так, у хворих I групи, що отримували біциклол і

гепавірин, концентрація МДА та ДК знижалась лише на 12,5 % та 11,2 % відповідно ($p < 0,001$), а активність АлАТ та АсАТ – на 16,56 % та 14,52 % відповідно ($p < 0,001$). У хворих II групи ці показники зменшувались лише на 5,23 %, 4,23 %, 6,57 % та 7,45 % відповідно ($p < 0,001$). Функціональна спроможність АОС не підвищувалась. У хворих, до лікування яких додавали аміксин ІС, окрім значного покращення самопочуття, повністю зникали прояви диспепсичного та геморагічного синдромів. Також у цих хворих порівняно з показниками при зверненні знижалась концентрація МДА та ДК і активність АлАТ та АсАТ на 32,65 %, 22,10 %, 26,44 % та 28,97 % відповідно ($p < 0,001$), тоді як активність ГР та ГП підвищувалась відповідно на 18,23 % та 15,74 % ($p < 0,001$).

Під час подальшого спостереження на 3 місяці лікування у хворих I групи, які отримували лише біциклол відновлювався сон, зникала дратівливість і здуття живота. Процеси ПОЛ перебігали на тому ж рівні, а стан АОС покращувався. Так, активність ГР у сироватці крові підвищувалась на 11,21 %, ГП – на 13,23 %, а вміст G-SH – на 14,26 % ($p < 0,001$). Нормалізації активності АлАТ і АсАТ не відбувалось. У хворих II групи також відбувалась активація антиоксидантного захисту організму. Так, активність ГР підвищувалась на 10,14 %, ГП – на 9,54 %, а вміст G-SH – на 8,26 % порівняно з показниками на 1 місяці лікування ($p < 0,001$). За умов призначення аміксину процеси ПОЛ пригнічувались, а стан АОС значно покращувався. Так, концентрація МДА та ДК і активність АлАТ та АсАТ наближались до норми, а активність ГР та ГП була вищою, ніж при обстеженні через 1 місяць, на 45,32 % та 47,41 % відповідно і на 63,55 % та 63,15 %, ніж при зверненні ($p < 0,001$). Водночас повністю відновлювалась працездатність, нормалізувались розміри печінки та селезінки.

На 6 місяці лікування біциклолом і гепавірином вміст продуктів ПОЛ нормалізувався, проте залишався на низькому рівні потенціал антиоксидантного захисту організму. Активність ГР та ГП була нижчою порівняно з фізіологічною на 10,25 % та 14,10 % відповідно, а вміст G-SH – на 9,45 % ($p < 0,001$). Гепатоспленомегалія діагностована у 34,5 % хворих.

При використанні терапії з додаванням аміксину перебіг процесів ПОЛ був на низькому рівні (концентрація МДА та ДК була нижчою показників здорових на 10 % та 8 % відповідно), тоді як функціональна спроможність АОС повністю відновлювалась.

У хворих, у яких застосовували біциклोल і гепавірин, на 6 місяці лікування діагностовано прогресування ФП, а за умов одночасного застосування аміксину ІС та біциклолу активність процесів фіброзоутворення знижалась (рис. 1,2).

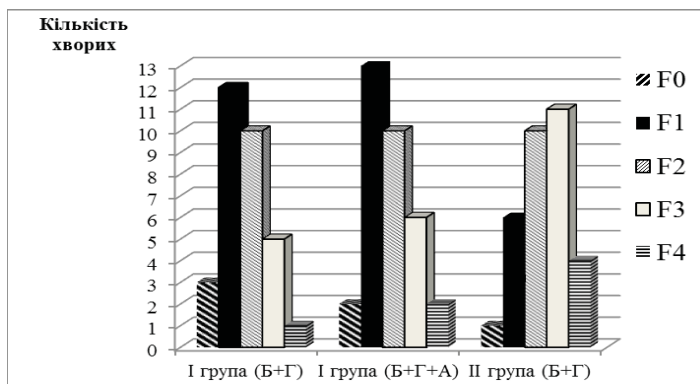


Рис. 1. Розподіл хворих за ступенем ФП при зверненні.

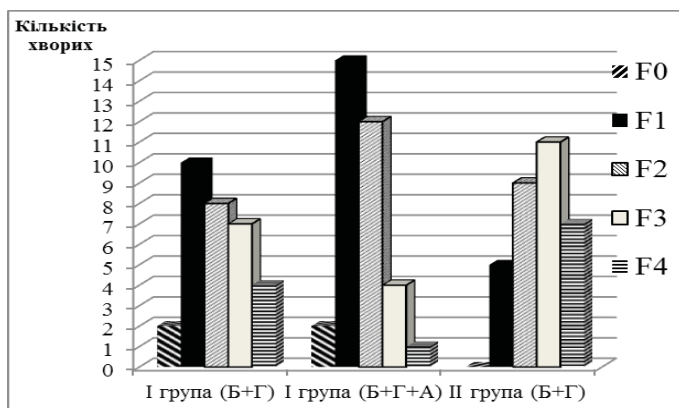


Рис. 2. Розподіл хворих за ступенем ФП через 6 місяців.

Кількість хворих І групи, які отримували біциклोल, була меншою з F0 на 3,23 %, з F1 та F2 – на 12,90 %, порівняно з їх кількістю при зверненні, а кількість хворих з F3 та F4 збільшувалась на 8,33 % та 6,45 % відповідно. Ще у 9,38 % хворих ІІ групи також діагностовано прогресування ФП. У 6 (18,18 %) хворих І групи, які додатково отримували аміксин ІС, активність процесів фіброзоутворення знижалась, а у більшості (82,82 %).

Висновки

1. У сироватці хворих на ХГС встановлено підвищення концентрації МДА і ДК, зниження активності Гр і ГП та вмісту G-SH.
2. Призначення в комплексній терапії біциклолу, гепавіріну та аміксину призводило до нормалізації функціонування системи ПОЛ/АОС та припинення фіброзоутворення в печінці.
3. Запропонована комбінація ліків може використовуватися як альтернативний метод патогенетичного лікування хворих на ХГС за умов неможливості проведення інтерферонотерапії.

Література

1. Бабак О. Я. Фиброз печени: Современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. – № 2. – С. 5–16.
2. Волков Л.М. Использование бициклола в лечении хронических вирусных заболеваний печени (обзор литературы) / Л.М. Волков, Ю.А. Сухов // *Сучасні інфекції*. – 2007. – № 4. – С. 72–78.
3. Goodman Z.D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases / Z.D. Goodman // *J. Hepatol.* – 2007. – № 47. – P. 598–607.
4. Громашевська Л.Л. Порушення метаболічних процесів у ПКМ, їх регуляції при розвитку фіброзу печінки / Л.Л. Громашевська, Л.Л. Пінський // *Лабораторна діагностика*. – 200. – № 4. – С. 3.
5. Массимо Пінціані. Еволюція фіброзу печінки / Массимо Пінціані // *Рос. журнал гастроентерологии, гепатологии*. – 2002. – № 5. – С. 4–9.
6. Чувствительность и специфичность фибротеста у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени / Д.В. Глушенков, Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – № 1 (прил. 31). – С. 25.
7. Das S.K. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers / S.K. Das, D.M. Vasudevan // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2008. – № 4(68). – P. 260–269.

Резюме

Верба Н.В. Лікування хворих на хронічний гепатит С, яким проведення інтерферонотерапії протипоказано.

У даній роботі описані особливості функціонування системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) з протипоказаннями до інтеферонотерапії (ІФН-терапії) та їх вплив на процеси фіброзоутворення в печінці цих хворих. З метою корекції порушень у системі ПОЛ/АОС було запропоновано спосіб лікування із застосуванням аміксину, гепавіріну та біциклолу.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, фіброз печінки, хронічний гепатит С.

Резюме

Верба Н.В. *Лечение больных хроническим гепатитом С, которым проведение интерферонотерапии противопоказано.*

В данной работе описаны особенности функционирования системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с противопоказаниями к интерферонотерапии (ИФН-терапии) и их влиянием на процессы фиброобразования в печени этих больных. С целью коррекции нарушений в системе ПОЛ/АОС был предложен способ лечения с применением амиксина, гепавирина и бициклола.

Ключевые слова: перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, фіброз печінки, хронічний гепатит С.

Summary

Verba N.V. *Treatment of patients with chronic hepatitis C with contraindications to interferon therapy.*

In this paper we describe the features of the system of lipid peroxidation (LP) and antioxidant system (AOS) in patients with chronic hepatitis C with contraindications to interferon therapy and their influence on the processes of fibroformation in the liver these patients. With the purpose of correction of violations in the system LP/AOS offered method of treatment with the use of amixin bicyclol and heparvirin.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, liver fibrosis, chronic hepatitis C.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька

ЗАСТОСУВАННЯ УРОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Л.М. Іванова, Ю.В. Сидоренко, О.Є. Ховерко, Т.О. Лях

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Луганський обласний кардіологічний диспансер

Вступ

В теперішній час уродезоксихолева кислота (УДХК) розглядається в якості ендогенного гепатопротектора, який безпосередньо бере участь в регуляції метаболічних процесів в гепатоцитах, як фізіологічна субстанція організму людини [2, 6, 13]. УДХК – третинна жовчна кислота, складова 1–5% пулу жовчних кислот людини, що має стероїдну структуру, принципово схожу з іншими жовчаними кислотами. Однак молекулярна формула ($C_{27}H_{46}O_4$) та особливості її стереоконфігурації зумовлюють найбільшу полярність і гідрофільність молекули, а також повну відсутність токсичності по відношенню до клітин організму [7]. Корекція складу жовчі, метаболізму жовчних кислот та тригліцеридів препаратами УДХК дозволяє включати їх в комплексну терапію хронічних захворювань печінки, в тому числі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [4]. Відомо, що застосування у пацієнтів з НАСГ препаратів УДХК сприяє зниженню активності цитолітичного синдрому, пригнічує біосинтез холестерину, тобто попереджає виникнення холестеринових жовчних конкрементів [1, 3, 11]. В свою чергу, у хворих з серцево-судинними захворюваннями ці препарати мають патогенетично обумовлений вплив на гіперліпідемію та тригліцеридемію, тобто запобігають прогресуванню атеросклеротичного процесу, а їх одночасне призначення зі статинами підсилює гіполіпідемічний ефект останніх [4, 5, 9]. До того ж, це єдині гепатопротектори, ефективність яких доведена з позицій доказової медицини у численних рандомізованих клінічних дослідженнях [10,12] .

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана в відповідності з основним планом науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: «Реабілітація хворих зі сполученою терапевтичною патологією» (№ держреєстрації 0106U0010837).

Мета – визначити ефективність застосування препаратів уредоксикислової кислоти у хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 67 хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з ІХС (чоловіків - 30,5%, жінок - 69,5%), середній вік яких склав $42,5 \pm 4,5$ років, які були розподілені на дві рандомізовані за статтю, віком та перебігом патології, групи: основну (39 осіб) та зіставлення (28 осіб). Верифікацію НАСГ та лікування хворих здійснювали згідно з Наказом МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»; ІХС - Наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія», а також рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2011). Пацієнтам основної групи додатково до стандартної терапії призначали препарат УДХК – урсосан у дозі залежно від маси тіла (згідно з інструкцією виробника) від 2 до 4 капсул на добу впродовж 6 місяців [8].

Для визначення функціонального стану печінки за допомогою біохімічного аналізатора Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди) вивчали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП) в крові, рівень загального і прямого білірубіну, загального білка крові, протеїнограму.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel 6.1/ prof та Statistica.

Отримані результати та їх обговорення

При біохімічному обстеженні у (39%) хворих на НАСГ у сполученні з ІХС спостерігалася гіпоальбумінемія (рівень альбуміну становив $38,12 \pm 0,52$ г/л при нормі $48,2 \pm 1,8$ г/л; $p < 0,05$), у (48%) – помірна гіпербілірубінемія як ознаки печінково-клітинної недостатності. Загальний білірубін був підвищений до $25,42 \pm 0,37$ мкмоль/л (при нормі $16,95 \pm 0,81$ мкмоль/л; $p < 0,05$), переважно за рахунок прямого білірубіну, показник тимолової проби дорівнював $4,7 \pm 0,5$ од. (при нормі $2,0 \pm 0,2$; $p < 0,05$).

Проявами цитолітичного синдрому були підвищення в сироватці крові обстежених активності сироваткових амінотрансфераз: рівень АлАТ становив $1,67 \pm 0,06$ ммоль/ч л⁻¹ (при нормі $0,47 \pm 0,04$ ммоль/ч л⁻¹; $p < 0,05$), АсАТ – $1,84 \pm 0,08$ ммоль/ч л⁻¹ (при нормі

0,35±0,06 ммоль/ч л⁻¹; p<0,05); індекс де Рітиса дорівнював 0,9±0,05, що свідчило про неалкогольне ураження печінки.

Про синдром холестазу свідчило підвищення рівня ЛФ до 3,1±0,25 ммоль/ч л⁻¹ (при нормі 1,51±0,20 ммоль/ч л⁻¹; p<0,05) та ГГТП до 6,1±1,2 ммоль/ч л⁻¹ (при нормі 4,1±0,18 ммоль/ч л⁻¹; p<0,05).

Одним з чинників атеросклеротичного ураження судин є порушення обміну холестерину при хронічних захворюваннях печінки [1,2,3,8], тому що головним органом, який виділяє холестерин і ліпопротеїди низької щільності з плазми є печінка [4,7,8]. Порушення функції печінки пов'язано з порушеннями обміну ліпопротеїдів. Зміни рецепторного взаємозв'язку ліпопротеїнів з гепатоцитами, інгибування ліполізу ведуть до гіперліпідемії [4,9,10]. При хронічних захворюваннях печінки вільний холестерин накопичується в крові за рахунок його естерифікації в судинному руслі. Дисліпідемія – важливий фактор розвитку атеросклерозу [11]. Порушення ліпідного спектру з підвищенням вмісту ЛПНЩ притаманні хворим з патологією гепатобіліарної системи, а дисліпідемія є важливим фактором розвитку атеросклерозу.

У хворих на НАСГ у сполученні з ІХС концентрація ХС складала 5,71±0,42 ммоль/л (при нормі 4,48±0,5 ммоль/л; p<0,05); ХС ЛПНЩ - 3,23±0,42 ммоль/л (при нормі 2,8±0,21 ммоль/л; p<0,05); ХС ЛПДНЩ - 0,89±0,23 ммоль/л (при нормі 1,04 ±0,30 ммоль/л; p<0,05); ХС ЛПВЩ - 0,72±0,12 ммоль/л (при нормі 0,85 ±0,21 ммоль/л; p<0,05), ТГ - 3,21±0,23 ммоль/л (при нормі 2,24±0,15 ммоль/л; p<0,05).

Таким чином, у обстежених хворих на НАСГ в сполученні з ІХС спостерігалися зміни ліпідного спектру крові: підвищення концентрації всіх атерогенних (ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) та зниження рівня антиатерогенних фракцій (ХС ЛПВЩ) ліпідів.

Застосування в лікуванні хворих на НАСГ у сполученні з ІХС препаратів УДХК, а саме урсосану, сприяло пригніченню цитолітичних процесів у гепатоцитах. Так, у 88,2% пацієнтів визначалося зниження рівня білірубину (до 18,06±0,48 мкмоль/л) з нормалізацією рівня прямого білірубину (6,23±0,88 мкмоль/л; p<0,05) на 6,0±0,3 дня раніше, ніж у хворих групи зіставлення. Наприкінці лікування у 89,4% пацієнтів основної групи спостерігалася чітка тенденція до зниження активності АлАТ до 0,70±0,02 ммоль/ч л⁻¹ (p<0,05); АсАТ – до 0,47±0,01 ммоль/ч л⁻¹ (p<0,05); ЛФ – до 1,45±0,24 ммоль/ч л⁻¹; ГГТП – до 5,4±0,17 ммоль/ч л⁻¹. В той же час рівень альбуміну мав тенденцію до підвищення (45,42±0,54 г/л; p<0,05), тобто відмічалася нормалізація показників цитолізу та зменшення печінково-клітинної недостатності.

Вказані показники у хворих групи зіставлення змінювалися менш значно, після завершення лікування залишалося вірогідне підвищення активності амінотрансфераз відносно норми у 49,6% ($p < 0,05$) хворих, а їх нормалізація відмічалася на $10,1 \pm 0,3$ дня пізніше.

У хворих основної групи, які додатково отримували урсосан, рівень ХС знизився до $5,48 \pm 0,36$ ммоль/л ($p < 0,05$ в порівнянні з групою зіставлення), ТГ - до $2,13 \pm 0,21$ ммоль/л ($p < 0,05$); ХС ЛПНЩ - до $3,09 \pm 0,38$ ммоль/л ($p < 0,05$); ХС ЛПДНЩ - до $0,99 \pm 0,31$, а також спостерігалось підвищення рівня ХС ЛПВЩ до $0,79 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Висновки

1. Застосування в лікуванні хворих на НАСГ у сполученні з ІХС препаратів УДХК, а саме урсосану, сприяло зниженню активності печінкових маркерів цитолізу та холестазу, а також корекції гіперліпідемії.

2. В подальшому ми плануємо вивчити вплив препаратів УДХК на моторну функцію жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

Література

1. Бабак О.Я. Синдром холестазу. Причини, механізми розвитку. Клінічні прояви та принципи лікування / О.Я. Бабак // Лікування та діагностика. – 2003. – № 2. – С.27–35.
2. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты / А.О. Буеверов // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 28–34.
3. Губергриц Н.Б. Внутрпеченочный холестаз. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2. – С.12–18.
4. Довженко Л.И. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполлипидемическую терапию / Л.И. Довженко // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 1. – С. 1–4.
5. Невоит А.В. Статинотерапія і гепатобіліарна патологія: досвід комплексного лікування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти / А.В. Невоит // Здоров'я України. – 2007. – № 20/1. – С. 57–58.
6. Невоит Г.В. Неизвестная известная урсодезоксихолевая кислота. Современные аспекты применения в практике врача-интерниста / Г.В. Невоит // Здоров'я України. – 2007. – № 7/1. – С. 26–27.
7. Потяженко М.М. Сервисная гепатопротекторная терапия урсодезоксихолевой кислотой / М.М. Потяженко, А.В. Невоит // Здоров'я України. – 2007. – №18. – С. 68–71.
8. Скрипник І.М. Роль та місце урсодезоксихолевої кислоти (Урсосану) в лікуванні захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту: застосування в клінічній практиці гастроентеролога, терапевта, сімейного лікаря / І.М. Скрипник, Г.В. Невоит, І.І. Дегтярьова // Pro.Med.CS: зб. наук.-мед. статей. – К., 2005. – С. 11–15.

9. Скрипник І.М. Плейотропні ефекти симвастатину та додаткові кроки до оптимізації комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця / І.М. Скрипник, Г.В. Невоїт // Практична ангіологія. – 2007. – № 1. – С. 87–90.

10. Харченко Н.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н.В. Харченко, С.В. Анохіна, С.В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 36–39.

11. Azzoroli F. UDCA diminishes Fas ligand induced apoptosis in mouse hepatocytes / F. Azzoroli, H. Mehalw, C.I. Soroka // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36 (1). – P. 49–54.

12. Flrkemeier V. Action of Ursodeoxycholic Acid / V. Flrkemeier // Cholestatic Liver Disease, 2004. – 111 p.

13. Paumgarther G. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited / G. Paumgarther, U. Beuers // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 525–531.

14. Rajesh K.G. Hydrophilic bile salt ursodeoxycholic acid protects myocardium against reperfusion injury in a PI3K. Akt dependent pathway / K.G. Rajesh, R. Suzuki, H. Maeda // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 39 (5). – P. 766–776.

Резюме

Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Ховерко О.Є., Лях Т.О. Застосування уродезоксихолевої кислоти у хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з ішемічною хворобою серця.

Застосування в лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з ішемічною хворобою серця препаратів уродезоксихолевої кислоти (урсосану) сприяло зниженню активності печінкових маркерів цитолізу та холестази, а також корекції гіперліпідемії.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, уродезоксихолева кислота.

Резюме

Іванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Ховерко Е.Е., Лях Т.А. Использование уродезоксихолевої кислоти у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Использование в лечении больных стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца препаратов уродезоксихолевої кислоты (урсосана) способствовало снижению активности печеночных маркеров цитолиза и холестаза, а также коррекции гиперлипидемии.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, уродезоксихолева кислота.

Summary

Ivanova L.M., Sydorenko Yu.V., Choverko E.E., Lyach T.F. The use of ursodeoxycholic acid in patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with ischemic heart disease.

Use in the treatment of patients with steatohepatitis combined with ischemic heart disease drugs ursodeoxycholic acid (Ursosan) contributed to the reduction of cytolysis and cholestasis hepatic markers, as well as correction of hyperlipidemia.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, ischemic heart disease, ursodeoxycholic acid.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ СИНІЛЬНИХ ВАГІНІТІВ**О.А. Коробкова, О.В. Гусаківська***ДЗ «Луганський державний медичний університет»***Вступ**

В останні роки проблема постменопаузи набула великого значення. Цей період життя характеризується віковими інволютивними змінами, які нерідко виходять за рамки фізіологічних процесів старіння, розвитком ряду патологічних симптомів, синдромів і захворювання. Симптоми урогенітальних порушень виникають приблизно через 3-5 років і більше після зупинки менструацій і в подальшому прогресують, що призводить до функціональних і анатомічних змін не тільки піхви, уретри, сечового міхура, сечоводів, але і до патологічних процесів шийки матки [2].

Дефіцит естрогенів закономірно викликає порушення проліферативних процесів піхвового епітелію та зміну чутливості рецепторного апарату. По мірі прогресування естрогенного дефіциту на фоні загальних інволютивних змін в організмі проходить значна зміна мікроцитозу піхви. У період постменопаузи захисні властивості епітелію зникають, слизова оболонка піхви потоншується з послідовним інфікуванням не тільки патогенними, але і умовно-патогенними мікроорганізмами [2, 4]. Поряд із цим наростають і атрофічні зміни у піхві, які характеризуються пониженням кровопостачання, зменшенням вмісту глікогену в клітинах епітелію піхви, зменшенням колонізації лактобацил та кількості молочної кислоти, що сприяє підвищенню рН піхви до 5,5 – 6,8 [5].

Збільшення тривалості постменопаузи проходить різке олужнення середовища піхви, розвиток дисбіотичних і атрофічних процесів. Клінічними проявами атрофічних вагінітів і цервіцитів є скарги на сухість, свербіж, виділення із піхви, які носять запальний, рецидивуючий характер, кров'янисті виділення при фізичному навантаженні і статевих контактах, різні сексуальні порушення аж до неможливості статевої близькості [2].

Характерними особливостями клінічного перебігу вікових змін нижнього відділу статевих шляхів у жінок у постменопаузі є тривалий

рецидивуючий перебіг, який поєднується із урологічними симптомами, відсутність ефекту від антибактеріальної і інших видів терапії. Особливістю клінічного перебігу вікової патології є інфікування потоншених і атрофічних тканин, тому на перший план виступають симптоми того чи іншого інфекційного процесу (кандидоз, хламідіоз і т.д.).

Слід відмітити, що основна помилка у лікуванні цих пацієнток полягає у призначенні тривалої, немотивованої антибіотикотерапії, протівірусного та інших видів лікування, які призводять до поглиблення вираження інволютивних змін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: стаття виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Удосконалення методів профілактики та лікування порушення здоров'я жінок різного віку та з ускладненим перебігом вагітності» (№ держреєстрації 0110U000573).

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей лікування синильних вагінітів.

Матеріали та методи дослідження

Ми вивчили вагінальну мікробіологію у 50 жінок в постменопаузі з тривалістю її від 1 року до 10 років. У всіх хворих попередньо виключені специфічні інфекції, які передаються статевим шляхом. Для виявлення тяжкості атрофічних процесів у піхві ми використовували кольпоцитологічні методи дослідження: визначення зрілості епітелію піхви, підрахунок індексу вагінального здоров'я, вивчення вагінального мікроценозу.

Із збільшенням тривалості постменопаузи нарастають атрофічні зміни в стінці піхви, обумовлені естрогенним дефіцитом, і зростає рН вагінальних виділень з 3,8-4,5 в пременопаузі до 6,0-7,0 в постменопаузі. Проведення кольпоцитологічного дослідження демонструє пониження показників кольпоцитології. Так, значення зрілості вагінального епітелію знижується від 65-70 у пременопаузі до 15-35 у постменопаузі тривалістю понад 5 років.

У хворих із урогенітальними розладами змінюється індекс вагінального здоров'я, в оцінку якого входить і рН. У пременопаузі він становив 4-5 бали і знижувався до 1-2 балів у хворих із тривалістю постменопаузи більше 5-10 років.

Серед хворих із тривалістю постменопаузи до 5 років у 38% пацієнток виявлений бактеріальний вагіноз, у 6% пацієнток вста-

новлено неспецифічний кольпіт, що характеризується помірною запальною реакцією (до 25-30 лейкоцитів у полі зору), невеликою кількістю однорідної мікрофлори, представленій грампозитивними коками. У 56% хворих, незважаючи на виражені клінічні симптоми атрофічного вагініту, визначався нормоценоз.

