

**Експериментальна
і клінічна**

МЕДИЦИНА



2001 №4



ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Експериментальна і клінічна медицина



Экспериментальная и клиническая медицина

2001 №4

Експериментальна і клінічна медицина. 2001. № 4

Редакційна колегія:

Головний редактор **А. Я. ЦИГАНЕНКО**

М.П. Воронцов, М.О. Клименко, В.М. Козько, О. М. Козицька (секретар), М.В. Кривоносов (заступник головного редактора), В.І. Куцевляк, Л.Т. Мала, С.Ю. Масловський, Ю. С. Парашук (заступник головного редактора), В.С. Приходько, В.О. Сипливий (заступник головного редактора), О. Ю. Степаненко (виконавчий редактор)

Редакційна рада: *В.В. Бобін (Харків), В.В. Бойко (Харків), П.А. Бездітко (Харків), О.Ф. Возіанов (Київ), П.В. Волошин (Харків), В.І. Грищенко (Харків), Є.Г. Дубенко (Харків), Г.І. Дуденко (Харків), В.І. Жуков (Харків), М.О. Корж (Харків), І.К. Латогуз (Харків), В.М. Лісовий (Харків), В.М. Лупир (Харків), Ю.В. Одинець (Харків), М.І. Пилипенко (Харків), Г. П. Рузін (Харків), М.С. Скрипников (Полтава), М.І. Хвисюк (Харків), В.М. Хворостінка (Харків), Ю.Б. Чайковський (Київ), В.П. Черних (Харків), В.С. Яворський (Харків), А.Ф. Яковцова (Харків)*

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерна верстка *О.М. Козицька*

Засновник: *Харківський державний медичний університет*
Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4
Свідцтво про державну реєстрацію КВ № 3339 від 06.07.98
Періодичність видання – 4 рази на рік

Рекомендовано до друку Вченою радою ХДМУ.
Протокол № 12 від 21.12.2001

Підписано до друку 24.12.2001. Ум.друк.арк. 9,75. Ум.фарбо-відб. 10. Обл.-вид.арк. 13,75.
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс. Тираж 500 прим. Замовл. **67/2022**
Адреса редакції: Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4. «Адванс-Інформ». Тел.: (0572) 40-26-00
e-mail advin@ic.kharkov.ua

ISBN 966-7839-48-6

Надруковано видавництвом Харківського державного автомобільно-дорожнього
технічного університету. Україна, 61002, Харків, вул. Петровського, 25

Зміст

Історія кафедри факультетської терапії

В.М. Хворостінка, І.А. Ільченко	6
--	---

Теоретична і експериментальна медицина

А.Я. Цыганенко, В.В. Бойко, В.В. Минухин, С.А. Белозеров. Чувствительность к антибиотикам основных условно-патогенных аэрофильных микроорганизмов	8
Н.А. Клименко, Г.Ф. Козырева. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. II. Роль активных форм кислорода	11
Л.Д. Попова. Влияние полиэтиленгликолей на микросомальную систему гепатоцитов у крыс с разным уровнем судорожной готовности	14
Л.В. Яковлева, И.В. Карбушева, Л.А. Френкель. Радиопротекторные свойства нового полифенольного препарата «Альтан»	17
О.К. Зенин. Исследование функциональной способности интраорганного артериального русла кишечника	21
Р.Й. Василишин, М.Б. Щербиніна, В.Д. Мішалов. Особенности stanu микроциркуляторного русла при экспериментальной выразці шлунка	24
С.В. Сандер, І.І. Геращенко, О.А. Камінський, Р.А. Мусін. Возможности застосування силіксу в осіб з виразками шлунка і дванадцятипалої кишки	27
В.Д. Садчиков, К.А. Галахин, М.В. Садчикова, А.В. Маслов, А.Е. Олейник. Морфогенез основных типов раннего рака желудка (Сообщение 2)	29
В.В. Балицький. Морфофункціональний стан верхніх сечових шляхів і уретри за умов її стриктури та після відновлення прохідності аутовенозним трансплантатом	31

Терапія

В.Н. Хворостинка, Т.А. Моисеенко, О.И. Москаленко. Поражение печени при инсулин-зависимом сахарном диабете	35
А.В. Курята, В.П. Гейченко, К.Г. Карапетян, Л.А. Литвекова. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии каптоприлом и гипотиазидом на состояние активности липопероксидации, антиоксидантной защиты и липидный спектр мембран эритроцитов у больных гипертонической болезнью	38
В.І. Вдовиченко, Л.О. Січкоріз. Побічна дія антихелікобактерної терапії: можливості профілактики і корекції (огляд літератури)	40
В.Н. Хворостинка, Л.Р. Бобронникова, И.А. Ильченко. Дифференцированные подходы к диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника	44
В.М. Чернобровий, І.Г. Палій, С.Г. Мелашенко, С.В. Заїка, С.О. Кавка, О.І. Морозова. Деякі питання фармакотерапії захворювань органів травлення у практиці лікаря сімейної медицини	46
Н.Г. Степанюк, М.А. Станіславчук, С.В. Шевчук. Вплив вінборону на перебіг гастропатій, викликаних індометацином у хворих на ревматоїдний артрит	48
І.Г. Палій, І.М. Шифріс, Ю.М. Шевченко, О.І. Крижанівська. Оптимізація лікування хворих на хронічну ниркову недостатність	51
В.О. Калугін, Л.О. Зуб, Л.О. Волошина. Значення імунокоректора настоянки ехінацеї пурпурової в лікуванні хворих на хронічний пієлонефрит	53
Ю.Г. Федченко. Результати експертної оцінки якості діагностики виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки	55
О.К. Полукчи. Клінічне значення показників клітинного і гуморального імунітету у хворих на дифтерію	57
Р.Я. Абдуллаев, И.К. Латогуз, М.А. Власенко. Принципы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка	59
В.Д. Сыволап, И.В. Полевая. Ремоделирование сердца у больных инфарктом миокарда при сочетанном поражении левого и правого желудочков	63

В.А. Чернышов. Влияние гипополипидемической терапии на эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии	65
К.Р. Абидова. Взаимоотношения содержания эндотелина-1 и показателей липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца	69
О.А. Ефремова. Связь показателей коагуляционного гемостаза и эндотелина в динамике лечения стрептазой	72
В.К. Тащук, Н.А. Турубарова, П.Р. Иванчук, І.А. Тащук. Особливості ункціонального стану міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда	75
Н.В. Шумова. Изменения интервала QT при нарушениях сердечного ритма у больных хронической ишемической болезнью сердца	78

Педіатрія

И.Р. Синяева, О.И. Безкоровайная. Состояние оксидантной, антиоксидантной систем и факторов защиты слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей	80
О.В. Ніколаєва, О.В. Омельченко, М.М. Єрмолаєв. Функціональний стан серцево-судинної системи при вегетативній дисфункції у дітей з хронічною патологією травної системи	83
В.Г. Чернуский, О.И. Безкоровайная, И.Л. Дикий. Роль бактериального фактора в этиогенезе бронхиальной астмы у детей	85
М.М. Коренев, Г.О. Бориско, Л.В. Камарчук, О.В. Арямова, Н.В. Шляхова, В.Л. Кашіна, В.І. Ковальова. Стан здоров'я нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС і підходи до їх реабілітації	88

Неврологія і психіатрія

Д.А. Кузнецов. Компьютерная электроэнцефалография в оценке тяжести течения мозгового геморрагического инсульта полушарной локализации	91
В.И. Дарий. Оценка регионарной гемодинамики у больных с осложненным мозговым полушарным геморрагическим инсультом методом офтальмодинамометрии	93

Хірургія

А.Н. Белоусов. Влияние метода экстракорпоральной гемокоррекции с применением магнитоуправляемого сорбента на гормональный уровень крови	96
В.Л. Герасименко, Ю.И. Караченцев, В.В. Хазиев, В.Н. Дубовик, И.А. Лях. Пути оптимизации хирургического лечения диффузного токсического зоба	97
В.І. Русин, А.В. Русин, К.Є. Румянцев. Синдром Бувере	100
В.В. Бойко, Ю.Б. Григоров, Я.Э. Викман, И.А. Тарабан. Сравнительная оценка показателей портальной гемодинамики у больных с портальной гипертензией, обусловленной циррозом печени	102
В.В. Бойко, В.Т. Гуц, В.Н. Горбенко, С.В. Гуц. Анализ результатов хирургического лечения обтурационной непроходимости толстой кишки опухолевого генеза	105

Акушерство і гінекологія

Ю.С. Паращук, И.А. Тучкина. Особенности лечения детей и подростков с воспалительными заболеваниями женской половой системы с помощью препарата «Календодерм»	108
О.А. Береснева, А.С. Береснев, В.В. Бобрицкая. Обоснование и возможности использования онкомаркеров и эндокринных изменений в диагностике внутреннего эндометриоза	111
Т.В. Севостьянова. Стан неспецифічного імунітету у жінок з хламідійною інфекцією в поєднанні з бактеріальним вагінозом	114

Офтальмологія

И.А. Соболева, Н.М. Воронцова, Н.А. Гончарова, Е.П. Бездетко. Эффективность применения ксалатана у пациентов с нормотензивной глаукомой при артериальной гипотензии	117
--	-----

В.Л. Клименко. Характер морфологических изменений в очаге акустической ретинопексии	119
Л.В. Кучеренко, В.Г. Зиньковский, О.В. Жук, Е.Г. Лобашова. Накопление радиоактивной дезоксирибозы в оболочках и структурах обожженного глаза при введении ее в центральную вену в эксперименте	122

Оториноларингологія

В. Ф. Филатов, Л.С. Негина, Т.П. Говоруха, Н.В. Репин, С.А. Негина. Сравнительное исследование ультраструктуры клеток небных миндалин при компенсированной и декомпенсированной формах хронического тонзиллита	125
О.А. Компанієць. Стан вестибулярного аналізатора у хворих на гострий середній отит за даними комп'ютерної постурографії.....	127

Стоматологія

В.Ф. Куцевляк, М.Г. Щеголева. Электрохимические явления в полости рта у детей при наличии пломб из амальгамы	130
Г.Ф. Катурова, С.И. Герман, С.Ю. Беляевская. Влияние амниоцена на анафилактическую активность и развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа	132
Т.В. Томилиня. Сравнительная оценка показателей резистентности организма при грибковых и герпетических стоматитах	134

Паразитарні хвороби

Л.М. Мухарська, Т.М. Павліковська, О.С. Сагач, С.М. Ніколаєнко. Ситуація з паразитарних хвороб в Україні та шляхи її поліпшення	137
--	-----

Гігієна та медико-соціальні питання

А.Я. Цыганенко, М.В. Кривоносов, Ю.С. Паращук, М.П. Воронцов, В.А. Коробчанский. Физиолого-гигиеническое исследование донозологических состояний и методы их саногенетической коррекции	140
М.В. Кривоносов, Л.В. Подригало, Г.К. Кладов. Популяционные медико-социальные исследования визуального окружения детей, подростков и молодежи с использованием программы «Проверка зрения»	144
В.А. Огнєв. Медико-соціальні аспекти якості життя у дітей з алергійним ринітом	147
Л.Г. Шаповал, В.І. Жуков, М.А. Ващук. Дослідження та розробка способу контролю функціонального стану активного мулу аеротенків споруд біологічного очищення стічних вод	151

ІСТОРІЯ КАФЕДРИ ФАКУЛЬТЕТСЬКОЇ ТЕРАПІЇ

В.М. Хворостінка, І.А. Ільченко

Харківський державний медичний університет

Кафедра факультетської терапії має велику історію та традиції, які були здобуті протягом її становлення та існування і які вона шанує та постійно розвиває.

Медичний факультет у складі Харківського університету був заснований у 1805 р. Клініка внутрішніх хвороб медичного факультету була відкрита за пропозицією професора В.Ф. Дрейсига, який став її першим директором, у 1814 р. в одному з флігелів університетського двору. Клініка мала тільки 6 ліжок, на її базі проводилось навчання студентів 4-го та 5-го курсів. Це була єдина клініка на той час.

У 1819 р. у зв'язку з непридатністю будови клініка була переведена в дерев'яний дім, призначений до злому, що знаходився на березі річки Лопань (надалі він став університетським манежем), і завідування нею було доручено професору І.Д. Книгіну.

З 1828 по 1831 р. кафедрою керував професор Г.Ф. Брандейс. При ньому клініка була розширена до 18 ліжок.

Під час завідування кафедрою професором А.І. Блюменталем (1831–1838) клініка була розширена, зроблено перебудови та покращення в учбовому процесі, збільшено кількість наглядових посібників. З 1838 р., під час керівництва кафедрою Ф.К. Альбрехтом (1838–1863), вперше почали складати історії хвороби.

Після виходу у відставку Ф.К. Альбрехта кафедра терапевтичної клініки була незаміщеною майже 4 роки. По сумісництву клінікою послідовно завідували професори К.А. Дюмонсі (патологоанатом), І.П. Лазаревич (акушер), Д.Ф. Лямбль (патологоанатом).

У 1866 р. завідувачем клінікою був призначений професор Л.А. Маровський, який багато часу приділяв викладанню і за короткий період зробив багато покращень у внутрішньому управлінні клінікою. Вперше була введена ларингоскопія, придбаний мікроскоп, ординатори та студенти почали широко проводити хімічні та мікроскопічні дослідження. Ретельно заповнювались історії хвороби, діагностична та лікувальна робота клініки значно поліпшилась.

Після виходу у відставку професора Л.А. Маровського в жовтні 1868 р. тимчасово (1868–1869 навчальний рік) клінікою завідував В.Ф. Грубе (хірург).

З січня 1869 р. протягом 20 років керівником кафедри був талановитий учень С.П. Боткіна приват-доцент Медико-хірургічної академії Валеріан Григорович Шашкевич. Його поява відкрила нову, дуже плідну еру в житті терапевтичної клініки. В.Г. Лашкевич широко пропагував і впроваджував нові методи діагностики та терапії, на власні кошти організував клінічну лабораторію. Багато уваги він приділяв клінічному становленню студентів, складанню їми історій хвороб, навчанню методам диференційної діагностики, придбання практичних навичок, спостереженням за дією ліків. На цей період у клініці вже було 22 ліжка.

Наукова діяльність В.Г. Лашкевича була спрямована на вивчення сифілісу внутрішніх органів і нервових захворювань. Йому належить більше 25 наукових робіт. Професор В.Г. Лашкевич вперше запропонував в практиці демонстрацію хворих на лекціях. За його проектом та при його участі на території теперішньої Харківської обласної клінічної лікарні в 1895–1896 рр. була зведена будівля факультетської терапевтичної клініки.

З 1888 по 1903 р. кафедрою факультетської терапії керував професор І.М. Оболенський, вихованець Медико-хірургічної академії. Наукові дослідження І.М. Оболенського торкалися питань захворювань органів травлення, обміну речовин, інфекційних хвороб, курортології, фтизіатрії, ендокринології. Велику відомість отримали його роботи щодо блукаючого нерва та грудної жаби, грипу та запалення легенів, терапевтичної дії Боржомської води Єкатеринінського джерела, лікування сечокислого діатезу піперазином та ін.

Поряд з науковою, лікувальною та педагогічною діяльністю І.М. Оболенський проводив велику громадську роботу. За його ініціативою та при його постійній турботі була створена швидка медична допомога в м. Харкові (1910 р.). Він був головою Харківського відділення Всеросійської ліги боротьби з туберкульозом.

З 1903 по 1914 р. кафедрою завідував Ф.М. Опенховський. Предметом його досліджень були фізіологія нервової системи, фармакологія та експериментальна патологія. У 1889 р. Ф.М. Опенховський був нагороджений премією Гамбургера за роботу «Об иннервации желудка», яка радою Дерптського університету була визнана найкращою роботою з фізіології за останнє десятиріччя. На І з'їзді російських терапевтів (Москва, 1909) Ф.М. Опенховський виступив з блискучою доповіддю на тему «К диагностике локализации круглой язвы желудка», в якій довів тісний зв'язок між локалізацією больових точок у хребті та локалізацією виразок шлунка. У вітчизняну та світову літературу болучість остистих відростків хребта при виразковій хворобі увійшла під назвою симптому Опенховського.

З 1914 по 1918 р. кафедру очолювали спочатку професор Е.А. Жебровський, а після нього професор А.Ф. Каковський.

З 1918 по 1921 р. завідувачем кафедрою був Петро Іванович Шатилов, талановитий учень і послідовник Ф.М. Опенховського. Особливе значення мають його класичні твори з анатомії та функціональних особливостей серцево-судинної системи, перкусії та аускультатії серця. Ним був розроблений оригінальний метод орієнтування у складних аускультативних явищах і шумах в ділянці серця. Новаторськими були робо-

ти з вивчення методів реєстрації змін пульсової хвилі при патології серця та судин, епідеміології та імунології легеневого туберкульозу, висипного тифу. За гуманність і демократизм П.І. Шатилова називали «професором околиць», «лікарем бідняків», його іменем була названа околиця міста — Шатилівка. Під час епідемії сипного тифу П.І. Шатилов перетворив факультетську терапевтичну клініку у сипно-тифозну лікарню, де сам захворів на тиф і помер.

Костянтин Миколайович Георгієвський очолював кафедру факультетської терапії з 1922 по 1930 р. Основні наукові труди вченого були присвячені етіології, патогенезу, клініці та лікуванню інфекційних, паразитарних захворювань, хвороб шлунково-кишкового тракту, залоз внутрішньої секреції. Йому належить велика кількість наукових праць про хвороби крові, брюшний та висипний тиф. К.М. Георгієвський зробив великий внесок у розвиток клінічної ендокринології. У 1912 р. на підставі власних спостережень і накопичених на той час літературних відомостей він висловив думку про наявність позапанкреатичних форм цукрового діабету. Ще на початку 20-х років одним з перших він використав аутовакцину для лікування бронхіальної астми. У 1916 р. опублікував великою громадською діяльністю. Він був засновником і редактором журналу «Врачебное дело» та «Харьковского медицинского журнала», одним із організаторів І з'їзду російських терапевтів.

К.М. Георгієвський постійно займався великою громадською діяльністю. Він був засновником і редактором журналу «Врачебное дело» та «Харьковского медицинского журнала», одним із організаторів І з'їзду російських терапевтів.

На І з'їзді терапевтів України, що відбувся в Харкові 10–15 січня 1926 р., К.М. Георгієвський виступив з доповіддю «Клиническая ценность френрикус-феномена при заболеваниях желчного пузыря». Пізніше його описання увійшло у світову літературу під назвою симптому Мюсси-Георгієвського.

З 1930 по 1940 р. на чолі кафедри стояв професор Ісаак Ілліч Файншміт. Його труди торкалися питань туберкульозу, крупозної пневмонії, абсцесів, раку та сифілісу легенів, ниркової недостатності та цукрового діабету. У цей період клініка збагатилась сучасним обладнанням, велась велика науково-дослідницька робота в галузі електрокардіології, що перетворило кафедру в дійсний центр підготовки лікарів-електрокардіографістів для науково-дослідницьких і лікувальних установ України. Ліжковий фонд клініки збільшився до 85 ліжок.

Професор Євген Абрамович Черніков завідував кафедрою з 1941 по 1945 р. Його труди були присвячені проблемам етіопатогенезу та терапії септичної ангіни, рановому сепсису, лікуванню вогнепальних ран грудної клітини, патології серцево-судинної системи, порушенням обміну речовин. Велика увага приділялась методам функціональної діагностики захворювань серця. Професор Є.А. Черніков запропонував свою оригінальну класифікацію захворювань серцево-судинної системи, вперше визначив вплив сірководневих ванн на серцево-судинну систему, кров і органи дихання, вплив грязелікування на перебіг артритів різної етіології, дав загальні показання та протипоказання до курортного лікування.

Він є автором 68 наукових робіт, під його керівництвом було захищено 7 докторських і 14 кандидатських дисертацій.

З 1946 по 1966 р. кафедрою факультетської терапії керував професор Соломон Якович Штейнберг — вихованець київської терапевтичної школи, який зробив великий внесок у вивчення патології серцево-судинної системи. Основні напрямки його наукових досліджень торкалися фізіології та патології судинного тону, ранньої діагностики та теорії атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, коронарної недостатності, впливу різних лікарських речовин на судинний тонус, фізіологічного та клінічного значення вмісту мікроелементів.

Професором С.Я. Штейнбергом був запропонований новий метод клінічної плетизмографії, який принципово відрізнявся від існуючого раніше, та оригінальна конструкція тензіосцилографа.

Під його керівництвом захистили кандидатські дисертації, а потім стали професорами В.Г. Шершнєв, Л.Т. Мала, В.Г. Почепцов, Я.Н. Доценко та ін.

У 1966–1982 рр. кафедрою очолював заслужений працівник Вищої школи УРСР професор Валентин Георгійович Почепцов. У цей період проводились наукові дослідження в галузі кардіології, гастроентерології, алергології, були розроблені нові ефективні методи лікування ряду захворювань внутрішніх органів. Під керівництвом професора В.Г. Почепцова захищено 2 докторських та 26 кандидатських дисертацій, проводилась велика робота з оптимізації учебного процесу, підготовки кадрів, виховання студентів.

З 1982 р. кафедрою факультетської терапії завідує заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Хворостінка. За його ініціативою на базі Харківської обласної клінічної лікарні були відкриті та функціонують спеціалізовані гастроентерологічне, ревматологічне, кардіологічне, ендокринологічне відділення, оснащені сучасними лабораторними, біохімічними, імунологічними, інструментальними, рентгенологічними, радіологічними, ультразвуковими методами досліджень, що дозволяє на високому науковому рівні проводити обстеження та лікування хворих з районів області та міста, розробляти актуальні наукові проблеми стосовно захворювань печінки, шлунка, жовчного міхура, підшлункової залози, кишечника, цукрового діабету, ожиріння та ін. Глибоко вивчаються питання сучасної клінічної імунології та фармакотерапії. В клініці постійно проводиться апробація вітчизняних і зарубіжних лікарських засобів.

Професором В.М. Хворостінкою надруковано понад 340 наукових робіт, ряд посібників і монографій. Під його керівництвом підготовлені 1 докторська та 11 кандидатських дисертацій.

За роботу «Способы комплексной профилактики и лечения хронических заболеваний печени» колектив кафедри в 1990 р. був нагороджений срібною медаллю ВДНГ.

Колективом кафедри підготовлено понад 200 методичних рекомендацій для викладачів, студентів і лікарів практичної охорони здоров'я.

Факультетська терапевтична клініка є учбово-методичним, науковим, лікувальним і консультативним центром підготовки висококваліфікованих фахівців, наукових кадрів для учбових закладів і практичної охорони здоров'я.

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ОСНОВНЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ АЭРОФИЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

А.Я. Цыганенко, В.В. Бойко*, В.В. Минухин, С.А. Белозеров

Харьковский государственный медицинский университет

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины

Проанализирована чувствительность к антибиотикам 65 штаммов микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и др. Антибиотиками выбора для лечения гнойных заболеваний, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, являются гентамицин, левомицетин и ристомицин; вызванных *Escherichia coli* — гентамицин, *P. aeruginosa* и *Klebsiella* spp. — полимиксин и гентамицин.

Ключевые слова: антибиотики, чувствительность бактерий, этиология внутрибольничных инфекций.

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), вызванных условно-патогенными аэрофильными микроорганизмами, является одной из наиболее актуальных проблем медицины и, в частности, хирургии [1]. Наряду с хирургическими методами лечения гнойных инфекций важная роль принадлежит антибиотикотерапии. Успех применения того или иного антибиотика во многом зависит от правильности выбора показаний к его применению и, в частности, от диагноза основного заболевания, этиологии инфекционного осложнения, дозы препарата [1–3]. Условия, в которых взаимодействуют антибиотики и патогенный микроорганизм в очаге инфекции, сложны и разнообразны [4]. Поэтому определение чувствительности возбудителей ГВЗ к антибиотикам (с учетом перечисленных факторов) является важным при разработке индивидуальных схем лечения гнойной инфекционной патологии [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение чувствительности основных аэрофильных возбудителей гнойных осложнений к наиболее широко применяемым антибиотикам.

Материал и методы. Изучали чувствительность к антибиотикам разных групп (мономицину, канамицину, гентамицину, полимиксину, левомицетину, бензилпенициллину, карбенициллину, тетрациклину, эритромицину, ристомицину, олеандомицину, ампициллину, метициллину, оксациллину) основных аэрофильных возбудителей ГВЗ: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и бактерий рода *Klebsiella*. Идентификацию бактерий осуществляли в соответствии с методическими указаниями [7]. Определение чувствительности к антибиотикам и ее оценку проводили в соответствии с общепринятыми методами [7, 8]. Использовали питательную среду АГВ производства Дагестанского НИИ питательных сред, диски, выпускаемые отечественной промышленностью, содержавшие левомицетина, тетрациклина, ристомицина, канамицина и мономицина по 30 мкг, гентамицина, ампициллина, метициллина, оксациллина по 10 мкг, эритромицина и олеандомицина по 15 мкг, полимиксина по 300 ЕД, бензилпенициллина по 10 мкг,

карбенициллина по 25 мкг для всех возбудителей. При определении чувствительности синегнойной палочки диски с карбенициллином содержали 100 мкг. Достоверность полученных результатов рассчитывали при помощи критерия согласия χ^2 [9].

Результаты и их обсуждение. Проанализирована чувствительность к антибиотикам 65 штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с послеоперационными гнойными осложнениями, находившихся в хирургическом стационаре (табл. 1). Из них грамположительные бактерии: *S. aureus* — 13 (41,3 % от всех выделенных штаммов), *S. epidermidis* — 11 (32,9 %); грамотрицательные: *E. coli* — 30 (73,3 %), рода *Klebsiella* — 7 (22,5 %), *P. aeruginosa* — 4 (9 %).

Как видно из табл. 1, наиболее активным препаратом в опытах *in vitro* в отношении *S. aureus* является гентамицин. Ему незначительно ($p > 0,05$) уступают по эффективности левомицетин и ристомицин. К мономицину и канамицину было выделено меньшее количество штаммов. Еще меньшее количество штаммов были чувствительны к тетрациклину, бензилпенициллину, эритромицину, метициллину, оксациллину.

Наиболее активными в отношении *S. epidermidis* являются гентамицин и левомицетин. Несколько ниже чувствительность штаммов к канамицину, бензилпенициллину ($p > 0,05$), мономицину и ристомицину и находится примерно на одном уровне. Меньшее количество изолированных культур *S. epidermidis* были чувствительны к олеандомицину и тетрациклину и еще меньше — к оксациллину.

В следующих сериях экспериментов была проанализирована чувствительность к антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов (табл. 2).