У хворих із тривалістю постменопаузи 7-10 років у 48% випадків виявлений атрофічний вагініт, у 15% - бактеріальний вагіноз, а у 37% - встановлений нормоценоз, який має деякі мікробіологічні особливості. Склад мікрофлори, яка класифікується як нормоценоз, зазнає визначених змін: відзначається тенденція до зниження концентрації лактобактерій і зростання титру умовнопатогенних мікроорганізмів. Зниження титру лактофлори в поєднанні із присутністю у вагінальному вмісті парабазальних клітин може рахуватися ознакою наростання атрофічних процесів в слизовій оболонці піхви внаслідок прогресуючого естрогенного дефіциту [2, 4].

Існують різні принципи лікування синильних вагінітів. Метою етіотропного лікування синильних вагінітів є усунення причини патологічних виділень із статевих шляхів [1]. Для цього застосовується загальна і місцева антибактеріальна, антимікотична, протівірусна, протипротозойна терапії, а також неспроможність м'язів тазового дна і пролапсів статевих органів, видалення інородних тіл із піхви та матки. Метою лікування патогенетичного типу синильних вагінітів є відновлення нормальної екосистеми піхви, активація специфічних і неспецифічних факторів захисту від інфекції, покращення мікроциркуляції, пригнічення процесів трансудації і гіперсекреції. Для лікування цього виду вагініту застосовувалася загальна і місцева еубіотикотерапія, місцева гормональна терапія, гомеопатичне лікування, системна ензимотерапія, вітамінотерапія, місцева метаболічна терапія, десенсибілізуюча терапія [3, 6].

Ефективне усунення симптомів вагінітів залежить від таких обставин, як: точності клінічної діагностики причини виділень, ретельний облік і своєчасна корекція всіх факторів, здатних негативним чином відобразитися на результатах лікування (декомпенсований або недекомпенсований діабет, гіповітаміноз, захворювання крові, полінози, гельмінтози та ін), оцінка результатів попереднього лікування, обов'язкова його корекція при недостатній ефективності вибраного методу терапії, одночасне ідентичне лікування подружньої пари або статевих партнерів до повного бактеріоло-

гічного лікування, суворе дотримання заходів особистої гігієни і раціональне застосування різноманітних способів профілактики запальних захворювань нижнього відділу статевого тракту.

У нашому дослідженні ми застосовували комплексну терапію синильних вагінітів.

Найбільш ефективним препаратом місцевої дії для етіотропного лікування вагініту є «Тержинан» по 1 супозиторії 1 раз на день протягом 6-10 днів; при бактеріальному вагінозі ми використовували піхвові супозиторії «Клотримазол» по 1 супозиторії 1 раз на день протягом 6 - 12 днів.

Для відновлення мікрофлори піхви ми використовували піхвові капсули «Фермалак», які містять у собі активні клітини *Lactobacillus rhamnosus*, *Yogurt Culture*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, а також поряд із цим лактозу, магнію стеарат, кислоту аскорбінову. Цей препарат здатний продукувати молочну кислоту, підтримувати кислотний баланс у піхві і попереджувати розмноження патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві, які можуть викликати інфекційно-запальні захворювання.

Для покращення мікроциркуляції в епітелії піхви і в шийці матки ми застосовували вагінальні супозиторії із гіалуроновою кислотою «Cicatridina» по 1 супозиторії 1 раз на добу протягом 10 діб. Гіалуронова кислота приймає участь в реакції на запалення, затримує воду в клітині, зволожую та захищає піхву від сухості, таким чином сприяючи загоєнню ран та забезпечує гладкість і еластичність слизових оболонок. Даний препарат особливо показаний пацієнткам із протипоказами чи неприйняттям замісної гормональної терапії.

Поряд із цим, всім пацієнткам призначали тампони з озоновою оливковою олією, яка володіє протизапальною, противірусною, протимікробною дією, посилює процеси регенерації і покращує мікроциркуляцію слизової оболонки. Тампони жінки застосовували протягом 3-4-х тижнів, 1 раз в день.

Основними методами об'єктивної діагностики синильного вагініту є цитологічне дослідження, визначення рН вагінального вмісту, розширена кольпоскопія та мікробіологічне дослідження.

При проведенні кольпоскопії багатошаровий плоский епітелій потоншений, субепітеліальні судини строми легко кровоточать при контакті і можуть не скорочуватися на пробу із розчином оцтової кислоти; стик багатошарового плоского і циліндричного епітелію знаходиться

на рівні зовнішнього зіву, визначається картина синильного дифузного вогнищцевого екзоцервіциту, проба Шиллера слабопозитивна.

Дані кольпоцитології свідчать про виражений дефіцит естрогенів, так як переважають мазки атрофічного і цитологічного типу, які зустрічаються у 68% жінок із тривалістю менопаузи більше 5 років.

Бактеріоскопія і бактеріологія дозволяє виявити стан мікрофлори піхви, наявність специфічних і неспецифічних збудників, дисбіотичні процеси у піховому мазку. У жінок у постменопаузі атрофічні процеси нерідко ускладнюються бактеріальним вагінозом.

Отримані результати та їхнє обговорення

Аналізуючи дані нашого дослідження ми постановили, що комплексна місцева терапія, як замісна гормональна, так і неспецифічна є високоефективним і безпечним видом терапії атрофічних процесів нижніх відділів генітального тракту, сприяє посиленню проліферативних процесів слизової оболонки піхви, покращує кровопостачання та прискорює нормалізацію вагінальної мікрофлори. Уже протягом перших 10 днів терапії усі жінки відмічали значне покращення.

Висновки

1. Таким чином, при виборі терапії лікар повинен керуватися клінічним досвідом та перевагою пацієнток.

2. Простими критеріями контролю замісної гормональної терапії при лікуванні пацієнток із синильним кольпітом, який відображає ступінь зрілості вагінального епітелію, є визначення рівня рН, значення зрілості вагінального епітелію і індексу вагінального здоров'я.

Література

1. Байракова Г.Р. Современные принципы диагностики и лечения бактериальных вагинозов / Г.Р. Байракова, В.Н. Прилепская // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – №4. – С. 102 – 104.
2. Балан В.Е. Патогенез атрофического цистоуретрита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии / В.Е. Балан, А.С. Анки-рская, З.Т. Есесидзе [и др.] // Consilium medicum. Сот. – 2001. – Т. 3, №7. – С. 326–331.
3. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е.М. Вихляева. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.
4. Коршунов В.М. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов. - М., 1999. – 123 с.

5. Мазанкова Л.Н. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения. Пособие для врачей / Л.Н. Мазанкова, С.А. Шевелева, Е.А. Лыкова. – М., 2005. – 40 с.

6. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. – М.: Лигера, 2006. – 847 с.

Резюме

Коробкова О.А., Гусаківська О.В. Особливості лікування синильних вагінітів.

Для підтримки і збереження здоров'я жіночої репродуктивної системи необхідна стабільна мікроекологічна система піхви. Лікування синильних вагінітів, які супроводжуються дисбіотичними порушеннями, обов'язково повинне включати лікарські засоби, що коригують кількісний і якісний склад мікрофлори та локальну гормональну терапію.

Ключові слова: синильний вагініт, мікрофлора, лікування.

Резюме

Коробкова Е.А., Гусаковская О.В. Особенности лечения синильных вагинитов.

Для поддержания и сохранения здоровья женской репродуктивной системы необходима стабильная микроэкологическая система влагалища. Лечение синильных вагинитов, сопровождающихся дисбиотическими нарушениями, обязательно должно включать лекарственные средства, корректирующие количественный и качественный состав микрофлоры и местную гормональную терапию.

Ключевые слова: синильный вагинит, микрофлора, лечение.

Summary

Korobkova E.A., Gusakovskaya O.C. Treatment oldage vaginitis.

To support and maintain the health of the female reproductive system and need a stable microecological system of the vagina. Treatment oldage vaginitis, accompanied dysbiotic disorders should include medicaments correcting the quantitative and qualitative composition of the microflora and local hormonal therapy.

Key words: oldage vaginitis, microflora, treatment.

Рецензент: д.мед.н, проф. В.В. Сімрок

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ ПІД ВПЛИВОМ БІОФОРЕЗУ І БІОПУНКТУРИ ПРЕПАРАТАМИ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Т.В. Лісовська, О.В. Гусаківська

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

У теперішній час хронічний ендометрит (ХЕ) займає значну роль в гінекологічній патології. При ХЕ процес імплантації плідного яйця зазнає патологічних змін, що призводить до невиношування вагітності. Поряд із цим на тлі ХЕ розвиваються як гіперпластичні процеси ендометрію, що може сприяти розвитку лейоміоми матки. У зв'язку із цим ці патології можуть сприяти як непліддю, так і невиношуванню вагітності [1, 6]. Тривале персистування інфекції в ендометрії при ХЕ, навіть при відсутності виражених клінічних проявів захворювання, призводить до ушкодження рецепторного апарату ендометрію. Окрім того, у жінок з ХЕ відмічається зниження практично всіх показників клітинного і гуморального імунітету, що призводить до складної перебудови імунного гомеостазу за типом вторинного імунодефіциту, який прогресує при тривалому рецидивуючому перебігу захворювання [2, 6].

Таким чином, ХЕ потрібно розглядати не як окрему нозологічну форму захворювання, а як симптомокомплекс порушень у гормональній та імунній системах, який виникає внаслідок хронічного запалення з наступними змінами в репродуктивній системі жінки [2, 3].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: стаття виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Удосконалення методів профілактики та лікування порушення здоров'я жінок різного віку та з ускладненим перебігом вагітності» (№ держреєстрації 0110U000573).

У зв'язку з цим **метою** нашого дослідження було вивчення ефективності біофорезу і біопунктури антигомотоксичного препарату біологічної медицини плацента-композитум в лікуванні ХЕ.

Матеріали та методи дослідження

Проведений аналіз перебігу та лікування ХЕ у 38 жінок віком від 25 до 38 років, які знаходилися на диспансерному обліку з приводу порушень репродуктивної функції. До чинників ризику виникнення ХЕ були віднесені наступні: наявність тривалого рецидивуючого хронічного процесу придатків матки, часті інструментальні втручання в порожнину матки, застосування внутрішньоматкової контрацепції протягом 4 – 5 років.

Діагноз ХЕ в обстежених жінок із врахуванням анамнестичних даних був установлений на основі внутрішньопорожнинного ехографічного дослідження структури ендометрію, яке проводилося на 22 – 24 день менструального циклу до і після лікування [4].

Як відомо, на всьому протязі шкіри існують ділянки з низьким електричним опором – акупунктурні зони (АЗ). Акупунктурні зони є зонами енергообміну, беруть участь в процесах регулювання енергетичної рівноваги організму, характеризуються більш інтенсивними метаболічними процесами, посиленням поглинанням кисню, підвищеним інфрачервоним випромінюванням [2]. Такими акупунктурними зонами для матки і придатків матки є зони Захар'їна-Геда, які розташовані в правій і лівій гіпогастральних ділянках живота [2].

Акупунктурні зони за законами дерматометрії пов'язані з функційним станом внутрішніх органів. Тому в плані лікування активація ділянок акупунктурних зон різними лікувальними чинниками призводить до нормалізації функції патологічно ушкодженого органу [2]. Таким чином, в якості лікувального засобу ми використовували антигомотоксичний препарат плацента-композитум, який покращував периферичний кровообіг та мікроциркуляцію в органах і тканинах організму. Поряд із цим, даний препарат сприяє покращенню трофічних процесів, має венотонізуючу, судиннорозширюючу та дезінтоксикаційну дію, чим підвищує регенерацію тканин і органів [5]. Ін'єкції плацента-композитум в дозі 2,2 мл проводились внутрішньошкірно у гіпогастральні ділянки акупунктурних зон Захар'їна-Геда – матки та її придатків, курс лікування 10 діб. Одночасно з біоакупунктурою проводили сеанси піхвового біофорезу. Суть місцевого біофорезу (місцевої терапії) матки та її придатків полягає в тому, що використовуються біотоки, які виникають в організмі жінки за рахунок різниці потенціалів електродів, котрі застосовують з метою біогальванізації [2]. Ця методика використовується як стимулятор

імунологічної резистентності і опірності організму до інфекції та як метод підводу лікувальних препаратів до вогнища запалення. При проведенні біофорезу ХЕ в якості лікувальної суміші ми використовували плацента-композитум 2,2 мл, лідазу 64 ОД, новокаїн 0,5% 5 мл, фізрозчин 0,9% 5 мл та димексид 1% 1 мл. Механізм дії біофорезу полягає в тому, що малі дози біострумів подразнюють інтерорецептори тканин, ушкоджених патологічним процесом органів малого тазу, внаслідок чого місцеві адаптаційні реакції посилюються до стадії активації, що підвищує ефективність лікування. Окрім того, електроди, які використовують при біофорезі, володіють антибактеріальною, імунокорегуючою та регенеративною дією [2].

Отримані результати та їх обговорення

Проведені дослідження виявили, що у всіх обстежених жінок з ХЕ в анамнезі відмічалася висока частота гінекологічних захворювань в основному запального генезу також порушення репродуктивного здоров'я: невиношування вагітності в анамнезі відмічено у 28 (73,7%) обстежених жінок, первинне непліддя – у 4 (10,5%) хворих, вторинне непліддя – у 6 (15,8%) обстежених жінок, яке було не пов'язане з трубними та аутоімунними чинниками.

Серед запальних захворювань геніталій в анамнезі у обстежених хворих виявлено: хронічний сальпінгоофорит у 22 (57,9%) хворих з ХЕ, кольпіти специфічної етіології – у 16 (42,1%) випадків, ерозія шийки матки – у 15 (39,5%) обстежених, цервіцит – у 12 (31,6%) хворих. Виявлені в анамнезі запальні процеси геніталій у 77% випадків носили рецидивуючий характер з частими загостреннями і клінічними проявами у вигляді больового синдрому, порушеннями оваріально-менструального циклу, патологічними виділеннями із статевих органів. Обтяжений акушерський анамнез спостерігався у всіх обстежених жінок. Інструментальна або ручна ревізія порожнини матки під час самовільних викиднів або пологів виявлена у 16 (42,1%) обстежених жінок, штучні аборти – у 20 (52,6%) хворих. При типуванні запального процесу моноінфекція була виявлена у 19,2% випадків, мікстінфекція (мікробно-вірусні збудники), умовнопатогенна та сапрофітна флора – у 80,8% випадків обстежених жінок. Тривалість запального процесу від 1 до 3 років була виявлена 16,8% хворих, від 3-х до 5-и років – у 51,3% хворих, більше 5-и років – у 31,9% хворих.

При цитологічному дослідженні аспіратів із порожнини матки у 74,5% обстежених хворих відмічалася цитограма хронічного за-

пального процесу ендометрію. При трансвагінальній ехографії в обстежених жінок товщина ендометрію в середині секреторної фази менструального циклу становила лише $7,7 \pm 0,17$ мм ($P < 0,05$), тоді як у здорових жінок цей показник складає 14 – 16 мм [4]. Окрім того, у більшості обстежених хворих (86,8% випадків) були виявлені неповноцінні зміни структури ендометрію та відсутність секреторних змін. За даними літератури, така ехографічна картина ендометрію відповідає рецепторній недостатності ендометрію до прогестерону і може бути одним із діагностичних критеріїв недостатності лютеїнової фази менструального циклу [4].

Отже, одержані результати цитологічних досліджень аспіратів ендометрію та дані трансвагінальної ехографії дозволяють дійти до висновку, що однією з важливих причин порушення репродуктивної функції в обстежених хворих є ХЕ, який виникає на фоні довготривалого хронічного рецидивуючого процесу геніталій.

Всім обстеженим хворим проводилася біопунктура плаценти-комполітум у ділянки акупунктурних зон матки та придатків матки протягом 10 діб. Одночасно з біоакупунктурою проводили сеанси піхвового біофорезу, усього десять сеансів біофорезу на курс лікування.

Лікування вважалося ефективним, коли зникали ознаки ХЕ: був відсутній больовий синдром, нормалізувалися виділення із статевих органів. При бактеріоскопічному та бактеріологічному дослідженні не висівалася патологічна мікрофлора, нормалізувалися показники УЗД у 2-й фазі менструального циклу, наступала та виношувалася до строку вагітність. Згідно цих критеріїв ефективності лікування ХЕ із застосуванням біопунктури і біофорезу плаценти-комполітум больовий синдром у ділянці матки та придатків матки був купірований у 97,6% обстежених жінок, при бактеріоскопічному обстеженні II-III ступінь чистоти піхвових мазків була виявлена у 77,4% обстежених хворих. Товщина ендометрію при УЗД після проведеного лікування у 68,4% пацієнток з ХЕ достовірно збільшилася і становила $12,3 \pm 0,04$ мм, тоді як до лікування становила тільки $7,7 \pm 0,09$ мм ($P < 0,05$). Окрім того, за даними ехографії структурні зміни ендометрію після проведеного лікування ХЕ відповідали секреторній фазі менструального циклу. Вагітність наступила у 12 (31,6%) пацієнток, решта пролікованих жінок практично здорові.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про те, що біофорез і біопунктура препаратів біологічної медицини приво-

дять до нормалізації рецепторного апарату матки та формування повноцінної секреторної трансформації ендометрію у 2-ій фазі менструального циклу за рахунок підвищення регенеративних та активації імунологічних властивостей ендометрію.

Висновки

1. Таким чином, із вище викладеного можна зробити висновок, що наслідком хронічних рецидивуючих запальних процесів генітальї частіше за все є хронічний ендометрит.

2. Використання біофорезу та біопунктури препаратами біологічної медицини ефективно, так як сприяє ліквідації клінічної симптоматики захворювання і сприяє настанню вагітності.

Література

1. Жилка Т.М. Стан репродуктивного здоров'я в Україні (медико-дермографічний огляд) / Т.М. Жилка, В.А. Іркіна. – Київ, 2001. – 68 с.
2. Жученко П.Г. Біогальванізація, біоенергодіагностика, біоактиваційна та антибактеріальна терапія у вирішенні проблеми запальних захворювань геніталій / П.Г. Жученко, Т.В. Лісовська. – Вінниця: Універсум, 1998. – 122 с.
3. Іванюта Л.І. Принципи діагностики та лікування неплідності у жінок / Л.І. Іванюта // Вісник акушер-гінекологів України. – 2002. - № 6. – С. 121-127.
4. Кузьміна С.А. Особенности эхографической картины у больных с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла / С.А. Кузьміна, С.И. Зуева // Проблемы репродукции. – 2003. - № 5. – С. 54-56.
5. Общая терапия (краткий справочник для врачей) / Київ: Книга плюс, 2006. – 159 с.
6. Подольский В.В. Хронические воспалительные заболевания половых органов – основная угроза репродуктивному здоровью / В.В. Подольский, В.Л. Дронова // Doctor. – 2001. - № 5 (9). – С. 18-20.

Резюме

Лісовська Т.В., Гусаківська О.В. Біофорез і біопунктура препаратів біологічної медицини як альтернатива традиційному лікуванню хронічного ендометриту.

Проведено лікування 38 жінок з хронічним ендометритом із застосуванням внутрішньошкірних ін'єкцій плаценти-композитум у зони Захар'їна-Геда та трансвагінальним біофорезом. У результаті лікування видужали 22 (57,9%) жінок, значне покращення відмічено у 16 (42,1%) пацієнток, вагітність наступила у 12 (31,6%) жінок. Проведені дослідження продемонстрували високу перспективність і ефективність біофорезу і біопунктури плаценти-композитум у лікуванні хронічного ендометриту.

Ключові слова: біопунктура, біофорез, хронічний ендометрит, плацента-композитум.

Резюме

Лисовская Т.В., Гусаковского О.В. *Биофорез и биопунктура препаратов биологической медицины как альтернатива традиционному лечению хронического эндометрита.*

Проведено лечение 38 женщин с хроническим эндометритом с применением внутривенных инъекций плаценты-комполитум в зоны Захарьина-Геда и трансвагинальным биофорезом. В результате лечения выздоровило 22 (57,9%) женщин, значительное улучшение отмечено у 16 (42,1%) пациенток, беременность наступила у 12 (31,6%) женщин. Проведенные исследования продемонстрировали высокую перспективность и эффективность биофореза и биопунктуры плаценты-комполитум в лечении хронического эндометрита.

Ключевые слова: биопунктура, биофорез, хронический эндометрит, плацента-комполитум.

Summary

Lisovskaya T.V., Gusakovskaya O.V. *Bioforesis and biopuncture biological medical drugs such as alternative traditional treatment of chronic endometritis.*

The 38 women with chronic endometritis were treated using as intradermal injections placenta-compositum in the Zakharyin-Ged zone and as transvaginal bioforesis. In treatment result recovery has been occurred for 22 (57,9%) women, considerable improvement was for 16 (42,1%) patients, pregnancy has been developed for 12 (31,6%) women. Conducted research has shown high efficiency and availability of biopuncture and bioforesis placenta-compositum for treatment of chronic endometritis.

Key words: biopuncture, bioforesis, chronic endometritis, placenta-compositum.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.В. Сімрок

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

В.Н. Лыхман

*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т.Зайцева
НАМН Украины » (Харьков)*

Введение

В настоящее время травматические повреждения являются ведущей причиной смерти, временной и стойкой нетрудоспособности у лиц моложе 40 лет [1, 3, 8, 11, 12]. Травма груди сопровождается большим количеством осложнений и для нее характерны не всегда удовлетворительные результаты лечения.

Лечение пострадавших с ранением грудной клетки до настоящего времени остается сложной проблемой хирургии. До 25% травм грудной клетки - это тяжелые повреждения, требующие неотложного хирургического вмешательства [1,4,8,9,13]. Социальная значимость травмы органов грудной клетки определяется тем, что около 90% пострадавших являются лицами трудоспособного возраста, лечение и реабилитация пострадавших отличаются значительной длительностью, большим количеством гнойно-септических осложнений (до 20%), высока также летальность (от 17 до 30%) [6, 11, 12]. Кроме того, актуальность проблемы обусловлена большой частотой инвалидности после ранений груди из-за развившихся осложнений. Эту картину дополняют данные судебно медицинской экспертизы, согласно которым частота травмы грудной клетки составляет 43% механических повреждений с летальным исходом, при этом 60,3% пострадавших умирают от тяжелых повреждений органов грудной клетки непосредственно на месте происшествия, 22,4% - во время транспортировки в лечебное учреждение [2, 5-7, 10]. Наиболее тяжелую группу пострадавших составляют пациенты с проникающими повреждениями груди. Тяжесть состояния пострадавших с открытыми повреждениями груди предъявляет жесткие требования к выбору объема диагностических и лечебных мероприятий.

Связь работы с научными программами, планами, темами.
Работа выполнена в ГУ «Институте общей и неотложной хирургии

АМН України» і складає фрагмент комплексної науково-дослідницької роботи (НИР) ВН. 1. 08 «Розробити діагностичну тактику і нові способи хірургічного лікування травматичних ушкоджень органів травного тракту».

Целью дослідження являвся аналіз неудовлетворительних результатів лікування постраждалих з даною патологією, пошук шляхів їх удосконалення.

Матеріали і методи дослідження

З 2009 по 2014 г.г. в ГУ «Інститут загальної та неотложної хірургії ім.В.Т.Зайцева НАМН України» спостерігалися 216 пацієнтів з проникаючими ранами груді. В 159 (73,6%) спостереженнях рани були кримінальними, в 46 (21,3%) - побутовими, в 9 (4,1%) - випадковими об гострий предмет і в 2 (0,9%) - результатом суїцидальної спроби. В 203 (94%) випадках були одиночні рани і в 13 (6%) - багаточисельні. Основними травмуючими інструментами були ніж або кинжал, резаць, шило, ножиці, гвинт, др. Частіше, у 141 (65,1%) постраждалого, розміри рани були до 2 см. Тим не менш, при невеликому входному отвірї, у 26. Поступлення постраждалих з ранами мало чітку зв'язь з вихідними і святковими днями і, як правило, з станом алкогольного оп'яніння (82%). В структурі хворих з проникаючими пошкодженнями різної локалізації рани в груді склали 35,1%. При клінічному обстеженні з застосуванням шкал AIS і ISS. У всіх цих пацієнтів стан був середньотяжким і тяжким. Для діагностики в залежності від тяжкості стану використовували поліпозиційну рентгенографію, УЗД, комп'ютерну томографію, в окремих випадках МРТ. Слід зазначити, що з допомогою УЗД візуалізується рідина і повітря в плевральній порожнині, гематоми грудної стінки, пошкодження діафрагми, рідина в порожнині перикарда. Перевагою УЗД є можливість вимірювання об'єму повітря і рідини в плевральній порожнині. УЗД з доплерографією є найбільш простим і доступним методом діагностики пошкоджень серця, магістральних судин середостення і кореня легкого. Особливу увагу звертає на себе факт наявності гемоторакса в 47 спостереженнях. Джерелами внутрішньоплевральних кровотеч розпізнані міжреберні артерії і їх гілки, а також паренхіма легкого - у 29 (62%) хворих; міжреберні артерії і їх гілки - у 9 (19%); паренхіма легкого - у

7 (15%); крупные сосуды лёгкого и средостения - у 1 (2%); внутренняя грудная артерия у 1 (2%).

Полученные результаты и их обсуждение

Накопленный клинический материал дает возможность более конкретно высказываться по основным направлениям проблемы.

Общие принципы хирургической помощи при ранениях груди включают:

- раннее и полноценное дренирование плевральной полости, восстановление внутриплеврального равновесия;
- поддержание проходимости дыхательных путей;
- устранение боли;
- восполнение кровопотери;
- герметизацию и стабилизацию грудной стенки;
- антимикробную и поддерживающую терапию.

Принципиальной особенностью дренирования плевральной полости при ранениях груди с гемотораксом или гемопневмотораксом является применение широкопросветных (10-15 мм) дренажей. Использование дренажей малого диаметра, как правило, сопровождается их обтурацией сгустками крови. Мы неоднократно убеждались, в том, что формальная постановка дренажа без контроля его проходимости приводит к формированию свернувшегося гемоторакса или к поздней диагностике продолжающегося внутриплеврального кровотечения.

Существенными особенностями отличаются вопросы обезболивания при ранениях груди, подходы к определению показаний к торакотомии и применению торакоскопического метода.

Выбор метода обезболивания при ранениях груди определяется не только локализацией и характером повреждения, но и тем, насколько избранный вариант аналгезии соответствует естественным защитным механизмам организма. Наш опыт и данные других авторов свидетельствуют, что оптимальным вариантом обезболивания при повреждениях груди следует считать сочетание различных вариантов блокад (места прелеллома, межреберной, паравerteбральной, эпидуральной, суб- и внутриплевральной) с применением ненаркотических анальгетиков (анальгетиков-антипиретиков). Опыт показывает, что в преобладающем большинстве случаев ранений груди этим путем достигается адекватное обезболивание. Игнорирование этих положений в значительной степени отражается на течении травматической болезни и развитии осложнений.

Успешное лечение раненных в грудь в 85-90% возможно с помощью дренирования полости плевры и противошоковой терапии. В наших условиях подобными мерами удалось достичь выздоровления у 89% пациентов.

Определение показаний к торакотомии - одна из наиболее важных и в то же время трудных составных частей лечения раненных в грудь. В наших наблюдениях частота торакотомии составила 11%. В зависимости от вида повреждений мы различаем неотложные, срочные и отсроченные показания к торакотомиям при ранениях груди. Неотложные торакотомии показаны: 1) для выполнения реанимационных мероприятий (при остановке сердца, быстро нарастающем клапанном пневмотораксе, профузном внутриплевральном кровотечении); 2) при ранении сердца и крупных сосудов (когда необходимо быстро устранить угрожающие жизни расстройства).

Срочные торакотомии выполнялись в течение первых суток после ранения. Они показаны в случаях: 1) продолжающегося внутриплеврального кровотечения с объемом кровопотери 300 мл/ч и более; 2) некупируемого клапанного пневмоторакса; 3) открытого пневмоторакса с массивным повреждением легкого; 4) повреждения пищевода; 5) подозрения на ранение сердца и аорты. Отсроченные торакотомии, производимые через 3-5 сут после травмы и позже, были показаны при: 1) свернувшемся инфицированном гемотораксе; 2) упорно возобновляющемся пневмотораксе с коллапсом легкого; 3) крупных (более 1 см) инородных телах в легких и плевре; 4) рецидивирующей тампонаде сердца; 5) угрозе профузного легочного кровотечения; 6) эмпиеме плевры.

Послеоперационная летальность, по данным большинства отечественных и зарубежных авторов, составляет 10-19% , в наших наблюдениях она составила 9,5%.

Применение торакоскопии при ранениях и закрытых травмах груди до настоящего времени не нашло широкого распространения. Под нашим наблюдением находились 63 пациента, которым в комплексе диагностических и лечебных мероприятий использована торакоскопия. С 2000 года торакоскопические операции выполняются нами с использованием эндовидеохирургического оборудования. Всего выполнена 41 видеоторакоскопия. У 21 раненого выполнены диагностические торакоскопии, которые, наряду с осмотром плевральной полости, включали в себя санацию плевральной полости,

устранение резидуального гемоторакса, удаление мелких свертков, фрагментов ранящих снарядов и одежды, оптимизацию положения дренажей, дополнительные гемостатические воздействия на легочную ткань или грудную стенку в местах, предположительно являвшихся источником кровотечения. Свернувшийся гемоторакс явился показанием к видеоторакоскопии у 10 пациентов спустя 3-5 суток после ранения. Трем пациентам выполнили ушивание раны диафрагмы ручным интракорпоральным швом. У 8 пациентов при диагностической торакоскопии выявлено неинтенсивное продолжающееся кровотечение из раны легкого (3 наблюдения) или грудной стенки (5 пациентов). Торакоскопическая техника позволила достичь окончательного гемостаза путем электрохирургических воздействий или клипирования межреберной артерии. По нашему мнению, основными преимуществами использования торакоскопического метода при повреждениях груди в сравнении с традиционной тактикой являются:

- адекватная и полноценная диагностика степени повреждений легкого, перикарда и сердца, средостения, верификация источника кровотечения;
- объективизация показаний к оперативным вмешательствам на легких и органах грудной полости, которые могут быть произведены как торакоскопически, так и открытым способом;
- сокращение показаний к торакотомии как за счет снижения числа «напрасных» торакотомий, так и за счет выполнения части операций торакоскопическим способом;
- улучшение качества санации плевральной полости.

В ситуациях, когда пациенту показана неотложная торакотомия (как правило, являющаяся частью реанимационных мероприятий), к торакоскопии прибегать не следует. Лишь срочные и отсроченные оперативные вмешательства могут выполняться торакоскопическим способом, при этом эндовидеохирургическая техника должна применяться чаще, чем открытые операции. В частности, в случаях среднего и большого гемоторакса, при подозрении на повреждение диафрагмы, свернувшимся гемотораксе; травматическом пневмотораксе, в том числе рецидивирующем, оперативное пособие может быть ограничено торакоскопией.

Показаниями к переходу на торакотомию при выполнении торакоскопических операций по поводу повреждений груди мы считаем:

- массивное повреждение или разрушение отдела легкого, когда показана резекция этой части легкого или когда при торакоскопии не удается остановить кровотечение или достичь хорошего аэрозаза;
- повреждение анатомических образований корня легкого (бронхов, сосудов) и средостения (пищевод, крупные сосуды);
- повреждение сердца, диагностированное при торакоскопии, предпринятой по другим показаниям;
- продолжающееся кровотечение с неустановленным источником;
- невозможность устранить выявленные в ходе торакоскопии повреждения, в случае отсутствия у хирурга необходимых навыков, оборудования или инструментария.

Важным аспектом применения торакоскопического метода при повреждениях груди является выбор метода обезболивания. Торакоскопические операции могут быть выполнены под местным, регионарным и общим обезболиванием. Большинство торакоскопических операций выполнены нами под общим обезболиванием в сочетании с различными вариантами инфильтрационной анестезии и регионарных блокад. В целом, применение торакоскопического метода позволило снизить необходимость в торакотомиях до 4,5%, вдвое уменьшить число плевральных осложнений ранений груди.

В наших наблюдениях осложнения при ранениях груди развились в 34,7% случаев, при этом инфекционные осложнения встретились у 21,7% пациентов. Основным итогом анализа частоты и структуры местных, висцеральных и генерализованных осложнений повреждений груди считаем уточнение роли системной воспалительной реакции в патогенезе осложнений изолированных повреждений груди.

Летальность среди пострадавших с ранениями груди колебалась от 3,7% до 9,7%. Основной причиной летальных исходов в начальном периоде травматической болезни стала острая кровопотеря около 50%, в последующем - развитие осложнений.

Выводы

1. Проведенный анализ позволяет нам рекомендовать различные современные способы при лечении пострадавших с повреждениями органов груди, непосредственный выбор зависит от тяжести и характера повреждения.
2. Данное исследование выявляет реальные резервы для дальнейшего улучшения результатов лечения пострадавших этой тяжелой категории, восстановления их трудоспособности.

Литература

1. Абакумов М.М. Диагностика и лечение одновременных ранений груди и живота / М.М. Абакумов, А.Н. Смоляр, Т.Т. Ткешелашвили // Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 4-8.
2. Брюсов П.Г. Огнестрельные проникающие ранения груди / П.Г. Брюсов // Материалы 2-й международной конференции по торакальной хирургии, посвященной 40-летию профильных отделений РНЦХ РАМН. – М., 2003. – С. 19-26.
3. Военно-полевая хирургия / Под ред. Н.А. Ефименко. – М: Медицина, 2002. – 528 с.
4. Видеоторакоскопия в лечении пострадавших с проникающими ранениями груди / О.В. Воскресенский, К.Г. Жестков, М.М. Абакумов, А.А. Гуляев // Хирургия. – 2006. – № 1. – С. 22-28.
5. Роль торакоскопии в хирургии ранений груди / К.Г. Жестков, А.А. Гуляев, М.М. Абакумов [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 12. – С. 19-23.
6. Кочергаев О.В. Эффективность спиральной компьютерной томографии в диагностике повреждений груди при механической сочетанной травме // О.В. Кочергаев, М.В. Шаповалов // Хирургия. – 2006. – № 3. – С. 38-42.
7. Петровский Б.В. Избранные лекции по военной хирургии (военно-полевая и военно-городская хирургия) / Б.В. Петровский. – М: Медицина, 1998. – 112 с.
8. Светухин А.М. Система объективной оценки тяжести состояния больных. Часть I / А.М. Светухин, А.А. Звягин, С.Ю. Слепнев // Хирургия. – 2002. – № 9. – С. 51-57.
9. Светухин А.М. Система объективной оценки тяжести состояния больных. Часть II / А.М. Светухин, А.А. Звягин, С.Ю. Слепнев // Хирургия. – 2002. – № 10. – С. 60-69.
10. Семенцов В.К. Эндохирургия повреждений мирного и военного времени : автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия» / В.К. Семенцов. – Москва, 2005. – 36 с.
11. APACHE II: A severity of disease classification system / W. Knaus, E. Drapper, D. Wagner [et al.] // Crit. Care Med. - 1985. – Vol. 3. – P. 818.
12. The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults / Knaus W., Douglas P., Wagner D. [et al.] // Chest. – 1991. – Vol. 100. – P. 1619-1636.
13. Villavicencio R.T. Analysis of thoracoscopy in trauma / R.T. Villavicencio, J.A. Aucar, M.J.Jr. Wall // Surg. Endosc. – 1999. – Vol. 13, suppl. 1. – P. 3-9.

Резюме

Лыхман В.Н. Хирургическое лечение пострадавших с тяжелой торакальной травмой.

Повреждения груди - одни самых серьезных повреждений военного и мирного времени, требующие быстрой и определенной тактики в лечении с целью умень-

шпиталь захворюваність і смертність. Нами проаналізована група з проникаючими раненнями груді з 216 пацієнтів. Торакотомія була показана в 11% випадків. Операцію виконали у 41 пацієнта. Осложнення були виявлені у 34,7% пацієнтів. Смертність, в залежності від періоду і типу поранень, коливалася в 3,7-9,7% випадків. В статті обговорюються загальні принципи лікування, роль обезболювання і відеоторакоскопії.

Ключевые слова: грудная травма, ранение легкого, ранения груді, пневмоторакс, гемоторакс, відеоторакоскопія, торакотомія.

Резюме

Лихман В.М. *Хірургічне лікування постраждалих з тяжкою торакальною травмою.*

Поранення груді - одні з найсерйозніших ушкоджень військового та мирного часу, що вимагають швидкої і певної тактики з метою зменшити захворюваність та смертність. Нами проаналізована група з проникаючими пораненнями груді з 216 пацієнтів. Торакотомія була показана у 11% випадків. Операцію виконали у 41 пацієнта. Ускладнення були виявлені у 34,7% пацієнтів. Смертність, залежно від періоду і типу поранок, спостерігалася в 3,7-9,7% випадків. У статті обговорюються загальні принципи лікування, роль знеболення та відеоторакоскопії.

Ключові слова: грудна травма, поранення легені, поранення груді, пневмоторакс, гемоторакс, відеоторакоскопія, торакотомія.

Summary

Lykhman V.N. *Surgical treatment of patients with severe thoracic trauma.*

Thoracic wounds are among the most serious injuries in war, either in combat or among civilians. Those injuries require prompt and specific treatment in an aim to decrease mortality and late morbidity. We analysed the group of 216 patients with penetrating thoracic war wounds. Incidence of thoracotomy was 11%. The thoracoscopy performed in 41 patients. Complications was detected in 34,7% of patients. Mortality ranged from 3,7% to 9,7% depending on period and type of battles. Postoperative mortality was equal to 9,5%. The general principles of treatment, role of analgesia and videothoracoscopy are discussed.

Key words: thoracic trauma, lung injury, pulmonary injury, thoracic injury, pneumothorax, hemothorax, videothoracoscopy, thoracotomy.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.І. Зельоний

ЛІКУВАННЯ ГІПОТОНІЧНОГО ТИПУ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДИСТОНІЇ У ВАГІТНИХ

Ю.О. Маніщенко, І.В. Соловійова

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Нейроциркуляторна дистонія (НЦД) – поліетиологічне функціональне нейрогенне захворювання серцево-судинної системи, основою якого є розлади нейроендокринної регуляції із багатосимптомними проявами, які посилюються на тлі стресових впливів та відрізняються доброякісним перебігом та спиятливим прогнозом [4]. Розповсюдженість НЦД серед населення від 25 до 80%. Клінічні прояви захворювання більш виражені у молодому віці (20-40 років). У жінок НЦД зустрічається у три рази частіше, ніж у чоловіків. Причинами виникнення НЦД є – вплив хронічного емоційного стесу, гормональні розлади (пубертатний період, вагітність, клімакс), зміна клімату, фізичні, розумові, емоційні перевантаження, загострення соматичних чи ендокринних хвороб, невротичні розлади [3].

Серед різних екстрагенітальних захворювань, що зустрічаються у вагітних, займає одне з перших місць [5,8]. Цей патологічний стан може бути причиною ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду. Крім того він може призводити до перинатальної смертності, а також впливати на подальший нервово-психічний розвиток дітей. Так, у жінок з гіпотонічною формою, при зниженні артеріального тиску у плода може виникнути дефіцит кисню та корисних речовин, що має негативний вплив на ембріо- та органогенез, а в подальшому може призвести до затримки росту плода та хронічної гіпоксії. [2, 3, 6]. У вагітних захворюваність на НЦД коливається в межах 10-40% [1]. Порушення фізіологічних функцій у них при цьому здебільшого обумовлено розладами вегетативної нервової системи, але незважаючи на відсутність органічних змін при встановленні діагнозу потребують призначення терапії як можна раніше [3,9]. На цьому етапі лікар зустрічається з проблемою вибору методу лікування. Медикаментозна терапія НЦД у вагітних має багато складностей і особливостей, з великою кількістю протипоказань до застосування лікарських засобів. Тому потрібно використовувати препарати тільки з встановле-

ною безпекою застосування під час вагітності в залежності від її терміну, з відомими шляхами метаболізму, щоб передбачити можливі побічні ефекти. Одним з таких лікарських засобів є комплексний гомеопатичний препарат тонгінал. Цей препарат підвищує тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи у хворих з ваготонією та відновлює порушений баланс активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Поряд з цим має вазоактивну дію: покращує кровонаповнення та кровообіг головного мозку за рахунок відновлення тону мозкових судин та нормалізації венозного відтоку. Нормалізує знижений артеріальний тиск. Покращує серцеву діяльність та метаболічні процеси в міокарді. Зменшує збудливість вестибулярного апарату. Суттєво зменшує частоту та інтенсивність нападів, усуває вегетативні кризи, особливо вагоінсулярного характеру. Підвищує стійкість до психоемоційних та фізичних навантажень. Покращує показники якості життя та адаптаційні можливості хворих, що страждають на вестибулярні або вегетативні розлади, гіпотензію.

За період застосування препарату тонгінал протягом багатьох років данні, що вказують на ризик обумовлений його застосуванням під час вагітності та при годуванні груддю, відсутні, тому тонгінал є безпечним лікарським засобом. Протипоказанням до прийому тонгіналу є підвищена чутливість до компонентів препарату [2,10].

Мета дослідження - з'ясувати ефективність застосування комплексного рослинного препарату тонгінал при лікуванні гіпотонічного типу НЦД у вагітних.

Матеріали та методи дослідження

В умовах гінекологічного відділення Луганської міської клінічної багатопрофільної лікарні № 1 було обстежено 37 вагітних, котрі були госпіталізовані з приводу загрози переривання вагітності та при обстеженні виявлені прояви гіпотонічного типу НЦД. Середній вік вагітних складав $22 \pm 3,7$ роки. Вагітні після встановлення діагнозу отримували поряд із седативною терапією рослинними препаратами комплексний гомеопатичний препарат тонгінал (Бітнер, Німечина) по 10 крапель 3 рази на добу (за 30 хвилин до прийому їжі) впродовж одного місяця поспіль, щоденно.

Для оцінки ефективності терапії, що проводилася при лікуванні гіпотонічного типу НЦД у вагітних жінок використовувалися загальноклінічні методи дослідження, вимірювався артеріальний тиск (АТ), оцінювалися дані електрокардіограм та функційних проб з фізичним на-

вантаженням до та після лікування. Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері Core 2 Duo T5750 з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel та Statistica, розрахованих на статистичну обробку медичної інформації методом варіаційної статистики з підрахунком коефіцієнтів Ст'юдента. За мінімальну межу вірогідності брали значення $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення

На початку лікування хворі мали скарги на загальну слабкість – 27(73%), запаморочення – 21(56,8%), підвищену стомлюваність – 29(78,4%), порушення сну (безсоння, труднощі при засинанні) – 7(18,9%), погане самопочуття у транспорті (запаморочення, нудота, головний біль) – 8(21,6%), кардіалгію – 13(35,1%), розлади кишково-шлункового тракту (діарея, закреп, епізодичні мігруючі болі в епігастрії та у кішківнику, здуття, відрижка) – 15(40,5%). У всіх пацієнток відмічалось зниження АТ. Так рівень систолічного АТ коливався в межах 84 ± 10 мм рт. ст., діастолічного – 52 ± 8 мм рт. ст. Частота пульсу коливалась 75-100 ударів за хвилину. Дані лабораторно-інструментальних досліджень підтвердили відсутність органічних змін органів. Таким чином, при обстеженні пацієнток до лікування були наявні астеничний, больовий синдроми та різноманітні вегетативні розлади систем.

Після проведеного лікування за результатами клінічного спостереження у вагітних жінок була виявлена позитивна динаміка: знизилась симптоми астеничного синдрому, відбулося підвищення АТ в середньому на 15 ± 3 мм рт. ст., частота пульсу знизилась на 13 ± 2 удару за хвилину, суб'єктивне покращення самопочуття відмічалось на 5-10 день прийому тонгіналу. Наприкінці лікувального процесу наявність скарг виявлялась наступним чином: загальна слабкість – 4(10,8%), запаморочення – 2(5,4%), підвищена стомлюваність – 4(10,8%), порушення сну (безсоння, труднощі при засинанні) – 1(2,7%), погане самопочуття у транспорті (запаморочення, нудота, головний біль) – 2(5,4%), кардіалгія – 1(2,7%), розлади кишково-шлункового тракту (діарея, закреп, епізодичні мігруючі болі в епігастрії та у кішківнику, здуття, відрижка) – 3(8,1%).

Таким чином, в результаті проведеного лікування із використанням тонгіналу зареєстровано позитивну динаміку показників рівня АТ, пульсу та покращення суб'єктивного самопочуття вагітних. Вищенаведені дані свідчать про виразний позитивний ефект лікування пацієнтів з використанням тонгіналу. Тому застосування даної терапії у вагітних з гіпотонічною формою НЦД є доцільним.

Висновки

1. Гіпотонічний тип НЦД у вагітних характеризується поєднанням астеничного, больового синдромів та синдрому вегетативних розладів функціонування внутрішніх органів та систем.
2. Лікування вагітних з гіпотонічним типом НЦД із застосуванням в комплексній терапії тонгіналу призводить до усунення дисбалансу функціонування симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.
3. Тонгінал в комплексном лікуванні вагітних з гіпотонічним типом НЦД є високоефективним, не має побічних ефектів та добре переноситься вагітними жінками.
4. Застосування тонгіналу в комплексній терапії є доступним, не завдає шкоди, може бути застосований у практиці лікарів, сприяє оптимізації лікування вагітних, що забезпечує його доцільність та можливість масового використання.

Література

1. Вейн А.М. Лечение вегетативной дистонии. Традиционные и нетрадиционные подходы. Краткое руководство для врачей / А.М. Вейн, Н.А. Яковлев, Т.К. Каримов, Т.А. Слюсарь. – М. : [б. и.], 1993. – С. 237.
2. Влияние дифференцированной физиопсихопрофилактической подготовки беременных к родам на частоту и структуру акушерских осложнений / А.В. Жарких, Т.Н. Беляева, Д.Е. Барковский [и др.] // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2003. – С. 110-114.
3. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2013. – 2320 с.
4. Кушинир С.М. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония / С.М. Кушинир, Л.К. Антонова. – Тверь, 2007. – 215 с.
5. Маколкин В.И. Нейроциркуляторная дистония (клиника, диагностика, лечение). Пособие для практических врачей / В.И. Маколкин, С.А. Аббакумов, А.А. Сапожникова. – Чебоксары, 1995. – 249 с.
6. Передерий В.Г. Основы внутренней медицины. Том 2 / В.Г. Передерий, С.М. Ткач. – К., 2009. – 976 с.
7. Покалев Г.М. Нейроциркуляторная дистония / Г.М. Покалев. – Н. Новгород : [б. и.], 1994. – 300 с.
8. Савельева Г.М. Нейроциркуляторная дистония при беременности / Г.М. Савельева, Т.В. Черепкова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 11-15.
9. Granath A.B. Water aerobics reduces sick leave due to low back pain during pregnancy / A.B. Granath, M.S. Hellgren, R.K. Gunnarsson // J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. – 2006. – № 35(4). – P. 465-471.

10. Jerlock M. Patient with unexplained chest pain / M. Jerlock // *Pain experience, stress, coping and health-related quality of life. Thesis work.* – Institute of Health and Care Sciences. Goteborg University, 2007. – 64 p.

Резюме

Манищенкова Ю.О., Соловйова І.В. Лікування гіпотонічної форми нейроциркуляторної дистонії у вагітних.

У статті проаналізовано клінічний перебіг гіпотонічної форми нейроциркуляторної дистонії у вагітних жінок. Досліджена частота зустрічаємості різних симптомокомплексів властивих для даної патології. Придільено увагу особливим вимогам при лікуванні цієї категорії пацієнток. Запропоновано спосіб лікування гіпотонічної форми нейроциркуляторної дистонії у вагітних шляхом застосування препарату тонгінал. Встановлено, що серед інших методів лікування гіпотонічної форми нейроциркуляторної дистонії у вагітних, запропонована терапія є високоефективною, не має побічних ефектів і добре переноситься вагітними жінками. Спосіб доступний, не завдає шкоди, сприяє оптимізації лікування вагітних, забезпечує його доцільність і можливість масового використання.

Ключові слова: нейроциркуляторная дистонія, вагітність, лікування.

Резюме

Манищенкова Ю.А., Соловьева И.В. Лечение гипотонической формы нейроциркуляторной дистонии у беременных.

В статье проанализировано клиническое течение гипотонической формы нейроциркуляторной дистонии у беременных женщин. Исследована частота встречаемости различных симптомокомплексов присущих для данной патологии. Уделено внимание особым требованиям при лечении этой категории пациенток. Предложен способ лечения гипотонической формы нейроциркуляторной дистонии у беременных путем применения препарата тонгинал. Установлено, что среди других методов лечения гипотонической формы нейроциркуляторной дистонии у беременных, предложенная терапия является высокоэффективной, не имеет побочных эффектов и хорошо переносится беременными женщинами. Способ доступен, не наносит вреда, способствует оптимизации лечения беременных, обеспечивает его целесообразность и возможность массового использования.

Ключевые слова: нейроциркуляторная дистония, беременность, лечение.

Summary

Manischenkova Yu.A., Soloviova I.V. Treatment of hypotensive type of neurocirculatory dystonia in pregnant women.

The article analyzes the clinical course of hypotonic form neurocirculatory dystonia in pregnant women. Investigated the frequency of occurrence of different symptom inherent for the given pathology. Paid attention to the special requirements in the treatment of this category of patients. A method is proposed for the treatment of hypotension form neurocirculatory dystonia in pregnant women through the use of the drug anginal. It is established that among other treatments hypotonic form neurocirculatory dystonia pregnant proposed therapy is a highly effective, has no side effects and is well tolerated by pregnant women. The method is available, is not harmful, to optimise treatment of pregnant women, provides its desirability and feasibility of mass use.

Key words: neurocirculatory dystonia, pregnancy, treatment.