По данным опытов *in vitro*, наиболее эффективным антибиотиком в отношении *E. coli* являлся гентамицин. Недостоверно ($p > 0,05$) отличалась чувствительность к полимиксину. Другие антибиотики, чувствительность к которым изучалась, были малоэффективны. Из 14 антибиотиков в отношении бактерий рода *Klebsiella* наибольшей активностью обладали полимиксин и гентамицин. Досто-

Таблиця 1. Чувствительность к антибиотикам *S. aureus* и *S. epidermidis*

Антибиотики		<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Аминогликозиды	гентамицин	11	84,6	10	91,0
	мономицин	9	69,2	8	72,7
	канамицин	8	61,5	9	81,8
Антибиотики разных групп	левомицетин	10	77,9	10	91,0
	ристомицин	10	76,9	8	72,7
	олеандомицин	7	53,8	6	54,5
	тетрациклин	6	46,1	5	45,4
	бензилпенициллин	6	46,1	9	81,8
	оксациллин	5	38,4	4	36,3

Таблиця 2. Чувствительность к антибиотикам основных грамотрицательных аэрофильных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний

Антибиотик	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i> spp.		<i>P. aeruginosa</i>	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Гентамицин	24	80,0	3	42,8	1	25,0
Мономицин	12	40,0	2	28,5	—	—
Канамицин	13	43,3	2	28,5	—	—
Полимиксин	23	76,6	6	85,7	3	66,6
Карбенициллин	7	23,3	—	—	—	—
Левомецетин	4	13,3	1	14,3	—	—
Ристомицин	2	6,6	1	14,3	—	—
Ампициллин	10	33,3	2	28,5	—	—
Тетрациклин	5	16,6	2	28,5	—	v
Всего штаммов	30		7		4	

верно ниже ($p < 0,05$) была эффективность мономицина и канамицина. К остальным исследуемым антибиотикам *Klebsiella* проявляла устойчивость более чем в 85 % случаев.

Наиболее низкая чувствительность к широко применяемым антибиотикам выявлена у *P. aeruginosa*. Только два из них можно признать активными в отношении этих бактерий — полимиксин и гентамицин.

Таким образом, анализ чувствительности основных возбудителей ГВЗ, вызванных условно-патогенными аэробами, показал их высокую полирезистентность к большинству антибиотиков, активность которых изучалась в отношении *S. aureus*, только к трем — гентамицину, левомицетину и ристомицину — обнаружено более 80 % чувствительных штаммов. Активность олеандомицина, канамицина и мономицина, оцененная по количеству чувствительных штаммов, колебалась от 53,8 до 69,2 %. В отношении *S. epidermidis* наиболее эффективными являлись гентамицин, левомицетин (более 90 % чувствительных штаммов).

Можно предположить, что антибиотиками выбора для лечения ГВЗ, вызванных *S. aureus* и *S. epidermidis*, являются гентамицин, левомицетин, а мономицин, канамицин, а также олеандомицин в отношении *S. aureus* и метициллин в отношении *S. epidermidis* следует признать второстепенными при лечении нагноительных заболеваний в неинфекционной клинике.

Наиболее активными антибиотиками в отношении грамположительных бактерий являются полимиксин и гентамицин (в отношении *E. coli*, *Klebsiella* и *P. aeruginosa*). Устойчивость *P. aeruginosa* к остальным из исследованных антибиотиков превышала 85 %, а *Klebsiella* — 77 %. Только штаммы *E. coli* сохраняют относительно высокую чувствительность (23,0–43,3 %) к антибиотикам — аминогликозидам. Среди грамотрицательных микроорганизмов невелико число умеренно-устойчивых штаммов, что ограничивает возможность применения антибиотиков в максимальных терапевтических дозах.

Учитывая, что большое количество штаммов, изолированных из патологических выделений больных, обладает множественной устойчивостью, необходимо активизировать поиски рациональных схем комбинированной антибиотикотерапии и систематический анализ антибиотикограмм при конкретных внутрибольничных условиях.

Выводы

1. Антибиотиками выбора для лечения гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных *S. epidermidis* и *S. aureus*, являются гентамицин, левомицетин и ристомицин.

2. Для лечения инфекционных осложнений, причиной которых явились *E. coli*, можно рекомендовать гентамицин, а *P. aeruginosa* и *Klebsiella* — полимиксин и гентамицин.

Список литературы

1. Давыдова Н.В., Рябуев В.Г., Матвеева Е.Н. и др. Антибиотикочувствительность микрофлоры, выделенной у хирургических больных с гнойными процессами. Антибиотики 1984; 7: 532–535.
2. Диагностика и лечение ранений. Под ред. Ю.Г. Шапошникова. М., 1984: 21–37.
3. Кузнецова С.М., Самойлова Л.Н., Сперанская О.Н. и др. Анализ этиологической структуры и динамики антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у больных крупного многопрофильного стационара. Антибиотики 1984; 8: 605–613.
4. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. М., 1983: 2–5.
5. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования. Определение чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам. М., 1975: 3–7.
6. Навашин С.М., Ромина И.П. Рациональная антибиотикотерапия: Справочник; 4-е изд. М., 1982: 26–56.
7. Навашин С.М., Чайковская С.М., Резван С.П. и др. Использование антибиотикограммы для индивидуализации режимов антибактериальной терапии. Антибиотики 1985; 3: 212–221.
8. Раны и раневая инфекция. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко; 2-е изд. М., 1990: 332–465.
9. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики. М.: Финансы и статистика, 1982. 344 с.

ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ОСНОВНИХ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ АЕРОБНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ

А.Я. Циганенко, В.В. Бойко, В.В. Мінухін, С.А. Белозеров

Проаналізована чутливість до антибіотиків 65 штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. та ін. Антибіотиками вибору для лікування гнійних захворювань, викликаних *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, є гентаміцин, левоміцетин і ристоміцин; викликаних *Escherichia coli* — гентаміцин, *P. aeruginosa* і *Klebsiella* spp. — поліміксин і гентаміцин.

Ключові слова: антибіотики, чутливість бактерій, етіологія внутрішньолікарняних інфекцій.

ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF THE MAIN OPPORTUNISTIC AEROPHILIC ORGANISMS

A.Ya. Tzsyganenko, V.V. Boyko, V.V. Minukhin, S.A. Belozyorov

Antibiotic sensitivity of 65 strains of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* spp. was studied. Gentamicin, Levomycetin and Ristomicin proved to be the antibiotics of choice in treatment of purulent inflammatory diseases caused by *S. epidermidis* and *S. aureus*. For antibiotic therapy of infections caused by gram-negative organisms gentamicin and polymixin might be recommended.

Keys words: antibiotics, bacteria sensitivity, etiology of hospital infections.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ НА ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ.

II. РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Н.А. Клименко, Г.Ф. Козырева

Харьковский государственный медицинский университет

На модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс с использованием α -токоферола показано, что активные формы кислорода (АФК) играют важную роль в механизмах регуляции тучных клеток (ТК) лейкоцитами при воспалении: они усиливают дегрануляцию ТК в ранние сроки воспаления (3 и 6 ч) и уменьшают — в более поздние сроки исследования (до 10-х сут, особенно на 3-и сут), что совпадает со способностью АФК стимулировать аккумуляцию и дегрануляцию нейтрофилов и тормозить — моноцитов-макрофагов.

Ключевые слова: воспаление, тучные клетки, активные формы кислорода.

В предыдущих исследованиях показана важная роль лизосомальных протеиназ в механизмах регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки (ТК) очага воспаления [1]. Для выяснения механизмов регуляции ТК лейкоцитами при воспалении существенное значение имеет также изучение роли активных форм кислорода (АФК), основным источником которых являются фагоциты, в реакции ТК. Как известно, АФК являются важнейшей составляющей кислородзависимого механизма повреждения, который играет первоочередную роль в элиминации микроорганизмов, умерщвляя их и создавая, таким образом, основу для последующего лизиса ферментами [2]. Благодаря цитотоксической способности АФК вносят также существенный вклад в альтерацию, где первоочередную роль, как известно, играет гидролитический механизм [2].

Материал и методы исследований. Опыты поставлены на 102 крысах-самцах Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, вызываемый внутрибрюшинным введением 5 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [3]. В разные сроки воспаления животных забивали декапитацией. Исследовали морфофункциональное состояние ТК перитонеальной жидкости и брыжейки тонкого кишечника — по количеству ТК в брюшной полости и степени их дегрануляции, содержанию свободного и клеточного гистамина в перитонеальном смыве и брыжейке, общего гистамина в крови. ТК подсчитывали и исследовали морфологически в камере Горяева при окрашивании нейтральным красным [4, 5]. Гистамин определяли флуорометрическим методом [6] на спектрофлуорометре «Hitachi» (Япония). Перитонеальный смыв получали промыванием брюшной полости 5 мл раствора Тироде, содержащего 5 ЕД гепарина в 1 мл. Содержание свободного и клеточного гистамина в перитонеальном смыве определяли путем анализа надосадочной жидкости и клеточного осадка после центрифугирования смыва при 3000 об/мин и 4 °С в течение 10 мин. Свободный гистамин из брыжейки экстрагировали инкубацией навесок ткани в растворе Тироде при 4 °С в течение 24 ч, клеточный — кипячением тех же навесок ткани в новой порции раствора Тироде в течение 10 мин [7].

Для удаления АФК — O_2 и OH — перекисей липидов использовали антиоксидант — альфа-токоферола ацетат, который вводили в дозе 50 мг/кг внутримышечно ежедневно, начиная за 4 сут до вызывания воспаления, перед воспроизведением перитонита — за 30 мин [8, 9].

Результаты и обсуждение. При воспалении на фоне действия токоферола количество ТК в брюшной полости к 3-му часу снижалось в 2,3 раза и оставалось достоверно меньше исходного во все сроки исследования (до 10-х сут). Оно снижалось до минимума на 3-и сутки, когда в брюшной полости обнаруживались единичные ТК. К 10-м суткам оно несколько восстанавливалось, но оставалось в 2,4 раза меньше исходного (рис. 1). При этом количество ТК до 12-го часа не отличалось от такового при естественном развитии воспаления, а с первых по 10-е сут было достоверно ниже. Этому соответствовала разница в интенсивности дегрануляции ТК: в то время как при обычном ходе воспаления уже с 3-го часа преобладали ТК II степени дегрануляции, то при воспалении на фоне действия токоферола через 3 и 6 ч обнаруживались ТК только I степени дегрануляции. В дальнейшем в первом случае преобладали ТК I–II степени дегрануляции, а во втором — II–III (рис. 1).

Содержание свободного гистамина в перитонеальном смыве через 6 и 12 ч при воспалении на фоне действия токоферола было меньше, чем при естественном развитии перитонита, в последующие сроки (до 5-х сут) имело тенденцию к превышению, а на 10-е сут было достоверно больше. Содержание клеточного гистамина было снижено во все сроки исследования, максимально — через 3 и 6 ч, и достоверно не отличалось от такового при обычном ходе воспаления (рис. 2).

Содержание свободного гистамина в брыжейке было увеличено с 12-го часа по 5-е сутки с максимумами на 1-е и 5-е сутки, через 3 и 6 ч оно практически не отличалось от исходного, так что было меньше, чем при естественном развитии воспаления, а в остальные сроки не различалось.

Содержание клеточного гистамина в брыжейке было снижено во все сроки исследования, особенно через 3 и 6 ч с последующим постепенным восстановлением, и меньше такового при естественном развитии воспаления через 3, 6 ч и 10 сут (рис. 2). Как уже указывалось, содержание клеточ-

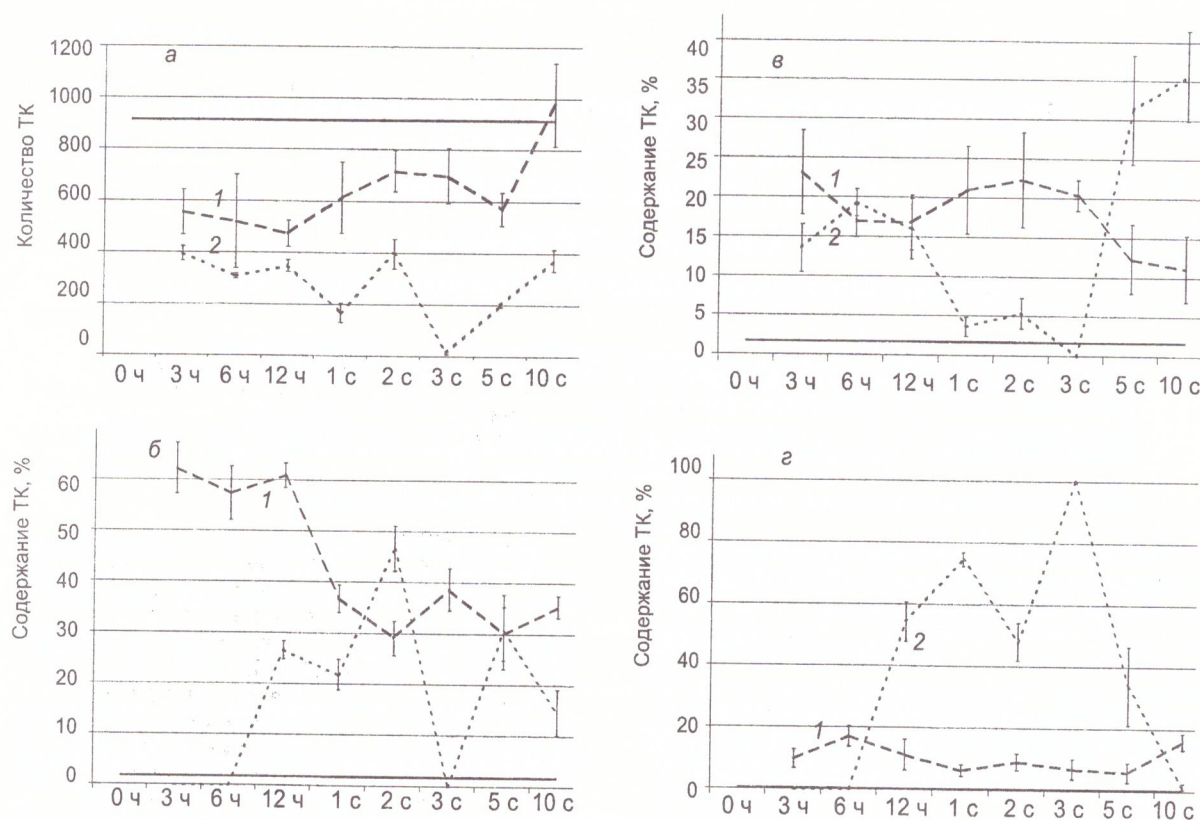


Рис. 1. Количество ТК на брюшную полость, (а), содержание дегранулированных ТК I (б), II (в) и III (г) ст. в брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита: 1 — при естественном его развитии; 2 — на фоне действия токоферола; 3 — интактный контроль

ного гистамина отражает не только его высвобождение, но и синтез, который, в свою очередь, зависит от интенсивности дегрануляции [1, 7].

Содержание общего гистамина в крови возрастало во все сроки исследования с максимумами на 3, 12 ч, 1 и 10 сут; при этом через 6 ч оно было меньше, а через 5 сут — больше, чем при обычном ходе воспаления (рис. 2).

Таким образом, применение токоферола значительно сказывается на реакции ТК очага воспаления. В ранние сроки воспаления (3 и 6 ч) дегрануляция ТК меньше, чем при естественном развитии воспаления, а в более поздние сроки больше. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли АФК в механизмах регуляции ТК лейкоцитами при воспалении. В ранней фазе воспаления они усиливают дегрануляцию ТК, а в более поздней — ограничивают. Это совпадает с ролью АФК в механизмах саморегуляции лейкоцитарной инфильтрации очага воспаления. Как показано ранее, АФК являются провоспалительными модуляторами лейкоцитарной инфильтрации: они усиливают аккумуляцию и функциональную активность нейтрофилов и тормозят — моноцитов-макрофагов, являющихся соответственно про- и противовоспалительными «клетками воспаления» [10]. В ранней фазе воспаления, соответствующей массивной нейтрофильной инфильтрации (3 и 6 ч), на фоне действия токоферола реакция ТК может быть уменьшена в результате угнетения аккумуляции и дегрануляции нейтрофилов — высвобождения ими лизосомальных ферментов, АФК и, видимо, других биологически активных про-

дуктов, имеющих значение в регуляции ТК; в более поздней фазе, соответствующей макрофагальной реакции, дегрануляция ТК может быть усилена в результате стимуляции притока и активности моноцитов. Как видно, пик реакции ТК в этой фазе приходится на 3-и сутки, являющиеся, как известно, временем максимальной моноцитарной инфильтрации очага воспаления [11, 12]. Моноциты-макрофаги являются основным источником АФК в очаге воспаления [13]. Сказанное подтверждается и нашими данными об изменениях относительного содержания ТК в брюшной полости в динамике перитонита: в то время как при естественном развитии воспаления оно резко снижается уже к 3-му часу, является минимальным на 1-е сутки и восстанавливается к 10-м, то при воспалении на фоне действия токоферола увеличено до 12-го часа и достоверно меньше обычного на 3-и сутки, что обусловлено нарушением типичной динамики лейкоцитарной инфильтрации и, следовательно, реакции ТК (рис. 3).

Приведенные данные показывают, что регулирующее влияние АФК на ТК может быть не только прямым цитотоксическим, но опосредованным модуляцией лейкоцитарной инфильтрации и соответственно литическим (благодаря лизосомальным ферментам и нелизосомальным эндопиштеадам) и (или) рецепторно опосредованным (благодаря эйкозаноидам и другим биологически активным веществам). Помимо прямых эффектов, и таким способом может реализовываться взаимодействие кислородзависимого и гидролитического механизмов в патогенезе воспаления.

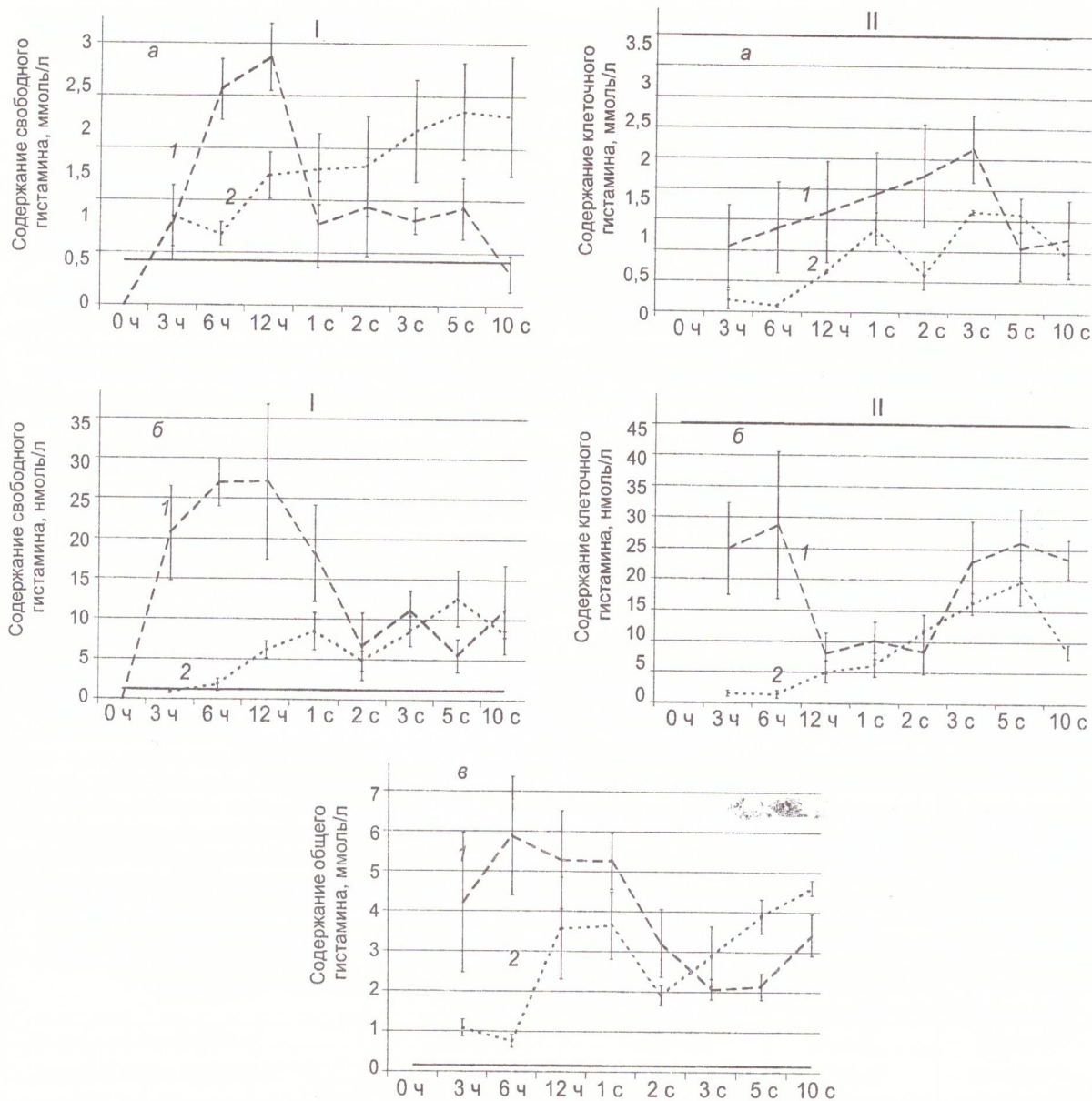
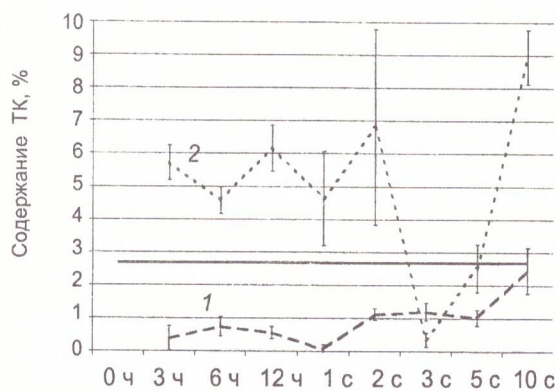


Рис. 2. Содержание свободного (I) и клеточного (II) гистамина в перитонеальном смыве (а) и брыжейке (б) и общего гистамина в крови (в) в динамике карагиненового острого асептического перитонита у крыс при естественном его развитии (1–3 — те же, что и на рис.1)



АФК могут опосредованно влиять на реакцию ТК не только путем изменения количества и дегрануляции лейкоцитов, но и в результате первичного влияния на активность других медиаторов воспаления: они способны активировать и расщеплять лизосомальные ферменты, усиливать образование и распад метаболитов арахидоновой кислоты и, таким образом, модулировать весь медиаторный каскад [13].

Рис.3. Относительное содержание ТК в брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита (1–2 — те же, что и на рис.1)

Список литературы

1. Клименко Н.А., Козырева Г.Ф. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. I. Роль лизосомальных протеиназ. Эксперим. і кліні. мед. 2001; 1: 21–24.
2. Клименко Н.А. О единстве повреждения и защиты в воспалении. Врач. практика 1998; 6: 4–8.
3. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 116, 9: 249–253.
4. Клименко М.О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин. Фізіол. журн. 1977; 23, 5: 505–507.
5. Клименко Н.А., Татарко С.В. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа. Морфология 1997; 111, 1: 100–103.
6. Иммунологические методы; Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем. М.: Медицина, 1987. 472 с.
7. Клименко М.О., Павлова О.О. Тучні клітини у вогнищі карагієнового гострого асептичного запалення. Фізіол. журн. 1997; 43, 1–2: 83–88.
8. Губский Ю.И., Болдескул А.Е., Примаков Р.Г., Заборина О.В. Влияние α -токоферола и ионола на физическую структуру мембран микросом печени крыс в условиях антиоксидантной недостаточности. Укр. биохим. журн. 1989; 61, 4: 94–99.
9. Левшина И.П., Курочкина Е.П., Обидин А.Б., Гуляева Н.В. Альфа-токоферол в комплексе с диметилсульфоксидом — средство, обладающее высокоэффективным адаптогенным действием при хроническом эмоционально-болевым стрессе. Журн. высш. нервн. деятельности 1988; 38, 3: 533–539.
10. Клименко М.О., Шевченко О.М. Роль активних радикалів кисню в реакціях системи крові при запаленні. Фізіол. журн. 1997; 43, 5–6: 70–75.
11. Клименко Н.А., Пишнов Г.Ю. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 115, 1: 29–30.
12. Клименко М.О., Пишнов Г.Ю. Роль тучных клеток в инфильтративных явищах при запаленні. Фізіол. журн. 1997; 44, 3–4: 33–39.
13. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 1276 с.

**МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ ЛЕЙКОЦИТІВ НА ТУЧНІ КЛІТИНИ ПРИ ЗАПАЛЕННІ.
II РОЛЬ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ**

М.О. Клименко, Г.Ф. Козырева

На моделі карагієнового гострого асептичного перитоніту у щурів з використанням α -токоферолу показано, що активні форми кисню (АФК) відіграють важливу роль у механізмах регуляції тучних клітин (ТК) лейкоцитами при запаленні: вони посилюють дегрануляцію ТК у ранні строки запалення (3 і 6 год) та зменшують — у більш пізні строки дослідження (до 10-ї доби, особливо на 3-ю добу), що співпадає зі здатністю АФК стимулювати акумуляцію і дегрануляцію нейтрофілів та пригнічувати — моноцитів-макрофагів.

Ключові слова: запалення, тучні клітини, активні форми кисню.

**MECHANISMS OF MAST CELL REGULATION BY LEUKOCYTES IN INFLAMMATION.
II. ROLE OF ACTIVE OXYGEN SPECIES**

N.A. Klimenko, G.F. Kozyreva

On the model of carrageenan-induced acute aseptic peritonitis in rats with use of α -tocopherol it is shown that active oxygen species play an important role in mechanisms of mast cell regulation by leukocytes in inflammation. They increase mast cell degranulation at the early terms of inflammation (3 and 6 h) and decrease the same at later terms of investigation (up to 10-th day, especially on the 3-rd day), that is in keeping with an ability of active oxygen species to stimulate accumulation and degranulation of neutrophils and to inhibit the same of monocytes-macrophages.

Key words: inflammation, mast cells, active oxygen species.

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ НА МИКРОСОМАЛЬНУЮ СИСТЕМУ
ГЕПАТОЦИТОВ У КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ**

Л.Д. Попова

Харьковский государственный медицинский университет

Обнаружена активация микросомальной оксигеназной системы гепатоцитов у крыс. Влияние полиэтиленгликолей на микросомы печени зависело от уровня судорожной готовности животных. У крыс с высокой судорожной готовностью полиэтиленгликоли приводили к более существенным структурно-функциональным изменениям в микросомах печени и нарушению взаимодействия между компонентами микросомальной оксигеназной системы.

Ключевые слова: полиэтиленгликоли, судорожная готовность, микросомальная оксигеназная система.

Полиэтиленгликоли (ПЭГ) нашли широкое применение в разных областях промышленности в качестве целевых продуктов и основных компонентов для получения эластичных, жестких и полужестких пенополиуретанов, синтетической кожи, пластмасс, эпоксидных смол, лаков, эмалей и др.

Одним из главных механизмов токсического влияния ПЭГ на организм теплокровных животных является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1]. Причиной усиления свободнорадикальных процессов и ПОЛ является генерация активных форм кислорода в процессе обезвреживания

ния ксенобиотиков микросомальной оксигеназной системой гепатоцитов и образование продуктов, обладающих прооксидантными свойствами.

Ранее нами были получены данные, свидетельствующие о повышенном образовании активных форм кислорода — инициаторов свободнорадикальных процессов — у крыс с высокой судорожной готовностью [2].

Целью данной работы было изучение особенностей влияния ПЭГ на систему микросомального окисления гепатоцитов у крыс с разным уровнем судорожной готовности.

Материал и методы. Исследование выполнено на крысах линии Вистар, тестированных по чувствительности к аудиогенному раздражителю [3]. Использовали звуковой раздражитель (звонок) силой 96 дБ. Время действия звука — 120 с. Из общей популяции крыс были отобраны две группы: с низкой (группа Н) и высокой (группа В) судорожной готовностью. Животных брали в эксперимент через 2 недели после тестирования. Полиэтиленгликоль Л-502 вводили ежедневно с помощью зонда в дозе 1/100 ДЛ50 в течение 30 суток.

Мембраны эндоплазматического ретикулума выделяли по методу [4]. Содержание белка определяли модифицированным методом Лоури [5]. Дыхательную активность микросом определяли флуориметрическим методом, основанным на измерении скорости падения флуоресценции НАДН или НАДФН в процессе их окисления, и полярографическим методом, основанным на измерении скорости потребления кислорода препаратами микросом с помощью стационарного платинового электрода открытого типа на полярографе LP-60 [6]. НАД(Ф)Н-цитохром с-редуктазную активность регистрировали на двухлучевом спектрофотометре «Specord» при длине волны 550 нм по методу L. Ernster et al. [7]. Содержание цитохромов Р450 и

Результаты и их обсуждение. Известно, что главную роль в процессах метаболизма чужеродных соединений играет монооксигеназная система (МОС) гепатоцитов, которая осуществляет детоксикацию ксенобиотиков путем последовательного ряда окислительных реакций [10].

В МОС можно выделить две основные электронно-транспортные цепи. Одна из них, связанная с цитохромом b_5 , использует в качестве донора электронов, в основном, НАДН. Цитохром b_5 принимает участие как в процессах образования ненасыщенных жирных кислот, так и в процессах гидроксилирования, выполняя роль донора электронов для цитохрома Р450. НАДФН может служить донором электронов как для цитохрома Р450, так и для цитохрома b_5 .

В ходе эксперимента было обнаружено, что у животных с высокой судорожной готовностью по сравнению с группой Н повышена скорость потребления O_2 и увеличено содержание цитохрома b_5 в микросомах печени (табл. 1, 2). Изменений остальных изучаемых параметров не выявлено.

Скорость поглощения O_2 отражает суммарную дыхательную активность микросом печени, включая и неферментативные процессы ПОЛ. Скорость окисления НАДФН отражает дыхательную активность микросом, обеспечиваемую оксигеназными системами. Разница в скорости окисления НАДФН без ЭДТА и в присутствии ЭДТА отражает степень прямого участия оксигеназных систем в ПОЛ. Отсутствие статистически достоверной разницы в скорости окисления НАДФН без ЭДТА и в присутствии ЭДТА, а также полученные нами ранее данные о состоянии процессов ПОЛ у крыс с разным уровнем судорожной готовности [2] дают основание предположить, что у животных группы В наблюдается усиление неферментативных процессов ПОЛ.

Таблица 1. Дыхательная активность микросом печени у крыс с низким (Н) и высоким (В) уровнем судорожной готовности при воздействии полиэтиленгликоля Л-502, (М±m) нмоль/мин/мг белка

Показатель	Контроль		Опыт	
	группа Н	группа В	группа Н	группа В
Скорость потребления O_2	1,20±0,08	1,90±0,03***	2,4±0,3*	3,8±0,25**
Скорость окисл. НАДФН	3,11±0,25	3,51±0,34	5,72±0,42*	4,11±0,22**
Скорость окисл. НАДФН в прис. ЭДТА	2,7±0,5	2,6±0,3	5,22±0,19*	4,32±0,20**

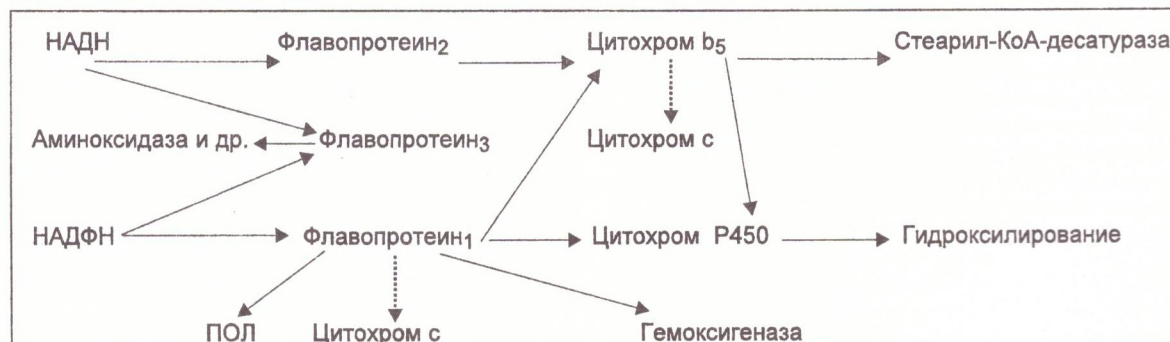
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — достоверность различий между группами Н и В;

$p < 0,001$ — достоверность различий между контрольными и опытными животными.

b_5 определяли методом дифференциальной спектрофотометрии [8], используя коэффициент молярной экстинкции для цитохрома b_5 — $164 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$, а для цитохрома Р450 — $91 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента-Фишера [9].

При определении НАДН- и НАДФН-цитохром с-редуктазной активности в качестве искусственных акцепторов электронов использовали цитохром с. Участки редокс-цепей, с которых снимают электроны, указаны на схеме штрихованными стрелками:



Поскольку НАДН-цитохром с-редуктазная активность является отображением как активности НАДН — специфического флавопротеина и содержания цитохрома b_5 , так и эффективности взаимодействия этих белков [10], повышение содержания цитохрома b_5 у крыс группы В при отсутствии изменений НАДН-цитохром с-редуктазной активности, возможно, связано с более эффективным использованием цитохромом b_5 в качестве донора электронов не только НАДН, но и НАДФН на фоне неизмененного количества флавопротеинов 1 и 2.

После воздействия Л-502 скорость потребления O_2 возрастала в 2 раза у крыс как с высокой, так и с низкой судорожной готовностью (табл.1). Скорость окисления НАДФН у животных группы Н также существенно повышалась (на 84 %), но при этом разницы в скорости окисления НАДФН в присутствии и отсутствии ЭДТА не обнаружено. Это дает основание предположить, что НАДФН-сопряженные ферментативные окислительные системы печени участвуют в усилении перекисидации липидов, наблюдаемом при воздействии Л-502, не непосредственно, а через повышенное образование активных форм кислорода (АФК).

Влияние Л-502 на НАДН- и НАДФН-цитохром с-редуктазную активность в микросомах печени крыс групп Н и В было неодинаковым (табл. 3). Так, у животных с низкой судорожной готовностью Л-

У крыс группы Н усиление активности НАДН-цитохром с-редуктазы при отсутствии соответствующих изменений в содержании цитохрома b_5 , возможно, связано с нарушением взаимодействия флавопротеина и цитохрома. Уменьшение НАДН- и НАДФН-цитохром с-редуктазной активности у крыс с высокой судорожной готовностью после воздействия Л-502 может быть связано или со снижением содержания НАДН- и НАДФН-специфических флавопротеинов, или с нарушением взаимодействия этих флавопротеинов и цитохромов b_5 и Р450.

МОС является важнейшим источником образования АФК, поэтому активация МОС приводит к усилению свободнорадикальных процессов и ПОЛ. Следует отметить, что активацию МОС вызывают не только исходные вещества, но и продукты их деструкции, в частности этанол, метанол и др. Из трех основных ферментных систем, окисляющих этанол в печени, — алкогольдегидрогеназы, каталазы и микросомальной этанолюкисляющей системы — последняя является наиболее важным источником образования свободных радикалов. Индуцированный этанолом цитохром Р450 2Е1 (Р2Е1) является основным в окислении этанола в микросомах печени. К тому же обнаружено, что по сравнению с другими формами цитохрома Р450 он генерирует наибольшее количество АФК, таких как

Таблица 2. Содержание микросомальных цитохромов у крыс с низким (Н) и высоким (В) уровнем судорожной готовности при воздействии полиэтиленгликоля Л-502, ($M \pm m$) нмоль/мг белка

Показатель	Контроль		Опыт	
	группа Н	группа В	группа Н	группа В
Цитохром b_5	0,57 $\pm$ 0,01	0,65 $\pm$ 0,03	0,60 $\pm$ 0,03	0,85 $\pm$ 0,04***
Цитохром Р450	0,88 $\pm$ 0,04	0,95 $\pm$ 0,02	1,17 $\pm$ 0,12*	1,86 $\pm$ 0,02***

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ — достоверность различий между группами Н и В;

$p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ — достоверность различий между контрольными и опытными животными.

Таблица 3. НАДН- и НАДФН-цитохром с-редуктазная активность микросом печени крыс с низким (Н) и высоким (В) уровнем судорожной готовности при воздействии полиэтиленгликоля Л-502, ($M \pm m$) нмоль цит. с/мин/мг белка

Показатель	Контроль		Опыт	
	группа Н	группа В	группа Н	группа В
НАДФН-цитохром с-редуктазная активность	150,70 $\pm$ 10,45	165,8 $\pm$ 12,30	207,8 $\pm$ 15,4*	114,8 $\pm$ 7,3***
НАДН-цитохром с-редуктазная активность	205,60 $\pm$ 17,26	224,8 $\pm$ 15,6	280,6 $\pm$ 11,5**	210,5 $\pm$ 10,6*

Примечание см. к табл. 2.

502 повышал как НАДН-, так и НАДФН-цитохром с-редуктазную активность (на 36 и 38 % соответственно). У крыс с высокой судорожной готовностью при воздействии данного ксенобиотика НАДН-цитохром с-редуктазная активность не изменялась, а НАДФН-цитохром с-редуктазная уменьшалась на 44 %; при этом и та, и другая были достоверно ниже (на 25 и 45 %), чем у крыс группы Н.

В настоящее время открыто около 150 изоформ цитохрома Р450 [11]. Не менее 6 из них существуют в микросомах печени человека. Каждая из этих изоформ имеет широкую и частично перекрывающуюся субстратную специфичность и может влиять как на ксенобиотики, так и на эндогенные компоненты [11]. Как известно, некоторые ксенобиотики являются индукторами цитохрома Р450 [11, 12]. Этим, вероятно, можно объяснить возрастание содержания цитохрома Р450 в микросомах печени затравленных крыс.

супероксидный анион, перекись водорода, а также 1-гидроксиэтильный радикал [13].

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют об активации монооксигеназной системы гепатоцитов под влиянием полиэтиленгликолей. Активация системы приводит к усилению свободнорадикальных процессов и ПОЛ. Влияние полиэтиленгликолей на микросомы печени зависит от уровня судорожной готовности животных. У животных с высокой судорожной готовностью, имеющих наследственную предрасположенность к повышенной генерации активных форм кислорода, усиление ПОЛ приводит к более существенным структурно-функциональным изменениям в микросомах печени и нарушению согласованности между компонентами монооксигеназной системы в гепатоцитах.

Список литературы

1. Попова Л.Д. Влияние диолов на антиоксидантную систему эритроцитов. Гигиена населенных мест: Сб. научн. тр. К., 2000; 37: 117–120.
2. Попова Л.Д. Перекисное окисление липидов в головном мозгу крыс с разным уровнем судорожной готовности. Биол. вестник 1998; 2, 1: 46–49.
3. Захария Е.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. К.: Здоров'я, 1974. 200 с.
4. Komoth S.A., Narayan K.A. Interaction of Ca^{2+} with endoplasmic reticulum of rat liver and standardized procedure for the isolation of rat liver microsomes. *Analyt. Biochem.* 1972; 48, 1: 53–61.
5. Марцишаускас Р.П., Тарасевичекс Н.Э., Конопкайте С.И. Определение белка по методу Лоури в разных модификациях. Методы биохимии 1981; 2: 134–136.
6. Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение микросомальной фракции печени и характеристика ее окислительных систем. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977: 49–62.
7. Ernster L., Siekevitz Ph., Palode G.E. Enzyme-structure relationship in endoplasmic reticulum of rat liver. A morphological and biochemical study. *J. Molec. Biol.* 1962; 15, 3: 541–562.
8. Omura T., Sato R. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. *Biol. Chem.* 1964; 239, 7: 2379–85.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 154 с.
10. Падалко В.И. Влияние длительного введения тироксина на микросомальное окисление в печени крыс разного возраста. Биол. вестник 1997; 1, 1: 40–44.
11. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. Harper's biochemistry. New Jersey: Prentice Hall, 1996. 868 p.
12. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Гунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986. 278 с.
13. Пронько П.С., Кузьмич А.Б., Абакумов Г.З. Влияние алкогольной интоксикации и ингибиторов альдегиддегидрогеназы на пероксидное окисление липидов в печени крыс. Укр. біохім. журн. 1999; 71, 4: 79–83.

ВПЛИВ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ НА МІКРОСОМАЛЬНУ СИСТЕМУ ГЕПАТОЦИТІВ У ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ**Л.Д. Попова**

Виявлено активацію микросомальної оксигеназної системи гепатоцитів у щурів. Вплив поліетиленгліколів на мікросоми печінки залежав від рівня судомної готовності тварин. У щурів з високою судомною готовністю поліетиленгліколи приводили до більш вагомих структурно-функціональних змін в мікросомах печінки й порушенню взаємодії між компонентами микросомальної оксигеназної системи.

Ключові слова: поліетиленгліколи, судомна готовність, микросомальна оксигеназна система.

INFLUENCE OF POLYETHYLENGLYCOLS ON MICROSOMAL OXIDATIVE SYSTEM OF HEPATOCYTES IN RATS WITH DIFFERENT LEVEL OF SUSCEPTIBILITY TO CONVULSIONS**L.D. Popova**

Activation of microsomal oxidation in hepatocytes at rats was found. The influence of polyethyleneglycols on microsomes of liver depended on the level of susceptibility of animals to convulsions. In rats with high susceptibility to convulsions polyethyleneglycols led to more considerable structural-functional changes in liver microsomes and to disturbance of interaction between components of microsomal oxidative system.

Key words: polyethyleneglycols, susceptibility to convulsions, microsomal oxidative system.

**РАДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА
НОВОГО ПОЛИФЕНОЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «АЛЬТАН»****Л.В. Яковлева, И.В. Карбушева, Л.А. Френкель*****Национальная фармацевтическая академия Украины*****Украинский институт медицинской радиологии, г. Харьков**

Изучены радиопротекторные свойства нового препарата «Альтан», содержащего комплекс веществ полифенольной природы из группы эллаготанинов, полученных из шишек ольхи серой и клейкой. Установлено, что альтан в условно-терапевтической дозе 1 мг/кг улучшает клиническое течение острой лучевой болезни (ОЛБ) у крыс: частота развития кишечных и геморрагических расстройств уменьшается в 4,5–6,0 и 2–4 раза соответственно. Отличия в пострadiaционной гибели животных опытной и контрольной групп показали высокое значение индекса противорадиационной эффективности альтана. Морфологические исследования подтвердили защитное действие альтана на структуру печени и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта при ОЛБ. Полученные результаты позволяют отнести альтан к перспективным средствам для патогенетической терапии лучевых поражений организма.

Ключевые слова: эллаготанины, антиоксидантная активность, радиопротекторные свойства.

Неблагоприятная экологическая ситуация, сложившаяся в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС, обуславливает влияние на организм человека и животных ионизирующей радиации в комплексе и инкорпорацией радионуклидов. Кроме того, ши-

рокое использование в онкологической практике лучевой терапии, которая поражает наряду с опухолевыми клетки здорового организма приводит к значительному снижению лечебного эффекта и уровня реабилитации данного контингента больных [1].

В связи с этим актуальной проблемой современной фармакологии является поиск и создание препаратов с противорадиационными свойствами. Открытие важной роли процессов ПОЛ в патогенезе лучевых поражений послужило основанием поиска радиопротекторов среди веществ, обладающих антирадикальным действием. Перспективными в этом плане являются полифенольные соединения, в частности дубильные вещества.

По данным [2, 3], галловая кислота и ее соли проявляют выраженную способность тормозить активность процессов ПОЛ как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*. Считают, что благодаря полифенольной структуре дубильные вещества образуют комплексы с ионами Fe^{2+} , которые являются важными факторами инициации свободнорадикального окисления, и тем самым тормозят процессы ПОЛ [3, 4]. Доказана также способность подвижных атомов водорода ароматических структур угнетать образование активных форм кислорода, обрывать цепи свободнорадикального окисления [4].

Объектом наших исследований явился новый препарат «Альтан», полученный из шишек ольхи клейкой и серой на кафедре ботаники НФАУ под руководством проф. А.Г.Сербина. По химической структуре альтан представляет собой комплекс гидролизуемых дубильных веществ — эллаготанинов.

Доклиническими исследованиями установлены выраженные антиоксидантные, мембраностабилизирующие, противовоспалительные, репаративные свойства, а также выраженное лечебное действие альтана на моделях язвенно-некротических поражений желудка и кишечника у крыс [5, 6]. Фармакологическая активность препарата подтверждена в клинике, и в настоящее время таблетки альтана разрешены к медицинскому применению в качестве противоязвенного средства и внедрены в промышленное производство на Борщаговском химико-фармацевтическом заводе.

Широкий спектр фармакологической активности, в частности выраженные антиоксидантные свойства, а также данные литературы о противорадиационном действии дубильных веществ [2, 3] явились основанием для изучения радиозащитных свойств альтана, что и составило основную цель данной работы.

Материал и методы. Противорадиационную активность альтана изучали на модели острой лучевой болезни у крыс. В опыте использовали крысамцов линии Вистар массой 160–200 г. Патологию воспроизводили путем общего рентгеновского облучения в дозе СД 70/30 на аппарате РУМ-17 при следующих технических условиях: $V=190$ кВ, $I=10$ мА; поле 40×40 см, мощность дозы излучения $2,18 \cdot 10^{-4}$ А/кг. Фильтры 0,5 мм Cu+1,0 мм Al. Поглощенная доза по мягким тканям составляла 6,0 Гр.

Альтан вводили перорально в виде водной суспензии в условно-терапевтической дозе 1 мг/кг, определенной в исследовании [5]. Контрольная группа получала равное по объему количество воды. Препарат вводили в течение 30 суток после облучения. Все животные в ходе эксперимента подвергались систематическому ежедневному наблюдению. Критериями эффективности альтана служила частота развития основных синдромов лучевого поражения — кишечного и капиллярного, оцениваемых по количеству животных в группе с диареей и геморрагиями. Кроме того, учитывали показатель выживаемости животных, позволивший определить

индекс противорадиационной эффективности альтана.

На 7-е, 14-е и 30-е сутки после облучения часть животных декапитировали. Ткани желудка, тонкого кишечника и печени подвергали гистоморфологическому анализу с помощью световой микроскопии. С этой целью морфологический материал фиксировали в 10%-ном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заключали в целлоидин и готовили срезы толщиной 5–7 μ , которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием непараметрических методов [7].

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что под влиянием общего рентгеновского облучения у крыс развивалась острая лучевая болезнь с присущими ей характерными признаками.

Пострадиационная гибель животных группы контрольной патологии начиналась с 7-го дня и далее прогрессивно возрастала до 15-х суток, после чего животные оставались живы вплоть до 30-го дня. Всего к исходу эксперимента погибло 70 % от общего количества крыс группы контрольной патологии (рис. 1).

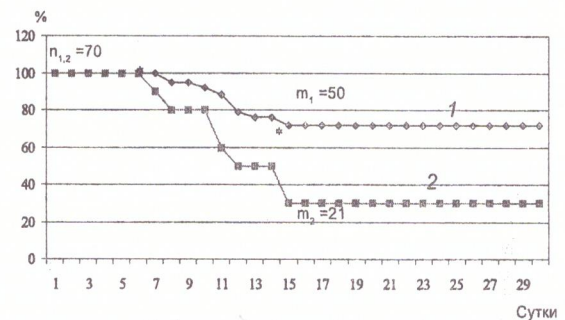


Рис. 1. Влияние альтана на выживаемость крыс в условиях общего облучения в дозе 6,0 Гр: 1 — группа, получавшая альтан в дозе 1 мг/кг; 2 — контрольная.

* $p \leq 0,05$ по критерию (2 по отношению к контрольной патологии (с 7-го по 15-й день), $n_{1,2}$ — кол-во животных в группах в начале эксперимента; m_1 и m_2 — кол-во животных соответственно в группе 1 и группе 2 на 15-е сутки эксперимента

Закономерности развития клинической картины ОЛБ у крыс соответствовали данным постлучевой гибели.

Под влиянием рентгеновского облучения животные становились вялыми, взъерошенными, малоподвижными, отказывались от корма. С 4-го дня после облучения в группе контрольной патологии наблюдали диарею, что характеризует проявление «кишечного» синдрома. Последний обусловлен массовой гибелью клеток слизистой оболочки ЖКТ, обладающих высокой пролиферативной активностью, а также нарушениями электролитного обмена [8]. Признаки диареи у нелеченных животных сохранялись вплоть до 10-х суток эксперимента (табл. 1).

Начиная с 10-го дня опыта характерным клиническим признаком ОЛБ были кровоизлияния в слизистых оболочках носа, глаз и ротовой полости. В группе контрольной патологии геморрагические осложнения на 10-й день наблюдали у 12,5 % животных и затем, вплоть до 18-го дня, — практически у всех облученных животных (табл. 2). Раз-

витие геморрагического синдрома обусловлено нарушениями свертывающей системы крови, прежде всего тромбоцитопенией, вследствие угнетения кроветворения [9]. Кроме этого, важное значение имеет увеличение проницаемости гематотканевых барьеров в результате окислительного стресса, наблюдающегося при ОЛБ [2].

Таблица 1. Влияние альтана на частоту развития кишечных расстройств у крыс в условиях острой лучевой болезни

Условия опыта	Сутки после облучения		
	5-е	6-е	7-е
Контрольная патология	12 из 20 (60 %)	6 из 20 (30 %)	2 из 18 (11,2 %)
Патология+альтан	2 из 30* (10 %)	2 из 30* (6,7 %)	1 из 30 (3,4 %)

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Влияние альтана на частоту развития геморрагического синдрома у крыс в условиях острой лучевой болезни

Условия опыта	Сутки после облучения			
	10-е	12-е	15-е	18-е
Контрольная патология	2 из 16 (12,5 %)	10 из 10 (100 %)	6 из 6 (100 %)	6 из 6 (100 %)
Патология+альтан	5 из 28 (17,9 %)	5 из 25* (20 %)	7 из 23* (30,5 %)	7 из 23* (30,5 %)

* $p < 0,05$.

Выраженность лучевой патологии у крыс подтверждается изменениями морфоструктуры тканей печени, желудка и кишечника.

В ткани печени животных контрольной патологии наблюдалось нарушение ориентации печеночных балочек (рис. 2, а). Гепатоциты имели бледноокрашенную цитоплазму и ядра с конденсированным гиперхромным хроматином. Эндоплазматические и купферовские клетки размещены неравномерно, атипичной формы, увеличены в размерах. Протоки Дриссе infiltrированы эритроцитами. Указанные нарушения свидетельствуют о деструктивных изменениях и функциональной неполноценности печени вследствие дезинтоксикационной перегрузки.

Морфоструктура ткани желудка и кишечника в условиях рентгеновского облучения также претерпевала выраженные деструктивные изменения (рис. 3, 4). Многослойный плоский эпителий преджелудка был истончен, на поверхности видны орого-

вевающие пласты (рис. 3, а). Железы фундальной части имели рыхлое строение с разрушенными апикальными отделами. Количество главных клеток резко уменьшено, тогда как обкладочных — увеличено. В тонком кишечнике наблюдались выраженные дистрофические изменения крипт и ворсинок (рис. 4, а).

Альтан, введенный животным на фоне рентгеновского облучения, способствовал значительному ослаблению течения лучевого поражения.

Постлучевая гибель животных в опытной группе началась с 8-го дня, и прирост ее в динамике был значительно меньше, чем у нелеченных крыс (см. рис. 1). Гибель к 12-м суткам была в 2,5 раза меньше, чем в группе контрольной патологии. К исходу 15-го дня показатель смертности в группе животных, получавших альтан, составил 28 %. С 15-го по 30-й день эксперимента животные опытной группы оставались живы.

Различия в пострadiационной гибели животных опытной и контрольной групп показывают вы-

сокое значение индекса противорадиационной эффективности альтана — 2,5 (70/28).

Лечебное введение альтана в дозе 1 мг/кг способствовало уменьшению проявлений основных клинических синдромов лучевой болезни: кишечного и геморрагического. В опытной группе достоверно уменьшалось количество животных с диареей на 5–6-е сутки (в 6,0 и 4,5 раза), а также с геморрагиями в период с 12-го по 18-й день опыта (в 3–5 раз) по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1 и 2). Последнее согласуется с данными ряда отечественных и зарубежных исследователей о капилляроукрепляющем действии дубильных веществ, которое, наряду с антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, связывают со способностью ингибировать фермент гиалуронидазу — фермент, осуществляющий гидролиз гиалуроновой кислоты, повышающей проницаемость капилляров [3].