Рецензенти: д.мед.н., проф. В.В.Сімрок; д.мед.н., проф. Л.М. Іванова

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В.В. Симрок, Е.В. Гордиенко, О.В. Гусаковская
ГУ «Луганский государственный университет»

Введение

Среди актуальных проблем в гинекологии, эндометриоз остается дискуссионной и отчасти нерешенной научной и клинической проблемой. К основным дискуссионным вопросам, которые активно обсуждаются в последние годы, относятся: механизмы развития и классификация эндометриозных гетеротопий, генетические и иммунологические аспекты патогенеза, рациональное соотношение оперативных и консервативных методов лечения. Общеизвестно, что ключевой момент возникновения и развития эндометриозной гетеротопии не объяснен ни одной из существующих теорий. Несомненно, что для этого необходимо, чтобы эндометриальные клетки обладали повышенной способностью к имплантации, а защитные силы организма были недостаточны для апоптоза. Реализация этих условий возможна под воздействием гормонального и иммунного дисбаланса, нарушения ферментных систем организма (метаболизма, протеолиза), генетической предрасположенности, механической травмы, хронического воспалительного процесса [1, 2].

Чрезмерное увлечение оперативными методами лечения эндометриоза (лапаротомными и лапароскопическими) не оправдали надежд гинекологов, т.к. не всегда удавалось визуализировать и удалить все очаги эндометриоза, что приводило к рецидивам заболевания. Некоторые исследователи сообщают о снижении количества антральных фолликулов, объема яичника и уровня антимюллерова гормона у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу эндометриозных кист яичников. Снижение овариального резерва более выражено после энуклеации кисты по сравнению с коагуляцией ложа эндометриомы [3]. Отсутствие выраженного эффекта от оперативного лечения делает медикаментозную терапию равнозначной и требует поиска новых препаратов в лечении.

Основным принципом медикаментозной терапии эндометриоза с применением любого гормонального агента является подавление яичниковой секреции эстрадиола. Степенью и продолжительностью угнетения гормоносекретирующей функции яичников определяют эффективность гормональной терапии. Из всего многообразия препаратов, применяемых для лечения эндометриоза, практическую ценность сохраняют прогестагены, антигонадотропины и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Наше исследование посвящено применению препарата диеногеста, производного прогестерона с антиандрогенной активностью. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке, согласно фармакодинамике, с относительной афинностью (до 10%). Но, несмотря на низкую аффинность к рецепторам прогестерона, диеногест обладает сильным прогестагенным эффектом. При эндометриозе диеногест уменьшает эндогенную продукцию эстрадиола, подавляет трофические эффекты эстрадиола на эндометрий. При непрерывном применении диеногест приводит к созданию гипозрогенного, гипергестагенного статуса, что вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эндометриоидных очагов. Иммунологический и антиангиогенный эффекты связаны с ингибированием пролиферации клеток.

Связь работы с научными программами, темами: статья выполнялась в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и представляет собой фрагмент темы НИР «Усовершенствование методов профилактики и лечения нарушения здоровья женщин разного возраста и с осложненным течением беременности» (№ госрегистрации 0110U000573).

Целью исследования стало: рационализация лечебных подходов при ведении больных с наружным эндометриозом применением препарата «Визан».

Материалы и методы исследования

В течение 12 месяцев проводилось обследование, лечение и наблюдение 14 больным наружным эндометриозом яичников, в возрасте от 19 до 33 лет, в среднем $24,1 \pm 2,3$ года. Все женщины были среднего телосложения, без вредных привычек (не курили) и имели примерно одинаковый профессиональный и материальный уровни.

С целью диагностики эндометриоза проводилось: бимануальное гинекологическое исследование (определялось опухолевидное

образование в области придатков матки, увеличение матки и ограничение ее подвижности); УЗИ устанавливало клинко-анатомический вариант эндометриоза (эндометриоидные кисты яичников, их размер, гетеротопические очаги в яичниках). Диагноз подтверждался магнитно-резонансной томографией (МРТ) и компьютерной томографией (КТ) у 9 больных. Для диагностики эндометриоза и дифференциальной диагностики его и злокачественных опухолей яичника применяли обнаружение в крови различных опухолевых маркеров, выявление онкоантигенов СА 125 (муцинозного гликопротеида в сыворотке крови) и HE4 (белок эпидермиса, ингибитор протеиназ) [4]. Одновременным определением СА 125 и HE4 проводили дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного процесса в яичниках, раннюю диагностику рецидивов и эффективность гормонального лечения. Препарат «Визан» назначали в непрерывном режиме, и течение 6-9 месяцев.

Полученные результаты и их обсуждение

Соответственно цели исследования и задачам работы, отбор пациенток осуществлялся с соблюдением принципа рандомизации. Из анамнеза установлено, что наиболее частым экстрагенитальным заболеванием у этих больных была нейроциркуляторная дистония различных типов (у 11- 78,6%), сочетание двух и более экстрагенитальных заболеваний выявлено у каждой второй пациентки. Особенности менструальной функции явились: длительное становление (до 3,5 лет), гиперменструальный синдром у 8-57%, нерегулярный менструальный цикл имел место у 5-35,7% пациенток. Первичное бесплодие диагностировано у 6-42,9% пациенток, вторичное у 4-28,6%. Т.е. нарушение фертильности – основная жалоба пациенток с эндометриозом яичника. Мужской фактор бесплодия исключен у всех пациенток данной группы. При анализе первично бесплодных пациенток степень поражения яичников (по 4-степенной классификации) соответствовала 1-2 степени, тогда как при вторичном бесплодии 2-3 степень заболевания. У всех больных в анамнезе неоднократно проводилось лечение воспалительных заболеваний органов малого таза (аднексит, эндометрит, цервицит), коррекция выявленных нарушений приемом КОК, от 2 до 4 лет. Предложенный нами диагностический комплекс, с наибольшей степенью точности устанавливал клинко-анатомический вариант эндометриоза. УЗИ применялось как оптимальный и общедоступный скрининговый метод и определяло локализацию, размер эндометриоидных кист

яичников. МРТ и КТ сделали применение гистеросальпингографии не актуальной, тем более что диагностическая ценность этого метода ограничена. МРТ и КТ позволяли определить характер патологического процесса, его локализацию, взаимосвязь с соседними органами, а также уточнить анатомическое состояние всех органов малого таза. При эндометриозе яичников выявлены: односторонняя локализация патологического процесса (у 12-85,7% женщин); ановуляторные циклы (у 11-78,6% женщин); наличие гетеротопических очагов в яичниках, но без сформированных эндометриоидных кист (у 2-14,3% женщин); спаечная болезнь (у 9-64,3% женщин). Учитывая, что все большее значение в диагностике эндометриоза и дифференциальной диагностике его и злокачественной опухоли приобретает обнаружение в крови различных опухолевых маркеров. При первичном определении онкоантигена СА 125 оказались повышенными практически у всех 14 пациенток, их показатель в среднем составил 41 ± 10 МО/мл., тогда как НЕ4 оставался на нормальном уровне и составил 110 ± 25 пмоль/л.

После проведения противовоспалительной терапии, все пациентки в течении 6-9 месяцев принимали препарат «Визан» ежедневно, в непрерывном режиме. Побочные реакции наиболее часто развивались в течение первых 2-3 месяцев применения препарата «Визан», и исчезли у всех больных в процессе лечения. Побочные реакции выражались головной болью, дискомфортом в молочных железах, подавленным настроением. Каждые 3 месяца проводился контроль, и показатели опухолевых маркеров у каждой женщины имели тенденцию к постепенному снижению, с проявлением своего минимума к концу лечения. В зависимости от вида маркера, к концу лечения, их уровни в среднем составляли: СА-125 – $29,7 \pm 1,2$ МО/мл, что меньше первоначального на 27,56%. Эти показатели указывают на возвращение раннее повышенных значений онкомаркеров к границам абсолютной нормы. Эндометриоидные кисты подверглись полной регрессии у 9-64,3% женщин, а у 2-14,3% уменьшились в значительной мере; увеличенные в размере яичники возвращены до размеров здоровых у всех пациенток. Очаги яичниковой гетеротопии, без наличия кист, в значительной мере уменьшились у всех больных; спаечная болезнь поддалась частичному излечению; ановуляторный цикл полностью восстановлен у 12-85,7% женщин. В период полугодового наблюдения после лечения «Визаном» у 5-35,7% женщин наступила желаемая бере-

менность, и ещё у 2- 14,3% – в течении 9 месяцев, что в конечном итоге составило 70% беременностей от общего числа больных первичным и вторичным бесплодием. Процесс гестации протекал без развития неотложных состояний и во всех случаях произошли срочные роды. Трое из них родоразрешены операцией кесарева сечения. При лапаротомии осмотрены яичники: по верхнему полюсу определялись гетеротопии от 0,5 до 1 см, локализованные в толще яичниковой ткани, не выступающие над поверхностью яичника, не имеющие кистозных полостей («фиолетовая» яичниковая ткань).

Выводы

1. Становление менструальной функции у пациенток с наружным эндометриозом яичников происходит по типу первичной дисфункции репродуктивной системы (длительное становление, гиперменструальный синдром).
2. Гинекологический анамнез всех больных наружным эндометриозом отягощен патологией инфекционно-воспалительного характера, у половины из них развивается первичное/вторичное бесплодие.
3. Применение диеногеста для консервативного лечения эндометриоза яичников оказывает выраженный лечебный эффект, не ухудшая качества жизни пациенток.
4. Пациентки с эндометриоидными кистами осуществляют свои репродуктивные намерения в более зрелом возрасте

Литература

1. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. - М.: Медицина, 2006 – 411 с.
2. Андреева Е.Н. Профилактика и лечение генитального эндометриоза комбинированными оральными контрацептивами – миф или реальность? / Е.Н. Андреева, Е.Ф. Гаврилова // Русский медицинский журнал. Независимое издание для практикующих врачей. Мать и дитя. Акушерство и гинекология – М., 2007. – № 17. – С. 1282-1286.
3. Berkes E. Current treatment of endometriosis with laparoscopic surgery / E. Berkes, A. Bokor, J. Rigo // Orv. Hetil. – 2010. – № 151 (28). – P. 1137-1144.
4. Voorzanger-Rousselot N. Biochemical markers in oncology. Part1: Molecular basis. Part II: Clinical uses / N. Voorzanger-Rousselot, P. Garnero // Cancer Treat. Rev. – 2007. – Vol. 33. – P. 230-283.

Резюме

Симрок В.В., Гордиенко Е.В., Гусаковская О.В. Консервативное лечение эндометриоза яичников, новые возможности.

Ендометриоз остається актуальною проблемою в гінекології. При оперативному методі лікування не вдається видалити всі очаги ендометріоза, що приводить до рецидивів захворювання. Відсутність вираженого ефекту від оперативного лікування робить медикаментозну терапію рівнозначною і вимагає пошуку нових препаратів у лікуванні. Основним принципом медикаментозної терапії ендометріоза є пригнічення секреції естрадіолу. Наше дослідження присвячене застосуванню препарату дієногесту, похідного прогестерону з антиандрогенною активністю. Застосування дієногесту для консервативного лікування ендометріозу яєчників має виражений лікувальний ефект, не погіршуючи якості життя пацієнток.

Ключові слова: ендометриоз, дієногест.

Резюме

Сімрок С.С., Гордієнко О.В., Гусаковська О.В. Консервативне лікування ендометріозу яєчників, нові можливості.

Ендометриоз залишається актуальною проблемою в гінекології. При оперативному методі лікування не вдається видалити всі вогнища ендометріозу, що приводить до рецидивів захворювання. Відсутність вираженого ефекту від оперативного лікування робить медикаментозну терапію рівнозначною і вимагає пошуку нових препаратів у лікуванні. Основним принципом медикаментозної терапії ендометріозу є застосування будь-якого гормонального агента з пригнічення яєчничкової секреції естрадіолу. Наше дослідження присвячене застосуванню препарату дієногесту, похідного прогестерону з антиандрогенною активністю. Застосування дієногесту для консервативного лікування ендометріозу яєчників має виражений лікувальний ефект, не погіршуючи якості життя пацієнток.

Ключові слова: ендометриоз, дієногест.

Summary

Simrok V.V., Gordienko E.V., Gusakovskaya O.V. Conservative treatment of endometriosis ovarian, new opportunities.

Endometriosis remains an urgent problem in gynecology. When operative treatment cannot remove center foci of endometriosis, which leads to relapses of the disease. The absence of significant effect of surgical treatment makes drug therapy equivalent and requires the search for new drugs in the treatment. The basic principle of medical therapy of endometriosis with the use of any hormonal agent is suppression of ovarian secretion of estradiol. Our study focuses on the use of the drug dienogest derived progesterone with antiandrogen activity. Application dienogest for conservative treatment of endometriosis of the ovaries has a pronounced therapeutic effect, without compromising the quality of life of patients.

Key words: endometriosis, dienogest.

Рецензент: к.мед.н., доц. О.А. Коробкова

ВИКОРИСТАННЯ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ В ЯКОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТОРА У ВАГІТНИХ З ПОСТКОМОЦІЙНИМ СИНДРОМОМ

В.В. Сімрок, І.В. Циганенко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Екстрагенітальні захворювання займають одне з перших місць серед основних причин перинатальних ускладнень та материнської летальності, в яких особливу частину становлять захворювання центральної нервової системи. Основна причина розвитку захворювань центральної нервової системи (ЦНС) є посткомоційний синдром (ПКС) або травматична хвороба головного мозку (ТХГМ), що розвивається після отриманої черепно-мозкової травми (ЧМТ) [3]. Останнім часом в світі спостерігається стійка тенденція зростання рівня ЧМТ, які складають 50% усіх травм у мирний час. Щороку статистика фіксує 200 випадків ЧМТ на 10000 населення. Половина усіх випадків травми голови виникає внаслідок дорожньо-транспортних пригод. За даними ВООЗ за останні 10-15 років кількість випадків ЧМТ збільшилася у середньому на 2% щорічно [6]. Найчастіша причина травмування – це дорожньо-транспортна пригода, а оскільки в усьому світі простежується чітка тенденція до збільшення автомобілів, то кількість автотравм буде постійно збільшуватися. Одночасно із зростанням травматизму в цілому, зростає число жінок, які керують автомобілем, тому частіше зустрічаються випадки черепно-мозкових травм і наслідків у жінок. Аналіз спеціалізованої літератури за останні 5 років вказує на недостатньо вивчені питання особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок, які мають ПКС. Наводяться окремі спостереження гострої черепно-мозкової травми жінок під час вагітності, а питання поєднання вагітності і наслідків ЧМТ вивчені недостатньо. Вагітність відноситься до чинників, що викликають прогредієнтний перебіг ТХГМ, коли спостерігається наростання вираженості неврологічної симптоматики, психічних порушень, поява і розвиток судинної патології навіть після багаторічного періоду стійкої компенсації посттравматичних порушень за рахунок порушення проникності скомпрометованого ЧМТ ГЕБ і виснаження ком-

пенсаторних спроможностей систем, які беруть участь в підтримці гомеостазу організму вагітної. Отже діагностика і своєчасна корекція підвищеної проникності ГЕБ під час вагітності у жінок з ПКС сприятиме покращенню нейропсихологічного статусу вагітних і профілактиці та корекції акушерських і перинатальних ускладнень.

В структуру гематоенцефалічного бар'єру входять ендотеліоцити судин мозку, астроцити і періцити глії [7]. Астроцити тісно взаємодіють з ендотеліальними клітинами. Між ними здійснюється постійний обмін речовин. Астроцити виділяють цілий ряд речовин, які впливають на проникність ендотелію [5]. Головними завданнями астрогліальних клітин є забезпечення нейронів поживними речовинами і підтримання необхідної концентрації електролітів позаклітинного простору. Астроцити синтезують більшу частину необхідного клітинам мозку холестерину [4]. Вважається, що астроцити найбільш чутливі до впливу пошкоджуючих факторів (зокрема, до хронічної гіпоксії і до змін водно-електролітного балансу), тому для діагностики підвищеної проникності ГЕБ у вагітних з ПКС ми обрали астроцитарний нейроспецифічний білок GFAP.

Враховуючи сучасні наукові дані про залучення пептид-опосередкованих механізмів в процеси репарації, стабілізації ГЕБ та поліпшення інтеграційних процесів головного мозку при ПКС, останнім часом приділяється особлива увага нейропептидів, серед яких викликає особливий інтерес натуральний прогестерон [1]. Сучасна нейрохімія довела, що нейропептиди несуть основне нейротрофічне фармакологічне навантаження. Наявність низькомолекулярної пептидної фракції дозволяє відносно легко долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і доходити безпосередньо до нервових клітин в умовах периферичного введення [2].

Ефект ідентичного ендогенному мікронізованого прогестерона для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень з одночасним позитивним впливом на нейропсихологічний статус вагітних з ПКС базується на нейропротекторному, а також анксіолітичному, вегетостабілізуючому, м'якому седативному і спазмолітичному впливі, що дуже важливо і для здорових вагітних (якщо нервова система вагітної не знаходиться в стані охоронного гальмування, вона не може забезпечити плоду повний фізіологічний спокій), а тим паче для вагітних з ПКС. Треба зазначити, що достатній рівень прогестерону як прекурсор аллопрегнанолону не тільки необхідний для вагітної з ПКС, а і вельми важливий для плода. Аллопрегнанолон приймає

участь у захисті і розвитку мозку плода, особливо в III триместрі (дозріваючі структури мозку стають більш чутливими до зазначеного нейростероїда). А при наявності ФПД і прееклампсії аллопрегнанолон підвищує стійкість мозку плода до гіпоксії, що розвивається у плода за рахунок патологічних процесів (генералізований вазоспазм, порушення проникності ендотелія, порушення функціонування ФПК), присутніх при вищезазначених ускладненнях вагітності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: стаття виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Удосконалення методів профілактики та лікування порушення здоров'я жінок різного віку та з ускладненим перебігом вагітності» (№ держреєстрації 0110U000573).

Метою роботи було вивчення ефективності використання у вагітних з ПКС мікронізованого прогестерону (Утрожестан) в якості нейропротектора для стабілізації ГЕБ, що профілактує і корегує такі ускладнення вагітності, як фето-плацентарна дисфункція і пізній гестоз, і клінічно проявляється покращенням нейропсихологічного статусу вагітних.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 3 групи жінок. Основна група – вагітні з ПКС після ЛЗЧМТ – ВЧМТ А (n=36) – отримували мікронізований прогестерон 200 мг/добу перорально з 24 тижнів до пологів. Група порівняння – вагітні з ПКС після ЛЗЧМТ – ВЧМТ Б (n = 33) – отримувала в якості нейропротектора Тіоцетам з 24 тижнів в дозі 5мл + 200 мл 5% розчину глюкози в/в крапельно 1 раз на добу протягом 3-х діб, потім по 1 таб. 2 рази на добу протягом 7 діб 2 курси з перервою в 2 тижні. В залежності від ускладнень вагітності, жінки основної і групи порівняння отримували лікування згідно існуючих протоколів. Контрольну групу склали соматично здорові вагітні (ЗВ) (n = 31). Усі жінки були рандомізовані за віком, акушерсько-гінекологічним анамнезом; вагітні з ПКС – також за тяжкістю патологічного процесу.

Критеріями ефективності запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу були:

- 1) Сумарна клінічна оцінка ефективності комплексу у вагітних з ПКС за результатами нейропсихологічного тестування – шкала загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale - CGI);
- 2) Рівень нейроспецифічного білка GFAP у сироватці крові вагітних, як маркера позитивного, стабілізуючого впливу запропоно-

ваного комплексу на стан гемато-енцефалічного бар'єру вагітних;

3) Показники доплерометрії і біофізичного профілю плода, як маркери нейропротекторного впливу на плід;

4) Порівняльний аналіз показників акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із груп, які ми обстежували.

Отримані результати та їх обговорення

Динаміка загального клінічного стану жінок досліджених груп за даними Шкали загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale - CGI) відображена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка стану жінок досліджених груп за даними Шкали загального клінічного враження (ClinicalGlobal Impression Scale - CGI)

Результат лікування	ВЧМТ А, n (%)	ВЧМТ Б, n (%)
Погіршення	0 (0%)	3 (7,32%)
Відсутність динаміки	13 (28,26%)	22 (53,66%)
Помірне поліпшення	16 (34,78%)*	10 (24,39%)
Виражене поліпшення	17 (36,96%)*	6 (14,63%)
Повний регрес симптомів	0 (0%)	0 (%)

Примітка: * - вірогідна різниця з групою порівняння ($P < 0,05$).

Як видно з таблиці 1, поліпшення на фоні призначеного комплексу відзначено у 71,74% вагітних ВЧМТ А, в групі ВЧМТ Б на фоні лікування згідно існуючих протоколів поліпшення загальному стану відзначено лише у 39,02% вагітних.

Концентрація нейроспецифічного білка GFAP в сироватці крові у обстежених вагітних в різні терміни гестації представлені в таблиці 2. В нормі рівень зазначеного НСБ повинен бути не більше 4,0 нг/мл.

Таблиця 2

Концентрація GFAP у обстежених вагітних в різні терміни гестації

Групи	НСБ	Концентрація НСБ в сироватці крові, нг/мл					
		12 тиж.	16 тиж.	24 тиж.	28 тиж.	32 тиж.	37 тиж.
ВЧМТ А n=46	GFAP	4,62±0,07	4,63±0,06	4,82±0,08"	4,81±0,06"	4,84±0,07"	4,85±0,06"
ВЧМТ Б n=41	GFAP	4,59±0,09	4,62±0,06	4,84±0,07	4,97±0,08	5,07±0,08	5,03±0,07
ЗВ n=31	GFAP	3,32±0,08*	3,35±0,09*	3,34±0,09*	3,37±0,12*	3,29±0,13*	3,36±0,11*

Примітка: * - вірогідна різниця з групами ВЧМТ А, ВЧМТ Б ($P < 0,05$); " - вірогідна різниця з групою ВЧМТ Б ($P < 0,05$).

З таблиці 2 видно статистично достовірне підвищення концентрації нейроспецифічного білка GFAP у жінок з ПКС порівняно з такими у здорових вагітних ($P<0,05$), також відзначена достовірна різниця рівня білка, який вивчали, в групах ВЧМТ А і ВЧМТ Б ($P<0,05$) після 24 тижнів, тобто з моменту призначення нами запропонованого лікувально-профілактичного комплексу. В групі ВЧМТ А рівень GFAP після 24 тижнів не підвищувався на відміну від показників в групі ВЧМТ Б, що свідчить про позитивний, стабілізуючий вплив мікронізованого прогестерона на стан гемато-енцефалічного бар'єру у вагітних групи ВЧМТ А.

Аналізуючи перебіг поточної вагітності і пологів отримані наступні дані: у вагітних ВЧМТ Б фето-плацентарна дисфункція (ФПД) розвивалася в 2,6 разів частіше, ЗВУР в 2 рази частіше, прееклампсія в 2,1 рази частіше, ніж в групі ВЧМТ А. Передчасні пологи були в 2,5 рази частіше в групі ВЧМТ Б в порівнянні з ВЧМТ А, пологи операцією кесарів розтин в 2 рази частіше, що було пов'язано з передчасним розродженням у зв'язку з тяжкістю пізнього гестозу, прогресуванням гіпертензійних розладів, погіршенням неврологічного статусу. Отримані дані свідчать про задовільний вплив запропонованого комплексу в якості профілактики таких ускладнень вагітності, як ФПД і пізній гестоз, стабілізації неврологічного статусу і відповідно зниження кількості передчасних пологів і розродження операцією кесарів розтин.

Показники біофізичного профілю плода і доплерометрії на фоні терапії прогестероном відображені в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники біофізичного профілю плода та доплерометрії в артерії пуповини і середній мозковій артерії плода на фоні лікування

Група	Тижні	СДС АП	СДС СМА	БПП
ВЧМТ А	32	2,47±0,12	2,38±0,11	7,75±0,13
	34	2,38±0,11*	2,32±0,09*	7,82±0,12*
ВЧМТ Б	32	2,38±0,09	2,41±0,08	7,80±0,13
	34	2,36±0,11	2,39±0,10	7,75±0,09
ЗВ	32	2,27±0,10	2,27±0,08	8,25±0,10
	34	2,26±0,09	2,28±0,09	8,25±0,11

Примітка: * - достовірна різниця з показником до лікування; СДС АП – систоло-діастолічне співвідношення в артерії пуповини; СДС СМА – систоло-діастолічне співвідношення в середній мозковій артерії; БПП – біофізичний профіль плода.

Показники біофізичного профілю плода і доплерометрії на фоні терапії мікронізованим прогестероном були достовірно кращими в групі ВЧМТ А ніж в групі ВЧМТ Б, що свідчить про позитивний вплив на фето-плацентарний комплекс.

Висновки

1. Отримані нами дані підтверджують ефективність мікронізованого прогестерону для профілактики і корекції акушерських і перинатальних ускладнень з позитивним впливом на нейропсихологічний стан вагітних з ПКС після ЛЗЧМТ.

2. Спостерігається нейропротекторний вплив утрожестану на центральну нервову систему вагітної і плода: стабілізується стан гемато-енцефалічного бар'єру, покращується нейро-психологічний стан вагітних з ПКС, що запобігає прогресуванню ПКС під час вагітності, а також покращуються акушерські і перинатальні показники у вагітних з ПКС.