Морфологические исследования подтвердили защитное действие альтана на структуру пе-

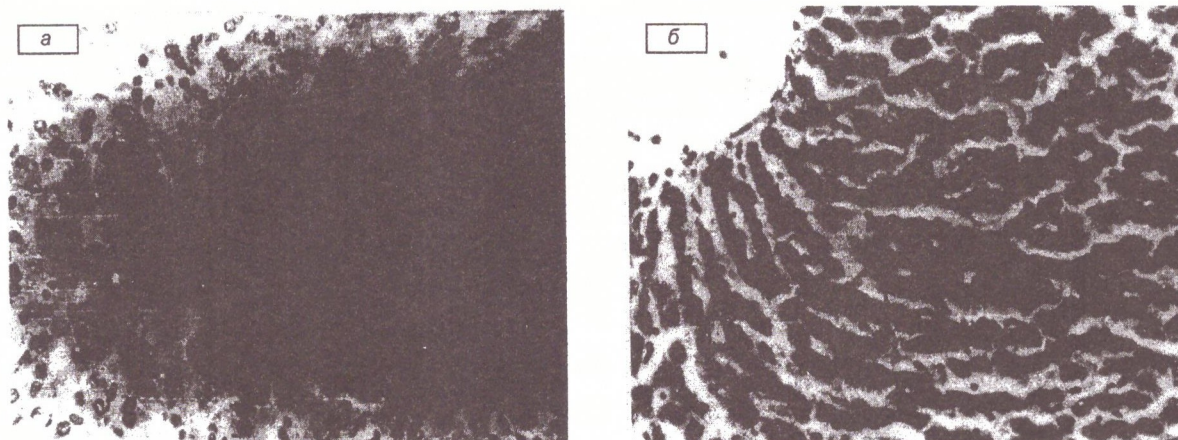


Рис. 2. Ткань печени крыс, подвергнутых общему облучению в дозе 6 Гр: а — контрольная патология; б — альтан, 1 мг/кг

чени, слизистую желудка и тонкого кишечника при ОЛБ.

Применение альтана способствовало сохранности структуры печени (рис. 2, б). У животных опытной группы наблюдалось значительное сокращение участков деструкции и инфильтрации ткани эритроцитами. Печеночные балочки, образованные гепатоцитами, имели четкую ориентацию. Особенно заметно обнаруживалась сохранность купферовских клеток. Следовательно, применение альтана, способствуя структурной полноценности тканей печени, обеспечивает ее метаболическую защитную функцию, что исключительно важно в условиях лучевой патологии.

Проведенные морфологические исследования позволяют заключить, что применение альтана в условиях воздействия на организм ионизирующей радиации способствовало сохранению структуры, а следовательно, и функции желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлены противорадиационные свойства нового полифенольного препарата «Альтан», полученного на основе эллагитанинов из шишек ольхи клейкой и серой, в условиях внешнего облучения, выражающиеся в уменьшении постлучевой гибели животных в 2,5 раза, ослаблении проявлений клинических синдромов острой

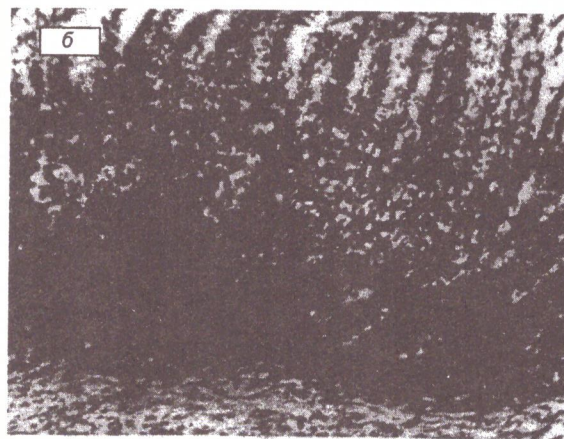
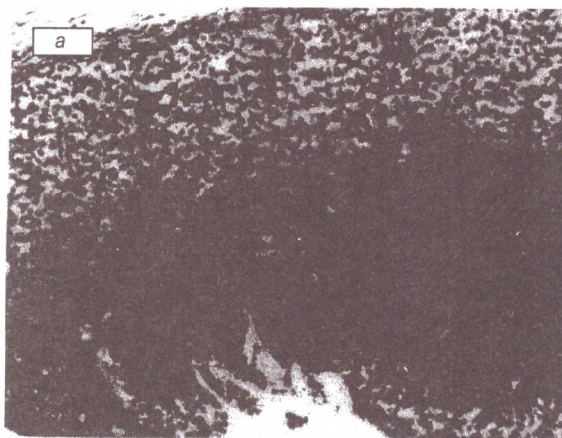


Рис. 3. Ткань фундальной части желудка крыс, подвергнутых общему облучению в дозе 6 Гр: а — контрольная патология; б — альтан, 1 мг/кг

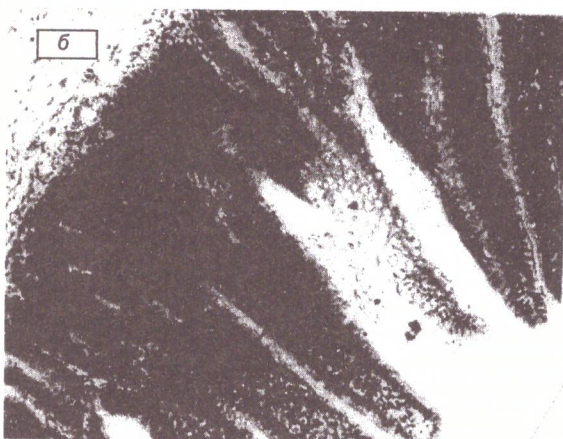
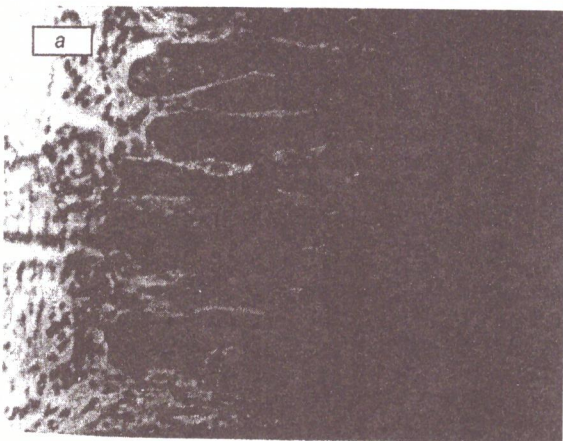


Рис. 4. Участок слизистой оболочки тонкой кишки крыс, подвергнутых общему облучению в дозе 6 Гр: а — контрольная патология; б — альтан, 1 мг/кг

Структура преджелудка и железистой части желудка в основном соответствовала норме (рис. 3, б). Под влиянием препарата существенно ослабли пострадиационные дистрофические и деструктивные изменения крипт и ворсинок тонкого кишечника (рис. 4, б).

лучевой болезни и защитном влиянии на морфоструктуру печени, желудка и кишечника облученных крыс. Индекс противорадиационной эффективности альтана, составляющий 2,5, можно оценить как достаточно высокий.

Список литературы

1. Diffey B.I. Observed and predicted minimal erythema doses: a comparative study. *Photochemistry and Photobiology* 1994; 60, 4: 380–382.
2. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.Н. Перекисное окисление и радиация. К.: Наукова думка, 1991. 256 с.
3. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. М.: Наука, 1984. 160 с.
4. Гордиенко А.Д. Антиоксидантная активность растительных фенолов в системе in vitro. *Фарм. журн.* 1995; 6: 67–68.

5. Карбушева И.В. Изучение фармакодинамики кишечнорастворимых таблеток альтана. Физиол. активн. речовини 1999; 1: 121–124.
6. Яковлева Л.В., Карбушева И.В. Вивчення антимікробної і противиразкової дії кишковорозчинних таблеток альтану. Физиол. активн. речовини 2000; 1: 56–62.
7. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. М.: Медицина, 1990. 224 с.
8. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 462 с.
9. Холин В.В., Виноградов В.М., Коврыжкина Т.А. Динамика показателей периферической крови у онкологических больных в ходе проведения специфического лечения. Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых повреждениях. СПб., 1992. 203 с.

РАДІОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОГО ПОЛІФЕНОЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «АЛЬТАН»

Л.В. Яковлева, І.В. Карбушева, Л.А. Френкель

Досліджено радіопротекторні властивості нового препарату «Альтан», який містить у своєму складі комплекс речовин поліфенольної природи з групи елаготаннінів, одержаних із шишок вільхи сірої та глейкої. Встановлено, що альтан в умовно-терапевтичній дозі 1 мг/кг поліпшує клінічний перебіг гострої променевої хвороби (ГПХ) у щурів: частота розвитку кишкових і геморагічних розладів зменшується в 4,5–6,0 і 2–4 рази відповідно. Відмінності в пострадіаційній смертності тварин дослідної і контрольної груп показали високе значення індексу протирадіаційної ефективності альтану. Морфологічні дослідження підтвердили захисну дію альтану на структуру печінки і слизової оболонки шлунково-кишкового тракту при ГПХ. Отримані результати дозволяють віднести альтан до перспективних засобів для патогенетичної терапії променевої уражень організму.

Ключові слова: елаготанніни, антиоксидантна активність, радіопротекторні властивості.

RADIOPROTECT OF PROPERTY NEW POLYPHENOLIC DRUG ALTAN

L.V. Yakovleva, I.V. Karbusheva, Z.A. Frenkel

It was investigated radioprotection properties of a new preparation Altan, containing the complex substances of a polyphenolic nature from group ellagotannins, obtained from cones of alder grey and gummos. Altan a dose 1 mg/kg improves clinical current of an acute radial illness (ARI) for rats: the frequency of development of intestinal and hemorrhagic disorders decreases in 4,5–6,0 and 2–4 times accordingly. The differences in postradiation loss of animal experienced and check groups have shown high value of the index antiradiation effect of Altan. The carried out morphological researches have confirmed protective action of Altan on frame of a liver and mucosa of a gastrointestinal tract at ARI. The obtained outcomes allow to refer Altan to perspective resources for pathogenic therapy of radiation injuries of an organism.

Key words: ellagotannins, antioxidant activity, radioprotective properties.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ИНТРАОРГАННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА КИШЕЧНИКА

О.К. Зенин

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Проведено изучение функциональной способности интраорганного артериального русла кишечника, основанное на данных его морфометрического исследования. Полученные количественные данные могут быть использованы в качестве эталона нормы.

Ключевые слова: интраорганные артерии, гемодинамическое сопротивление, математическое моделирование кровотока.

Особенностью артериального русла кишечника является наличие многочисленных аркад (дугообразных артериальных анастомозов), которые образуют своеобразную сеть [1]. Ячейки этой сети содержат узлы (вершины) с коэффициентом размножения 2 (один входящий сосуд и два выходящих) и 3 (один входящий и три выходящих) [2]. Количество узлов с коэффициентом размножения 3 составляет 27 % от общего количества вершин. От дистального ряда аркад, образующих описанную сеть, отходят прямые веточки к стенкам кишечника, которые имеют обычную древовидную форму. Указанные особенности строения артериального русла кишечника, вероятно, определяют различную функциональную способность сосудов, образующих многочисленные аркады, и артерий древовидной формы [3]. Участок артериального русла, содержащий аркады, по-видимому, должен иметь очень низкое сопротивление и соответствен-

но высокую пропускную способность в силу большого числа параллельных соединений, создающих густую сеть [4]. Сопротивление артерий древовидной формы, скорее всего, должно быть значительно выше и по существу определять сопротивление артериального русла всего кишечника.

Целью настоящего исследования явилось изучение функциональной способности интраорганного артериального русла кишечника на основании его морфометрических данных.

Материал и методы. В качестве объекта исследования использовали ранее полученные морфометрические данные [2] о строении интраорганных артерий кишечника на участке после аркад второго порядка пяти взрослых мужчин, погибших от асфиксии. Возраст пострадавших 20–47 лет. Всего было изучено 1479 слепков сегментов артерий. Коррозионный препарат артерий участка кишечника представлен на рис. 1. Исследовали такие пара-

метры, как внутренний диаметр сосудов (D); длина артериального сегмента (L , расстояние между двумя ближайшими ветвлениями); фактор формы ($FF=D/L$ — отношение диаметра сосуда к его длине); площадь поперечного сечения ($H=3,14 \cdot D \cdot D/4$); площадь поверхности ($S=3,14 \cdot D \cdot L$); объем ($V=H \cdot L$); номер поколения или уровень деления сосудов (I); коэффициент размножения (CM), который равен числу дочерних сосудов, образовавшихся в результате деления данного; коэффициенты деления $D/d_{\min}$ и $D/d_{\max}$ (отношение диаметра материнского сосуда к диаметру минимального и максимального дочерних сосудов); количество сосудов на уровне (N). Для воссоздания полного артериального русла кишечника использовали ранее предложенную математическую модель [5]. Применяли вариант модели с неравновеликим делением сосудов диам. свыше 300 мкм и вариант модели с равновеликим делением сосудов диам. 300 мкм и менее как более близкий к реальности. Конечный диаметр сосудов в модели для сравнимости с данными измерений принимали равным 0,2 мм. Гидродинамическое сопротивление интраорганных артерий рассчитывали с помощью математической модели кровотока, основанной на законе Хагена-Пуазейля [6].

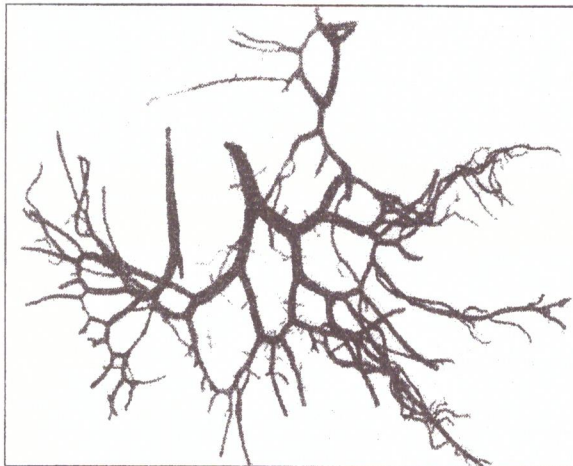


Рис. 1. Коррозионный препарат артерий участка кишечника

Результаты. Обнаружено, что параметры D , $d_{\max}$ и $d_{\min}$ уменьшаются с увеличением уровня деления. Изменение коэффициентов деления $D/d_{\min}$ и $D/d_{\max}$ имеет тенденцию к увеличению. Однако важно заметить, что соотношения между коэффициентами деления начиная с 8-го уровня неуклонно уменьшаются и приближаются к единице. Характер зависимости хорошо описывается линейной функцией $Y=a+bx$, где $Y=d_{\max}/d_{\min}$; x — уровень деления; $a=3,06 \pm 0,12$; $b=-0,14 \pm 0,01$; коэффициент корреляции $= -0,986909$; $R\text{-квадрат}=97,40\%$; $SE=0,05$. Экстраполяция указанной зависимости на последующие уровни деления показывает, что практически с 14–15-го уровня соотношение между $D/d_{\min}$ и $D/d_{\max}$ должно быть равно единице. Другими словами, неравновеликое деление сосудов с увеличением уровня деления и уменьшением диаметра сосудов постепенно заменяется равновеликим делением. Использование линейного регрессионного анализа для аппроксимации зависимости между диаметрами сосудов и уровнем деления позволяет считать, что равновеликое деление начинает осуществляться для сосудов диам. 200–300 мкм.

Длина сосудов обладает значительной вариабельностью с тенденцией к уменьшению на последующих уровнях деления. Изменение FF и CM артерий не имеет монотонного характера. Значения CM меньше двух возникают из-за большого количества анастомозов между узлами артериального графа, имеющими один входящий сосуд и два выходящих. При этом, поскольку один из выходящих сосудов осуществляет анастомоз, то один из рассматриваемых узлов имеет один входящий сосуд и один выходящий, то есть коэффициент размножения в таком случае равен единице. Остальные параметры (площадь поперечного сечения, площадь поверхности и количество сосудов) увеличиваются до 7–8-го уровня, а затем уменьшаются, что обусловлено влиянием граничного эффекта.

Обсуждение. Обнаруженные закономерности структурной организации артериального русла были использованы для создания математической модели полного графа участка кишечника и расчета его функциональной способности.

Для того чтобы оценить сопротивление артериального русла всего кишечника, необходимо принять во внимание, что оно складывается из сопротивления участка артериального русла, образующего аркады, и участка древовидных артерий, поскольку указанные участки соединены между собой последовательно. Сопротивление участка артериального русла, содержащего аркады, можно оценить, если упростить структуру артериальной сети, образованной аркадами. Учитывая, что преобладающее число вершин в исследованных следах имеет по три ребра и длина ребер приблизительно одинакова (отсутствуют также достоверные различия длины артериальных сегментов проксимальных и дистальных аркад), форму ячейки упростили до гексагональной (рис. 2). Принятые допущения позволяют рассчитать сопротивление каждого уровня сети по за-

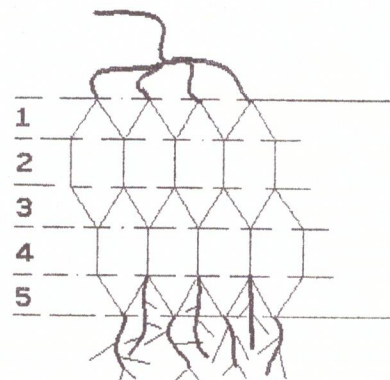


Рис. 2. Упрощенная схема формы ячейки артериальных аркад кишечника: 1–5 — уровни деления сосудов

кону параллельного соединения проводников, а сопротивление всей сети путем сложения сопротивлений каждого уровня, соединенных между собой последовательно. Количество сосудов на каждом уровне сети определяется размером шестиугольной ячейки и длиной кишечника. Размер шестиугольной ячейки в соответствии с ее геометрическими свойствами больше длины ребра в 1,73 раза и составляет 1,5 см. Длина тонкого и толстого кишечника, по данным [7], оценивается величиной 914 см. Отсюда количество сосудов на 1-м, 2-м и 5-м уровнях деления равно $(914 \text{ см}/1,5 \text{ см}) \cdot 2 = 1218$, а на 2-м и 4-м — $(914 \text{ см}/1,5 \text{ см}) = 609$.

Сопротивление каждого уровня в соответствии с законом Хагена-Пуазейля и параллельным соединением проводников следующее:

$$\begin{aligned} R_1 &= 8 \cdot (3E-3 \text{ Па}\cdot\text{с}) \cdot 0,8 \text{ см} / (3,14 \cdot (1,2 \text{ см})^4 \cdot 1218) = 2,4E-6 \text{ Па}\cdot\text{с/мл} \\ R_2 &= 8 \cdot (3E-3 \text{ Па}\cdot\text{с}) \cdot 0,8 \text{ см} / (3,14 \cdot (1,2 \text{ см})^4 \cdot 609) = 1,2E-6 \text{ Па}\cdot\text{с/мл} \\ R_3 &= 8 \cdot (3E-3 \text{ Па}\cdot\text{с}) \cdot 0,8 \text{ см} / (3,14 \cdot (0,4 \text{ см})^4 \cdot 1218) = 2,0E-4 \text{ Па}\cdot\text{с/мл} \\ R_4 &= 8 \cdot (3E-3 \text{ Па}\cdot\text{с}) \cdot 0,8 \text{ см} / (3,14 \cdot (0,4 \text{ см})^4 \cdot 609) = 3,9E-4 \text{ Па}\cdot\text{с/мл} \\ R_5 &= 8 \cdot (3E-3 \text{ Па}\cdot\text{с}) \cdot 0,8 \text{ см} / (3,14 \cdot (0,4 \text{ см})^4 \cdot 1218) = 2,0E-4 \text{ Па}\cdot\text{с/мл} \end{aligned}$$

Сопротивление всей сети $R_1 + R_2 + R_3 + R_4 + R_5 = 8,0E-4 \text{ Па}\cdot\text{с/мл}$.

Сопротивление древовидных артерий находится из условия параллельного их соединения. Если считать, что все древовидные артерии имеют приблизительно одинаковое сопротивление, то общее их сопротивление равно сопротивлению одной артерии, деленной на количество таких артерий. Количество древовидных артерий (в соответствии с рис. 2) должно быть равно количеству артерий на 5-м уровне, то есть 1218. Для того чтобы найти количество древовидных артерий другим способом, можно определить площадь поверхности всего кишечника и площадь, кровоснабжаемую одной артерией. Относительно площади поверхности тонкого и толстого кишечника в литературе имеются следующие данные. Площадь поверхности тонкого кишечника взрослого человека принята равной 10000–12000 см² [7], толстого кишечника — 2800–3996 см² [7]. Суммарная площадь тонкого и толстого кишечника составляет 13000–16000 см², среднее значение интервала — 14500 см².

Площадь, кровоснабжаемую одной артерией, можно оценить исходя из следующих соображений. Скорость уменьшения диаметра ветвей, осуществляющих транзитную функцию, составляет 28 мкм/мм. Верхняя квартиль $d_{\max} = 1000 \text{ мкм}$, а $d_{\min} = 800 \text{ мкм}$. Продольный (по отношению к сосуду) размер участка, кровоснабжаемого одной артерией, равен $1000 \text{ мкм} : 28 \text{ мкм/мм} = 35 \text{ мм}$.

Наименьшие ветви отходят по обе стороны от основного ствола под углом 45°, поэтому поперечный размер равен $2 \cdot (800 : 28) \cdot \sin 45^\circ = 40 \text{ мм}$ (рис. 3).

Как видно из полученных данных, продольный и поперечные размеры участка не равны, поэтому форма его приближается к эллипсу. Площадь такого эллипса равна площади окружности с диаметром, равным среднему геометрическому большого и малого диаметра эллипса,

$$S = (3,14 \cdot 37,4 \cdot 37,4) / 4 = 1099 \text{ мм}^2.$$

Список литературы

1. Свиридов О.И. Анатомія людини: Підручник. За ред. І.І. Бобрика. К.: Вища школа, 2000. 399 с.
2. Зенін О.К., Кірюкулов Г.С., Басій Р.В., Неудачина К.А., Іванова Н.В. Кількісна анатомія артеріального русла кишечника. Буковинськ. мед. вісник 2000; 4: 144–148.
3. Физиология человека; В 4-х томах. Т.3. Пер. с англ. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. М.: Мир, 1986. 288 с.
4. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. М.: Медицина, 1991. 256 с.
5. Зенін О.К., Кірюкулов Г.С., Тополов П.А., Цитрин А.Г. Универсальная математическая модель строения артериального русла паренхиматозных органов человека. Рос. морф. вестн. 2000; 1–2: 192–193.
6. Зенін О.К. Показатели гемодинамики различных участков артериального русла человека в норме по данным математического моделирования. Укр. мед. альманах 1999; 3: 44–47.
7. Чаирмен В.С.С., Нассет М.Дж.К., Ховелс А.Р.К. и др. Человек. Медико-биологические данные. Пер. с англ. М.: Медицина, 1987. 496 с.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ЗДАТНОСТІ ІНТРАОРГАННОГО АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА КИШЕЧНИКА О.К. Зенін

Проведено дослідження функціональної здатності внутрішньоорганного артеріального русла кишечника, яке було засновано на даних його морфометрії. Отримані кількісні дані можна використовувати в якості еталона норми.

Ключові слова: інтраорганні артерії, гемодинамічний опір, математичне моделювання кровотоку.

Количество древовидных артерий
14500 см²/10,99 см²=1319 шт.

Отсюда общее сопротивление древовидных артерий кишечника:

$$379996 \text{ Па}\cdot\text{с/мл} : 1319 = 288 \text{ Па}\cdot\text{с/мл}.$$

Сопротивление древовидных артерий кишечника гораздо больше (приблизительно в 1 млн раз) сопротивления артерий, образующих аркады. Поэтому общее сопротивление артериального русла кишечника равно сопротивлению его древовидных артерий — 288 Па·с/мл, с учетом сопротивления капилляров — 384 Па·с/мл.

К сожалению, в литературе мы не нашли экспериментальных данных измерения сопротивления сосудистого русла кишечника. Однако известно, что в покое общее сопротивление артерий брюшной области, куда входят брыжеечные, панкреа-

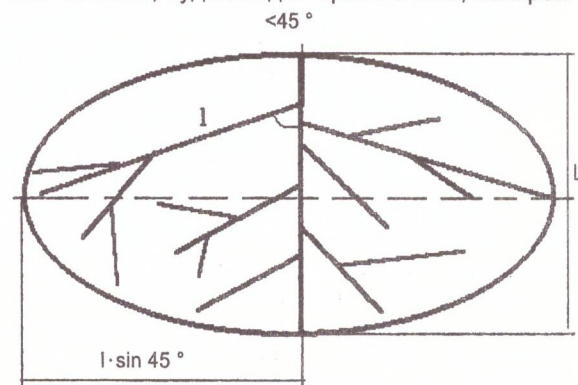


Рис. 3. Схема отхождения наименьшей артериальной ветви от основного ствола

тические, селезеночные и печеночные сосуды, составляет 580 Па·мл/с. В соответствии с этим полученное нами сопротивление несколько меньше, чем то, которое должно наблюдаться в покое. Это связано с тем, что изученные нами сосуды находились в дилатированном состоянии из-за запредельной ишемии и отсутствия сосудистого тонуса.

Таким образом, изучение функциональной способности интраорганного артериального русла кишечника, основанное на данных его морфометрического исследования, свидетельствует об адекватности используемых нами подходов. Полученные количественные данные могут быть использованы в качестве эталона нормы.

RESEARCH OF FUNCTIONAL ABILITY INTRAORGAN ARTERIA OF CHANNEL INTESTINE

O.K. Zenin

The study of functional capacity intraorgan of an arterial channel of an intestine based on given it morphomertry of research is carried out. The received quantitative data can be used as the standard of norm.

Key words: intraorgan artery, hemodynamic resistance, mathematical modeling circulation.

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА

Р.Й. Василюшин, М.Б. Щербиніна, В.Д. Мішалов

Дніпропетровська державна медична академія

Проведено аналіз просторової організації мікроциркуляторного русла (МЦР) і зроблено кількісну оцінку його стану у слизовій оболонці шлунка в інтактних щурів і у тварин з експериментальною виразкою шлунка за Окабе. Дослідження виконано в періоди утворення та загоювання виразки. Показано, що найбільші зміни МЦР слизової оболонки спостерігалися при утворенні експериментальної виразки шлунка з 1-ї по 7-му добу експерименту. Відновлення стану МЦР слизової оболонки проходило поступово, разом з процесами загоювання виразкового дефекту.

Ключові слова: мікроциркуляторне русло, експериментальна виразка шлунка.

Пептична виразка залишається захворюванням, яке має чисельні «білі плями» щодо питань патогенезу. У центрі уваги дослідників залишаються добре відомий кислотно-пептичний фактор і відносно новий — інфекційний, пов'язаний з інвазією до організму людини *Helicobacter pylori*. Незважаючи на наявність прихильників і супротивників висвітлення саме цих факторів як головних, багато вчених схильні розглядати виразкоутворення як відображення порушень рівноваги між агресивними факторами (кислота, пепсин, бактерії), які ушкоджують слизову оболонку шлунка, та захисними, що зумовлюють резистентність гастродуоденальних тканин [1, 2]. До останніх відносять слизобікарбонатний бар'єр, регенераційну здатність шлункового епітелію, механізми імунного захисту, рівень простагландинів, достатній кровообіг. Вважається, що в патогенезі медіагастральних виразок має місце послаблення або нездатність саме цих протективних факторів, вивчених, на жаль, далеко неповністю. Зокрема, в літературі, скоріше декларуються, чим науково доводяться розлади мікроциркуляції, без чого важко уявити формування виразкового дефекту будь-якої локалізації. Тому залишається актуальним вивчення особливостей порушень і відновлення МЦР слизової оболонки шлунка при її ушкодженні.