Література

1. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И.С. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 3 (57) – С. 20 – 27.
2. Клиническая фармакология с элементами клинической биохимии. Руководство для врачей и клинических провизоров / Под ред. С.В. Нагиева, Т.Д. Бахтеевой, И.А. Зупанца. – Донецк: Ноумедиа, 2011. – С. 765-767.
3. Allen E.A. Interventions for postconcussion syndrome / E.A. Allen // Trauma. – 2007. – Vol. 9. – P. 181-187.
4. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective / A.V. Molofsky, R. Krenick, E. Ullian [et al.] // Genes. Dev. – May, 2012. – № 26(9). – P. 891-907.
5. Michael V. Astrocytes: biology and pathology / V. Michael, I. Sofroniew, H. Vinters // Acta Neuropathol. – January, 2010. – №44. – P. 163-165.
6. Електронний ресурс: <http://www.neuro.dn.ua>.
7. Електронний ресурс: <http://www.en.wikipedia.org>

Резюме

Сімрок В.В., Циганенко І.В. Використання мікронізованого прогестерону в якості нейропротектора у вагітних з посткомоційним синдромом.

Екстрагенітальні захворювання займають одне з перших місць серед основних причин перинатальних ускладнень та материнської летальності, в яких особливу частину становлять захворювання центральної нервової системи. Основною причиною розвитку захворювань центральної нервової системи є посткомоційний синдром або травматична хвороба головного мозку, яка розвивається після отриманої черепно-мозкової травми. Було вивчення ефективності використання у вагітних з посткомоційним синдромом мікронізованого

прогестерону (утрожестан), який профілактує і корегує фето-плацентарну дисфункцію і пізній гестоз. Під впливом утрожестану спостерігається нейропротекторний вплив на центральну нервову систему вагітної і плода: стабілізується стан гемато-енцефалічного бар'єру, покращується нейро-психологічний стан вагітних, а також покращуються акушерські і перинатальні показники у вагітних з посткомоційним синдромом.

Ключові слова: вагітність, посткомоційний синдром, мікронізований прогестерон, утрожестан.

Резюме

Симрок В.В., Цыганенко И.В. *Использование микронизированного прогестерона в качестве нейропротектора у беременных с посткомоционным синдромом.*

Экстрагенитальные заболевания занимают одно из первых мест среди основных причин перинатальных осложнений и материнской летальности, в которых особую часть составляют заболевания центральной нервной системы. Основной причиной развития заболеваний центральной нервной системы является посткомоционный синдром или травматическая болезнь головного мозга, которая развивается после полученной черепно-мозговой травмы. Была изучена эффективность использования у беременных с посткомоционным синдромом микронизированного прогестерона (утрожестан), который профилактирует и корректирует фето-плацентарную дисфункцию и поздний гестоз. Под влиянием утрожестана наблюдается нейропротекторное влияние на центральную нервную систему беременной и плода: стабилизируется состояние гемато-энцефалического барьера, улучшается нейро-психологическое состояние беременных, а также улучшаются акушерские и перинатальные показатели у беременных с посткомоциональным синдромом.

Ключевые слова: беременность, посткомоционный синдром, микронизированный прогестерон, утрожестан.

Summary

Simrok V.V., Tsiganenko I.V. *Use micronized progesterone as a neuroprotector in pregnant women with postcomotion syndrome.*

Extragenital diseases are one of the first places among the main causes of perinatal complications and maternal mortality, in particular part is made up of diseases of the central nervous system. The main reason for the development of diseases of the central nervous system is postcomotion syndrome or traumatic disease of the brain, which develops after traumatic brain injury. Was to study the efficiency of the use in pregnant women with postcomotion syndrome micronized progesterone (utrogestan), which renders prophylactic action and adjusts the feto-placental dysfunction and late preeclampsia. Under the influence of utrogestan observed neuroprotective effect on the central nervous system of the pregnant woman and the fetus: stabilizes the state of the blood-encephalon barrier, improves neuro-psychological status of pregnant and improved obstetric and perinatal indicators in pregnant women with postcomotion syndrome.

Key words: pregnancy, postcomotion syndrome, micronized progesterone utrogestan.

Рецензент: к.мед.н., доц.Т.В. Лісовська

**ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

В.Н. Лыхман

*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им.В.Т.Зайцева
НАМН Украины» (Харьков)*

Введение

По современным данным колоректальный рак представляет собой одну из наиболее распространенных злокачественных опухолей человека, заболеваемость которым неуклонно растет во всех странах мира [8]. Как указывают в своей монографии С.А. Шалимов, Е.А. Колесник, Ю.А. Гриневич (2005) в развитых странах мира колоректальный рак представляет собой весьма актуальную проблему как причину онкологической смертности [6]. В странах Западной Европы и США смертность от рака толстой кишки занимает второе место после рака молочной железы у женщин и третье место после рака простаты и рака легкого у мужчин [7, 8]. В Украине из стран СНГ отмечается наибольшая заболеваемость колоректальным раком и составляет 34,9 на 100 000 человек населения.

По данным Я.В. Шпарик, Р.Д. Шиян, Т.Б. Качмар, О.Б. Абрамюк от рака толстой кишки умерли: канцлер ФРГ лауреат Нобелевской Премии мира Вилли Брандт, выдающийся политический деятель Израиля Моше Даян, французский композитор-импрессионист Клод Дебюси, президент США Рональд Рейган, американский киноактер Джек Леммон, американский писатель-фантаст Роджер Желязни, английский биолог лауреат Нобелевской Премии Френсис Крик, всемирно известная киноактриса и модель шоу-бизнеса Одри Хепберн и многие многие другие [4].

Из представленного выше видно, что данная проблема является весьма актуальной и заслуживает пристального внимания исследователей. История развития хирургии колоректального рака насчитывает почти 2 столетия. За этот период разработаны и совершенствованы почти все современные хирургические вмешательства по поводу данной патологии. Совершенствование хирургических вмешательств при колоректальном раке всегда сводилось

к соблюдению принципов абластики и созданию благоприятных условий для анастомозирования органов. Были предложены многоэтапные и одномоментные операции.

Хирургическое лечение колоректального рака (как и рака других локализаций) является основным и должно дополняться адьювантной химио- и лучевой терапией. Характер и объем операции зависит от локализации и распространения опухоли, наличия осложнений и общего состояния больного. Общеизвестно, что условием радикального оперативного вмешательства при раке вообще и при колоректальном раке в частности является адекватная лимфодиссекция [4].

Согласно 7-го издания классификации TNM для каждой локализации опухоли в толстой кишке регионарными являются лимфатические узлы по ходу следующих основных сосудов и их ответвлений:

а) Слепая кишка - подвздошноободочные и правые ободочные сосуды;

б) Восходящая кишка - подвздошноободочные, правые и средние ободочные;

в) Печеночный угол - правые и средние ободочные сосуды;

г) Поперечно-ободочная кишка - правые, средние и левые ободочные;

д) Селезеночный угол - средние, левые ободочные и нижние брыжеечные;

е) Нисходящая кишка - левые ободочные и нижние брыжеечные сосуды;

ж) Сигмовидная кишка и ректосигмоидный отдел - левые ободочные, сигмовидные, нижние брыжеечные и верхние прямокишечные;

з) Прямая кишка - нижние брыжеечные, верхние и средний прямокишечные, внутренние подвздошные сосуды.

Целью нашей работы была оценка эффективности хирургического лечения больных со злокачественными опухолями толстой кишки.

Материалы и методы исследования

Мы располагаем опытом хирургического лечения 1202 больных колоректальным раком. Хотя само наличие у больного рака толстой кишки является абсолютным показанием для операции, хирургическая активность в нашей клинике в течение многих лет при данной патологии колебалась от 60% до 91%, что можно объяснить отказом больного от операции, а также запущенностью опухолевого процесса. Из общего числа оперированных нами больных у 102 (8,5%) операция

носила эксплоративный характер, а у 142 человек (11,8%) была паллиативной. Таким образом, только у 79,7% оперированных удалось выполнить радикальную операцию по поводу колоректального рака.

Среди паллиативных операций наиболее часто применялась концевая колостомия у 56 больных (4,8%), сигмостомия по Майдну - 37 больных (3,1%>), обходной илеотрансверзоанастомоз - 35 больных (2,9%), а также цекстомия у 12 больных (1%). После пробной лапаротомии умерло 16 человек (1,3%), после паллиативных операций - 23 больных (1,9%). Радикальные операции при колоректальном раке нами выполнены у 958 человек. Распределение радикально оперированных по видам операций представлено в таблице.

Таблица

Распределение радикально оперированных по видам операций

Виды операций	Число больных	Умерло	% %
Правосторонняя гемиколэктомия	128	30	зд
Резекция поперечно-ободочной кишки	22	6	0,6
Левосторонняя гемиколэктомия	64	8	0,8
Одномоментная резекция сигмы	181	10	1,0
Резекция сигмы и толстой кишки по Гартману	88	23	2,4
Восстановление непрерывности кишки после резекции по Гартману	28	1	од
Передняя резекция прямой кишки по Холдину	169	10	1,04
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	31	2	0,2
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки по Кеню-Майлсу	99	10	1,04
Итого	958	100	10,4

Из представленной таблицы видно, что наиболее часто отмечен рак прямой кишки у 299 больных (31,2%), сигмовидной кишки - 294 человека (30,7%), правой половины толстой кишки - 128 больных (13,4%), нисходящей кишки и селезеночного угла - 64 человека (6,7%>) и на последнем месте - рак поперечно-ободочной кишки 22 больных (2,3%).

Полученные результаты и их обсуждение

Выполняя операции на левой половине ободочной кишки (левосторонняя гемиколэктомия, одномоментная резекция сигмы, а также передняя и брюшно-анальная резекции прямой кишки)

мы всегда стараемся вывести анастомоз забрюшинно с подведением к нему забрюшинного перчаточно-трубочного дренажа. Для этого по левому фланку широко отслаиваем париетальный листок брюшины, за него размещаем анастомоз и фиксируем к медиальной поверхности брыжейки кишки, несущей анастомоз, также тщательно восстанавливаем тазовую брюшину. Такая тактика во многих случаях позволяет избежать общего перитонита при частичной несостоятельности швов анастомоза и спасти жизнь больного. В таком случае, если возникает частичная несостоятельность, мы не даем закрыться дренажному ходу, через который ежедневно производим промывание свища дезинфицирующими растворами до полного закрытия свища [2, 3].

Выбор операции при раке прямой кишки осуществляем в зависимости от локализации опухоли по общепринятым правилам. При локализации опухоли в ректосигмоидном отделе и верхнеампулярной части прямой кишки производим переднюю резекцию прямой кишки. При локализации опухоли в среднеампулярной части выполняем брюшно-анальную резекцию прямой кишки по А.А.Шалимову, предохраняя анастомоз с помощью предложенного нами специального устройства [1], а также в последнее время с помощью современных циркулярных сшивающих степлерных аппаратов фирмы Эतिकон. При локализации опухоли в нижнеампулярном и анальном отделах выполняем брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки по Кеню-Майлсу.

Из 299 оперированных по поводу рака прямой кишки у 200 человек (66,9%) удалось выполнить сфинктеросохраняющие операции. 89 больных (29,8%) обречены на пожизненное пользование калоприемником.

Выводы

В последнее десятилетие в нашей клинике внедряются при колоректальном раке расширенные и комбинированные операции с резекцией смежных органов и сегментов печени при солитарных метастазах в ней. Все это вселяет надежду на улучшение результатов хирургического лечения колоректального рака.

Литература

1. А. С. № 300192 СССР. МПК А 61 М 29/00. Устройство для предохранения анастомоза после резекции прямой кишки / А.А. Шалимов, В.П. Далавурак, С.А. Шалимов. - № 1391491/31-16; заявл. 21.01.1970; опубл. 07.04.1971, Бюл. № 13.

2. Патент України на корисну модель № 36309. Процес лікування хворих жіночої статі з пухлинами малого таза / Бойко В.В., Криворотько І.В., Далавурак В.П., Османов Р.І., Лихман В.М. – № и 200804822, заявл. 14.04.2008; опубл. 27.10.2008 р., Бюл. № 20.

3. Патент на корисну модель № 36744. Процес лікування хворих чоловічої статі з пухлинами малого таза / Бойко В.В., Криворотько І.В., Далавурак В.П., Османов Р.І., Лихман В.М. – № и 200805689, заявл. 30.04.2008; опубл. 10.11.2008 р., Бюл. № 21.

4. Пухлини органів травної системи / Я.В. Шпарик, Р.Д. Шиян, Т.Б. Качмар, О.Б. Абрамюк. - Галицька видавнича спілка, 2006. - 84 с.

5. Шалимов А.А. Хирургия кишечника / А.А.Шалимов, В.Ф.Саенко. - Киев: Здоров'я, 1977. - 247 с.

6. Шалимов С.А. Современные направления в лечении колоректального рака / С.А.Шалимов, Е.А.Колесник, Ю.А.Гриневиц. - Киев, 2005. - 111 с.

7. Hawk E.T. Epidemiology and prevention of colorectal cancer / E.T. Hawk, P.J. Limburg, J.L. Viner // Surg. Clin. North. Am. - 2002. - Vol. 82(5) P. 905-941.

8. GLOBOCAN 2008 v1.2: Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray [e.a.] [Electronic resource]. - Lyon (France): IARC Press; 2010. - Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

Резюме

Лыхман В.Н. Некоторые особенности хирургического лечения больных раком ободочной кишки.

В работе представлен анализ хирургического лечения 1202 больных колоректальным раком. У 8,5% операция носила эксплоративный характер, у 11,8% - паллиативный и у 79,7% оперированных удалось выполнить радикальную операцию. У 66,9% оперированных по поводу рака прямой кишки удалось выполнить сфинктеросохраняющие операции.

Ключевые слова: колоректальный рак, хирургическое лечение рака толстой кишки.

Резюме

Лихман В.М. Деякі особливості хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки.

В роботі представлено аналіз хірургічного лікування 1202 хворих колоректальним раком. У 8,5% операція мала експлоративний характер, у 11,8% - паліативний і у 79,7% оперованих вдалося виконати радикальні оперативні втручання. У 66,9% оперованих з приводу раку прямої кишки вдалося виконати сфінктерозберігаючі операції.

Ключові слова: колоректальний рак, хірургічне лікування раку товстої кишки.

Summary

Lykhman V.N. Some features of the surgical treatment of patients with colon cancer.

Results of surgical treatment of 1202 patients with colon malignant tumors are analyzed. In 8,5% operation is eksplorative, in 11,8% - palliative and in 79,7% we made radically operations. In 66,9% patients we made operations with preserved spfinkter.

Key words: colorectal cancer, surgical treatment of colon cancer.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.І. Зельоний

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ПСИХОЛОГІЧНОГО НАПРУЖЕННЯ В ЖІНОК НАПЕРЕДОДНІ ОПЕРАТИВНОГО СИМУЛЬТАННОГО ВТРУЧАННЯ

В.В. Сімрок, Ю.В. Желтонозька

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Психологічне напруження в жінок напередодні оперативного втручання виграє значну роль у перебігу оперативного втручання, після-операційних ускладнень та стану здоров'я у віддалений після операції період. Особливо це простежується при виконанні симультанних втручань, бо жінка налаштована на перенесення одразу двох оперативних втручань. Такий негативний емоційний стан створює підвищену чутливість корково-підкоркових утворень мозку. Тому, будь який подразник за принципом домінанти може виявитися вирішальним при наявності порочного кола саморегуляторної гіперсенситивності.

Вивчення психологічного статусу у жінок, які готуються до оперативного лікування, показало, що у 90 % з них має місце підвищений рівень реактивності і внутрішньої тривожності, немотивоване занепокоєння, тривога, іноді без особливих зовнішніх причин. У деяких випадках розвиваються психологічні розлади після хірургічних втручань [2, 3, 4]. Такий психотравмуючий вплив напередодні операції сприяє формуванню в них характерних невротичних симптомомкомплексів чи психосоматичних розладів і захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: стаття виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Удосконалення методів профілактики та лікування порушення здоров'я жінок різного віку та з ускладненим перебігом вагітності» (№ держреєстрації 0110U000573).

Усе вище викладене визначило **мету** нашого дослідження – оцінити ступінь психологічного напруження в жінок напередодні оперативного симультанного втручання.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 133 пацієнтки, яким передбачалося оперативне втручання з різного приводу. Всі жінки були од-

нієї вікової групи – від 42 до 50 років. Показанням для хірургічного втручання був хронічний калькульозний холецистит (ХКХ) з типовим неускладненим перебігом, показанням для гінекологічної операції була симптомна вузлова лейоміома (ЛМ) розміром від 10 до 14 тижнів вагітності. На даному етапі дослідження нами було сформовано клінічні групи наступним чином: в першу і основну групи увійшли жінки (45 пацієнток), яким передбачалося симультанне втручання – лапароскопічна холецистектомія та лапаротомна гістеректомія з трубами (ХЕ+ГЕ). Першу групу порівняння склали 45 жінок, в яких мала відбутися лапаротомна гістеректомія з трубами (ГЕ), другу групу порівняння склали 43 пацієнтки, які готувалися до лапароскопічної холецистектомії (ХЕ). Контрольну групу склали 30 здорових жінок тієї ж вікової групи і популяції.

Всім пацієнткам, крім загально-клінічного обстеження, яке необхідне для оперативного лікування (відповідно до клінічних протоколів), проводилося вивчення стану психоемоційного напруження за тестом Спілберга з оцінкою в балах особистісної та реактивної тривожності. Тест адаптований Ю.Л. Ханіним [1, 5]. Інтерпритація тесту тривожності була наступною: до 30 балів – низька, 31 – 45 балів – середня, 46 балів і більше – висока. Отримані результати статистично оброблені.

Отримані результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що в жінок напередодні оперативного втручання за 7 днів відбуваються зміни у психоемоційному статусі, очевидно пов'язані з очікуванням оперативного втручання. Так, особливою виявилася реакція жінок основної групи, які очікували симультанне втручання, середній показник рівня тривоги в цих жінок складав $49,7 \pm 5,2$, що значно перевищувало показники рівня тривоги в жінок групи порівняння ($41,2 \pm 3,4$) та ($43,1 \pm 1,8$) відповідно в групах ГЕ та ХЕ. Слід зазначити, що в жінок контрольної групи цей показник складав $28,6 \pm 3,4$, що відповідало низькому рівню тривоги. Ми провели індивідуальний аналіз рівня тривожності в обстежених жінок і встановили, що високий ступінь тривожності зареєстровано у 31 (68,9%) жінки основної групи, у 7 (16,3%) групи ГЕ, 4 (9,3%) групи ХЕ. У жінок контрольної групи високого рівня не реєструвалося. Середній ступінь тривожності зареєстровано в 11 (24,4%) пацієнтки основної групи, 28 (65,1%) жінок групи ГЕ, 29 (67,4%) групи ХЕ, 7 жінок (23,5%) контрольної групи. Низький ступінь нами виявлено в 3 (6,7%) пацієнток основної групи, 6 (18,6%)

та 10 (23,3%) відповідно групам ГЕ та ХЕ. У контрольній групі цей показник був у 25 (76,7%) жінок.

Як бачимо з приведених даних, найбільше підвищення рівня тривожності визначається в жінок, які очікують симультанне втручання, меншу тривогу викликає очікування монооперативного втручання, особливо лапароскопічного.

З огляду на отримані дані й узагальнюючи відомі наднові дослідження, всім пацієнткам, які очікують оперативне втручання, особливо симультанне, доцільно проводити терапію, спрямовану на підвищення настрою, усунення почуття страху й напруги, дисфорії.

Висновки

Очікування симультанного втручання в жінок викликає психологічне напруження та емоційні розлади, що може негативно впливати на перебіг оперативного втручання. Вище зазначене диктує необхідність застосування напередодні оперативного втручання терапії, спрямованої на поліпшення соціальної і психологічної адаптації.

Література

1. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилберг, адаптация Ю.Л. Ханин) // *Диагностика эмоциональной нравственности развития*. – Ред. и сост. И.В. Дерманова, 2002. – С. 124-126.
2. *Настольная книга практического психолога* / Сост. С.Т. Посохова, С.Л. Соловьева. – СПб.: Сова, 2008. – 671 с.
3. Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицинской практике* / А.Б. Смулевич. – М.: Берег. – 2000. – 160 с.
4. *Практикум по психологии состояний. Учебное пособие* / Под ред. проф. О.А. Прохорова. – СПб.: Речь, 2004. – С. 121-122.
5. Ханин Ю.Л. *Исследование тревоги в спорте* / Ю.Л. Ханин // *Вопросы психологии*. – 1978. – № 6. – С. 72-75.

Резюме

Сімрок В.В., Желтонозька Ю.В. Оцінка ступеня психологічного напруження в жінок напередодні оперативного симультанного втручання.

Під спостереженням знаходилося 133 пацієнтки. Всі жінки були однієї вікової групи. Показанням для хірургічного втручання був хронічний калькульозний холецистит з типовим неускладненим перебігом, показанням для гінекологічної операції була симптомна вузлова лейоміома. Очікування симультанного втручання в жінок викликає психологічне напруження та емоційні розлади, що може негативно впливати на перебіг оперативного втручання. Таким чином, необхідно застосовувати напередодні оперативного втручання терапії, спрямованої на поліпшення соціальної і психологічної адаптації.

Ключові слова: хронічний калькульозний холецистит, лейоміома, симультанні операції.

Резюме

Симрок В.В., Желтоножская Ю.В. *Оценка степени психологического напряжения у женщин накануне оперативного симультанного вмешательства.*

Под наблюдением находились 133 пациентки. Все женщины были одной возрастной группы. Показанием к хирургическому вмешательству был хронический калькулёзный холецистит с типичным неосложненным течением, показанием для гинекологической операции была симптомная узловатая лейомиома. Ожидание симультанного вмешательства у женщин вызывает психологическое напряжение и эмоциональные расстройства, что может отрицательно влиять на течение оперативного вмешательства. Таким образом, необходимо использовать накануне оперативного вмешательства терапии, направленной на улучшение социальной и психологической адаптации.

Ключевые слова: хронический калькулезный холецистит, лейомиома, симультанные операции.

Summary

Simrok V.V., Zheltonozka Yu.V. *The assessment of the degree of psychological stress in women before rapid simultaneous intervention.*

The study included 133 patients. All women were the same age group. The indication for surgery was chronic calculous cholecystitis with typical uncomplicated for the indications for gynecologic surgery was symptomatic nodular leiomyoma. Expectations simultaneous intervention in women causes psychological stress and emotional distress that may have a negative impact on the course of surgical intervention. Thus, you must apply before surgical intervention therapy, aimed at improving the social and psychological adaptation.

Key words: chronic calculous cholecystitis, leiomyoma, simultaneous operations.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.С. Рачкаускас

ТРИАДА КАРНИ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

**Т.И.Степаненко, И.Ю. Ватанская, С.В. Ярцева, Е.С. Оленицкая,
Г.В. Мякоткина, И.П. Стрекозова, Л.В. Нетруненко**

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

Луганская областная клиническая больница

Впервые триада Карни была описана в 1968 году как множественная гамартохондрома легкого в сочетании с лейомиобластомой желудка. В последующем стало известно еще о нескольких таких больных. J.A.Carney и соавт. (1977) обобщил все эти наблюдения и выделил новую нозологическую единицу, известную как "триада Карни": синхронное или метахронное сочетание лейомиобластомы желудка с гормонально активной внеадипочечниковой параганглиомой и хондромой легкого). Распространенность и наследование данной нозологической формы <1/1000000 [11,17]. Описаны 17 таких наблюдений. Подавляющее число больных - женщины. Нельзя отождествлять триаду Карни и комплекс Карни, так как они разнятся их составляющими. Комплекс Карни описан американским патологом J.A.Carney как наследственное заболевание с мультицентрическими опухолями в различных органах. Составлять комплекс Карни могут миксомы сердца, пигментные опухоли кожи, миксоидные фиброаденомы молочных желез, опухоли яичек, гипофизарные аденомы, секретирующие гормон роста, шванномы периферических нервов [12,13,14,16]. В настоящее время в литературе содержится описание 100 индивидуумов с триадой Карни, которая встречается чаще у больных в возрасте до 50 лет, в основном у лиц женского пола. Хондрома легкого встречается более чем в 80% всех случаев триады Карни. Секретирующая параганглиома - примерно у 50% всех описанных больных. Этиология остается не установленной. Внимание ученых обращено на дефицит сукцинатдегидрогеназы при данной патологии. В диагностическом процессе большое значение имеют данные, полученные при проведении фиброгастродуоденоскопии, рентгенологического обследования, спиральной компьютерной томографии. Завершается постановка диагноза патогистологическим описанием. Отсутствие параганглиомы не исключает вероятности триады Карни.