Зараз багато дослідників використовують у своїх експериментах модель ацетатної виразки за Окабе [3]. Результати морфологічних спостережень підтверджують, що саме ацетатні виразки є найбільш адекватною моделлю хронічної виразки, характерної для людини [4]. З появою скануючої електронної мікроскопії корозійних препаратів з'явилася можливість аналізу просторової організації тканин. Завдяки зусиллям Т. Murakami метод був апробований практично на всіх життєво важливих органах [5]. Існують також морфометричні методи, які дозволяють дати кількісну оцінку стану МЦР [6].

Метою даного дослідження було вивчення особливостей стану МЦР слизової оболонки шлунка у щурів з ацетатною виразкою на етапах її утворення та загоювання.

Матеріал і методи. Експеримент проведений на 49 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–

220 г. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням правил, передбачених Європейською комісією по нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів за участю експериментальних тварин різних видів. Використовували модель хронічної виразки шлунка за Окабе [3]. Початком експерименту (перша доба) вважали момент нанесення ульцерогенної травми. Під ефірним знеболюванням проводили лапаротомію. Льодяну ацетатну кислоту наносили на передню стінку шлунка з боку серозного покриву протягом 60 с. У подальшому в ділянці нанесення кислоти з боку слизової оболонки виникала експериментальна виразка. Морфологічні дослідження слизової оболонки шлунка щурів були виконані на 1-шу, 3-ю, 5-ту, 7-му, 10-ту і 20-ту добу експерименту, а також в інтактних тварин (контроль). Евтаназію тварин здійснювали шляхом передозування ефірного наркозу. Шлунок тварин розтинали великою кривизною та промивали ізотонічним розчином натрію хлориду при температурі 37 °С. Проводили макроскопічну оцінку отриманого препарату з визначенням глибини та площі виразкового дефекту. Для проведення гістологічного дослідження матеріал брали з ділянки виразки та її перифокальної зони. Використовували фарбування зрізів гематоксиліном і еозином за загальноприйнятою методикою і методом М.З. Слісченка [7], який дозволяє виявити м'язовий, сполучнотканинний та судинний компоненти стінки шлунка.

Виявлення та вивчення МЦР слизової оболонки шлунка щурів проводили за допомогою методу скануючої електронної мікроскопії корозійних препаратів [4]. Мікрокорозію судин здійснювали введенням маси передполімеризованого метилметакрилату в отвори правої та лівої шлункових артерій, правої та лівої шлунково-сальникових артерій через скляні канюлі за допомогою апарата Боброва під тиском 117–124 кПа (120–130 мм рт. ст.). Після закінчення полімеризації шлунок опускали на 32 години в 30%-вий розчин калію або гідроксиду натрію при температурі 37 °С. Після повного розчинення м'яких тканин корозійні препарати промивали спочатку в проточній, потім в дистильованій воді. Сушили в термостаті при 37 °С. Далі проводили мікродисекцію отриманих корозійних препаратів під

бінокулярною лупою. Фрагменти препаратів монтували на предметні столики, напилювали іонами золота в камері IB-3 (Швеція) та вивчали під скануючим електронним мікроскопом «JEOL-35» (Японія). Необхідні фрагменти МЦР шлунка фотографували. Морфометрія судин МЦР проводилася шляхом визначення об'ємної щільності капілярів за допомогою техніки стереологічного аналізу [9].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням t-критерію Стюдента при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Виразковий дефект слизової оболонки шлунка формувалася в 1-шу добу експерименту. Особливостями патологічного процесу в наступні три доби було розширення площі та поглиблення виразки, яке досягло м'язового шару стінки шлунка. Характерними ознаками були гіперемія оточуючих виразку тканин і їх набряк, численні геморагії, що підтверджувало розвиток запальної реакції як відповіді на ураження. Картина МЦР на 3-ю добу з початку експерименту при співставленні зі слизовою оболонкою шлунка інтактних тварин (рис. 1, 2) мала ряд відмітних ознак. Перш за все, спостерігалася значне звуження артеріол і переповнення венозною кров'ю гемокapілярів, посткапілярних венул, венул. У стінках венозної частини МЦР мали місце мікродеформації та мікроаневризми, тромбози судин. Відомо, що будова венозних відділів капілярів відрізняється від артеріальних шириною просвіту (він майже удвоє більше), довжиною ендотеліальних відростків, звернених у просвіт (вони більше та частіше роз-

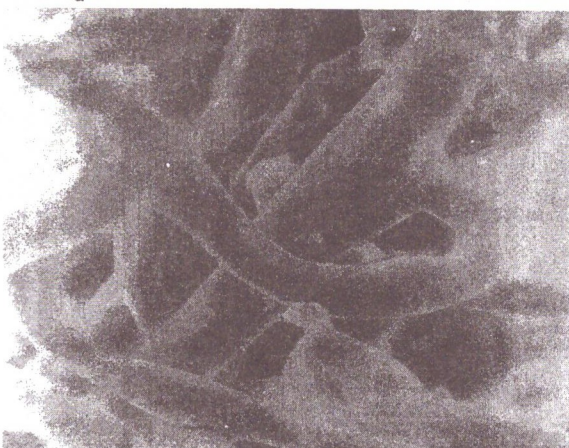


Рис. 1. МЦР слизової оболонки шлунка інтактних щурів. Сканограми корозійних препаратів, $\times 320$: а — артеріальний відділ; б — венозний

ташовані), товщиною ендотеліальної підстилки (вона значно тонше) та більшою щільністю компонентів плазми крові. Вірогідно, саме зміни у венозній частині МЦР зумовлюють локальне кровонаповнення тканин шлунка та крововиливи в них. У цей період відмічено найбільше значення показника об'ємної щільності капілярів. Отримані морфометричні дані наведено в таблиці.



Рис. 2. МЦР слизової оболонки шлунка щурів на 3-ю добу експерименту. Сканограми корозійного препарату, $\times 160$

Показники об'ємної щільності капілярів слизової оболонки шлунка щурів у нормі та протягом експерименту

Доба експерименту	Об'ємна щільність капілярів, $(M \pm m)$ мм ³ /мм ³
Інтактні тварини	3,11 $\pm$ 0,21
1-ша	4,77 $\pm$ 0,63*
3-я	4,96 $\pm$ 0,33***
5-та	4,52 $\pm$ 0,26**
7-ма	4,43 $\pm$ 0,47*
15-та	3,43 $\pm$ 0,14
20-та	3,14 $\pm$ 0,11

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — статистична різниця між показником у інтактних щурів і у тварин протягом експерименту.

Примітка. Кількість тварин у кожній групі — 7

Найбільших розмірів експериментальні виразки досягали на 5–7-му добу. Виразки мали округлу форму, рівні краї, діаметр ($3,2 \pm 0,4$) мм, глибину ($1,2 \pm 0,4$) мм. Набряк був збільшений, що зумовлено, на наш погляд, подальшими негативними змінами у судинах ГМЦР слизової оболонки шлунка. В цей період запалення досягало найбільш виразних форм: спостерігалася збільшення площі мікросудин, набряк інтерстицію, переважання в інфільтраті сегментоядерних лейкоцитів. Більшість мікросудин мала розширений просвіт на всю довжину, визначалася їх підвищена звивистість (рис. 3). Протягом наступних діб позитивні зміни були більш виразними. Поступово зменшувалися показники об'ємної щільності капілярів слизової оболонки шлунка. Мікроскопічно було визначено формування грануляцій, до складу яких входили знову утворені капіляри та малодиференційовані клітини. На 15-ту добу глибина та площа виразкового дефекту зменшились у 2 рази. Більшу площу зайняла грануляційна тканина. До її складу входили епітеліоцити кубічної форми. У цей період був стабільним

показник щільності капілярного русла, з чим пов'язане активне кровопостачання дефекту та най-



Рис. 3. МЦР слизової оболонки шлунка щурів на 5-ту добу експерименту. Сканограма корозійного препарату, $\times 200$

швидше його загоєння. Об'єм ядер і епітеліоцитів покривного епітелію збільшився. В ділянці перешийка пілоричних залоз визначались мітози, що є ознакою регенерації слизової оболонки.

На 20-ту добу штучно отриманий виразковий дефект був заповнений грануляціями. У цей час значення пойменованих показників наблизились до норми або відповідали їй, тобто показникам здорових тварин, що вказує на регенераційні процеси в дефекті слизової оболонки. Виразною формою цього було формування щільної сполучної тканини, багатой колагеновими волокнами. Позитивний розвиток судинного русла забезпечив зникнення набряку як в зоні дефекту, так і за його межами.

Таким чином, найбільші зміни МЦР слизової оболонки спостерігалися при утворенні експериментальної виразки шлунка з 1-ї по 7-му добу експерименту. Відновлення стану МЦР слизової оболонки проходило поступово, разом з процесами загоювання виразкового дефекту.

Список літератури

1. Язвенная болезнь. Пептическая язва. (Обзор по проблеме). Доктор 2000; 3: 27–35.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М., Швеиц Н.И., Цветков А.В. и др. Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные представления о причинах возникновения, новых подходах в лечении и возможностях вылечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. К.: БИ, 1997: 158.
3. Okabe S., Roth J.L.A., Pfeiffer C.J. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats. Digestive Diseases 1971; 16, 3: 277–284.
4. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида, 1998. 483 с.
5. Murakami T. Puncture perfusion of small tissue pieces for scanning electron microscopy. Arch. Histol. Jap. 1976; 39, 2: 99–103.
6. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
7. Слинченко Н.З. Быстрая и прочная окраска соединительной ткани, эластина, фибрина и фибриноидов. Архив пат. 1964; 2: 8–10.
8. Караганов Я.Л., Миронов А.А., Миронов В.А. Сканирующая электронная микроскопия коррозионных препаратов в патологии. Архив пат. 1982; 69, 2: 63–68.
9. Васишин Р.И. Морфофункциональные критерии лечения язвенной болезни желудка. Вісн. проблем біол. і мед. 1999; 2: 42–44.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА

Р.И. Васишин, М.Б. Щербинина, В.Д. Мишалов

Проведен анализ пространственной организации микроциркуляторного русла (МЦР) и дана количественная оценка его состояния в слизистой оболочке желудка интактных крыс и у животных с экспериментальной язвой по Окабе. Исследования выполнены в периоды образования и заживления язвы. Показано, что наибольшие изменения МЦР слизистой оболочки наблюдались при образовании экспериментальной язвы желудка с первых по седьмые сутки эксперимента. Восстановление состояния МЦР слизистой оболочки проходило постепенно, вместе с процессами заживления язвенного дефекта.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, экспериментальная язва желудка.

PECULIARITIES OF MICROCIRCULATORY CHANNEL STATE IN CASE OF EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER

R.Y. Vasilishin, M.B. Shcherbinina, V.D. Mishalov

There was performed the analysis of spatial organization of microcirculatory channel MC as well as numerous evaluation its state in gastric mucosa of intact rats and animals with experimental ulcer by Okabe. The investigations were realised in periods of forming and healing ulcer. The maximal changes in MC of mucosa were observed in forming experimental gastric ulcer during 1–7 days of experiment. The restoration of MC of gastric mucosa was gradual in combination with process of healing ulcerative lesion.

Key words: microcirculatory channel, experimental gastric ulcer.

МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СИЛІКСУ В ОСІБ З ВИРАЗКАМИ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

С.В. Сандер, І.І. Геращенко, О.А. Камінський, Р.А. Мусін

Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Визначали рН, густину та стабільність 1%-вих суспензій силіксу, приготованих на дистильованій і кип'яченій водопровідній воді та на 2%-вому колоїдному розчині крохмалю. Специфічну активність силіксу (у складі суспензій) досліджували за сорбцією білка, вплив на дифузію соляної кислоти крізь напівпроникну мембрану — за збільшенням концентрації в діалізаті. Кислотонейтралізуючу властивість суспензій досліджували у білих щурів шляхом введення в порожнину шлунка по 3 мл різних суспензій силіксу з подальшим визначення рН шлункового вмісту. Встановлено, що при застосуванні колоїдного розчину крохмалю суспензія набуває декілька корисних властивостей: кислотонейтралізуючу дію, підвищення густини, уповільнення дифузії іонів водню, стабільність, що створює передумови для безпечного та ефективного перорального застосування препарату в осіб з виразками шлунка і дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: силікс, колоїдний розчин крохмалю.

При лікуванні багатьох захворювань (гострий панкреатит, перитоніт, рак товстої кишки, гострі кишкові інфекції, цирози печінки, гепатити та ін.) широко застосовують ентеросорбцію [1]. Одним з високоефективних ентеросорбентів є неорганічний кремнеземний сорбент «Силікс» (Силард-П) [2]. Проте виразкова хвороба є відносним протипоказанням до застосування препарату (Інструкція із застосування препарату). Це зумовлено тим, що його водна суспензія має кислу реакцію: рН дорівнює 3,5–5,0. З урахуванням широкої розповсюдженості виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки актуальним є пошук шляхів безпечного застосування силіксу у хворих на ці ураження. Одним з можливих варіантів є застосування силіксу разом з обволікаючими речовинами, наприклад, з гідроксидом алюмінію або крохмалем.

Мета даної роботи — дослідження можливості перорального застосування силіксу у вигляді суспензії на колоїдному розчині крохмалю.

Матеріал і методи. Досліджували 1%-ві суспензії силіксу, приготовані на дистильованій і кип'яченій водопровідній воді та на 2%-вому колоїдному розчині крохмалю. Визначали рН суспензій на приладі рН-150 та їх густину на віскозиметрі ВК-4. Для дослідження кислотонейтралізуючої здатності отриманих суспензій до 1 мл 0,1 н. HCl (рН 1) додавали 9 мл 1%-вої суспензії силіксу з подальшим вимірюванням рН.

Специфічну активність силіксу досліджували за сорбцією білка (альбумін, суха донорська плазма, желатина). Для цього в пробірки вносили по 4 мл досліджуваних суспензій силіксу і 2 мл середовища з концентрацією білка 15 мг/мл і перемішували. За 1 год центрифугували (8000 об/хв) протягом 20 хв. До 1 мл центрифугату додавали 4 мл біуретового реактиву. Фотоколориметрію проводили при довжині хвилі 540 нм (кювета 1 см).

Вплив виготовлених суспензій на дифузію соляної кислоти крізь напівпроникну мембрану оцінювали за збільшенням її концентрації в діалізаті. Для цього в діалізу комірку, дно якої затягували оболонкою, виготовленою з тонкої кишки великої рогатої худоби, вносили по 1 мл 0,1 н. розчину HCl і у різних комбінаціях 30 мг силіксу, 3 мл дистильованої води або 3 мл 2%-вого колоїдного розчину крохмалю. Діалізні комірки встановлюва-

ли на підставки в чашки Петрі, в які наливали по 60 мл дистильованої води (рН 6,3), що забезпечувало контакт з мембраною. Протягом 3 год вимірювали рН діалізату.

Кислотонейтралізуючі властивості суспензій досліджували також *in vivo*. Для цього білим щурам (самці) під внутрішньоочеревенним наркозом (кетамін, 30 мг/кг) проводили лапаро- та гастротомію. В порожнину шлунка вводили по 3 мл 1%-вої суспензії силіксу на кип'яченій воді (3 тварини) або 2%-вому колоїдному розчині крохмалю (3 тварини). Для визначення рН шлункового вмісту застосовували універсальний індикаторний папір.

Стабільність виготовлених суспензій оцінювали шляхом спостереження за процесом розшарування протягом 3 діб.

Результати. При рН-метричних дослідженнях суспензій силіксу відмічена залежність кислотності від середовища, на якому була приготовлена суспензія (табл. 1).

Таблиця 1. Кислотність суспензій силіксу і відповідних дисперсійних середовищ

Суспензія силіксу	рН дисперс. середовища	рН суспензії
На дистильованій воді	6,7	5,3
На кип'яченій воді	8,5	7,1
На 2%-вому колоїдному розчині крохмалю	8,2	7,7

Введення силіксу закислює суспензію. Проте в присутності 2 %-вого колоїдного розчину крохмалю окиснення найменше.

При дослідженні кислотонейтралізуючої здатності суспензії на кип'яченій водопровідній воді рН становив 2,1, при застосуванні суспензії на колоїдному розчині крохмалю — 2,3.

Значно (в 10 разів) різнилися досліджені об'єкти за густиною: водної суспензії — 0,002 кг/м³, крохмальної — 0,021 кг/м³.

Сорбційна активність суспензій суттєво не різнилася (табл. 2).

Деяка різниця поданих у табл. 2 показників пов'язана з природою білків, які використовували при дослідженні. В обох варіантах сорбційна активність силіксу залишалась на високому рівні.

Таблиця 2. Білоксорбційна активність суспензій силіксу, мг/г

Суспензія силіксу 1%-ва	Альбумін	Желатина	Донорська плазма
Водна	620	300	280
На 2%-вому колоїдному розчині крохмалю	530	320	240

Суспензія силіксу на колоїдному розчині крохмалю уповільнює дифузію соляної кислоти крізь напівпроникну мембрану (рис. 1).

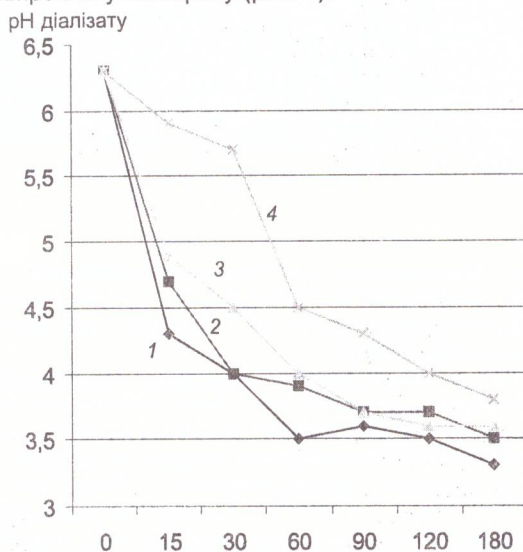


Рис. 1. Динаміка дифузії HCl крізь напівпроникну мембрану: 1 — 1 мл 0,1 н. HCl, 3 мл дистильованої води; 2 — 1 мл 0,1 н. HCl, 3 мл дистильованої води, 30 мг силіксу; 3 — 1 мл 0,1 н. HCl, 3 мл 2%-вого колоїдного розчину крохмалю; 4 — 1 мл 0,1 н. HCl, 3 мл 2%-вого колоїдного розчину крохмалю, 30 мг силіксу

Як бачимо з рис. 1, при даному співвідношенні компонентів протягом 3 год дифундує майже однакова кількість соляної кислоти. Проте у присутності крохмалю дифузія відбувається найповільніше, особливо протягом перших 30 хв. Якщо в інших пробах на 30-й хвилині pH діалізату становив 4,0–4,5, то при застосуванні суспензії силіксу на колоїдному розчині крохмалю — 5,7, тобто концентрація HCl в діалізаті була на порядок меншою.

В експерименті на білих щурах встановлено, що при внутрішньошлунковому введенні силіксу спостерігалось зниження кислотності вмісту шлунка, причому при застосуванні крохмальної суспензії протягом всього часу спостереження pH вмісту шлунка перевищував показники в контролі (рис. 2).

Суспензія силіксу на колоїдному розчині крохмалю вигідно відрізнялась від водних суспензій

значно більшою стабільністю. У суспензіях, виготовлених на дистильованій і кип'яченій водопровідній воді, силікс вже за 30 хв практично повністю осідав на дно судини. Суспензія, виготовлена на колоїдному розчині крохмалю, не розшаровувалась протягом 3 діб.

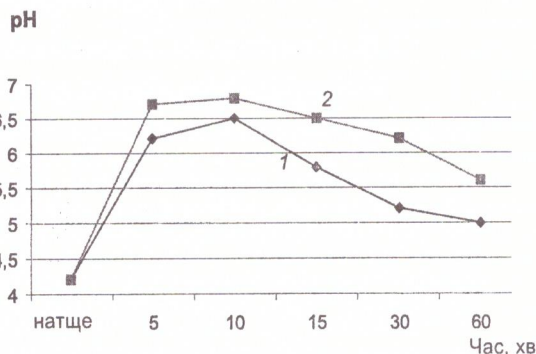


Рис. 2. Динаміка pH шлункового вмісту 1 %-вої суспензії силіксу на кип'яченій водопровідній воді (1) і 2 %-вому колоїдному розчині крохмалю (2)

Обговорення. Високодисперсний кремнезем (силікс) є дуже слабкою кислотою [3]. Кислі властивості його водної суспензії (pH 3,5–5,5) зумовлені домішками сильної соляної кислоти, яка була присутньою у препараті як побічний продукт синтезу. При застосуванні крохмалю pH суспензії знижувався відносно pH середовища суспендування лише на 0,5, у той час як при застосуванні води (як дистильованої, так і кип'яченої водопровідної) pH знижувався на 1,4. При нейтралізації 0,1 н. HCl досліджуваними суспензіями pH підвищувався до безпечного рівня, але дещо більше при застосуванні суспензії на колоїдному розчині крохмалю. Ми пов'язуємо це з кислотонейтралізуючою дією крохмалю. Ефект, що спостерігали при внутрішньошлунковому введенні, міг бути зумовлений як нейтралізуючою дією, так і значним розведенням шлункового вмісту.

Корисною властивістю суспензії силіксу, що була приготовлена на колоїдному розчині крохмалю, є значне (більше ніж у 10 разів) підвищення густини. Це сприяє стабільності суспензії та уповільненню дифузії іонів водню крізь напівпроникну мембрану. Обґрунтовано, що при застосуванні крохмальної суспензії буде зменшуватися також зворотна дифузія іонів водню. Більш висока густина сприяє більш повільному зниженню pH шлункового вмісту при внутрішньошлунковому введенні крохмальної суспензії.

Отже, застосування колоїдного розчину крохмалю для виготовлення суспензії силіксу створює умови для безпечного перорального застосування препарату в осіб з виразками шлунка і дванадцятипалої кишки.

Список літератури

1. Энтеросорбция. Под ред. Н.А. Белякова. Л., 1991. 336 с.
2. Кремнеземы в медицине и биологии. Сб. научн. трудов. Под ред. акад. АН Украины А.А. Чуйко. Киев-Ставрополь, 1993. 259 с.
3. Айлер Р. Химия кремнезема. М.: Мир, 1982. 1127 с.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИЛИКСА У БОЛЬНЫХ С ЯЗВАМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

С.В. Сандер, И.И. Геращенко, А.А. Каминский, Р.А. Мусин

Определяли pH, вязкость и стабильность 1 %-ной суспензии силекса, приготовленной на дистиллированной и кипяченой водопроводной воде и 2 %-ном коллоидном растворе крахмала, специфическую активность (по

сорбции белка) и влияние на диффузию соляной кислоты через полупроницаемую мембрану. Кислотонейтрализующее действие суспензий определяли у белых крыс путем введения в полость желудка по 3 мл различных суспензий силикса с дальнейшим определением pH желудочного содержимого. Установлено, что при использовании коллоидного раствора крахмала суспензия приобретает ряд полезных свойств: кислотонейтрализующее действие, повышение вязкости, замедление диффузии ионов водорода, стабильность, что является предпосылкой для безопасного и эффективного перорального применения препарата у больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: силикс, коллоидный раствор крахмала.

FEASIBILITY OF ADMINISTRATION OF SILICS IN PATIENTS WITH STOMACH OR DUODENAL ULCER

S.V. Sander, I. I. Gerashchenko, A.A. Kaminsky, R.A. Musin

The viscosity, pH and stability of 1 % suspensions of Silics prepared on a distilled water, on a boiled tap water and on 2 % colloidal solution of starch were determined. The specific activity (protein adsorption) of these suspensions and the influence on diffusion of a hydrochloric acid through a semipermeable diaphragm were also studied. Different suspensions of Silics were introduced into a stomach of rats. Then the dynamics of intragastric pH were measured. The colloidal solution of starch adds to Silics suspensions some useful properties: acid-neutralizing effect, increase of viscosity, moderation H⁺ diffusion and a high stability. It gives the feasibility of harmless and effective peroral administration of Silics in patients with stomach or duodenal ulcers.

Key words: Silics, colloidal solution of starch.

МОРФОГЕНЕЗ ОСНОВНЫХ ТИПОВ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА (СООБЩЕНИЕ 2)¹

В.Д. Садчиков, К.А. Галахин*, М.В. Садчикова, А.В. Маслов, А.Е. Олейник

Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Институт онкологии Академии медицинских наук Украины

Инфильтративные раки желудка развиваются на фоне атрофически-гиперпластического, гипертрофического пролиферативного и гипертрофического glandулярно-пролиферативного гастрита и ассоциируются преимущественно со II вариантом гипосекреторного типа дисплазий желудочного эпителия. Они проявляют склонность к ранней инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки. Для них не характерны фиброзирование и выраженная лимфоидно-плазмодитарная инфильтрация последней, но часто наблюдается эрозивное новообразование. Экспансивные раки по сравнению с инфильтративными имеют более устойчивую гистоструктуру.

Ключевые слова: инфильтративный рак желудка, ранние формы, морфогенез.

В сообщении 1 были представлены результаты изучения морфогенеза экспансивного раннего рака желудка (РЖ), в настоящем — инфильтративного.

Инфильтративные новообразования чаще всего выявлялись на фоне тех форм хронического гастрита, которые сопровождаются гиперплазией фoveолярного слоя слизистой оболочки, и сочетались преимущественно со 2-м вариантом гипосекреторного типа дисплазий желудочного эпителия [1]. Из 35 фокусов внутрислизистого рака 25 [(71,4±7,7) %] сопровождалось образованием в их зоне различных по протяженности эрозий, тогда как при экспансивных опухолях эрозивное наблюдалось только в четырех фокусах из 14 [(28,6±12,1) %].

Одна из шести внутрислизистых низкодифференцированных аденокарцином (АК) располагалась в краях хронической язвы, непосредственно примыкая к язвенному дефекту и распространяясь от него по всей толще слизистой оболочки на расстояние 8–16 мм. Небольшая по протяженности опухоль (в гистологическом срезе 41 мм) частично инфильтрировала всю толщу слизистой оболочки и частично — только верхние ее отделы над сохранившимися железами. Наименьшие фокусы рака имели размеры 0,4х0,6 и 0,3–0,5х0,6 мм и занимали верхнюю половину слизистой оболочки. Две оставшиеся опухоли на большем протяжении инфильтрировали всю тол-

щу слизистой оболочки, а в краевых отделах — только верхнюю ее половину.