Гамартома

Гамартомы - опухолеподобные образования, представленные сочетанием различных непропорционально развитых, задержавшихся в своей дифференцировке компонентов легочной ткани [1,2,9]. Большинство гамартом располагается в периферических отделах легкого, нередко субплеврально. Злокачественная трансформация гамартом происходит чрезвычайно редко [7]. Хондроматозная гамартома составляет почти 50% среди всех доброкачественных новообразований легкого. Этим объясняется возросший интерес к данной опухоли, особенно в связи с расширением показаний к операциям на органах грудной клетки, когда особую важность приобретают вопросы морфологической дооперационной диагностики периферических солитарных новообразований легких. Хондроматозная гамартома является в сущности хондромой, развившейся в гамартоне легкого. Опухоль представлена в основном хрящевой и в меньшей степени другими разновидностями соединительной ткани, а также своеобразными эпителиальными структурами в различных соотношениях [3]. Происхождение эпителиальных компонентов в опухоли и частота их обнаружения является предметом дискуссии. Одни авторы полагают, что хондроматозная гамартома возникает из перибронхиальной соединительной ткани, а эпителий в ряде случаев может вовлекаться из пограничной легочной ткани вторично, в процессе роста новообразования. Другие авторы считают, что в формировании опухоли участвуют мезодермальный и энтодермальный зачатки бронха, поэтому постоянно обнаруживаемые в различных количествах эпителиальные структуры также являются компонентом опухоли.

Цитологическая характеристика. Эпителиальный компонент хондроматозной гамартомы может затруднить дооперационную цитологическую диагностику, особенно при отсутствии хрящевых элементов. Новообразование в таких случаях иногда расценивается как аденома бронхов или даже злокачественная эпителиальная опухоль. В то же время цитологическая диагностика хондроматозной гамартомы нешироко освещена в литературе [3,8].

Клеточный состав пунктата при трансторакальной игловой биопсии хондроматозной гамартомы обусловлен тем, что материал для исследования поступает из менее компактных периферических отделов опухоли, где располагается главным образом эпителиальный компонент, а элементы хряща нередко отсутствуют.

Эпителиальный компонент представлен клетками в основном кубического, а иногда призматического эпителия. Нередко они сгруппированы в гроздевидные комплексы, что следует рассматривать как один из характерных признаков данной опухоли. Другой признак хондроматозной гамартомы - наличие клеточных групп, состоящих из смеси темноокрашенных, базофильных, несколько вытянутых стромальных и значительно более светлых эпителиальных клеток. Эпителиальный компонент хондроматозной гамартомы необходимо дифференцировать с другими новообразованиями легких (карциноид, аденоидно-кистозный рак, низкодифференцированный эпидермоидный рак, железистый рак).

Выявление в пунктате хондроматозной гамартомы элементов хряща делает картину полностью достоверной. При достаточном объеме материала можно обнаружить светооптически плотные, различной величины и формы малиново-красные глыбки из незрелой хрящевой ткани с примесью веретенообразных и звездчатых мезенхимных клеток. Клеточные ядра в этих глыбках фиолетовые, просматриваются с трудом. Реже видны более зрелые хрящевые клетки (хондроциты). Они крупных размеров, округлые, с обильной голубой, иногда вакуолизированной цитоплазмой, с отростками и относительно небольшим округлым ядром, расположенным центрально или несколько эксцентрично. Встречаются также небольшие фрагменты соединительной ткани, связанные с элементами хряща, лимфоидные клетки, гистиоциты, капли жира[3,6,7].

Гистологическая характеристика. Опухоль состоит в основном из узлов зрелого гиалинового хряща, периферические отделы которого представлены менее зрелыми хрящевыми элементами и мезенхимальными клетками. В краевых отделах опухоли видны вытянутые щелевидные и мелкие железистоподобные полости. Щели выстланы многорядным кубическим и призматическим или однорядным кубическим эпителием; железистоподобные образования представлены кубическим, иногда несколько уплощенным эпителием. Характерно, что между эпителиальными структурами и хрящом имеется богатая клеточными элементами рыхлая строма, нередко вдающаяся в просвет крупных щелей в виде массивных сосочков. В строме можно обнаружить скопления лимфоцитов, участки ослизнения, жировую ткань. Кроме того, повсеместно, особенно в периферических отделах опухоли, встречаются неболь-

шие группы эпителиальных клеток, иногда едва заметные, тесно связанные с клеточными элементами стромы [3,9].

Цитологическую картину можно объяснить следующими особенностями гистологического строения хондроматозной гамартомы: преобладанием в некоторых периферических отделах новообразования эпителиальных структур с многорядной выстилкой (в пункте - гроздевидные эпителиальные комплексы); наличием повсеместно мелких железистоподобных образований или небольших групп эпителиальных клеток, тесно связанных с клеточными элементами стромы (в пункте комплексы из эпителиальных и стромальных клеток); наличием в периферических отделах хрящевых узлов менее зрелых хрящевых и мезенхимальных клеток (эти элементы хрящевой ткани преимущественно и попадают в пунктат).

Ультраструктура. Эпителиальный компонент хондроматозной гамартомы по своей ультраструктурной организации отличается от нормальной бронхиолярной выстилки. Бокаловидные клетки отсутствуют, а реснитчатые, составляющие большую часть выстилки нормальных бронхиол, встречаются редко и в небольшом количестве в участках, где имеется многорядный покровный эпителий. Эти реснитчатые клетки имеют призматическую форму и полярное расположение внутриклеточных органелл. В апикальных отделах видны митохондрии, отдельные везикулы эндоплазматического ретикулума, рассеянные рибосомы. Здесь же встречаются удлинённые десмосомы (типа терминальных). Характерно присутствие многочисленных ресничек с типичным для них фибриллярным аппаратом и центриолеподобными базальными тельцами, расположенными вблизи поверхности клеток. Следует подчеркнуть, что основную массу эпителиальных клеток составляют базальные или замещающие клетки. Они имеют сферическую или полигональную форму с центрально расположенным ядром и крупными ядрышками. Цитоплазма этих клеток почти сплошь заполнена филаментозным материалом, который местами образует пучки в виде тонофибрилл. В периферических зонах цитоплазмы располагаются немногочисленные митохондрии, отдельные вакуоли и свободные рибосомы. Особенностью этих клеток является множество тонких отростков цитоплазмы, контактирующих друг с другом в межклеточных пространствах (межклеточные мостики). В зонах контакта клеток встречаются десмосомы, связанные

пучками тонофиламентов. Местами такие эпителиальные клетки располагаются в несколько рядов, однако на большем протяжении выстилка представлена 1-2 рядами клеток. Поверхность, обращенная в просвет, имеет многочисленные ворсинки. Наряду с более крупными образованиями, в которых эпителий может быть представлен различными типами клеток, встречаются и мелкие, состоящие из отдельных групп эпителиальных клеток базального типа, обычно уплощенных, окруженных базальной мембраной [1,2].

Строма образования содержит коллагеновые фибриллы, среди которых располагаются фибробластоподобные, а также недифференцированные мезенхимальные клетки. Преобладание в хондроматозной гамартOME эпителиальных клеток типа базальных (камбиальных) придает сходство небольшим железистоподобным структурным образованиям с выстилкой дыхательных путей эмбриональных легких. Все вышесказанное позволяет нам согласиться с мнением тех авторов, которые считают, что хондроматозная гамартОма является опухолью их бронхиального зачатка, причем в ее развитии участвуют как мезодермальные, так и энтодермальные элементы.

Лейомиоматозная гамартОма. В отличие от лейомиом легкого лейомиоматозная гамартОма состоит из гладкомышечной ткани и бронхиоллярных структур. По своим клиническим и, во многом, морфологическим особенностям новообразование сходно с хондроматозной гамартОмой [6,9].

При множественном поражении легких иногда встает вопрос о дифференциальной диагностике с метастазами хондросаркомы. В этом случае необходимо исключить первичный очаг в опорно-двигательном аппарате. Если он отсутствует, вероятность скрытой экстраторакальной хондросаркомы с метастазами в легких можно довольно уверенно исключить.

Злокачественная трансформация гамартОм встречается крайне редко. Описано около 20 наблюдений. Обычно злокачественность опухоли (хондросаркома) сомнительна и диагноз требует подтверждения длительным наблюдением больного после радикального лечения. Следует помнить, что незрелые структуры и атипические клетки - обычный компонент гистологической картины хондрогамартОмы [3,7].

Обсуждается вопрос о возможности злокачественной трансформации хондрогамартОмы с образованием карциносаркомы (диформная малигнизация). Но чаще встречаются случаи, когда зло-

качественность опухоли не вызывает сомнений, но сомнительно ее дизэмбриогенетическое происхождение. При явных рентгенологических симптомах гамартомы, цитологическом подтверждении доброкачественности образования (трансторакальная пункция) и диаметре гамартомы менее 2,5 см можно отказаться от операции при возможности тщательного наблюдения за динамикой процесса с учетом возраста больного и анамнеза.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка

В последние 20 лет выделен особый тип стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеющих веретенчатое строение и своеобразное клиническое течение. Эти опухоли получили название гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО - gastrointestinal stromal tumors - GIST). Хотя ГИСО составляют всего около 1% новообразований ЖКТ, они являются самыми частыми мезенхимальными опухолями этой локализации. Несмотря на относительно низкую заболеваемость ГИСО, вопросы их диагностики и лечения остаются актуальными [4,10].

Независимо от размеров и гистологических параметров все ГИСО являются потенциально злокачественными, так как их биологическое поведение зачастую непредсказуемо. В последние годы в диагностике, лечении ГИСО произошли существенные изменения. Применение в лечении пациентов с такими распространенными формами ГИСО, как метастатические или неоперабельные, таргетного препарата иматиниб (гливек) привело к значительному улучшению прогноза.

Достаточно часто ГИСО желудка выявляется как случайная находка при эндоскопии, лапароскопии или компьютерной томографии (КТ), диспансерном обследовании, хирургическом вмешательстве по поводу другого заболевания или на аутопсии. По разным данным, случайное выявление ГИСО желудка отмечается в 17,7 % случаев.

Диагностика первичной ГИСО желудка зависит от ее размеров и клинической симптоматики. Стандартным методом для диагностики отдаленных метастазов и определения резектабельности опухолей больших размеров и мониторинга при лечении является КТ органов брюшной полости. КТ с контрастированием позволяет охарактеризовать распространенность и наличие метастазов. Для получения качественного контрастного изображения применяют пероральные или внутривенные контрастные препараты.

На компьютерной томографии ГИСО выглядит как плотное образование, с повышенной контрастностью, хотя крупные опухоли

при наличии некрозов, кровоизлияний или участков распада могут иметь менее гомогенную структуру. ГИСО - хорошо васкуляризованная опухоль с четкими границами, часто - с экзофитным ростом в пределах подслизистого слоя, что может приводить к смещению других органов. Однако ГИСО, несмотря на большие размеры, редко приводят к обструкции ЖКТ.

При диагностике ГИСО обязательно проводят эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, часто - в сочетании с эндоскопическим УЗИ. При больших опухолях с изъязвлением слизистой оболочки желудка выполняют гастробиопсию, позволяющую получить достаточное количество материала для морфологического исследования. При подслизистых образованиях оптимальным является эндоскопическое УЗИ (УЗ-эндоскопия), позволяющее определить точные размеры опухоли и идентифицировать слои ЖКТ, обнаружить кистозные полости, а также установить вовлеченность окружающих структур или лимфатических узлов [4,10,16].

Эхоэндоскопически ГИСО обычно определяется как гипоехогенные массы, которые возникают в мышечном слое или мышечной пластинке слизистой оболочки. Критериями агрессивного течения ГИСО, по данным эндоскопического УЗИ, являются: размеры опухоли >4 см; нечеткие внешние контуры опухоли; экзогенные включения; кистозные полости в опухоли. Под контролем эндоскопического УЗИ выполняется тонкоигольная биопсия, рассматриваемая как ведущий метод в уточнении диагноза перед хирургической резекцией; она позволяет получить диагностический материал более чем в 75 % случаев.

Экстраадrenalная параганглиома

Вне выброса катехоламинов в кровь клинической симптоматики может не быть, лабораторные изменения могут отсутствовать ввиду эпизодического выделения катехоламинов.

При выбросе катехоламинов могут отмечаться: тахикардия, аритмия, систолические шумы, аномальные легочные звуки по причине гипертензии и застоя с отеком, гипертермия, гиперемия слизистых, со стороны глаз - мидриаз, кровотечение в сетчатку и ее отслойка с последующей слепотой; неспецифические неврологические отклонения (наклон головы, нистагм, страбизм, судороги); фокальный неврологический дефицит по причине кровоизлияния в мозг [11,17].

Клинические признаки при наличии объемного образования: пальпируемые массы живота (25%), расширение сосудов, асцит, периферические отеки.

Рутинные лабораторные тесты неинформативны.

Исследование сердечно-сосудистой системы - мониторинг повышения артериального давления, при проведении эхокардиоскопии - гипертрофия левого желудочка по причине длительной гипертензии, на ЭКГ - синусовая тахикардия, аритмия и признаки увеличения камер сердца.

Визуализация.

При проведении обзорной рентгенографии: периренальные массы (30%-56%), минерализация надпочечников (10%), другие признаки: гепатомегалия и смещение почек.

В грудной полости - расширение границ сердца, легочной застой или отек и метастазы. УЗИ ОБП и брюшинного пространства: левый и правый надпочечник может быть идентифицирован в случае наличия параанглиомы. Образования обычно односторонние с адреномегалией, различной и часто гетерогенной экзогенностью, с искажением нормальной архитектуры.

КТ и МРТ могут использоваться для идентификации опухоли менее 1 см диаметра и признаков сосудистой инвазии и метастазов

В диагностике могут помочь диагностические тесты (различные данные по степени информативности): изучение уровня катехоламинов плазмы, тотальная экскреция катехоламинов и их метаболитов с мочой в течение 24 часов, диагностическая лапаротомия с последующем гистопатологическим описанием [11,17,18].

Представляем разбор двух историй болезни с опухолевым поражением легких и желудочно-кишечного тракта, вызвавшие определенные трудности и сложности в диагностике на начальном этапе ведения больных.

Больная П., 1968 г.р., находилась на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Луганской областной клинической больницы с 08.11.2012 по 17.11.2012 г. с диагнозом: Хронический необструктивный бронхит, среднетяжелое обострение, пневмофиброз, ЛН II степени. Сопутствующий диагноз: Округлое образование верхней доли правого легкого

В отделение поступила с жалобами на кашель со скудной слизисто-гнойной мокротой по утрам, в течение дня – сухой, эпизоды затрудненного дыхания, чувство нехватки воздуха после физической нагрузки, экспираторную одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость, утомляемость.

Из анамнеза: в 1992 г. при профосмотре выявлено округлое образование верхней доли правого легкого. Лечилась по поводу туберкулемы, в связи с неэффективностью консервативной терапии была произведена резекция верхней доли правого легкого, при гистологическом исследовании выставлен диагноз хондромы. Более по легочной патологии не наблюдалась. Настоящее ухудшение с июля 2012 г., когда стали беспокоить вышеперечисленные жалобы, повысилась температура до фебрильных цифр. При рентгенологическом обследовании выставлен диагноз Внегоспитальной пневмонии. Лечилась по месту жительства в дневном терапевтическом стационаре с использованием антибактериальной, муколитической, дезинтоксикационной терапии с улучшением. Однако кашель продолжал беспокоить. Для уточнения диагноза, коррекции лечения была госпитализирована в пульмонологическое отделение.

При поступлении общее состояние средней тяжести. В легких выслушивается жесткое ослабленное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений 20 в 1 минуту. Сатурация крови кислородом 96%. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС=пульс=70 в 1 мин., АД 120/80 мм рт.ст.

В отделении была обследована: Анализ крови клинический – Лейкоциты - $7,7 \cdot 10^9/\text{л}$, Эритроциты - $5,06 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв-152 г/л, ц.п. - 0,9, п - 2%, с - 54%, э - 3%, л - 33%, м - 8%, СОЭ - 8 мм/ч; общий билирубин - 13,3 мкмоль/л, АЛТ - 0,38 ммоль/л, глюкоза крови 3,9 ммоль/л, Анализ мокроты общий – Лейкоциты -1/2-1/4 в п/зрения, АК, КУП (кислотоустойчивые палочки), пневмоцисты не обнаружены. Анализ мочи общий – желтая, прозрачная, относительная плотность - 1014, сахар, белок – отрицательны, Лейкоциты - до 8-10 в п/зрения, соли – ураты, слизь. Кал на яйца гельминт – отрицателен. Кровь на RW – отрицателен. Смывы из трахеобронхиального дерева – на фоне слизи альвеолярные макрофаги в умеренном количестве, Лейкоциты - изредка, до 15 в п/зрения, гиперплазия эпителия бронхов. КУП – отрицательны.

29.10.12 –Рентгенография органов грудной клетки – в прямой проекции и правой боковой справа на уровне 3 межреберья отмечается плотная очаговая тень неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, средней интенсивности, неоднородной структуры, с мелкими просветлениями и точечными известковыми включениями. В корне тень металлических швов. Легочной рису-

нок усилен, правое легкое уменьшено в объеме. Корни уплотнены. Дуга аорты развернута. Заключение: Состояние после операции на правом легком. Округлое образование верхней доли правого легкого, хронический бронхит (рис. 1, 2).

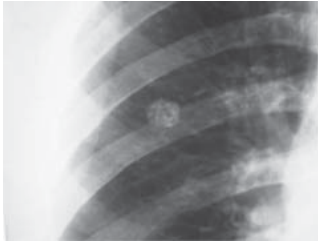


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки больной П.



Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки больной П. – в прямой проекции на уровне 3 межреберья отмечается плотная очаговая тень неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, средней интенсивности, неоднородной структуры, с мелкими просветлениями и точечными известковыми включениями. В корне тень металлических швов. Легочный рисунок усилен, правое легкое уменьшено в объеме. Корни уплотнены. Дуга аорты развернута. Заключение: Состояние после операции на правом легком. Округлое образование верхней доли правого легкого, хронический бронхит.

Электрокардиография – ритм синусовый, правильный, с чсс 68 в 1 мин., горизонтальное положение оси сердца. ЭКГ в пределах нормы.

Спирометрия – нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу (ЖЕЛ- 65%, ФЖЕЛ – 35%, ОФВ₁-40%).

Реопульмонография – пульсовое кровенаполнение умеренно снижено, тонус сосудов в системе легочной артерии – без особенностей. Давление 23,5 мм рт ст.

Фибробронхоскопия – диффузно-катаральный эндобронхит 1 степени. Состояние после операции - верхнедолевой лобэктомии справа. Деформирующий эндобронхит.

Эхокардиоскопия - камеры, кинетика, клапанный аппарат левого желудочка без особенностей (ФВ – 62%).

УЗИ органов брюшной полости – патологии не выявлено. Фиброгастродуоденоскопия – без патологии.

СКТ органов грудной полости от 14.11.12 – определяется состояние после удаления верхней доли правого легкого, виден металлический шов. На уровне 3 межреберья справа визуализируется округлое образование с четким контуром и участком обызвествления. Размеры образования 18*11,5*14 мм. Заключение: округлое образование правого легкого.

Фтизиатр – в лечении у фтизиатра не нуждается.

Рекомендации торакального хирурга Луганского областного онкологического диспансера: Рентгенологическое наблюдение. Оперативное лечение в плановом порядке. СКТ –контроль через 10-12 мес, повторный осмотр.

Лечение: стол 15, режим общий, ЛФК, ДГ, цефодокс 400 мг 1 р/день №5, раствор кальция хлорида 1%-200,0 внутривенно капельно, эреспал 80 мг 1т 3 р/д, сироп корня солодки 1 ч.л. 3 р/д, проспан-форте по 1 табл. 2 р/день.

В результате проведенного лечения в легких везикулярное с жестким оттенком дыхание, хрипов нет, ЧДД 18 в 1 мин. АД 120/80 мм рт.ст., пульс 62 в 1 мин.

В данном случае у пациентки при дообследовании со стороны органов желудочно-кишечного тракта патологии не было выявлено. Мы считаем, что с превентивной целью всем пациентам с гамартомами легких необходимо дообследование ЖКТ для исключения патологии гастроинтестинального тракта.

Во втором клиническом случае под нашим наблюдением находилась больная А., 58 лет. Считает себя больной с 2004 года, когда без жалоб со стороны органов дыхания при медосмотре впервые рентгенологически справа в прикорневой зоне было выявлено образование округлой формы до 1,5 см в диаметре с неровными, четкими контурами тесно прилежащее к сосудам, соответственно которому отмечается уплотнение междолевой щели. Дополнительных образований, инфильтратов в легком не выявлено. Корни легких структурны, несколько расширены за счет крупных сосудов. Плевральные полости свободны с обеих сторон. В средостении дополнительных образований, увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Было подозрение на периферическое образование легкого. Больная находилась под наблюдением с 2006 по 2011 год, образование в размерах не увеличивалось, жалоб больная не предъявляла, других отклонений при обследовании не выявлено.

В январе 2012 года появились жалобы на боли в подложечной области, в правой половине живота, опоясывающие боли, пожелтение кожных покровов и склер, кожный зуд, общую выраженную слабость, снижение аппетита, потерю массы тела около 15 кг за последние 2-3 месяца.

Больной после обследования был выставлен диагноз: Заболевание головки поджелудочной железы. Механическая желтуха. Хронический калькулезный холецистит.

Проведена операция наложения холецистостомы, состояние несколько улучшилось, уменьшились явления холестаза.

С 05.03.2012 по 26.03.2012 больная находилась на обследовании и лечении в Национальном институте хирургии и трансплантологии им. А.А.Шалимова.

При инструментальном обследовании выявлено: УЗИ ОБП - печень увеличена, паренхима однородная. Внутривенечные желчные протоки не расширены, с включениями воздуха. Холедох 1 см, стенозирован в интрапанкреатическом отделе. Желчный пузырь сокращен, в полости конкремент и дренаж. Поджелудочная железа: головка-3,8 см. тело-1,1 см, хвост-2,0 см, вирсунгов проток в теле 1-2 мм. В области обрыва просвета холедоха определяется гипохолемное образование 3,5*2,4 см.

ФЭГДС: антральный гастрит, деформация и инфильтрация залуковичной части ДПК (вторично)

КТ- признаки опухоли головки поджелудочной железы с распространением на стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК), билиарной гипертензии с блоком на уровне головки поджелудочной железы, кисты печени.

Был выставлен диагноз: Злокачественная нейроэндокринная опухоль фатерова сосочка, T3N1M0. Состояние после холецистостомии. Механическая желтуха.

Проведена операция: гастропанкреатодуоденальная резекция.

Патологистологическое исследование: злокачественная нейроэндокринная опухоль ДПК с прорастанием всей толщины стенки вплоть до серозной оболочки и метастазами в лимфоузлы брыжейки.

В послеоперационном периоде больная находится под наблюдением онколога, хирурга, гастроэнтеролога, пульмонолога.

За время после оперативного лечения самочувствие больной относительно удовлетворительное, вернулась первоначальная масса тела. Аппетит, сон не нарушены. В 2014 году при проведении спи-

ральной компьютерной томографии легких, органов брюшной полости и малого таза с внутривенным усилением, учитывая наличие гастроинтестинальной опухоли ДПК в анамнезе, обнаруженный участок консолидации легочной ткани неправильной формы размерами 43*27 мм был расценен как *prolongatio morbi* в правое легкое (рис. 3, 4). Однако наличие данного образования в правом легком с 2004 года дает основание расценить данное образование как гамартому правого легкого, но учитывая увеличение размеров с 1,5 см в 2004 году до 4,3 см в 2013 году, показано оперативное удаление последней, от которого больная воздерживается. В мае-июне 2013 года отмечалось 5 эпизодов (1 раз в неделю) повышения температуры тела до 39 градусов в течение 4-5 часов с последующим снижением после приема жаропонижающих средств, с тахикардией и аритмией, периодически беспокоили боли в животе, больше слева, носящие опоясывающий характер, купировались при лечении спазмолитическими, ферментными препаратами. В настоящее время больная получает химиотерапевтическое лечение, заместительную ферментную терапию минимикросферическими препаратами.

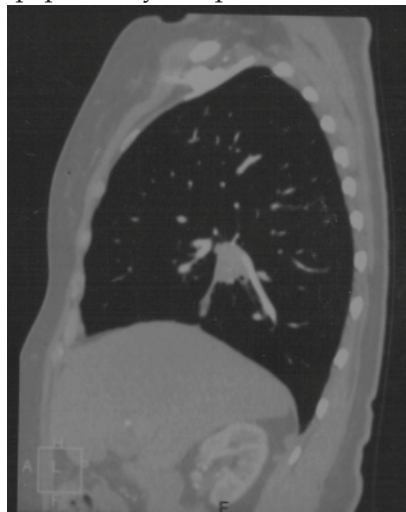


Рис. 3. СКТ ОГП больной А.
Правая боковая проекция.

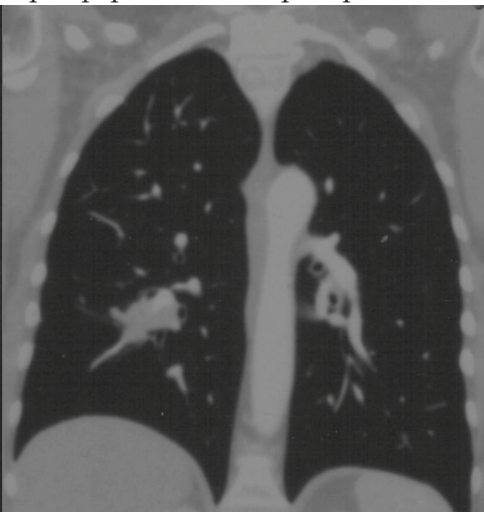


Рис. 4. СКТ ОГП больной А.

Таким образом, в данном клиническом случае наблюдалось сочетание гамартомы легкого и нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки - гастроинтестинальная стромальная опухоль с про-

растанием всех слоев стенки и метастазами в лимфоузлы брыжейки, что дает основание для постановки диагноза Триада Карни.

Вывод

1. Учитывая сложный диагностический поиск ошибки при постановке окончательного диагноза Триады Карни встречаются практически во всех клинических случаях, что связано с многообразной клинической картиной и сложностями диагностики как отдельных нозологий: гамартохондромы легкого, или гастроинтестинальной стромальной опухоли, или экстраадренальной параганглиомы, так и сочетания их у одного больного в полном или неполном составе.

2. В заключение можно отметить, что диагностика и лечение триады Карни являются мультидисциплинарной проблемой на всех этапах ведения больного, что требует обследования, лечения и дальнейшего наблюдения данной группы пациентов консилиумом врачей разных специальностей.

Литература

1. Аламян А.А. Множественные гамартомы легкого / А.А. Аламян, А.З. Халимов, И.О. Кудайбергенова, Ю.В. Ромашов // Вопросы онкологии. - 1989. - № 2. - С. 227-229.
2. Васильев С.А. Быстрорастущая гамартома легкого / С.А. Васильев, В.П. Бурков // Вопросы онкологии. - 1992. - № 4. - С. 500-502.
3. Кошкарлов В.Н. Морфогенез и патологическая анатомия периферических гамартом легких: автореферат дис. на соискание науч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.12 «Онкология» / В.Н. Кошкарлов. - Краснодар, 1985 - 20 с.
4. Нейроэндокринные «нефункционирующие» опухоли поджелудочной железы. / В.А. Кубышкин, И.М. Буриев, З.А. Абдулкеримов [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2004. - № 3. - С. 4-9.
5. Орлова Е.М. Карни-комплекс - синдром множественных эндокринных неоплазий / Е.М. Орлова, М.А. Карева // Проблемы эндокринологии. - 2012. - Т. 58, № 3. - С. 22-30.
6. Пикунов М.Ю. Множественные хондроматозные гамартомы легких / М.Ю. Пикунов // Хирургия. - 2004. - №9. - С. 66-67.
7. Рецидив гамартомы легкого с эндобронхиальным ростом / Ю.А. Рагулин, Д.С. Ланцов, С.С. Малик, В.Н. Медведев // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2006. - №3. - С. 67 - 69.
8. Самсонов В.А. Липоматозная гамартома бронха / В.А. Самсонов // Архив патологии. - 1991. - № 8. - С. 55-56.
9. Сгибнева О.В. Редкий случай малигнизации гамартомы легкого / О.В. Сгибнева // Архив патологии. - 1972. - № 3. - С. 78-79.

10. Циммерман Я.С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. - 2009. - № 12. - С. 7-13.

11. Carney J.A. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma, and pulmonary chondroma / J.A.Carney // Cancer. Philadelphia. - 1979. - Vol. 43. - P. 374-382.

12. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity / J.A.Carney, L.S. Hruska, G.D. Beauchamp, H. Gordon // Mayo Clin. Proc. - 1986. - Vol. 61. - P. 165-172.

13. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity / J.A. Carney, H. Gordon, P.C. Carpenter [e.a.] // Medicine (Baltimore). - 1985. - Vol. 64. - P. 270-283.

14. NAME syndrome (nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, ephelides): a new and unrecognized subset of patients with cardiac myxoma / H.J.Jr. Vidaillet, J.B. Seward, E. 3rd Fyke, A.J. Tajik // Minn. Med. - 1984. - Vol. 6, suppl.12. - P. 695-696.

15. Mucocutaneous lentiginosities, cardiomucocutaneous myxomas, and multiple blue nevi: the "LAMB" syndrome / A.R. Rhodes, R.A. Silverman, T.J. Harrist, A.R. Perez-Atayde // J. Am. Acad. Dermatol. - 1984. - Vol. 10, № 1. - P. 72-82.

16. Kirschner L.S. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I- α regulatory subunit in patients with the Carney complex / L.S. Kirschner, J.A. Carney, S.D. Pack // Nat. Genet. - 2000. - Vol. 26. - P. 89-92.

17. Stratakis C.A. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications / C.A. Stratakis, J.A. Carney // Intern. Med. - 2009. - Vol. 266, № 1. - P. 43-52.

18. Carney triad versus Carney Stratakis syndrome: two cases which illustrate the difficulty in distinguishing between these conditions in individual patients / I. Alrashdi, G. Bano, E.R. Maher, S.V. Hodgson // Fam. Cancer. - 2010. - Vol. 9, № 3. - P. 443-447.

Резюме

Степаненко Т.И., Ватанская И.Ю., Ярцева С.В., Оленицкая Е.С., Мякоткина Г.В., Стрекозова И.П., Нетруненко Л.В. Триада Карни: сложности диагностики.

Триада Карни относится к числу редких заболеваний и проявляется наличием гастроинтестинальной стромальной опухоли, хондромы легкого и экстраадренальной параганглиомы. Имеют место клинические случаи, когда триаду Карни составляет сочетание двух нозологий из вышеперечисленных. Большинство пациентов имеют несколько опухолевых заболеваний. Дебют триады Карни в большинстве случаев отличается неспецифичностью клинической картины и сложностью своевременной диагностики, что ведет к задержке необходимого лечения и ухудшению прогноза. Представлен случай триады Карни, вызвавший определенные трудности и сложности в диагностике на начальном этапе ведения больной.

Ключевые слова: триада Карні, гастроінтестинальна стромальна опухоль, гамартома (хондрома) легкого, екстраадренальна парагангліома, діагностика.

Резюме

Степаненко Т.І., Ватанска І.Ю., Ярцева С.В., Мякоткіна Г.В., Оленицька О.С., Стрекозова І.П., Нетруненко Л.В. *Триада Карні: труднощі діагностики.*

Триада Карні відноситься до числа рідкісних захворювань і проявляється наявністю гастроінтестинальної стромальної пухлини, хондроми легені і екстраадренальної парагангліоми. Мають місце клінічні випадки, коли триаду Карні становить поєднання двох нозологій з вищезазначених. Більшість пацієнтів мають кілька пухлинних захворювань. Дебют триади Карні в більшості випадків відрізняється неспецифічністю клінічної картини і складністю своєчасної діагностики, що веде до затримки необхідного лікування і погіршення прогнозу. Представлено випадок триади Карні, що викликав певні труднощі і складності в діагностиці на початковому етапі ведення хворої.

Ключові слова: триада Карні, гастроінтестинальна стромальна пухлина, гамартома (хондрома) легені, екстраадренальна парагангліома, діагностика.

Summary

Stepanenko T., Vatanska I., Yartseva S., Olenitska E., Mjacotkina G., Strecozova I., Netrunenko L. *Carney triad: difficulties in the diagnosis.*

Carney's triad is a rare non-hereditary condition characterized by gastrointestinal stromal tumors, pulmonary chondromas and extraadrenal paragangliomas. There are clinical cases when Carney's triad is a combination of the above two nosology. Most patients have several neoplastic diseases. Carney's triad debut in most cases different nonspecific clinical paintings and the complexity of timely diagnosis, which leads to a delay in appropriate treatment and poor prognosis. A case of Carney's triad, which caused some hard-and the complexity of the diagnosis at the initial stage of case management.

Key words: Carney triad, gastrointestinal stromal tumor, pulmonary hamartoma (chondroma), extraadrenal paraganglioma, diagnosis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Іванова

**ОБЗОР ЛЕКЦИЙ ПРОФЕССОРА ФРОЛОВА В.М.
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ 5 КУРСА
МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
ГУ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**ЛЕКЦИЯ №2. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В:
ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ОСЛОЖНЕНИЯ,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

Я.А. Соцкая, Н.И. Хомутянская., Н.А. Пересадин,
И.А. Шаповалова

Вирусный гепатит В (лат.-hepatitis B) – антропонозное вирусное заболевание с гемоконтактным и вертикальным механизмами передачи, характеризующееся развитием паренхиматозного гепатита, проявляющегося острым и хроническим течением с возможным формированием цирроза и первичного рака печени (Фролов В.М).

Актуальность проблемы. Гепатит В (ГВ) относится к числу широко распространенных инфекционных болезней. По оценкам экспертов ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 50 миллионов больных только с острой формой этой инфекции, из них до 600 тысяч умирает. Общая численность больных хроническим гепатитом В в мире превышает 1 миллиард. В результате от острого и хронического гепатита В и его последствий (цирроза и рака печени) ежегодно погибает около 2 миллионов человек. В Украине по данным официальной статистики около 2,2 % населения являются носителями HBsAg вируса гепатита В. Профессором Фроловым В.М. отмечено, что в течение последнего десятилетия наблюдается снижение заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ), но в тоже время повышается частота выявления хронического гепатита В (ХГВ), возникающего на фоне субклинических и стертых форм ОГВ. Так, в Луганской области в 2010-2011 гг. зарегистрировано суммарно 135 случаев заболеваний острым вирусным гепатитом В. Интенсивный показатель среднегодовой заболеваемости на 100 тыс. населения составлял - 3,2 (довольно низкий показатель). В тоже время за эти

годы выявлено около 700 больных хроническим гепатитом В и вирусоносителей, что свидетельствует о развитии скрытого хронического эпидемического процесса гепатита В и угрозе увеличения неблагоприятных его исходов. Профессор Фролов В.М. подчеркнул, что ГВ представляет значительную опасность для медицинских работников в связи с их частыми контактами с кровью и другими биологическими жидкостями пациентов. Инфицированность медицинских работников в 3-5 раз превышает средние показатели распространенности ГВ в общей популяции. На Украине в последние годы среди медработников выявление маркеров вируса ГВ-НВsAg и анти-НВс составляет 5,4% и 26,8% соответственно. В нашей области показатель выявления НВsAg у медработников снизился с 40% в 2001 г. до 2,4% в 2011г., что обусловлено, прежде всего, проведением прививок против ГВ группам риска в медучреждениях. В настоящее время гепатит В является одной из самых опасных вирусных инфекций, вызывающих сокращение средней продолжительности жизни. Исходя из актуальности проблемы ГВ, лектором поставлена **цель лекции:** изложить студентам современные этиологические, эпидемиологические и клинические особенности ГВ, патогенез развития острого ГВ и его осложнения, принципы и схемы лечения с использованием лектором личных материалов исследования по данной теме. **Из истории.** Первоначальное название гепатита В – «сывороточный гепатит». Вспышка «сывороточного гепатита» впервые была выявлена в США в 1942г. среди группы военных, инфицированных во время вакцинации против желтой лихорадки через зараженную сыворотку. В 1964г. американский ученый генетик B.S.Blumberg (Бламберг) впервые выделил из сыворотки крови коренных жителей Австралии частицу и назвал ее «австралийским антигеном», который позже был определен как поверхностный антиген (НВsAg) вируса гепатита В. За открытие «австралийского антигена» ученый B.S.Blumberg в 1976 г. получил Нобелевскую премию. В 1968 г. А.М. Принс доказал, что «австралийский антиген» является специфическим маркером «сывороточного гепатита». В 1970 г.D.S.Dane (Дейн) с помощью электронной микроскопии в сыворотке крови и печени больных с желтухой, выявил НВsAg одновременно с полными вирусными частицами, которые были названы в честь исследователя - «частицы Дейна» и определены возбудителем вирусного гепатита В.

Этиология. Вирус гепатита В (англ. Hepatitis B virus, HBV) относится к роду Orthohepadnavirus, семейству Hepadnaviridae (гепар-печень, DNA-абриавитура ДНК, т.е ДНК-содержащие гепатотропные вирусы). Вирус имеет сферическую форму, диаметр 42-45нм и состоит из двуслойной липопротеиновой оболочки и нуклеокапсида. HBV обладает мутационной изменчивостью. При этом у больных, зараженных мутантными штаммами вируса, наблюдается прогрессирование болезни, чаще возникает цирроз печени. Наружная оболочка вируса содержит фосфолипиды и поверхностный антиген вируса HBsAg. Известно 4 антигенных подтипа и 9 серологических субтипов HBsAg. Нуклеокапсид вириона содержит геном, представленный двух цепочной ДНК, ферменты: ДНК-полимераза и РНКаза; ядерный антиген – HBeAg и внутренний –HBcAg. В последние годы изучен антиген-HBxAg, который активирует экспрессию генов и усиливает синтез вирусных частиц, а также играет особую роль в развитии гепатокарциномы. HBsAg синтезируется в цитоплазме гепатоцитов. На постройку вируса идет лишь треть антигена, остаток в виде дефектных вирусных частичек циркулирует в крови. HBsAg легко идентифицируется в сыворотке крови, поэтому служит важным диагностическим маркером ГВ. HBcAg в свободном состоянии в крови отсутствует, выявить его возможно лишь в гепатоцитах. HBeAg –антиген инфекционности, его наличие в крови свидетельствует о репликации вируса и активности инфекционного процесса. Против всех антигенов образуются антитела: анти-HBsAg, анти-HBcAgIgM, анти-HBcAgIgG, анти-HBeAgIgM, анти-HBeAgIgG, что используется для диагностики ГВ и проведения серологического скрининга. HBV отличается высокой устойчивостью в объектах окружающей среды. При комнатной температуре вирус сохраняется до нескольких недель на различных предметах. В сыворотке крови при температуре + 30 С не теряет вирулентности в течение 6 месяцев, в сухой плазме сохраняется 25 лет, в замороженном состоянии – до 20 лет. Вирус малочувствителен к органическим растворителям и дезинфицирующим средствам. Так, хлорамин в концентрации 3 % уничтожает вирус только через 2 часа. Вирус инактивируется в паровых стерилизаторах при давлении водяного пара 1,1 атм. и температуре 120 С в течение 45 мин., в сухожаровом шкафу при температуре 160 С через 1 час.

Таким образом, высокая вирулентность вируса, чрезмерная устойчивость, мутационная изменчивость обеспечивают характерные проявления эпидемического процесса ГВ в современных условиях.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом В, носители HBsAg, лица с циррозом печени данного генеза. На сегодняшний день наибольшее эпидемиологическое значение принадлежит хроническим носителям HBsAg и больным субклинической и инаппарантной формами острого ГВ. Хроническое вирусоносительство формируется в 5-10 %, после перенесенного заболевания. Вирус содержится во всех биологических жидкостях и экскретатах организма. Однако, наибольшее практическое значение в механизме передачи возбудителя имеет наличие вируса в крови, сперме, влагалищном секрете.

Механизм передачи ГВ по современному определению – гемоконтактный, который реализуется естественным и искусственным (артифициальным) путями. Главным фактором передачи HBV является кровь. Инфицирующая доза вирусосодержащей крови составляет 10^{-6} - 10^{-7} мл. К искусственным путям передачи вируса относятся различные медицинские и немедицинские парентеральные манипуляции, инвазивные диагностические и лечебные процедуры, работа в лабораториях с заразными биологическими материалами, переливание крови и ее компонентов. Профессор Фролов В.М. во время лекций по данной теме особо подчеркивал эпидемиологическое значение гемотрансфузионного пути в инфицировании вирусом ГВ населения в 70-80-е годы прошлого столетия с последующим возникновением (через 20-40 лет) цирроза и рака печени у переболевших ГВ. В современных условиях, в результате контроля доноров на носительство HBsAgHBV, гемотрансфузионный путь распространения гепатита В значительно снизился, но полностью не исключен. Характеризуя парентеральный путь распространения ГВ в медицинских учреждениях, профессор Фролов В.М. привел примеры случаев заражения ГВ врачей в медицинских учреждениях гг. Воронеже, Луганске (из личных наблюдений). Так, врач отоларинголог М. (из истории болезни в 1989 г.) по данным эпидемиологического анамнеза инфицировался вирусом ГВ при проведении операции по поводу паратонзиллярного абсцесса пациенту, переболевшему вирусным гепатитом В два года назад. Во время операции у больного открылось кровотечение, капли крови попали на лицо врача. Через 45 дней у врача развился острый вирусный гепатит В, желтушная форма, тяжелое течение (данного больного профессор Фролов В.М. консультировал

и корректировал его лечение). Более трагичен пример о заражении вирусом ГВ лично исследователем Фроловым В.М. в 1973 г. во время проведения им исследований образцов крови от больных ГВ. В лабораториях в то время не было одноразовых контейнеров для забора крови. Кровь в капилляры поддувалась губами, в результате такой процедуры, капли крови попали на слизистую оболочку губ исследователя. Через 40 дней у него развился острый вирусный гепатит В, желтушная форма, тяжелое течение, осложненный острой печеночной энцефалопатией, стадия кома. Профессор Фролов В.М. отметил, что его «лечение проводилось на клинической базе Воронежского государственного медицинского института им. Бурденко под руководством зав. кафедрой инфекционных болезней профессора Зейтленка М.А., благодаря которому был обеспечен благоприятный исход тяжелого заболевания». В последующем, профессором Фроловым В.М. успешно использовался опыт лечения острой печеночной недостаточности (ОПН) в личной практике. К естественным путям передачи ГВ относятся: половой, передача HBV от матери к ребенку (трансплацентарный, перинатальный, постнатальный) и бытовые контакты. В последние годы все большее значение приобретает, также как и при ВИЧ-инфекции, половой путь передачи вируса ГВ. Считается, что более 50% новых случаев ГВ обусловлено половым путем передачи возбудителя. В современных условиях распространение наркомании также играет опасную роль в передаче вируса ГВ среди молодых лиц, как через инфицированные шприцы, так и в результате множественных их половых связей. Риск передачи возбудителя ГВ к новорожденным от беременных, являющихся носителями HBsAg, составляет 10-15%. Но если у беременной выявляются антигены: HBeAg одновременно с HBsAg, подтверждающие наличие хронического ГВ в репликативной фазе, вероятность инфицирования новорожденного может достигать до 90%.

Патогенез. При многократном слушании лекций профессора Фролова В.М. по теме «вирусный гепатит В» нами отмечено, что он, по - особому, излагал патогенез вирусного гепатита В и его грозного осложнения-острой печеночной комы, используя современные научные теории по клинической иммунологии и практический опыт исследовательской работы по этой теме. При характеристике патогенетических звеньев он сразу давал практические рекомендации будущим специалистам по диагностическим и лечебным

действиям при оказании медицинской помощи больным ГВ с целью предупреждения осложнений. Лектором отмечено, что вирус гепатита В не оказывает прямого цитопатического действия на клетки печени. Патогенетические звенья острого вирусного гепатита В профессором Фроловым В.М. представлены таким образом: гепатотропный вирус, попав в кровь, адсорбируется на поверхности гепатоцитов. Нуклеокапсид (core-частица) HBV проникает внутрь печеночной клетки, а затем в ядро (интегративная стадия). В гепатоцитах происходит репликация вируса (репликативная стадия). Антигены вируса, вновь образующиеся при его репликации, экспрессируются на клеточных мембранах печеночных клеток. Они распознаются Т-хелперами (CD4+ клетка), которые активизируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), что приводит к образованию клона вирусоспецифических клеток-киллеров. Мишенями для цитотоксических клеток являются антигенные детерминанты вируса, ассоциированные с антигеном главного комплекса гистосовместимости 1 класса на поверхности гепатоцитов. Именно, активизированные цитотоксические Т-клетки обеспечивают клеточный иммунный ответ с лизисом и возможно полным разрушением вирусинфицированных гепатоцитов. Профессор Фролов В.М. дал подробное пояснение студентам механизма цитолитического действия Т-лимфоцитов-киллеров при взаимодействии с клеткой-мишенью (вирусинфицированный гепатоцит), представленного следующим образом: «программирование лизиса гепатоцитов с чужеродной информацией; литическое действие на гепатоциты путем атаки (летальный удар); непосредственное повреждение гепатоцитов». В результате, возникает цитолиз, сопровождающийся активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, угнетением антиоксидантной системы (АОС), потерей клетками калия, повышением внутриклеточного содержания натрия и кальция, развитием гипоксии, нарушениями клеточного метаболизма. Следствием цитолиза является развитие некробиотических и воспалительных изменений в паренхиме печени, обуславливающих возникновение цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов с определенными клиническими и лабораторными проявлениями. При значительно выраженном цитолизе с массивным некрозом паренхимы печени возникают тяжелые и фульминантные (молниеносные) формы ГВ

с развитием острой печеночной недостаточности (ОПН), проявляющейся острой печеночной энцефалопатией (ОПЭ). N.B. от проф. Фролова В.М.: «Рациональная терапия ОПЭ должна проводиться задолго до ее развития, для этого врачам необходимо знать суть сложного патогенетического процесса при остром гепатите В ».

В патогенезе ГВ имеет значение и развитие аутоиммунных реакций: печеночная клетка, в которой находится вирус, приобретает антигенные свойства и стимулирует образование антител к собственным клеткам организма. Иммуные комплексы с HBV оседают в печени и эндотелии сосудов различных органов, что приводит к патологическим изменениям в них с развитием внепеченочных поражений (гломерулонефрит, узелковый полиартериит, артрит и др.). Гуморальный ответ организма проявляется синтезом специфических антител к антигенам HBV, связыванием их с образованием иммунных комплексов и элиминацией из организма. У 5-10% переболевших ОГВ вирус сохраняется в клетках печени, что способствует развитию вирусоносительства и хронического гепатита В.

Клиника. При изложении клинических проявлений острого ГВ профессор Фролов В.М. отмечал, что характерным для этого заболевания является разнообразие клинических форм, таких как: инаппарантная, субклиническая, безжелтушная, желтушная. При инаппарантной и субклинической формах отсутствуют клинические признаки. Они выявляются только при проведении иммунологических и биохимических исследований пациентов по эпидемиологическим показаниям. При безжелтушной форме проявляются клинические симптомы гепатита, но без выраженной желтухи.

Желтушная форма острого гепатита В сопровождается всегда интоксикационным синдромом и желтухой, в основе которой лежит билирубинемия. Профессор Фролов В.М. путем опроса студентов повторял механизм билирубинового обмена и пояснял значение биохимических показателей для диагностики и прогноза вирусного гепатита. Особенности течения желтушной формы острого гепатита В представлены им на основе классического описания типичного течения болезни и личной многолетней исследовательской работы по этой проблеме. Инкубационный период ОГВ длится от 30 до 180 дней. Преджелтушный период наступает постепенно и длится 10-12 дней, иногда 3 - 4 недели. Характеризуется различными клиническими вариантами: артралгичес-

ким, астеновегетативным, диспепсическим, гриппоподобным, смешанным. Артралгический вариант (0-30 % случаев) проявляется летучими болями в крупных суставах, как правило, в коленных, голеностопных, плечевых, может наблюдаться их гиперемия и отечность. Лектором приведены клинические примеры поздней диагностики ОГВ с таким началом болезни, что приводило к возникновению эпидемических осложнений в лечебных учреждениях. Астеновегетативный вариант наблюдается практически у всех больных и характеризуется астенией, общей слабостью, быстрой утомляемостью, снижением физической и умственной работоспособности, расстройствами сна, головной болью.

Диспептический вариант проявляется анорексией, болью в области правого подреберья, вздутием живота, тошнотой, рвотой, отрыжкой, поносом, запором, извращением вкуса. У большинства больных в продромальном периоде определяются сочетания 2-х и более вариантов. В конце этого периода моча темнеет, приобретает цвет пива; кал обесцвечивается. При осмотре больных выявляются: обложенный язык, вздутие живота, увеличение и чувствительность печени, субфебрильная температура тела. Характерно поэтапное появление желтушного окрашивания склер, слизистых оболочек твердого неба, подъязычной области, что свидетельствует о начале желтушного периода (демонстрация слайдов). **Желтушный период** сопровождается нарастанием интоксикации, при этом общее состояние больных ухудшается (отличие от гепатита А). Кожа желтеет постепенно (лицо, туловище, конечности, стопы), интенсивность цвета - от светло-желтого до яркого («шафранного») при тяжелой форме ГВ. Фаза наивысшего развития желтухи при неосложненном течении длится около 2-3 недель, после чего уровень билирубина в крови снижается. У всех больных пальпируется увеличенная печень (чаще левая доля), край ее закругленный, консистенция эластичная, поверхность гладкая, чувствительная при пальпации. Профессор Фролов В.М. особо подчеркивал, что сокращение размеров печени на фоне усиления желтухи и интоксикации - крайне неблагоприятный признак, указывающий на развитие печеночно-клеточной недостаточности. В других случаях, плотная консистенция печени, заостренный край при длительно сохраняющейся желтухе, свидетельствуют о переходе болезни в хроническую форму. У 30% больных ГВ выявляется увеличенная селезенка («признак Боткина»). У некоторых больных

наблюдается зуд кожи (холестатический компонент или вариант ОГВ). У большинства больных можно выявить гипотонию, брадикардию, приглушенность сердечных тонов. При тяжелой и средней степени тяжести ГВ могут возникать геморрагические проявления: петехии на коже, гематомы, носовые, маточные и др. кровотечения. Профессор обратил внимание на то, что при появлении желтухи при вирусном гепатите температура тела, как правило, снижается. Если это не происходит, следует проводить дифференциальную диагностику с лептоспирозом, псевдотуберкулезом, кишечным иерсиниозом (приведены клинические примеры из личной практики). Лектор подробно пояснял значение биохимических показателей для диагностики и оценки тяжести течения ОГВ:

1. Повышается активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) (до 10 и более раз) и несколько ниже (в 5-6 раз) – аспартатаминотрансферазы (АсАТ), коэффициент де Ритиса АсАТ/АлАТ – менее 1 («при превышении этого показателя дифференцировать с хроническим гепатитом»).