При низкодифференцированных АК, как и при хорошо- и умереннодифференцированных железистых АК, в периферических отделах новообразований часто обнаруживаются небольшие очаги рака, охватывающие в верхних отделах слизистой оболочки территорию нескольких желудочных ямок и шеек желез и окруженные непораженными опухолю структурами. Такие очаги представлены удлинёнными узкими желудочными ямками и шейками желез, выстланными несекретирующими кубовидными клетками с базофильной и пиронинофильной цитоплазмой. От соседних дисплазированных желудочных ямок и шеек желез они отличаются выраженным полиморфизмом ядер. Последние разной величины, неправильной формы, с неровными контурами, полихромные, с крупными или увеличенными в количестве ядрышками, со значительным числом митозов, в том числе патологических. В отличие от хорошо- и умереннодифференцированных АК прогрессирование низкодифференцированных происходит не столько вследствие распространения опухолевых клеток по ходу желудочных ямок, сколько путем отпочковывания их от раковых тубул в виде солидных тяжей и мелких железистоподобных комплексов в собственную пластинку слизистой оболочки.

¹ Сообщение 1 см. в предыдущем номере журнала (с. 32–34).

Эти тяжи и комплексы, вытесняя предсуществующие структуры слизистой оболочки, формируют причудливую сеть, располагающуюся в богатой активными фибробластами соединительной ткани. Интенсивность фиброзирования собственной пластинки слизистой оболочки нарастает от поверхностных ее отделов к глубоким. Инвазия опухоли из слизистой оболочки в подслизистый слой стенки желудка происходит по такому же «сценарию», как при хорошо- и умеренно дифференцированных АК.

Из 10 изученных внутрислизистых фокусов недифференцированного рака 4 относятся к двум случаям раннего РЖ, а остальные представляют собою дополнительные фокусы опухоли при распространенных РЖ. В одном случае раннего РЖ основная опухоль располагалась в краях хронической язвы и инфильтрировала всю толщу прилежащей слизистой оболочки на протяжении 11–22 мм. Такое же распространение опухоли по глубине наблюдалось в дополнительном фокусе рака, выявленном в этом же случае, и в основной опухоли во втором случае раннего РЖ. Остальные фокусы рака занимали только поверхностную половину слизистой оболочки. Наибольшая по площади опухоль выявлена в слизистой оболочке, примыкающей к язве, наименьшие фокусы рака имели размеры 3,0х0,4–0,5 мм и 3,3х0,3–0,5 мм.

Как и при рассмотренных гистологических формах новообразований, по периферии низкодифференцированных опухолей определялись мелкие изолированные субфокусы рака. Наименьшие из них, прослеженные на серийных гистологических срезах, представляли собою скопления 3–5 десятков клеток, располагавшихся в зоне дна желудочных ямок и шеек желез и отличавшихся выраженным ядерным полиморфизмом. Уже на этом этапе развития рака наблюдалась инвазия опухолевых клеток в прилежащую основу слизистой оболочки. При дальнейшем прогрессировании новообразования опухолевые клетки инфильтрируют прослойки соединительной ткани между желудочными ямками и шейками желез, сдавливая и разрушая их, при этом даже в случае полного разрушения названных структур расположение раковых клеток как бы повторяет их направление. Такое колонкообразное расположение опухолевых клеток исчезает в глубоких отделах слизистой оболочки, поверхностный эпителий которой, если не возникает эрозирования опухоли, как правило, остается интактным. В отличие от АК при рассматриваемой форме рака фиброзирование и интенсивная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация основы слизистой оболочки практически не наблюдались, но инвазия опухоли в подслизистый и более глубокие слои стенки желудка часто сопровождается заметной фибропластической реакцией.

Возможен и другой путь морфогенеза недифференцированного рака — переход в него низкодифференцированной АК. В этих случаях поверхностные отделы новообразования имеют строение низкодифференцированной АК, а глубокие — недифференцированного рака, причем можно проследить, как трабекулярные и железистоподобные опухолевые комплексы по мере погружения в глубину слизистой оболочки «рассыпаются» и опухолевые клетки начинают располагаться диффузно.

Из 5 внутрислизистых очагов перстневидно-клеточного рака 3 относились к наблюдениям раннего РЖ (2 основных и 1 добавочный) и 2 — к рас-

пространенному РЖ. При ранних РЖ опухолевые фокусы на большем протяжении занимали всю толщу слизистой оболочки, один из них располагался в краях хронической язвы. Размеры наибольшей опухоли составили 33,0х1,0–0,8 мм, наименьшей — 7,3х0,4–0,5 мм.

В морфогенезе перстневидно-клеточного рака можно выделить три пути. Один из них связан с развитием рака на фоне дисплазий желудочного эпителия гипер(дис)секреторного типа. Трансформация выраженной дисплазии эпителия в рак в этих случаях знаменуется инвазией перстневидных клеток в собственную пластинку слизистой оболочки в зоне стыка дисплазированных желудочных ямок и шеек желез. Дальнейшее прогрессирование опухоли происходит по «сценарию» недифференцированного рака.

Более часто на нашем материале наблюдался другой путь — трансформация недифференцированного рака в перстневидно-клеточный. В таких случаях в недифференцированном раке, занимающем поверхностные отделы слизистой оболочки, появляются слизеобразующие клетки, приобретающие морфологические черты перстневидных. При распространении опухоли на более глубокие отделы слизистой оболочки количество таких клеток увеличивается, а в базальной ее части новообразование соответствует по структуре перстневидно-клеточному раку.

Третий путь — трансформация в перстневидно-клеточный рак низкодифференцированной АК. Картина похожа на описанную выше с той лишь разницей, что в поверхностных отделах слизистой оболочки опухоль имеет строение низкодифференцированной АК.

Обсуждение. В морфогенезе экспансивных и инфильтративных ранних РЖ выявляются как общие, так и отличительные черты. Оба типа рака всегда развиваются на фоне изменений слизистой оболочки, соответствующих различным формам хронического гастрита, и возникают в зоне расположения герминативных клеток: в области дна дисплазированных желудочных ямок или кишечных крипт и шеек желез.

Экспансивные новообразования чаще выявляются на фоне выраженного атрофического и атрофически-гиперпластического гастрита и сочетаются с 1-м вариантом гипосекреторного типа дисплазий желудочного и с дисплазиями кишечного эпителия. На ранних этапах прогрессирования этих новообразований опухолевые клетки проявляют тенденцию к распространению по предсуществующим структурам и поверхности слизистой оболочки. При них наблюдается раннее фиброзирование и часто выраженная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки.

Инфильтративные РЖ чаще развиваются на фоне хронических гастритов, сопровождающихся гиперплазией фовеолярного слоя слизистой оболочки (атрофически-гиперпластического, гипертрофического пролиферативного и гипертрофического glandулярно-пролиферативного) и ассоциируются преимущественно со 2-м вариантом гипосекреторного типа дисплазий желудочного эпителия. Опухоли этого типа проявляют наклонность к ранней инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки, для них нехарактерны ее выраженная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация и фиброзирование. Последнее обычно отмечается при

инвазии рака в подслизистый и глублежащие слои стенки желудка.

Инфильтративные новообразования в 2,5–3,0 раза чаще подвергаются эрозированию, чем экспансивные. Различий в частоте сочетания их с хроническими язвами на нашем материале не выявлено. Идет ли в этих случаях речь о раке из язвы или об изъязвленном раке, решить, на наш взгляд, невозможно, поскольку критерии Хаузера-Федорева, обычно используемые для дифференциальной диагностики [2, 3], не являются достоверными.

Список литературы

1. Садчиков В.Д. Дисплазия покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки желудка. Врач. дело 1986; 10: 65–68.
2. Садчиков В.Д., Галахин К.А. Рак из язвы или изъязвленный рак желудка? Врач. дело 1997; 2: 137–141.
3. Федорев А.С. Рак желудка из язвы (патологическая анатомия и клиника). М.: Медгиз, 1948. 120 с.

МОРФОГЕНЕЗ ОСНОВНИХ ТИПОВ РАННЕГО РАКУ ШЛУНКА (ПОВІДОМЛЕННЯ 2)

В.Д. Садчиков, К.А. Галахин, М.В. Садчикова, А.В. Маслов, А.Е. Олейник

Інфільтративні раки шлунка розвиваються на тлі атрофічно-гіперпластичного, гіпертрофічного проліферативного і гіпертрофічного гландулярно-проліферативного гастриту й асоціюються переважно з II варіантом гіпосекреторного типу дисплазій шлункового епітелію. Вони виявляють схильність до ранньої інвазії у власну пластинку слизової оболонки. Для них нехарактерні фіброзування і виражена лімфоїдно-плазмочитарна інфільтрація останньої, але часто спостерігається ерозивна новотворів. Експансивні раки в порівнянні з інфільтративними мають більш стійку гістоструктуру.

Ключові слова: інфільтративний рак шлунка, ранні форми, морфогенез.

MORPHOGENESIS OF MAIN TYPES OF EARLY GASTRIC CANCER (REPORT 2)

V.D. Sadchikov, K.A. Galahin, M.V. Sadchikova, A.V. Maslov, A.E. Oleynik

Infiltrative gastric cancer develop on a background atrophic-hyperplastic, hypertrophic-proliferative and hypertrophic glandular-proliferative gastritis and combined with II variant of hyposecretion type of gastric dysplasias. They evince tendency to an early invasion to lamina propria. For them are untypical fibrosis and expressed lymphatic plasmocytic infiltration by last, but often are found erosion of neoplasm. Expansive tumors in comparison with infiltrative gastric cancer have more steady histological structure.

Key words: infiltrative gastric cancer, early forms, morfogenesis.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ І УРЕТРИ ЗА УМОВ ЇЇ СТРИКТУРИ ТА ПІСЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ПРОХІДНОСТІ АУТОВЕНОЗНИМ ТРАНСПЛАНТАТОМ

В.В. Балицький

Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова

В умовах експерименту на 36 піддослідних безпородних собаках-самцях вивчено морфофункціональний стан уретри і верхніх сечовивідних шляхів за умов стриктури сечівника та після відновлення його прохідності аутовенозним трансплантатом за новою запропонованою методикою реконструктивної пластики. Патогенетично обґрунтована доцільність активної аспірації сечі для запобігання сечової інфільтрації швів і розвитку рецидивів стриктур уретри в післяопераційному періоді.

Ключові слова: морфофункціональний стан, аутовенозний трансплантат, уретра, стриктура.

Стриктури та облітерації уретри є найбільш частим наслідком травматичних ушкоджень сечовипускального каналу (82 %), а також результатом запальних змін (15 %) і вроджених аномалій розвитку (3 %) [1, 2]. Необхідно окремо звернути увагу на стриктури уретри, які виникають після ТУР-аденоми та відкритої аденомектомії. Частота таких стриктур коливається від 5,3 до 27,1 % [3, 4].

Стриктури сечовипускального каналу, особливо множинного характеру і великої довжини, через порушене сечовипускання призводять до затримки сечі у сечовому міхурі, внаслідок чого він значно розтягується і виникає його декомпенсація.

В цій стадії активізується мікробна флора і виникає запальний процес, який значно погіршує стан хворого [5, 6]. Затримка сечі в міхурі в поєднанні з циститом створює умови для уролітіазу та виникнення пієлонефриту, що розвивається паралельно з ектазією ниркової миски і призводить до піонефрозу. Внаслідок запальних змін в нирках і порушеного сечовиділення поступово розвивається ниркова недостатність [7, 8].

На сучасному етапі розвитку урології найбільш поширеними операціями при даній патології є пластика уретри (одно- або двохмоментна) з використанням різноманітних шкірних трансплантатів:

латкоподібних, Q-подібних, мігруючих на судинній ніжці, повношарових перфорованих, розщеплених клаптеподібних [7, 9, 10]. У тих випадках, коли використання шкірних трансплантатів для пластики є неможливим, в якості альтернативного пластичного матеріалу застосовують трансплантати із слизової оболонки губи, товстої кишки й апендикса, підслизового шару стінки сечового міхура. Ці методи пластики мають значні переваги перед наведеними вище: доступність, відсутність утворення епідермальних кіст, високий вміст IgA в місці пластики, відсутність видимих рубців [8, 11, 12]. Але дані методи пластичного відновлення, які стали значним прогресивним етапом в розвитку реконструктивної хірургії уретри, мають також певні недоліки: високу вразливість донорських місць пластики, велику тривалість, значні технічні затруднення під час отримання даних трансплантатів [7].

Матеріал і методи. Експериментальне дослідження проводилось на 36 безпородних собаках-самцях віком 2–8 років і масою 10–18 кг. Операції були проведені в асептичних умовах під внутрішньовенним наркозом тіопенталом-На з розрахунку 15 мг/кг маси тіла. В якості шовного матеріалу використано вікріл і поліамід (№ 4/0). Моделювання стриктур уретри в губчастій, мембранозній та передміхуровій частині проводилось травматичним шляхом.

Запропонована методика одноетапної уретропластики передбачає використання аутовенозного трансплантата із великої підшкірної вени нижньої кінцівки потрібної довжини (в залежності від довжини стриктури). В дослідженні було використано трансплантати довжиною від 1 до 6 см. Даний трансплантат після резекції патологічно зміненого фрагмента уретри підводиться на уретральному катетері до дефекту органа і повертається відповідно антеградному напрямку току сечі. Потім він анастомозується із проксимальним і дистальним відділами уретри за допомогою попередньо накладених провізорних швів, а також за допомогою циркулярних вузлових швів, які накладаються по всьому периметру на обидва відділи уретри та аутовенозний трансплантат (рис. 1, 2).

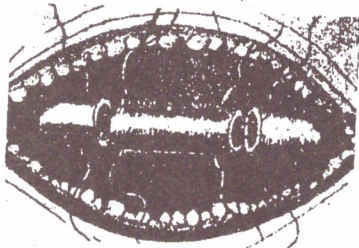


Рис. 1. Підведення аутовенозного трансплантата до місця резекції уретри і з'єднання його за допомогою провізорних швів із проксимальним і дистальним відділами уретри

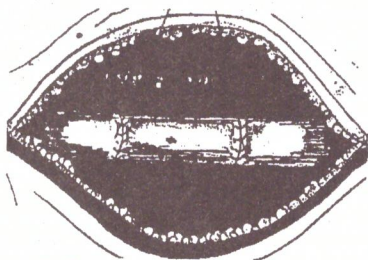


Рис. 2. Схематичне зображення відновленого сечовипускального каналу після пластики

Було проведено 4 серії досліджень, в яких собак було поділено на 4 групи (по 9 тварин в кожній). У першій серії дослідів у післяопераційному періоді сеча не відводилась, у другій для відведення сечі було накладено епіцистостому, в третій після операції залишався постійний катетер і накладалась епіцистостома, в четвертій також залишався постійний катетер після операції та проводилось відсмоктування сечі вакуум-аспіратором через накладену епіцистостому.

Термін спостереження в післяопераційному періоді складав від одного місяця до двох років. Оцінка стану прохідності уретри в ділянках пластики проводилась шляхом висхідної уретрографії.

Після закінчення терміну спостереження тварин умертвляли і проводили ретельне макроскопічне дослідження уретри і аутовенозного трансплантата в ділянці пластики. Для гістологічного дослідження брали шматочки нирок, сечоводів, стінки сечового міхура, різних частин уретри і аутовенозного трансплантата для виявлення в них морфологічних змін. Шматочки тканин фіксували 10 %-вим розчином формаліну, проводили серійні різзи, які фарбувались гематоксиліном і еозином, залізним гематоксиліном та за методом Ван-Гізона.

Результати. В післяопераційному періоді в 1-й групі тварин рецидив стриктури в ділянці пластики розвинувся у 6 через 1 міс, що було виявлено за допомогою висхідної уретрографії. В 2-й групі рецидив стриктури відмічався у трьох тварин через 2 міс, що підтверджувалося даними уретрографії. В 3-й групі тварин, яким було накладено епіцистостому і залишено уретральний катетер впродовж 5–7 діб, рецидив стриктури виявлений у однієї тварини через 2,5 міс, що підтвердилось даними рентгенологічного дослідження. В 4-й групі тварин, у яких проводилась активна аспірація сечі через епіцистостому при наявності уретрального дренажу, не відмічалось рецидивів стриктур.

Дані висхідної уретрографії, проведеної в 4-й групі тварин в різні терміни після реконструктивної операції (1, 3, 6, 9, 12, 24 міс), свідчать про відсутність звужень і порушень прохідності в ділянках пластики.

При макроскопічному дослідженні тканини уретри і аутовенозного трансплантата у всіх тварин 1-ї групи і у більшості 2-ї було виявлено некротичні зміни в ділянці пластики з утворенням гіпертрофічних келоїдних рубців, які розповсюджувались на парауретральні тканини. У 8 тварин 3-ї групи і у всіх тварин 4-ї ці патологічні зміни були відсутні і діаметр аутовенозного трансплантата в місці пластики відповідав діаметру оточуючих ділянок уретри (рис. 3).

При мікроскопічному дослідженні стриктур, що виникли у 6 тварин 1-ї групи, трьох 2-ї та однієї 3-ї, було виявлено специфічну гістологічну картину: слабка васкуляризація і різке потовщення стінок судин, гіпертрофія м'язової оболонки, розростання адвентиції і колагенових волокон, які йдуть паралельними скупченнями, дегенеративні зміни в нервових волокнах, місцеві скупчення плазмоцитів і фіброblastів.

Мікроскопічне дослідження тканини нирки, сечовода і сечового міхура в 1-й і 2-й групах тварин дало змогу виявити поширену запальну інфільтрацію і деструктивно-проліферативні зміни у слизовій даних органів.

При мікроскопічному дослідженні тканини уретри і аутовенозного трансплантата тварин 3-ї і 4-ї груп не було виявлено змін, зумовлених стриктурами, але вдалося простежити за поступовим нашаруванням циліндричного епітелію уретри на ендотелій аутовенозного трансплантата. Острівці

Застосування відсмоктуючого вакуум-апарата в післяопераційному періоді забезпечує повне відведення сечі із сечового міхура та запобігає розвитку сечової інфільтрації, внаслідок чого створюються умови для первинного загоєння ран і запобігання утворенню стриктур уретри, незважаючи на

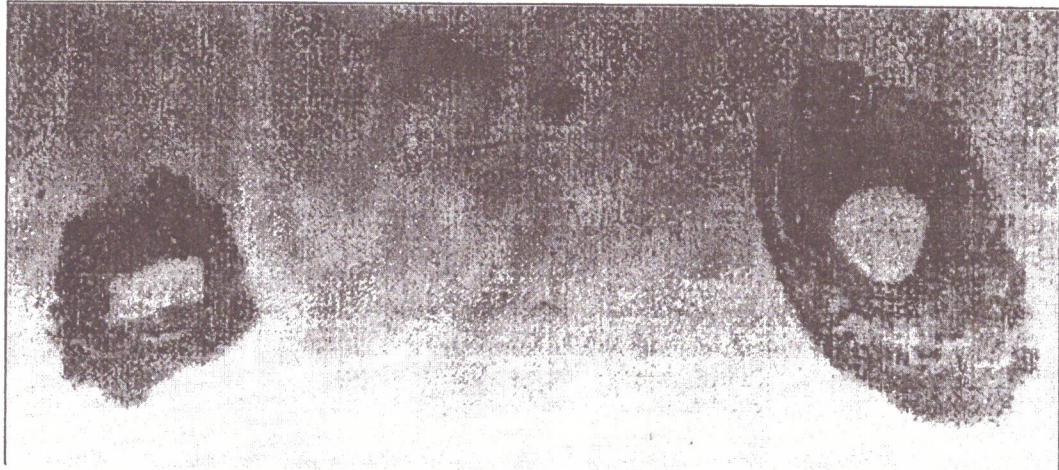


Рис. 3. Макропрепарат фрагмента трансплантата (зліва) і оточуючої ділянки уретри (справа)

уретрального епітелію з'являються на ендотелії вже через 3 міс після операції, а через 12, а тим більше через 24 міс стінка аутовенозного трансплантата за гістологічною будовою аналогічна уретральній (рис. 4).

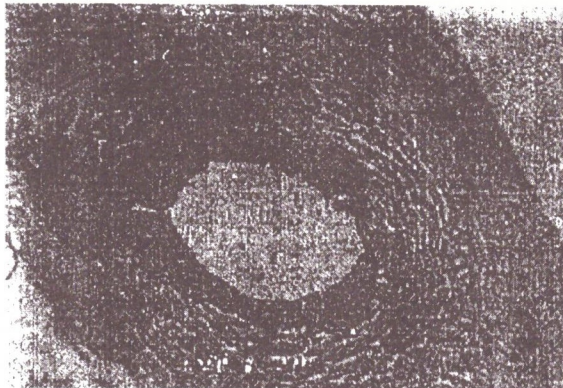


Рис. 5. Мікропрепарат фрагмента трансплантата через 6 міс після пластики. Фарбування гематоксином і еозином, х 220

Мінімальні гістологічні зміни виявлено в цих групах тварин і в верхніх сечових шляхах: явища проліферації і десквамації епітелію, поодинокі лімфоцитарні інфільтрати.

Обговорення. Післяопераційний період ускладнюється сечовою інфільтрацією, що викликає виражені зміни у сечових шляхах і призводить до неминучого розвитку стриктур уретри. Епіцистостома не забезпечує повного відведення сечі, і частина її, систематично потрапляючи у сечовипускальний канал, негативно впливає на загоєння рани. Але більша частина сечі виділяється все-таки через надлонну трубку, і сечова інфільтрація не отримує такого розвитку, як в тих випадках, коли сеча не відводиться. У зв'язку з цим при відведенні сечі за допомогою епіцистостоми звуження уретри і патологічні зміни у верхніх сечових шляхах менше виражені.

наявність постійного катетера, протягом 5–7 діб. У зв'язку з цим короткотривале застосування постійного катетера на фоні активної аспірації сечі не тільки не має негативного впливу, а, навпаки, сприяє більш гладкому протіканню післяопераційного періоду.

Аутовенозний трансплантат із великої підшкірної вени виявився добрим пластичним матеріалом, який не облітерується під впливом сечі, добре приживається в ділянці пластики, забезпечуючи біологічну сумісність живих тканин і нормальну функцію новоствореної уретри.

Виявлено також, що уретральний епітелій має чудові регенераторні властивості, поступово нашаровуючись на ендотелій аутовенозного трансплантата, створюючи на його місці нову уретральну тканину.

Висновки

Основну роль в патогенезі стриктур уретри відіграє шкідливий вплив сечі на тканини, яка, потрапляючи у сечовипускальний канал та інфільтруючи парауретральні тканини, викликає гострий запальний процес, що характеризується розвитком некротичних змін і закінчується поширеним рубцюванням.

Морфофункціональний стан верхніх сечових шляхів знаходиться в прямій залежності від способу ведення післяопераційного періоду та інтенсивності сечової інфільтрації. Найбільш глибокі зміни в нирках, сечоводах, сечовому міхурі виникають при загоєнні рани без відведення сечі, тобто при поширеній сечовій інфільтрації, а мінімальні зміни — при веденні післяопераційного періоду із застосуванням активної аспірації сечі, що зумовлено запобіганням її шкідливого впливу.

Аутовенозний трансплантат є добрим пластичним матеріалом для реконструкції уретри, який забезпечує відновлення функції органа в повному об'ємі і має значні переваги перед існуючими на сучасному етапі методами пластики уретри.

Список літератури

1. Исаенко В.И., Одас Нивабанди. Опыт лечения стриктур уретры. Урология и нефрология 1987; 4: 62–63.
2. Русаков В.И. Опыт лечения 1000 больных стриктурами уретры. Урология и нефрология 1988; 2: 59–63.
3. Люлько А.В., Романенко А.Е., Серняк П.С. Повреждения органов мочеполовой системы. К.: Здоров'я, 1981. 254 с.
4. Меленевський Д.А. Прогнозування післяопераційних стриктур сечівника у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Урологія 1998; 2: 49–50.
5. Тараканов В.П. Множественные стриктуры уретры. Клиническая хирургия 1981; 12: 26–28.
6. Трапезникова М.Ф., Морозов А.П., Дутов В.В., Анкудинов А.Г. Лечение стриктур мочеиспускательного канала у мужчин. Урология и нефрология 1989; 1: 34–37.
7. Bhandari M., Palaniswamy R. Management of complicated strictures of the urethra in men. Brit. J. Urol. 1984; 56, 4: 410–412.
8. Brady J.D., McCammon K.A., Schlossberg S.M., Jordan G.H. Buccal mucosa graft for penile urethral strictures. Amer. J. Urol. 1999; 35, 3: 112–119.
9. Safir M.N., Mario L., McAnich J. Single-stage urethroplasty: management of long-segment urethral disease. Amer. J. Urol. 1999; 35, 7: 121–125.
10. Tran L., Zinman L. «Q-flap» reconstruction of panurethral strictures. Amer. J. Urol. 1999; 35, 1: 106–110.
11. Chen F., Yoo J.J., Atala A. A cellular collagen matrix as an of the shelf biomaterial for urethral repair. Amer. J. Urol. 1999; 35, 1: 96–104.
12. Lebrer T., Gober I., Dalasera M., Mitrofanoff P. Use of a digestive mucosal graft in urethroplasty. Europ. Urol. 1995; 21, 1: 58–63.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И УРЕТРЫ В УСЛОВИЯХ ЕЕ СТРИКТУРЫ И ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРОХОДИМОСТИ АУТОВЕНОЗНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ
В.В. Балицкий

В условиях эксперимента на 36 подопытных беспородных собаках-самцах изучено морфофункциональное состояние уретры и верхних мочевыводящих путей в условиях стриктуры органа и после восстановления его проходимости аутовенозным трансплантатом по новой предложенной методике реконструктивной пластики. Патогенетически обоснована целесообразность активной аспирации мочи для предотвращения мочевой инфильтрации швов и развития рецидивов стриктур уретры в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: морфофункциональное состояние, аутовенозный трансплантат, уретра, стриктура.

MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF SUPERIOR URINARY ORGANS AND URETHRA IN CASES OF IT STRICTURES AND AFTER URETHRAL RECONSTRUCTION BY USING AUTOVENOUS GRAFT
V.V. Balitsky

During experimental investigation on 36 male dogs have been studied morphofunctional condition of the urethra and superior urinary organs in cases of urethral strictures and after urethral reconstruction by using autovenous graft according to the new method of reconstructive operation. Pathogenetically have been grounded an advisement of the active aspiration of urine for the avertation of suture urine infiltration and recurrent urethral strictures during postoperative period.

Key words: morphofunctional condition, autovenous graft, urethra, stricture.

ТЕРАПІЯ

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В.Н. Хворостинка, Т.А. Моисеенко, О.И. Москаленко

Харьковский государственный медицинский университет

Инсулинзависимый сахарный диабет сопровождается формированием диабетических гепатопатий (ДГП): диабетической гепатомегалии, жировой дистрофии печени и хронического реактивного гепатита. ДГП формируются в результате неудовлетворительного контроля гликемии, нерациональной инсулинотерапии с частыми эпизодами гипогликемий, нарушения режима питания. ДГП отличаются асимптоматическим клиническим течением и отсутствием существенных сдвигов при использовании рутинных исследований. Для диагностики ДГП наиболее информативными биохимическими маркерами являются показатели синтеза первичных желчных кислот и их конъюгирования с таурином и глицином.

Ключевые слова: инсулинзависимый сахарный диабет, печень, диагностика.

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) — одна из важнейших медико-социальных проблем современной медицины. ИЗСД отличается пожизненным течением и тяжелыми полиорганными осложнениями, однако использование современных технологий инсулино- и диетотерапии не всегда обеспечивает хороший контроль ИЗСД со стойкой компенсацией обменных нарушений. Последнее обстоятельство требует дополнительного изучения состояния органов, участвующих в обеспечении трофических процессов в организме, в частности, печени и гепатобилиарной системы в целом.

Под влиянием инсулина в печени происходит полимеризация глюкозы с образованием гликогена — основной формы депонирования углеводов. Любая ситуация с выраженным дефицитом глюкозы в периферических тканях вызывает выброс контринсулярных гормонов и мобилизацию гликогена печени. Образовавшаяся при этом глюкоза быстро поступает в кровь. Таким образом, уровень глюкозы в крови во многом зависит от функционального состояния печени, состоятельности печеночного депо глюкозы.

ИЗСД сопровождается формированием поражений печени — диабетическими гепатопатиями (ДГП). Наиболее распространенные формы ДГП — диабетическая гепатомегалия (ДГМ), жировая дистрофия печени (ЖДП) и хронический реактивный гепатит (ХРГ).

Целью данного исследования было определение взаимовлияний между состоянием печени и течением ИЗСД, развитием неврологических и сосудистых осложнений. Непосредственными задачами являлось решение проблемы ранней диагностики основных форм ДГП и выявление факторов риска формирования ДГП.

Методы исследования. В группу обследованных включали больных ИЗСД молодого и среднего возраста (по классификации ВОЗ), поступавших на лечение в эндокринологическое отделение областной клинической больницы г. Харькова, не имевших сопутствующих нефропатий, ожирения, не страдавших алкоголизмом. Всего было обследовано 116 пациентов. Стаж заболевания колебался

от 2,5 до 15 лет, суточная потребность в инсулине — от 0,4 до 0,95 ЕД/кг.

Биохимические тесты включали определение АсАТ, АлАТ, тимоловой пробы, билирубина и его фракций, белковых фракций сыворотки, холестерина (ХС), бета-липопротеидов (β -ЛП), желчных кислот (ЖК), малонового диальдегида (МДА) и ферментов системы антиоксидантной защиты — каталазы (К) и циркулоплазмина (ЦП).

Для оценки контроля углеводного обмена исследовали суточные гликемические профили с определением уровня глюкозы в 6, 8, 11, 14, 18, 21 и 24 ч. Для мониторинга углеводного обмена изучали среднее суточное содержание глюкозы натощак (ГКН); среднюю постпрандиальную гликемию (ГКП); среднюю амплитуду колебаний гликемии (ГКА). Определяли гликозилированный гемоглобин (Hb A_{1c}), содержание кетоновых тел в моче и удельную потребность в инсулине (суточная доза инсулина/масса тела).

Программа обследования также включала ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, пункционную биопсию печени под контролем эхолакации с последующим морфоцитохимическим исследованием.

Результаты. Признаков поражения печени не было выявлено у 14 пациентов с ИЗСД, они составили группу больных без ДГП. Топография и структура печени, по данным УЗИ, были нормальными.

ДГМ была диагностирована у 26 пациентов. Эхоскопически определяли увеличение вертикального и сагиттального размера печени на 1–2 см при ее неизменной эхоструктуре. Морфогистохимическая характеристика биоптатов позволяла судить о мутном набухании, вакуолизации и баллонной дистрофии паренхимы печени с очаговым мелкокапельным ожирением.

ЖДП была выявлена у 48 пациентов. Эхоскопически определяли увеличение вертикального и сагиттального размера печени на 2–4 см наряду с гиперэхогенностью, неоднородностью структуры паренхимы печени. Морфологические изменения характеризовались распространенной белковой и очаговой дистрофией печени, небольшими некро-

биотическими участками, репаративной регенерацией печени, начальными явлениями пролиферации печеночной стромы, десквамацией эндотелия и умеренно выраженным гиалинозом в мелких артериальных сосудах. Ожирение печени наблюдалось в виде мелко-, средне- и крупнокапельных включений в гепатоцитах.

ХРГ был выявлен у 22 пациентов. Эхоскопически определяли увеличение вертикального и сагиттального размера печени на 4–6 см, гиперэхогенность и неоднородность структуры паренхимы печени. Морфологические изменения соответствовали картине хронического персистирующего гепатита: признаки белковой и жировой дистрофии, наличие очагов некроза в паренхиме печени, участки репаративной регенерации, пролиферативно-склеротические изменения в междольковой соединительной ткани. Лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов была умеренно выраженной, инфильтраты состояли из фибробластов и фиброцитов.

Соотношение мужчины : женщины у пациентов с ЖДП и ХРГ составило 3 : 1, с ДГМ — 1 : 1, у пациентов с интактной печенью — 3 : 4.

Для подавляющего большинства больных с ДГМ (90 %), ЖДП (82 %) и 50 % больных с ХРГ было характерно субклиническое, безболевого течения ДГП. Более распространенными были симптомы, неспецифические для поражения ГБС, — горечь во рту, метеоризм, астения. Скудность субъективных проявлений ДГП, вероятно, обусловлена поражением сенсорных окончаний и нарушением вегетативной иннервации желудочно-кишечного тракта.

Больные с ЖДП имели худшие показатели контроля ИЗСД. Типичным для них был синдром не-

спровоцированных гипогликемий, не связанных с нарушением режима питания, неадекватным содержанием углеводов в пище или чрезмерной физической активностью. Более частыми в данной группе были и эпизоды кетоацидоза. Потребность в инсулине была выше у пациентов с ЖДП и ХРГ, нежели с ДГМ.

Осложнения ИЗСД (нейропатии, ангиопатии) были выявлены у всех больных с ЖДП и ХРГ, а также у большинства пациентов с ДГМ. ИЗСД без ДГП отличался минимальной частотой осложнений. Тяжелое течение ИЗСД чаще встречалось в группах больных с ЖДП и ХРГ.

С учетом субклинического варианта течения ДГП особенно актуальной становится проблема поиска репрезентативных методов лабораторного подтверждения диагноза. Показатели рутинных гепатоиндикаторных тестов (АлАТ, АсАТ, билирубин и его фракции) практически соответствовали колебаниям физиологической нормы и, следовательно, не могут быть репрезентативными диагностическими критериями ДГП (таблица).

Больные с ЖДП и ХРГ имели худшие показатели контроля ИЗСД: более значительной была амплитуда суточных колебаний гликемии и более высокими показатели гликозилированного гемоглобина. Отсутствие стабильного гликемического контроля, очевидно, было причиной нарушения липидного профиля у больных с ДГП: у пациентов с ЖДП и ХРГ повышалось содержание β -ЛП и ХС относительно как контрольной группы, так пациентов с ИЗСД с интактной печенью.

У пациентов с ЖДП и ХРГ снижался уровень альбуминов, обусловленный угнетением их синтеза в печени. У больных ЖДП и ХРГ показатели альбуминемии были достоверно ниже, чем у па-

Биохимические показатели крови больных ИЗСД ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n=18)	ИЗСД без ДГП (n=20)	ИЗСД+ДГМ (n=26)	ИЗСД+ЖДП (n=48)	ИЗСД+ХРГ (n=24)
ГКА, ммоль/л	1,46±0,32	2,64±0,97	4,12±1,26 ^{к)}	6,34±1,2 ^{к);1-3)}	8,55±2,3 ^{к);1-4)}
Hb A _{1c} , %	4,72±0,04	5,01±0,23	5,64±0,55	9,81±0,74 ^{к);1-3)}	10,34±0,51 ^{к);1-4)}
ХС, ммоль/л	4,91±0,30	5,02±0,27	5,26±0,33	6,33±0,45 ^{к);1-3)}	8,22±0,43 ^{к);1-4)}
β -ЛП, ЕД	45,20±3,84	55,13±2,64	65,23±3,64 ^{к)}	68,33±0,45 ^{к);1-3)}	73,48±0,65 ^{к);1-4)}
Альбумины, %	56,1±0,68	50,7±0,32 ^{к)}	45,3±0,64 ^{к);1-2)}	41,1±2,53 ^{к);1-3);2-3)}	35,5±0,14 ^{к);1-4);3-4)}
АсАТ	0,42±0,02	0,45±0,04	0,49±0,05	0,81± 0,11	1,02±0,12 ^{к)}
АлАТ	0,46±0,04	0,51±0,07	0,52±0,06	1,03±0,12 ^{к)}	1,20±0,13 ^{к)}
МДА, мкмоль/л	0,82±0,03	0,94±0,05	1,20±0,06 ^{к)}	2,13±0,21 ^{к);1-3);2-3)}	4,54±0,12 ^{к);1-4);2-4);3-4)}
Каталаза, мг	16,9±0,4	17,0±0,5	15,8±0,7	12,2±0,4 ^{к);1-3);2-3)}	7,2±0,14 ^{к);1-4);2-4);3-4)}
ЦП, мкмоль/л	1,82±0,05	1,86±0,06	1,74±0,03	0,74±0,07 ^{к);1-3);2-3)}	0,56±0,05 ^{к);1-4);2-4)}
ЖК, мкмоль/л					
таурохолевая	4,68±0,39	5,23±0,64	11,45±0,54 ^{к);1-2)}	15,23±0,94 ^{к);1-3);2-3)}	18,11±1,31 ^{к);1-4);2-4);3-4)}
гликохолевая	5,04±0,32	6,54±0,37	6,34±0,43 ^{к)}	9,34±0,57 ^{к);1-3);2-3)}	11,96±0,78 ^{к);1-4);-4)}
холевая	3,01±0,23	4,33±0,88	9,21±0,34 ^{к);1-2)}	12,33±0,88 ^{к);1-3);2-3)}	15,21±0,62 ^{к);1-4);2-4);3-4)}
дезоксихолевая	6,48±0,39	9,27±0,84 ^{к)}	12,04±0,52 ^{к);1-2)}	19,27±0,84 ^{к);1-3);2-3)}	21,12±0,54 ^{к);1-4);2-4);3-4)}
ПТИ, %	89,4±0,3	91,0±0,2	92,1±0,2	102,4±0,5 ^{к);1-3);2-3)}	103,4±0,6 ^{к);1-4);2-4);3-4)}
Фибриноген, г/л	3,7±0,9	3,6±0,6	3,8±0,7	4,45±0,8 ^{к);1-3)}	4,55±0,7 ^{к);1-4)}

Примечание. $p < 0,05$ при сравнении:

^{к)} с показателями контрольной группы;

¹⁻²⁾ групп ИЗСД без ДГП и ИЗСД+ДГМ;

¹⁻³⁾ групп ИЗСД без ДГП и ИЗСД+ЖДП;

¹⁻⁴⁾ групп ИЗСД без ДГП и ИЗСД+ХРГ;

²⁻³⁾ групп ИЗСД+ДГМ и ИЗСД+ЖДП;

²⁻⁴⁾ групп ИЗСД+ДГМ и ИЗСД+ХРГ;

³⁻⁴⁾ групп ИЗСД+ЖДП и ИЗСД+ХРГ.

циентов без поражения печени. Выраженность гипопальбуминемии увеличивалась на фоне декомпенсации углеводного обмена и кетоацидоза.

В группах больных с ЖДП и ХРГ наблюдались признаки активации процессов свободнорадикального окисления липидов — повышался уровень вторичного продукта липопероксидации МДА, снижалась активность ферментов с антиоксидантными свойствами (К и ЦП). В данных группах имелись также признаки коагулопатии — повышение ПТИ и ФГ плазмы.

Наиболее выраженным биохимическим синдромом у пациентов с ДГП было повышение содержания ЖК в крови, как первичных ЖК, так и их конъюгатов с таурином и глицином. Причем выявлены достоверные различия содержания основных ЖК при разных клинических вариантах ДГП, что позволяет использовать данные показатели в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия при определении варианта поражения печени.

Обсуждение. Существовало мнение, что ДГП мало влияет на течение ИЗСД. Однако фундаментальные исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между функциональным состоянием печени и разнообразными метаболическими нарушениями при ИЗСД. 50 % инсулина, содержащегося в портальной вене, используется печенью для обеспечения анаболических процессов — синтеза гликогена, белков, липидов и липопротеидов. Дефицит инсулина вызывает нарушение инсулин-зависимых синтетических процессов в печени, в том числе превращение ХС в желчные кислоты.

Дефицит гликогена в печени резко повышает вероятность гипогликемий. Значительные перепады гликемии вызывают оксидативный стресс, способствуют формированию ангиопатий. Причиной перепадов гликемии является несостоятельность печеночного буфера — снижение внутрипеченочных запасов гликогена.

Дисбаланс между уровнем свободных радикалов и активностью системы АО защиты организма оказывает влияние на состояние многих органов.

Активные перекиси образуются при аутоокислении глюкозы, неферментативном гликозилировании белков, анаэробном окислении глюкозы. Свободные радикалы вызывают повреждение эндотелия сосудов, пролиферацию гладкомышечных элементов сосудов, активацию тромбоцитов и моноцитов, что приводит к развитию диабетических ангиопатий.

Коррекция дозы инсулина не устраняет морфологические изменения в печени. Формируется порочный замкнутый круг: плохая компенсация ИЗСД вызывает формирование ДГП. ДГП, а именно ЖДП и ХРГ, увеличивает риск кетоацидоза и не позволяет достичь полной коррекции обменных нарушений.

Клинические проявления ДГП в большинстве случаев не коррелируют с показателями функционального состояния печени, что позволяет говорить о ДГП как о скрытом синдроме гепатоинсулярной недостаточности, который пока не имеет четких диагностических критериев, но представляет большую опасность и потому требует активного выявления.

Выводы

Функциональное состояние печени у больных ИЗСД изменяется в зависимости от тяжести течения ИЗСД, длительности заболевания и пола пациента. Факторами риска формирования ДГП являются мужской пол пациента, значительный стаж заболевания и высокая потребность в инсулине, полиорганный характер осложнений и тяжелое течение ИЗСД.

ДГП отличаются асимптоматическим клиническим течением и отсутствием существенных сдвигов в случае использования рутинных биохимических и инструментальных исследований.

У пациентов с ЖДП наблюдается нарушение специфической функции печени: синтеза и секреции ЖК. Для диагностики субклинических форм ДГП наиболее информативными биохимическими маркерами являются показатели синтеза первичных желчных кислот и их конъюгирования с таурином и глицином.

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ІНСУЛІНЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

В.М. Хворостінка, Т.А. Моїсєєнко, О.І. Москаленко

Інсулінзалежний цукровий діабет супроводжується формуванням діабетичних гепатопатій (ДГП): діабетичної гепатомегалії, жирової дистрофії печінки і хронічного реактивного гепатиту. ДГП формуються в результаті незадовільного контролю глікемії, нераціональної інсулінотерапії з епізодами гіпоглікемій, порушення режиму харчування. ДГП відзначаються асимптоматичним клінічним перебігом і відсутністю значних змін при використанні звичайних обстежень. Для діагностики ДГП найбільш інформативними біохімічними маркерами є показники синтезу первинних жовчних кислот і їх кон'югування з таурином і гліцином.

Ключові слова: інсулінзалежний цукровий діабет, печінка, діагностика.

DEFEAT OF A LIVER AT INSULIN-DEPENDENT DIABETES

V.N. Chvorostinka, T.A. Moiseenko, O.I. Moskalenko

Insulin-dependent diabetes is accompanied by formation diabetic hepatopathy (DHP): diabetic hepatomegalia, a fatty dystrophy of a liver and a chronic jet hepatitis. DHP are formed as a result of the unsatisfactory control glycemia, irrational insulin treatment infringements of a diet. DHP differ asymptomatic clinical current and absence of changes at realization of usual biochemical researches. Diagnostics DHP will be carried out by definition of parameters of synthesis of initial bilious acids.

Key words: insulin-dependent diabetes, liver, diagnostics.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ КАПТОПРИЛОМ И ГИПОТИАЗИДОМ НА СОСТОЯНИЕ АКТИВНОСТИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.В. Курята, В.П. Гейченко, К.Г. Карапетян, Л.А. Литвекова

Днепропетровская государственная медицинская академия

У 30 больных гипертонической болезнью II стадии через 4 недели использования комбинированной терапии каптоприлом и гипотиазидом изучена с помощью традиционных методик активность липопероксидации, антиоксидантной защиты (АОЗ), путем тонкослойной хроматографии — липидный спектр мембран эритроцитов. На фоне потенцирования антигипертензивного эффекта двух средств выявлены повышение активности ферментативного звена АОЗ, коррекция соотношения фосфолипидных фракций в сторону увеличения содержания фосфатидилсерина, сфингомиелина в липидном бислое. Изменений уровня холестерина, триглицеридов в мембране в конце наблюдения не обнаружено.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, комбинированная терапия каптоприлом и гипотиазидом, липопероксидация, липидный спектр мембран.

Проблема достижения целевого уровня артериального давления (АД) у больных гипертонической болезнью (ГБ) по-прежнему остается актуальной [1, 2], так как эффективность антигипертензивных препаратов «первой линии», как правило, не превышает 50–60 % [2–4]. При отсутствии или недостаточности эффективности монотерапии рационально использовать комбинацию нескольких препаратов [1, 5]. Одной из предпочтительных является комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика тиазидового ряда [2, 5]. Задача комбинированной терапии — получение добавочного эффекта в результате аддитивности действия средств и уменьшение риска развития побочных эффектов [5].

Большинство имеющихся в литературе работ посвящено изучению молекулярных механизмов действия монотерапии. Целью нашего исследования было определить характер влияния комбинированной терапии каптоприлом и гипотиазидом на состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ), уровень антиоксидантной защиты (АОЗ) и липидный спектр мембран эритроцитов у больных ГБ.

Материал и методы. Обследовано 99 больных ГБ II стадии в возрасте 40–74 года (длительность заболевания составляла 6–12 лет). Для 30 из них монотерапия каптоприлом в течение двух недель (средняя доза $(88,2 \pm 4,4)$ мг/сут) оказалось неэффективной. Им назначали комбинацию ИАПФ с гипотиазидом (средняя доза $(18,0 \pm 1,2)$ мг/сут). Выбор дозы препаратов осуществляли путем титрования начиная с 12,5 мг каптоприла на прием. Диагноз ГБ верифицирован на основании исключения симптоматической артериальной гипертензии, стадийность процесса установлена по классификации ВОЗ (1999 г.). Контрольную группу составили 28 практически здоровых лиц.

После отмены в течение 5–7 суток антигипертензивных средств и в конце наблюдения (через 4 недели) исследовали состояние ПОЛ, АОЗ и липидный спектр мембран эритроцитов. Использовали традиционные методики определения активнос-

ти ПОЛ: уровень малонового диальдегида (МДА) по D. Jagi в модификации М.Е. Гончаренко, гидроперекисей липидов (ГП) по А.А. Романовой; АОЗ-глутатионпероксидазы (ГЛП) по R. Olinescu, супероксиддисмутазы (СОД) по N. Nishikimi и глутатиона восстановленного (ГВ) по E. Beutler. Липидный состав мембран эритроцитов изучали методом тонкослойной хроматографии на силикагеле с использованием пластин «Silufol UV-254» (Чехия). Экстракцию липидов осуществляли в смеси хлороформ-метанол в соотношении 1:2, а разделение липидов на классы — в системе растворителей: н-гексан — диэтиловый эфир — ледяная уксусная кислота (80:20:2); фосфолипидов — соответственно в системе хлороформ — метанол — бидистиллированная вода (65:24:4). Красили парами йода и фосфорно-молибденовой кислотой. Хроматограммы сканировали на денситометре «БИАН-170» в отраженном свете. Результаты выражали в относительном содержании отдельных фракций и статистически обрабатывали с определением достоверности различия значений по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Эффективность комбинированной терапии каптоприлом и гипотиазидом составила 65,2 % (15 больных). Учитывая условия выбора пациентов для обследования (при неэффективности предварительной монотерапии каптоприлом), можно говорить о потенцировании эффекта двух средств, так как достижение целевого уровня АД у 99 больных оказалось возможным в 87,9 % случаев. Исходный уровень АД в группе обследования $(182,5 \pm 5,6 / 112,9 \pm 3,5)$ мм рт. ст. достоверно превышал таковой у пациентов при эффективной монотерапии ИАПФ $(165,7 \pm 2,6 / 104,6 \pm 1,1)$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). Аналогичные соотношения зарегистрированы в величине длительности заболевания — соответственно $(8,9 \pm 1,2)$ и $(4,9 \pm 0,6)$ года ($p < 0,05$).

Использование комбинированной терапии обусловило повышение активности ферментативного звена АОЗ: уровня ГЛП на 22,3 % ($p < 0,05$), СОД на 10,9 % ($p < 0,05$) при отсутствии изменений со-

Влияние комбинированной терапии каптоприлом и гипотиазидом на состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты, липидный спектр мембран эритроцитов у больных ГБ

Показатель	Больные ГБ II стадии	
	исх. состояние	через 4 недели
МДА эритроцитов, мкмоль/л	8,53±0,41	8,47±0,84
ГП, мкмоль/л	1,25±0,07	1,17±0,07
ГЛП, мкмоль ГВ/л·мин	7,68±0,33	9,39±0,44*
СОД, ед. акт.	476,87±30,36	529,05±41,66
ГВ, мкмоль/л	4,03±0,36	3,83±0,32
Липидный спектр, %:		
холестерин	45,45±1,53	44,05±1,48
триглицериды	2,51±0,11	2,42±0,16
фосфолипиды	38,02±1,44	39,95±1,62
ЛФТХ	6,62±0,30	6,05±0,25
ФТС	7,70±0,31	9,27±0,40*
СФМ	15,84±0,70	17,93±0,72*
ФТХ	35,01±1,94	33,30±2,98
ФТЭА	35,43±1,24	34,28±1,45

* $p < 0,05$.

стороны концентрации ГВ (таблица). Достоверных изменений в состоянии ПОЛ через 4 недели лече-

ния не зарегистрировано. Следовательно, сдвиги со стороны АОЗ носили автономный характер.

Применение сочетания каптоприла с гипотиазидом вызывало в конце наблюдения изменение соотношения фосфолипидных фракций мембран эритроцитов. Зарегистрировано увеличение содержания фосфатидилсерина (ФТС) на 20,4 % ($p < 0,05$), сфингомиелина (СФМ) на 13,2 % ($p < 0,05$) при четкой тенденции к уменьшению содержания лизофосфатидилхолина (ЛФТХ). Зафиксированные сдвиги отражают коррекцию функциональных свойств мембран: повышение текучести, микровязкости, устойчивости к воздействию дестабилизирующих факторов [6]. Позитивные сдвиги в соотношении фракций фосфолипидов наблюдались на фоне отсутствия динамики содержания общей фракции фосфолипидов в липидном бислое. Достоверного влияния комбинированной антигипертензивной терапии на уровень холестерина, триглицеридов в мембране не обнаружено. В условиях комбинированного применения каптоприла с гипотиазидом не ослабляется положительное влияние ИАПФ на мембрану, выявленное в условиях использования монотерапии [7].

Таким образом, использование комбинированной терапии каптоприлом и гипотиазидом способствует потенцированию антигипертензивного эффекта и вызывает повышение активности ферментативного звена АОЗ, коррекцию соотношения фракций фосфолипидов в липидном бислое мембран.

Список литературы

1. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр. Г. Гипотензивная терапия. Кардиология 1997; 3: 88–95.
2. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. К.: Морион, 2001: 527.
3. Attwood S., Bird R., Burch K. Within-patient correlation between the antihypertensive effects of atenolol, lisinopril and nifedipine. J. Hypertens 1994; 12: 1053–1060.
4. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. Engl. J. Med. 1993; 328: 914–921.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Комбинированная терапия гипертонической болезни. Кардиология 1997; 2: 84–89.
6. Сапронов И.С., Горкунов Г.А., Новоселова Н.Ю. Изменение состава мембранных фосфолипидов сердца в процессе неспецифической адаптации миокарда. Патол., физиол. и эксперим. терапия 1997; 3: 8–10.
7. Чекман И.С., Бобков В.М. Антиоксидантні властивості капотену (каптоприлу). Укр. мед. часопис 1999; 1–2: 97–99.

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ КАПТОПРИЛОМ І ГІПОТІАЗИДОМ НА АКТИВНІСТЬ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ І ЛІПІДНИЙ СПЕКТР МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

О.В. Курята, В.П. Гейченко, К.Г. Карапетян, Л.О. Литвєкова

У 30 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії через 4 тижні використання комбінованої терапії каптоприлом і гіпотіазидом вивчено за допомогою традиційних методик активність ліпопероксидації, антиоксидантного захисту (АОЗ), шляхом тонкошарової хроматографії — ліпідний спектр мембран еритроцитів. На тлі потенціювання антигіпертензивного ефекту двох засобів виявлено підвищення активності ферментативної ланки АОЗ, корекцію співвідношення фосфоліпідних фракцій у бік збільшення вмісту фосфатидилсерину, сфінгомієліну в ліпідному бішарі. Змін рівня холестерину, тригліцеридів у мембрані не зареєстровано.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, комбінована терапія каптоприлом і гіпотіазидом, ліпопероксидація, ліпідний спектр мембран.

INFLUENCE OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY BY CAPTOPRIL AND HYPOTHIAZID ON ACTIVITY OF LIPOPEROXYDATION, ANTIOXYGEN PROTECTION AND LIPIDE SPECTRUM OF MEMBRANES OF ERYTHROCYTES FOR THE PATIENTS BY AN ESSENTIAL HYPERTENSION

A.V. Kuryata, V.P. Geychenko, K.G. Karapetyan, L.A. Litvekova

For 30 patients by an essential hypertension II stages in 4 weeks of usage of combined therapy by captopril and hypotiazid are investigated with the help of traditional procedures activity of lipoperoxidation, antioxygen protection (AOP), by a thin-layer chromatography — lipide spectrum of membranes of erythrocytes. On a background of a potentiation of antihypertensive effect of two agents rising activity of an enzymatic link AOP, correction of a relation of phospholipide fractions in the part of augmentation of the content phosphatidylserine, sphingomyelin in lipide bilayer is detected. Speakers of a level of a cholesterol, triglycerides in a membrane at the end of observation it is not revealed.