2. Гипербилирубинемия за счет повышения в основном конъюгированной (прямой) фракции билирубина (в 10-40 раз).

3. Диспротеинемия: снижение концентрации общего белка за счет альбуминовой фракции, повышение гаммаглобулина, при этом снижается альбумино-глобулиновый коэффициент (менее 1).

4. Изменения показателей осадочных проб: умеренное повышение тимоловой пробы, снижение – сулемовой.

5. Особое прогностическое значение имеет прогрессивное уменьшение показателя протромбинового индекса (ПТИ) до 60% и менее (предвестник ДВС при ОПН).

6. При холестатическом синдроме выявляется повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП).

7. В общем анализе крови-лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, СОЭ замедленная. Средняя продолжительность желтушного периода составляет 2-4 недели. В период реконвалесценции с исчезновением желтухи патологический процесс не завершается. Частыми остаточными симптомами являются общая слабость, чувство тяжести в правом подреберье, проявления астенического синдрома. Длительность периода выздоровления может затягиваться до 3-х и более месяцев. В 8-10 % случаев возможен переход ОГВ в хроническую форму.

При тяжелой степени ОГВ наблюдаются признаки печеночно-клеточной недостаточности: резкая общая слабость, головная боль, головокружение, потливость, анорексия, многократная рвота, расстройство сна, ощущения «провалов сознания». Характерными являются геморрагические проявления. Функциональные пробы печени: гипербилирубинемия более 250 мкмоль/л, значительно повышена активность АлАТ и АсАТ, выраженная диспротеинемия, снижение ПТИ до 50%.

Осложнения. Крайне тяжелым и опасным для жизни осложнением острого ГВ является острая печеночная энцефалопатия (синонимы-печеночная кома, острая дистрофия печени, гепатаргия), возникающая при острой печеночной недостаточности, обусловленной массивным некрозом печеночных клеток, с последующим нарушением основных функций печени: дезинтоксикационной, синтеза белка и факторов свертывания крови, регулирования кислотно-щелочного равновесия, обмена калия и др. В результате, происходит накопление в крови токсических веществ, прежде всего аммиака и ароматических аминокислот, обладающих церебротоксическим действием. В ЦНС возникает отек астроглии, нарушается процесс нейротрансмиссии и обеспечения нейронов АТФ, повышается проницаемость гематоэнцефалитического барьера. В клиническом плане ОПЭ проявляется нейропсихическими симптомами (нарушение сознания, поведения) и нейромышечными расстройствами. Выделяют 4 стадии ОПЭ:

1 стадия (прекома 1) - нарастание интоксикации, эмоциональная лабильность, инверсия сна, появление хлопающего тремора.

2 стадия (прекома 2)- дезориентация во времени и пространстве, психомоторное возбуждение, спутанное сознание.

3 стадия (кома 1) –отсутствие реакции на словесные раздражители, при этом сохраняется реакция на боль.

4 стадия (кома 2) - глубокая кома, полностью утрачивается реакция на болевые раздражители.

Профессор Фролов В.М. выделил ранние признаки ОПЭ: быстрое нарастание желтухи, многократная рвота; отсутствие аппетита, выраженная адинамия, инверсия ритма сна, кошмарные сновидения, безудержная раздражительность (нарушение функции коры головного мозга); тахикардия; высокие показатели прямого билирубина, снижение активности АлАТ, низкий показатель ПТИ, лей-

коцитоз! «На этом этапе следует немедленно проводить интенсивную патогенетическую терапию, чтобы обеспечить благоприятный исход.» Профессором приведен клинический пример развития острой печеночной энцефалопатии у больной М., 55-и лет, на фоне тяжелого течения ОГВ (история болезни № 1374, 1989г. г. Луганск). При поступлении в стационар на 3-й день после появления желтухи, у пациентки отмечалась резкая общая слабость, повторяющаяся несколько раз рвота, интенсивная желтушность кожных покровов, на вопросы врача отвечала неохотно. АД 130/80мм рт.ст., пульс 114 уд./мин., тоны сердца приглушены. Язык обложен густым серожелтым налетом. Отмечен «печеночный» запах изо рта. Живот вздут, печень, селезенка не пальпировались. При перкуссии границ печени определена печеночная тупость по срединноключичной линии на 5 см. выше края реберной дуги. Через 4 часа у больной внезапно появилось обильное маточное кровотечение. Показатели печеночных проб при поступлении: общий билирубин - 410мкмоль/л, 320 -прямой, 90-непрямой, АлАТ-11,4 ммоль/л, АСаТ-4,7 ммоль/л. Через 4 часа наблюдения - общий билирубин составил 600 мкмоль/л, АлАТ-6,4 ммоль/л, ПТИ-50%. Несмотря на проводимую дезинтоксикационную терапию, состояние больной продолжало ухудшаться. Сознание спутанное. К концу первых суток, у больной развилась кома (сохранялась только тактильная реакция). Дальнейшее лечение больной проводилось под контролем заведующего кафедрой инфекционных болезней ЛГМУ, профессора Фролова В.М. Коррективы в лечение вносились ежечасно под контролем биохимических, гематологических исследований и показателей коагулограммы. Больной М. с диагнозом «острый вирусный гепатит В, крайне тяжелое течение, осложненное ОПЭ (кома1)» впервые на нашей базе был применен интерферон - «реаферон альфа 2 а» в/в в комбинации с интенсивной патогенетической терапией. На 5-й день у больной появилось сознание. Исход болезни был благоприятным.

Диагностика. В начале заболевания используются клинико-эпидемиологические критерии. Для клинического течения ОГВ типичным является постепенное развитие, длительный преджелтушный период, преимущественно с астеновегетативным и артралгическим вариантами. Учитывается эпидемиологический анамнез по выявлению факторов риска и путей заражения. Использование лабораторных тестов и данных ультразвукового исследова-

ния печени и желчевыводящих путей. Проводится дифференциальная диагностика с гепатитами иной этиологии. Профессором Фроловым В.М. продемонстрирована схема дифференциальной диагностики ОГВ с вирусными гепатитами А, Е, С.

Специфическая диагностика. Профессор Фролов В.М. подчеркнул, что семейные врачи и другие специалисты должны уметь назначать исследования на маркеры вируса ГВ и другие вирусные гепатиты методом ИФА и правильно их интерпретировать. В начальном периоде ОГВ появляется HBsAg. В период разгара болезни или обострении при хроническом варианте определяются HBsAg и антитела HBcAg. В зависимости от класса Ig, к которому они принадлежат, можно дифференцировать острый ГВ по наличию IgMHBcAg и хронический ГВ по -IgGHBcAg. Наличие HBeAg в сыворотке крови указывает на репликацию и дает возможность выявлять репликативную стадию острого или обострение хронического ГВ. В период реконвалесценции определяют методом ИФА: HBsAg, IgGHBc, IgGHBе, IgGHBsAg и вирусную ДНК методом ПЦР. Репликация ДНК HBV, персистенция HBsAg более 6 месяцев позволяют выставлять диагноз хронического ГВ. Лектором отмечено, что у 24% наблюдаемых нами больных выявлялись сочетания различных маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, IgMHAV, IgGHCV и др.), свидетельствующих о микст - гепатитах.

Лечение острого ГВ. Характеризуя принципы лечения ОГВ, профессор Фролов В.М. рекомендовал придерживаться этиотропной и патогенетически направленной терапии ОГВ. К ним относятся:

1. Обязательная госпитализация больных в инфекционные отделения.
2. Базисная терапия, включающая строгий постельный режим на период сохранения желтухи и лечебное питание. Назначается диета № 5 или № 5а, в зависимости от стадии и тяжести болезни. В рацион включают преимущественно молочно-растительные продукты, супы, каши, печеный картофель, печеные яблоки. Разрешается нежирное диетическое мясо, рыба в отварном виде. Суточный прием жидкости должен составлять 2-2,5 л. (40-50 мл/кг массы тела) с целью усиления выведения токсических веществ с мочой.
3. Этиотропная терапия. Интерферонотерапия. Профессор подробно излагал механизм противовирусного действия рекомбинантного альфа-2 интерферона. Приведена схема назначения оте-

чественного препарата лаферобиона: 1-2 млн. МЕ 2 раза/сутки п/к или в/м в течение 10 дней. Курс может быть продлен на несколько недель (по показаниям) по 1-3 млн. МЕ 2-3 раза в неделю. Он подчеркивал, что при этом необходимо соблюдать правило индивидуального подбора доз и схем лечения и осуществлять контроль за показателями АлАТ, АсАТ, учитывать побочные эффекты и противопоказания. При ОГВ рекомендуется назначать индуктор интерферона циклоферон, обладающий противовирусной, иммуномодулирующей активностью, используя базовую схему: 12,5% раствор по 2мл в/м до 15 инъекций, при затяжном течении ГВ курс можно повторить через 10-14 дней. Эффективность циклоферона при лечении ГВ изучалась на кафедре, даны положительные отзывы.

4. Патогенетическая терапия. Детоксикация при гепатите В проводится «всеми существующими средствами». Профессор Фролов В.М. особое внимание уделял назначению – энтеросорбентов с целью выведения аммиака, желчных кислот и других токсических веществ из кишечника. Он привел данные об эффективности энтеросорбции в лечении ОГВ по данным исследований, проведенных на кафедре с 1987г. В настоящее время используются современные кремнеземные энтеросорбенты: энтеросгель, атоксил, аеросил, приведены схемы их применения. При среднетяжелом и тяжелом течении гепатита В проводят инфузионную терапию, направленную на выведение токсических метаболитов из крови, коррекцию водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Для этого используются солевые растворы и 5-10 % раствор глюкозы в равных частях. Суточный объем вводимых растворов (20-40 мг/кг массы тела) может составлять 1000-1500 мл (в 2 приема) с форсированием диуреза (лазикс). Рекомендуется комбинировать раствор глюкозы с препаратами калия и инсулина (поляризующая смесь - 3,7 г калия хлорида, 12 ед. инсулина на 1л 5% раствора глюкозы). При тяжелом течении гепатита показано назначение 5-10% раствора альбумина 200-400 мл. В последнее десятилетие для детоксикационной терапии при вирусных гепатитах успешно применяется отечественный препарат - глутаргин, обладающий антитоксическим, антиоксидантным, гепатопротекторным действием. Профессором Фроловым В.М. приведена схема назначения глутаргина: 4% раствор для в/в введения по 15-50 мл на 150-250 мл изотонического раствора хлорида натрия 2 раза в день в течение 5 дней, а затем переходить на пероральное назначение по 0,5-0,75 г 3 раза в день до 20 дней. Приведены примеры эффективного при-

менения глутаргина для лечения ОГВ в лечебных учреждениях области по материалам клинического исследования.

5. Антиоксидантная и антигипоксическая терапия, направленная на купирование перекисного окисления липидов и гипоксии тканей: аскорбиновая кислота, токоферола ацетат, реамберин, рибоксин, кверцетин.

6. Для предупреждения ДВС в/в вводятся ингибиторы протеолиза: контрикал (40 - 60 тыс. ед./сут.) или гордокс (100-200 тыс.ед./сут.).

7. Показано назначение ферментных препаратов (мезим-форте, панкреатин, креон), а также пробиотиков (линекс, бифидобактерин, лактобактерин, субалин).

8. Для купирования холестаза используются энтеросорбенты в сочетании с глутаргином и препаратами урсодезоксихолиевой кислоты - урсофальк, урсохол в дозе 10 мг/кг/сутки в течение всего периода клинических проявлений. Одновременно назначаются спазмолитики (но-шпа, никошпан и др). Лектор подчеркнул, что при этой форме противопоказано назначение глюкокортикоидов и желчегонных препаратов.

9. В периоды угасания признаков ОГВ и реконвалесценции назначаются в качестве гепатопротекторов – фитопрепараты (корень солодки, артишок, расторопша, протекфлазид). Профессор Фролов В.М. особо привлекал внимание студентов к лечению тяжелых форм ОГВ. В этих случаях больные нуждаются в интенсивной терапии:

1. С целью уменьшения кишечного токсикоза назначаются промывания желудка и сифонные клизмы кишечника; введение максимальных доз энтеросорбентов, лактулозы.

2. Интенсивная инфузионная детоксикация из расчета 40 мл/кг массы глюкозо-солевыми растворами с форсированием диуреза (лазикс, маннитол, реоглюман).

3. Профессор особо отметил о необходимости, в этих случаях, назначения глюкокортикоидов в качестве стабилизаторов клеточных мембран в дозах от 60 мг до 180 мг/сутки (в пересчете на преднизолон) в течение 3-5 дней. Профессор привел состав «реанимационного коктейля» для в/в введения, применяемого лично им при тяжелом течении ОГВ и угрозе развития ОПН: трисоль 350 мл, преднизолон 90 мг, коргликон 0,06% 1,0 мл, кордиамин 2 мл, кокарбоксилаза 200 мг, лазикс 6-8 мл, аскорбиновая кислота 10% - 10 мл в/в струйно (в конце капельницы).

4. При нарушениях микроциркуляции, признаках ДВС вводятся реополиглюкин (200-400мл), аминокaproновая кислота 10%-100 мл, контрикал 40-60 тыс. ед.

5. Для устранения азотемии в/в вводят препараты: Орнитокс (L-орнитин L-аспартат) суточная доза - 10 г (20 мл) - 20 г (40 мл) растворяют в 500-1000 мл изотонического раствора или 5% р-ра глюкозы (скорость введения - 4-8 капель/мин) или Глутаргин (L-аргинин и глутаминовая кислота) 4% р-р 100 мл /сутки.).

6. Оксигенотерапия: подача кислорода через носовые катеторы.

7. Для подавления условно-патогенной микрофлоры в кишечнике назначают антибактериальные препараты (канамицин, неомицин, фторхинолоны) коротким курсом. Профессор Фролов В.М. приводил примеры эффективности лечения больных ОГВ с тяжелым и крайне тяжелым течением, обеспеченной проведением комплексного лечения, изложенного в данном разделе.

Переболевшие острым ГВ выписываются по клиническим показаниям: восстановление пигментного обмена, отсутствие жалоб, нормализация размеров печени. Допускается незначительное повышение активности АлАТ. Наличие в сыворотке крови HBsAg не является противопоказанием к выписке. Диспансерное наблюдение за переболевшими ОГВ осуществляют в поликлиниках в течение 12 месяцев.

Профилактика. Профилактические мероприятия при вирусных гепатитах с гемоконтактным механизмом передачи возбудителей (гепатиты В, С Д) направлены на: выявление источников инфекции, лабораторное обследование на маркеры HBsAg, анти-HCV-доноров, беременных. Строгое соблюдение стандартов дезинфекции и стерилизация медицинского инструментария. Проведение пропаганды морально-этических норм поведения молодежи. Специфическая профилактика ГВ согласно национального календаря прививок. Прививки против ГВ проводятся по возрасту, состоянию здоровья, эпидемическим показаниям. По возрасту вакцинации подлежат новорожденные от матерей носителей HBsAg первые 12 часов после рождения. Схема 3-х кратной вакцинации: 0, -1 мес., -6 мес. Прививки против ГВ по состоянию здоровья являются обязательными пациентам с высокой вероятностью возникновения заболевания (лица с хроническими поражениями печени, трансплантацией органов, пациенты гемодиализа, получающие неоднократные гемотрансфузии, требующие этапных оперативных вмешательств). По

эпидемиологическим показаниям вакцинированию подлежат медицинские работники, студенты, контактирующие с кровью, лица, контактирующие с больными ГВ, реципиенты донорской крови и ее препаратов, дети детских домов, члены семьи больного ГВ.

Вакцинация рекомендована военнослужащим, сотрудникам МЧС, персоналу оперативных служб, персоналу и пациентам закрытых учреждений (психиатрических, тюрьмы), персоналу сферы услуг, имеющих контакт с биологическими жидкостями (парикмахеры, персонал салонов красоты, массажисты). Во всех случаях схема 3-х кратной вакцинации представлена: 0, через 1 мес., через 5 мес. Длительность активного поствакцинального иммунитета сохраняется до 5 лет. В комплекс мер по профилактике вирусных гепатитов среди медицинских работников входят: строгое выполнение правил техники безопасности, санитарно-противоэпидемического режима в ЛПУ, использование средств индивидуальной защиты (халаты, маски, перчатки, фартуки, нарукавники, защитные очки), проведение инвазивных вмешательств только с помощью стерильного медицинского инструментария и аппаратуры, качественная дезинфекция, предстерилизационная обработка, стерилизация, правильная утилизация медицинского инструментария одноразового использования.

Заключение

В современных условиях гепатит В является ведущей актуальной проблемой для здравоохранения. Несмотря на снижение заболеваемости манифестными формами ОГВ, возрастает количество вирусоносителей и хронических форм ГВ с последующим развитием их отдаленных последствий. Своевременная диагностика различных форм гепатита В, рациональная этиопатогенетическая терапия, изложенная в данной лекции, могут быть успешно использованы в практике семейными врачами и другими специалистами по предупреждению неблагоприятных исходов ГВ.

Литература

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція / М.А. Андрейчин. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. - 52 с.
2. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика / Б.П. Богомолов. - М.: Ньюмедиамед, 2007. - 386 с.
3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. Т.1 / Ж.І. Возіанова. - Київ: Здоров'я, 2001. - 56 с.

4. Голубовская О.А. Вирусный гепатит - это диагноз, а не приговор / О.А. Голубовская // Зеркало недели. Украина. - 2013. - № 26. - С. 3-4.
5. Глутаргин: применение нового украинского препарата в клинической практике. Пособие для практических врачей. - Киев; Харьков; Луганск, 2003. - 90 с.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4 изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
7. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / За ред. Андрейчина М.А. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. - 220 с.
8. Инфекционные болезни: учебник для преддипломной подготовки студентов ВМНЗ 3-4 уровня аккредитации / Под ред. Голубовской О.А. - 2012. - 674 с.
9. Инфекционные болезни: учебное издание / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - М.: ГЭОТАР- МЕДИА, 2012. - С. 358-379.
10. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита / Майер К.П.; пер. с нем. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 1999. - 423 с.
11. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до TTV / В.Ф. Учайкин, Н.И. Насевич, Т.В. Чередниченко. - М.: Новая волна, 2003. - 432 с.
12. Фролов В.М. Новый отечественный гепатопротектор глутаргин: клиническая эффективность и перспективы лечебного применения / В.М. Фролов // Новости медицины и фармации. - 2003. - № 8 (136). - С. 5-6.
13. Фролов А.Ф. Вирусный гепатит А (диагностика, лечение, профилактика). Информационно-методические материалы для врачей –инфекционистов, терапевтов, педиатров Луганской области / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, Н.И. Хомулянская. - Луганск, 2003. -27 с.
14. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев // Лабораторное дело. - 1986. - № 3. - С. 159-161.
15. Епідеміологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / М.А. Андрейчин, З.П. Василишина, Н.О.Виноград; за ред. І.П. Колеснікової. - Вінниця: Нова Книга, 2012. - С. 378-390.

Резюме

Соцкая Я.А., Хомулянская Н.И., Пересадин Н.А., Шаповалова И.А. Вирусный гепатит В: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, осложнения, диагностика, лечение, профилактика (лекция).

В лекции приведены современные сведения об этиологии, эпидемиологии гепатита В, приведены статистические данные по Луганской области. Профессором Фроловым В.М. подробно изложены патогенетические и клинические особенности острого гепатита В и его грозного осложнения – острой печеночной энцефалопатии. Приведены принципы и схемы лечения разных клинических форм ОГВ с использованием лектором собственных наблюдений и исследований.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, осложнения, диагностика, лечение, профилактика.

Резюме

Соцька Я.А., Хомутянска Н.І., Пересадін М.О., Шаповалова І.О. *Вірусний гепатит В: етіологія, епідеміологія, патогенез, клініка, ускладнення, діагностика, лікування, профілактика (лекція).*

У лекції наведені сучасні відомості про етіологію, епідеміологію гепатиту В, наведені статистичні дані по Луганській області. Професором Фроловим В.М. детально викладені патогенетичні та клінічні особливості гострого гепатиту В і його грізного ускладнення - гострої печінкової енцефалопатії. Наведено принципи та схеми лікування різних клінічних форм ОГВ з використанням лектором власних спостережень і досліджень.

Ключові слова: вірусний гепатит В, етіологія, епідеміологія, патогенез, клініка, ускладнення, діагностика, лікування, профілактика.

Summary

Sotskaya J.A., Homutyanskaya N.I., Peresadin N.A., Shapovalova I.A. *Viral hepatitis B: etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, complications, diagnosis, treatment, prevention (lecture).*

The lecture presents the modern data on the etiology, epidemiology of hepatitis B, the statistical data on the Luhansk region. Professor V.M. Frolov detailed pathogenetic and clinical features of acute hepatitis B and its severe complications - acute hepatic encephalopathy. The principles of treatment regimens and different clinical forms using the lecturer's own observations and research.

Key words: viral hepatitis B, etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, complications, diagnosis, treatment, prevention.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ

«Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології»: збірник наукових праць.

1. Збірник включений до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук в галузях медицини, біології та фармації, затвердженого постановою президії ВАК України від 14.10.2009 р. № 1-05/4 (Бюлетень ВАК України 2009. - № 11. - С. 9.).

2. До публікації у збірнику приймаються рукописи, що містять результати оригінальних біологічних, медичних, фармацевтичних досліджень, лекції, огляди літератури, клінічні спостереження, наукову інформацію, рецензії та інші матеріали, що раніше не були опубліковані.

3. Мова публікації – українська, російська. Обов'язково надається англomовний варіант статті.

4. Стаття друкується у форматі А4 (береги: лівий – 3 см, правий – 1,5 см, верхній та нижній – по 2 см) через 1,5 інтервали у текстовому редакторі Word for Windows без ручних перенесень шрифтом Times New Roman Cyr 14. Обов'язково слід вказувати поштову адресу, телефон, бажано адресу електронної пошти того, з яким буде вестися листування.

5. Кожна стаття на початку повинна нести таку інформацію: індекс УДК, назва без використання абревіатур, ініціали та прізвища авторів, установа, де виконувалася робота.

6. Текст оригінальних досліджень має такі розділи: вступ, мета, матеріали та методи дослідження, отримані результати та їх обговорення, висновки.

7. Обов'язково вказується зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами (з зазначенням державного реєстраційного номеру).

8. Наприкінці публікуються резюме та ключові слова (3-5 слів або словосполучень) трьома мовами (українською, російською та англійською). Кожне резюме повинно мати обсяг до 200 слів і містити прізвища авторів, назву роботи, висвітлювати мету дослідження, методи, результати та висновки.

9. Матеріал може ілюструватися таблицями, рисунками, діаграмами, мікрофото та ін. Ілюстрації наводяться після їх першого згадування.

10. Висновки мають перспективи подальших досліджень.

11. Список літератури оригінальних робіт повинен бути обсягом 10-20 джерел (не менше 2-х латиницею), оглядів, лекцій – 40 джерел. Розташування джерел – за алфавітом. Посилання на бібліографічні джерела в тексті даються в квадратних дужках. Спочатку приводяться роботи українською та російською мовами, потім – іноземними в оригінальній транскрипції. Оформлення переліку літератури проводиться відповідно до вимог Державного стандарту 2006 року (бюл. ВАК 2008, № 3).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. - Київ; Луганськ, 2014. - Випуск 5 (125). - 192 с.

ISSN 2313-1780

П $\frac{21 - 48}{03}$ Без об'яви

УДК 575.8:573.2:612.112.95

Адреса редакції: Державний заклад «Луганський державний медичний університет», кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1, м. Луганськ, 91045.

Editorial address: State Establishment «Lugansk State Medical University», 50-let Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045

Web-сайт: <http://ecoproblemlug.ucoz.ua/>

Відповідальний секретар випуску:

канд. мед. наук Ю.В. Сидоренко

Контактний телефон: 050-233-07-39

Електронна адреса: siderman@ukr.net

Підписано до друку 22.09.2014.

Формат 60x84/16. Папір офсетний. Book Antiqua.

Друк **RISO**. Умовн. друк. аркушів 10,01.

Тираж 100 прим. Замовлення 861.

Ціна договірна.

Надруковано у видавничо-поліграфічному центрі ТОВ «Елтон-2». 91016, Луганськ, вул. Коцюбинського, 2/2; тел./факс 55-19-83.