Key words: essential hypertension, combined therapy by captopril and hypotiazid, lipoperoxidation, lipide spectrum of membranes.

ПОБІЧНА ДІЯ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ: МОЖЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ І КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В.І. Вдовиченко, Л.О. Січкоріз

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Наведено сучасні дані оцінки ефективності різних варіантів антихелікобактерної терапії. Ретельно аналізуються основні побічні дії антихелікобактерного лікування. Обговорюються перші спроби корекції існуючих побічних ефектів.

Ключові слова: хелікобактеріоз, антихелікобактерна терапія, побічна дія лікування.

У зв'язку з доведеним вирішальним значенням хелікобактерної інфекції в етіології хронічного гастриту і пептичної виразки загальним правилом її лікування стало застосування одночасно з антисекреторними препаратами антибактеріальних засобів [1, 2]. За останні 15 років режими лікування хелікобактеріозу піддавалися чималим змінам — від монотерапії антисекреторним засобом або антибіотиком до подвійної, потрійної і, нарешті, квадротерапії їх комбінаціями, що було зумовлено не-ефективністю кожної попередньої схеми [3]. Як виявилось, практично усі ліки, які застосовувались зі згаданою метою, викликали ту чи іншу побічну дію. Так, лікування тетрацикліном супроводжувалось у частини пацієнтів діареєю, метеоризмом, псевдомембранозним колітом, фоточутливістю, наростанням ниркової недостатності; метронідазолом — металевим присмаком, блювотою, анорексією, болем голови, шкірною висипкою, нейропатією, тетурамоподібною реакцією при вживанні хворим алкоголю; амоксициліном і кларитроміцином — кандидозом ротової порожнини, діареєю, шкірною висипкою, псевдомембранозним колітом. Разом з тим колоїдний субцитрат вісмуту навіть при тривалому (28–30 днів) застосуванні не викликав іншої побічної дії, крім темного стільця [4]. Описана побічна дія монотерапії антисекреторними засобами, включаючи омепразол: біль голови у 2,4 %, загальна слабкість у 1,7 %, діарея у 2,1 % випадків [5]. У мультицентровому дослідженні DU-MACH омепразол при застосуванні протягом 7 днів викликав у 2 % хворих зміну смаку, у 8 % — біль голови, у 10 % — діарею [6]. Однак дані іншого мультицентрового дослідження GU-MACH на такій же кількості хворих показали практичну відсутність побічної дії, крім зміни смаку у 2 % лікованих [7]. Можливо, при цьому мав значення клінічний варіант пептичної виразки (у першому дослідженні вивчалися результати лікування дуоденальної виразки, у другому — виразки шлунка).

Подвійна антихелікобактерна терапія сьогодні практично не використовується і заслуговує розгляду в плані побічної дії комбінації ліків, які до неї входять (колоїдний вісмут і антибіотик, антисекреторний препарат і антибіотик або два антибіотики). Так, лікування хворих протягом 14 днів колоїдним вісмутом по 480 мг і кларитроміцином по 1000 мг на добу супроводжувалось діареєю та нудотою у 14 %, болем голови у 6 %, алергічною висипкою у 4 %, кандидозом ротової порожнини у 2 % хворих. При терапії пацієнтів двома антибіотиками протягом 10 днів (кларитроміцин по 1000 мг, амоксицилін по 1500 мг

на добу) частота побічної дії становила 34 %, у тому числі диспепсія — у 27,6 %, помірної діареї — у 6,9 % випадків [8]. Одночасне лікування впродовж 14 днів омепразолом (40 мг) і амоксициліном (1500–3000 мг на добу) викликало побічний ефект з частотою від 0 до 50,8 % у вигляді помірної диспепсії та/або діареї, що суттєво не залежало від дози антибіотика [9, 10]. Поєднання в лікувальному режимі омепразолу з кларитроміцином (1000–1500 мг на добу) спричиняло побічний ефект у 16–38 % хворих [11, 12]. З такою ж частотою він траплявся при комбінації ранітидин-вісмуту цитрату (800 мг) з кларитроміцином (1000 мг на добу) [13, 14]. В дослідженні [15] порівнювалась ефективність ерадикації хелікобактерної інфекції і частота побічної дії лікування омепразолом з одним з антибіотиків — метронідазолом, амоксициліном, азитроміцином або кларитроміцином. Побічна дія цих режимів становила відповідно 3, 8, 3 і 15 %, але встановлена різниця не була статистично достовірною. Отже, в подвійній антихелікобактерній терапії побічний ефект несуттєво залежить від конкретного антибіотика.

Найбільш висвітлена побічна дія різних режимів лікування хелікобактерної інфекції при одночасному застосуванні трьох медикаментів. Так, при використанні комбінації колоїдного вісмуту (480 мг), тетрацикліну (1000–1200 мг) або амоксициліну (1125 мг) з метронідазолом (1000 мг на добу) протягом 10–14 днів небажані прояви мали місце у 50,0–72,7 % хворих: нудота, діарея, важкість в епігастрії, неприємний присмак у роті, біль голови [10, 16]. Однак припиняли лікування при цьому лише поодинокі пацієнти (3,3–4,0 %). Цікаво, що побічна дія не залежала від ефективності ерадикації і, таким чином, була зумовлена виключно вживанням медикаментів, а не основним захворюванням [4]. При лікуванні хворих колоїдним вісмутом у поєднанні з амоксициліном (2000 мг) і кларитроміцином (500 мг на добу) впродовж 7 днів побічна дія у вигляді зміни смаку і болю голови спостерігалась у 5,0–16,3 % випадків, а припиняли лікування лише 2 % пацієнтів [17, 18]. Заміна в такій комбінації амоксициліну на тинідазол (1000 мг на добу) зумовлювала побічний ефект з такою ж частотою, як і при попередньому режимі [19]. Близькою до згаданої була частота небажаних проявів лікування (13,0–16,3 %) колоїдним вісмутом і двома антибіотиками, одним з яких був фуразолідон, другим — амоксицилін або кларитроміцин [17, 18].

З 1990 р., коли була доведена пряма залежність колонізації хелікобактеру від рівня шлункової кислотності, почали застосовувати режими, які

включали блокатор H_2 -гістамінових рецепторів у комбінації з двома антибіотиками, а з 1993 р. — антибіотики з блокатором водневої помпи. Лікування протягом 14 днів ранітидином (300 мг), метронідазолом (1000 мг) і кларитроміцином (500 мг на добу) викликало діарею та зміну смаку у 27 % пацієнтів [20], а збільшення в лікувальному режимі добової дози кларитроміцину до 1000 мг і метронідазолу до 1500 мг супроводжувалось зростанням частоти побічної дії лікування до 45 % [21]. Комбінація омепразолу з кларитроміцином і метронідазолом («італійський» варіант) викликала протягом 7 днів лікування небажані прояви (біль в епігастрії, діарею, нудоту, зміну смаку, стоматит, біль голови) з частотою від 0 до 22 % [22, 23]. Заміна ж метронідазолу на тинідазол зменшувала кількість пацієнтів зі згаданими скаргами у декілька разів [24]. «Французький» варіант потрійної терапії (омепразол, амоксицилін і метронідазол) при 14-денному режимі викликав діарею у 36 % хворих, але змушував припинити лікування лише 0,8–5,0 % з них [25, 26].

З 1996 р. за Маастріхтським консенсусом препаратом вибору для лікування хелікобактерної інфекції були рекомендовані омепразол (40 мг), амоксицилін (2000 мг) і кларитроміцин (500–1000 мг на добу) протягом 7–10 днів [1]. Частота небажаних проявів такого лікування становила від 0 до 54,5 % випадків (діарея 4–34 %, зміна смаку 6,3–20 %, біль голови 10 %), але змушені були припинити таке лікування усього 1,5 % пацієнтів [6, 22]. У зв'язку з тим, що ефективність ерадикації інфекції при цьому режимі з кожним роком зменшувалась (особливо у високорозвинених країнах), було рекомендовано замінювати в цій комбінації кларитроміцин на тетрациклін, фуразолідон або колоїдний вісмут. Частота побічної дії таких режимів у вигляді зміни смаку становила 35 %, нудоти, болю в животі, діареї, металічного присмаку — 25,6 %, свербіння шкіри — 7,5 %. Однак через згадані ускладнення лікування його припиняли лише 2,3–5,0 % хворих [27, 28]. Практично однаковою була частота побічної дії потрійної терапії, коли як антисекреторний засіб застосовувались блокатори водневої помпи другої (ланзопразол), третьої (пантопразол) і четвертої (езомепразол) генерації [29, 30].

При безуспішності потрійної терапії рекомендується використовувати комбінацію з чотирьох медикаментів на основі блокатора водневої помпи, двох антибіотиків і колоїдного вісмуту. Однак дані про побічну дію таких режимів досить суперечливі. Так, при лікуванні омепразолом (40 мг), колоїдним вісмутом (500 мг), тетрацикліном (2000 мг) і метронідазолом (1600 мг на добу) протягом 7 або 14 днів тяжка діарея, що змусила припинити лікування, спостерігалась у першому випадку у 6,4 %, у другому — у 3,3 % хворих [31, 32]. В інших двох роботах застосування подібного режиму протягом 14 днів супроводжувалось настільки вираженими побічними проявами, що 31 % пацієнтів не завершили лікування [33], а 7-денний курс викликав біль в епігастрії, нудоту, блювоту, діарею та металічний присмак у роті у 81 % лікованих без припинення терапії жодним з них [34]. Таким чином, зі збільшенням кількості медикаментів, що включаються в курс антихелікобактерної терапії, зростає частота побічної дії на пацієнтів. З антибіотиків, які найчастіше використовуються з цією метою, найбільш виражену побічну дію мають тетрациклін, кларитроміцин і метронідазол.

З метою зменшення проявів побічної дії антихелікобактерної терапії використовувались різні підходи. Першою спробою розв'язати цю проблему було скорочення тривалості лікування з 30 до 14, а потім до 10 і 7 днів. Спостереження однак показали, що частота небажаних проявів лікування при 4-тижневій терапії колоїдним вісмутом, амоксициліном і метронідазолом становить 51 %, як і при тривалості лікування 7 або 10 днів (окрім випадків важкої діареї та псевдомембранозного коліту) [7, 35, 36]. З однаковою частотою хворі скаржились на неприємні відчуття при застосуванні протягом 7 і 14 днів омепразолу (40 мг), кларитроміцину (1000 мг) і амоксициліну (2000 мг на добу) [37], 10- і 7-денної терапії рабепразолом (800 мг), кларитроміцином (1000 мг), амоксициліном (2000 мг на добу) [38]. Однак і при більш коротких режимах лікування пацієнти висувають певні скарги. Так, при 4-денному прийомі омепразолу (40 мг), кларитроміцину (1000 мг), амоксициліну (2000 мг) та тинідазолу (1000 мг) діарею, нудоту, металічний присмак у роті відчували 44,6 % пацієнтів [39]. При 3-денній терапії хелікобактерної інфекції ланзопразолом (30 мг) або пантопразолом (40 мг), тинідазолом (1000 мг) і азитроміцином (500 мг на добу) побічну дію зафіксували лише у 3 % лікованих [40]. Разом з тим є повідомлення про те, що навіть одноденний курс антихелікобактерної терапії викликав побічну дію у 27 % хворих [41]. Згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу Маастріхт 2–2000 скорочувати тривалість лікування хелікобактерної інфекції менше 7 днів не рекомендується. Отже, підхід до зменшення побічної дії ліків шляхом скорочення термінів лікування має певні обмеження.

Робилися спроби попередити побічну дію ліків шляхом більш частого прийому звичайної добової їх дози. Так, замість чотирикратного вживання колоїдного вісмуту по 108 мг, тетрацикліну 500 мг і метронідазолу 250 мг призначався п'ятикратний їх прийом відповідно у дозах 108, 250 і 200 мг. При однаковій ефективності ерадикації хелікобактерної інфекції побічних проявів лікування в останньому випадку було менше [42]. Робились протилежні спроби зменшити кількість прийомів ліків. Так, в одному з досліджень уся добова доза ліків (ланзопразол, тинідазол і азитроміцин) приймалися хворими до сніданку. Однак і в цьому випадку відмічалась побічна дія терапії, а 7,7 % пацієнтів мусили її припинити [43]. Отже, доцільність такого підходу до лікування вимагає подальшого вивчення.

Побічна дія, як свідчать публікації, не залежить від форм прийому ліків. При порівнянні 7-денного лікування омепразолом (20 мг), амоксициліном (500 мг) і кларитроміцином (500 мг двічі на добу) у вигляді капсул та такого ж режиму лікування медикаментами у формі суспензії побічна дія у вигляді зміни смаку відмічалась у 4,3 % хворих кожної групи [44]. Спроба використати потрійну терапію з допомогою капсули, яка містить у своєму складі всі три медикаменти, не дала жодної переваги перед традиційним лікуванням. Майже 47 % хворих мали легкі прояви побічної дії, які не відбивались на якості їх життя, у 20,4 % лікування обмежувало їх денну активність, а 4 % не могли працювати через виражену діарею [45].

Причиною кишкової диспепсії під час антихелікобактерної терапії може бути порушення медикаментами біоценозу кишок [46]. Для його попередження використовують пробіотики. Так, під час

7-денного курсу антихелікобактерної терапії омепразолом (40 мг), кларитроміцином (1000 мг) і тинідазолом (1000 мг на добу) призначався лактобактерин впродовж 14 днів. Іншій групі вказаний пробіотик не призначався. Побічна дія спостерігалась у хворих обох груп, однак добавка бакпрепарату зменшувала небажані прояви терапії: діарея зменшувалась протягом перших двох тижнів, порушення смаку і нудота — протягом одного тижня [47].

Іншим підходом до зменшення побічної дії антихелікобактерної терапії є застосування лікувальних мінеральних вод. Так, при 7-денному лікуванні хелікобактерної інфекції тетрацикліном (1500 мг), метронідазолом (750 мг) і вікаліном (6 таблеток на добу) побічна дія у вигляді нудоти, діареї, дискомфорту в епігастрії спостерігалась у 10 % лікованих, а при одночасному застосуванні вуглекислої гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води Поляна

Квасова протягом 21 дня такі скарги висловлювали лише 4 % пацієнтів [48]. Робляться спроби відмовитись взагалі від антибактеріальних медикаментів на користь гомеопатичних і антигомотоксичних засобів фітотерапії, які мають антихелікобактерну дію без суттєвих побічних проявів [49, 50]. Однак перспективність нетрадиційних підходів до лікування хелікобактерної інфекції вимагає підтвердження шляхом ретельних, багатоцентрових досліджень.

Таким чином, побічна дія антихелікобактерної терапії поряд з її ефективністю і вартістю залишаються основними критеріями при оцінці доцільності тих чи інших лікувальних режимів. Тому вибір середників, які в найбільшій мірі відповідали б цим критеріям, буде актуальним до тих пір, доки не буде виготовлена і випробувана антихелікобактерна вакцина.

Список літератури

1. European Helicobacter pylori Study Group. Current European concepts on the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. 12–13 September 1996: EHPG Secretariat edition. 1996: 2.
2. Current concepts in the Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2–200 Consensus Report.
3. Рысс Е.С., Зварту Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни СПб.: Невский диалект; М.: БИНОМ, 1998. 253 с.
4. Tytgat G.N. Peptic ulcer and Helicobacter pylori: eradication and relapse. Scand. J. Gastroenterol. 1995 (Suppl. 210): 70–72.
5. Шептулин А.А. Применение ингибиторов протонного насоса при лечении язвенной болезни: перспективы монотерапии. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 1997; 5: 104–106.
6. Veldhuyzen van Zanten S.J., Bradette M., Farley A. et al. The DU-MACH study: eradication of Helicobacter pylori and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 289–295.
7. Noach L.A., Bertola M.A., Schwartz M.P. et al. Treatment of Helicobacter pylori infection. An evaluation of various therapeutic trials and review of the literature. Helicobacter pylori infection. Aspects of Pathogenesis and Therapy. Ed.: A. Noach, G.N. Tytgat. Amsterdam, 1994. 164 p.
8. Al-Assi M.T., Genta R.M., Karttunen T.J., Graham D.Y. Clarithromycin-amoxycillin therapy for Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 1994; 8: 453–456.
9. Michlke S., Kirsch C., Ochsenkuhn T. et al. High-dose omeprazole/amoxicillin therapy versus quadruple therapy against Helicobacter pylori-resistant against both metronidazole and clarithromycin — a prospective, randomized, cross-over study. Gut. 2000; 47 (Suppl.1). 15/4.
10. Thijs J.C., van Zwet A.A., Moolenaar W. et al. Triple therapy vs. amoxicillin plus omeprazole for treatment of Helicobacter pylori infection: a multicenter, prospective, randomized, controlled study of efficacy and side effects. Am. J. Gastroenterol. 1996; 91: 93–97.
11. Labenz J., Stolte M., Domian C. et al. High-dose omeprazole plus amoxicillin or clarithromycin cures Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer disease. Digestion 1995; 56: 14–20.
12. Logan R.P., Bardhan K.D., Celestin L.R. et al. Eradication of Helicobacter pylori and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. Aliment. Pharmacol. Ther. 1995; 9: 417–423.
13. Ravizza M., Suriani R., Puglisi F. et al. Helicobacter pylori eradication: RBC plus different antibiotic regimens evaluation in short term therapy. Gut. 1998; 43 (Suppl.2). 10/292.
14. Cestari R., Corti G., Formenti A. et al. Ranitidine bismuth citrate (RBC) based triple therapy for 7 days is more effective than RBC plus clarithromycin for 14 days in dyspeptic patients with H.pylori infection. Gut. 1998; 43 (Suppl. 2). 10/286.
15. Laine L., Estrada R., Trujillo M. et al. Once-daily therapy for H. pylori a randomized comparison of four regimens. Gut. 1998; 43 (Suppl. 2). 10/290.
16. Wilhelmsen I., Weberg R., Berstad K. et al. Helicobacter pylori eradication with bismuth subcitrate, oxytetracycline and metronidazole in patients with peptic ulcer disease. Hepatogastroenterology 1994; 41: 43–47.
17. Xiao S.-D., Lin W.-Z., Hu P.-J. et al. High cure rate of Helicobacter pylori infection using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for 1 week. Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 311–315.
18. Абдулаков Р.А., Гриневич В.Б., Иванников И.О. и др. Схемы тройной терапии язвы луковицы двенадцатиперстной кишки на основе препарата дебол. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2000; 2: 26–30.
19. Ge Z.-Z., Zhang D.-Z., Xiao S.-D. et al. Does eradication of Helicobacter pylori alone heal duodenal ulcers? Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 53–58.
20. Yousfi M.M., El-Zimaity H.M., Cole R.A. et al. Metronidazole, ranitidine and clarithromycin combination for treatment of Helicobacter pylori infection (modified Bazzoli's triple therapy). Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 10: 119–122.
21. Gotz J.M., Veenendaal R.A., Veselic M. et al. Triple therapy with ranitidine, clarithromycin and metronidazole in the treatment of Helicobacter pylori. Scand. J. Gastroenterol. 1995; 30 (Suppl. 212). 3–437.
22. Susi D. The best treatment for Helicobacter pylori infection among four different 7-day triple therapies (Abstract). Gut. 1998; 43 (Suppl. 2): 10/273.
23. Cestari R., Corti G., Formenti A. et al. Ranitidine bismuth citrate (RBC) based triple therapy for 7 days is more effective than RBC plus clarithromycin for 14 days in dyspeptic patients with H. pylori infection. Gut. 1998; 43 (Suppl. 2): 10/286.

24. Bazzoli F., Zagari R.M., Fossi S. et al. Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1994; 6: 773–777.
25. Bell G.D., Bate C.M., Axon A.T. et al. Addition of metronidazole to omeprazole/amoxicillin dual therapy increases the rate of *Helicobacter pylori* eradication: a double-blind, randomized trial. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 1995; 9: 513–520.
26. Strom M., Sorberg M., Jonsson K.-A. Immediate repeat course of amoxicillin, metronidazole and omeprazole to eradicate *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11: 311–316.
27. Kashin S., Politov Y., Adamov A. et al. Comparison of furazolidon or metronidazole based 1 week therapy in combination with clarithromycin for eradication of *H. pylori* in duodenal ulcer patients. *Gut.* 2000; 47 (Suppl. 1): 15/26.
28. Weldon M.J., Broadbent A., Chambers S. et al. A seven-day *Helicobacter pylori* treatment regimen using clarithromycin, omeprazole and tripotassium dicitrate bismuthate. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996; 10: 279–283.
29. Aydin A., Gunsar F., Yilmaz M. et al. Omeprazole, lansoprazole or ranitidine bismuth citrate in combination with amoxicillin plus clarithromycin in *Helicobacter pylori* eradication. *Gut.* 1998; 43 (Suppl. 2): 10/307.
30. Damman H.-G., Folsch R., Hahn E.G. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with pantoprazole, clarithromycin and metronidazole in duodenal ulcer patients; a head-to-head comparison between two regimens of different duration. *Helicobacter.* 2000; 5(1): 41–51.
31. McNamara D.A., Whelan H., Montague S., O'Morain C. How to cope with failure. *Gut.* 2000; 47 (Suppl. 1): 15/42.
32. Michlke S., Kirsch C., Ochsenkuhn T. et al. High-dose omeprazole/amoxicillin therapy versus quadruple therapy against *Helicobacter pylori* resistant against both metronidazole and clarithromycin — a prospective, randomized, cross-over study. *Gut.* 2000; 47 (Suppl. 1): 15/4.
33. Graham D.Y., Osato M.S., Hoffman J. et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 745–750.
34. Chiba N., Marshall C. Omeprazole, bismuth, metronidazole and tetracycline (OBMT) quadruple therapy given twice daily for *H. pylori* eradication in a community gastroenterology practice. *Helicobacter pylori: Basic mechanisms to clinical cure 2000: Poster Abstracts, Bermuda, 2000, March 26–29: 64.*
35. Borody T.J., Brandl S., Andrews P. et al. High efficacy, low dose triple therapy (TT) for *Helicobacter pylori* (H.p) [Abstract]. *Gastroenterology* 1992; 102: A44.
36. Marshall B.J., Hoffman S.R., McCallum R.W. Incidence of side-effects during bismuth subsalicylate and antibiotic therapy for *H. pylori* (H.p.) [Abstract]. *Gastroenterology* 1991; 100: A117.
37. Calvet X., Cubells M.J., Lopez L.T. et al. Clarithromycin based dual and triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection in primary care: a multicenter, comparative, randomized trial. *Gut.* 1998; 43 (Suppl. 2): 10/321.
38. Caratapanis S. Rabepazole 7-days vs. rabepazole 10-days triple therapy in the eradication of *H. pylori* infection — a randomized study. *Gut.* 2000; 47 (Suppl. 1): 15/35.
39. Comet R., Tito L.I., Calvet X. et al. Twice a day, four-day, quadruple therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a pilot study. *Gut.* 1998; 43 (Suppl. 2): 10/312.
40. Cammarota G., Tursi A., Cannizzaro O. et al. 3-day antibiotic therapy with azitromycin and tinidazole plus lansoprazole or pantoprazole to cure *H. pylori* infection. *Gut.* 1998; 43 (Suppl. 2): 10/317.
41. Tucci A., Corinaldesi R., Stanghellini V. et al. Evaluation of two different one-day treatment schedules for eradication of *Helicobacter pylori* infection [Abstract]. *Ital. J. Gastroenterol.* 1991; 23 (Suppl. 2): 115.
42. Borody T.J., Braudi S., Andrews P. et al. Use of high efficacy, lower dose triple therapy to reduce side effects of eradicating *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 33–38.
43. Seelis R.E., Dohmen W. The once-a-day-triple therapy: synergistic *H. pylori* eradication and complete ulcer healing after only six days of the treatment. *Gut.* 1998; 43 (Suppl. 2): 10/291.
44. Agrila M.C., Boixeda D., Faro V. et al. *Helicobacter pylori* eradication and galenic formulations. *Gut.* 1998; 43 (Suppl. 2): 10/305.
45. de Boer W.A., van Etten R.J., Schneeberger P.M., Tytgat G.N. A single drug for *Helicobacter pylori* infection: first results with a new bismuth triple monotherapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 641–645.
46. Корнійчук О.П., Данилейченко В.В., Вдовиченко В.І., Ковальчук Я.С. Мікробіоценоз кишківника у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки до і після антихелікобактерної терапії. *Гастроентерологія* 2000; 30: 182–187.
47. Cremonini F., Armuzzi A., Gabrielli M. et al. Impact of *Lactobacillus GG* supplementation on anti-*H. pylori*-related side effects: a randomized placebo-controlled study. *Gut.* 2000; 47 (Suppl. 1): 15/17.
48. Чопей І.В., Панас С.В. Антихелікобактерна терапія. Побічні дії та вибір оптимальних схем. *Наук. вісн. Ужгородськ. ун-ту. Сер. Медицина.* 2000; 11: 203–207.
49. Рукен К. Антигомотоксическая терапия функциональной диспепсии и вызванных *Helicobacter pylori* гастритов. *Биол. терапия* 1997; 2: 25–29.
50. Гущина О.А. Эффективность препарата мукоза композитум при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (клинические наблюдения). *Биол. медицина* 1996; 2: 39–40.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕЛЯЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.И. Вдовиченко, Л.О. Сичкориз

Приведены современные данные оценки эффективности различных вариантов антихелікобактерной терапии. Подробно анализируются основные побочные действия антихелікобактерного лечения и первые попытки корреляции существующих отрицательных эффектов.

Ключевые слова: хеликобактериоз, антихелікобактерная терапия, побочные действия лечения.

ADVERSE REACTIONS OF ANTIHELICOBACTER THERAPY: POSSIBILITIES OF PROPHYLACTICS AND CORRECTION (REVIEW)

V.I. Vdovichenko, Z.O. Sichkoriz

Deals with contemporary data of the estimations of the efficiency of different regimens of antihelicobacter treatment. The most common adverse reactions of antihelicobacter therapy are analyzed. The attempts of correction of the above-mentioned side effects are discussed.

Key words: helicobacteriosis, antihelicobacter therapy, adverse reactions of treatment.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

В.Н. Хворостинка, Л.Р. Бобронникова, И.А. Ильченко

Харьковский государственный медицинский университет

Обследованы больные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника различной степени тяжести. Наряду с общеизвестными методами для дифференцированной диагностики использовали морфологический метод определения катионных белков с помощью лизосомально-катионного теста. Установлена выраженность нарушений содержания катионных белков в зависимости от степени тяжести заболевания и формы поражения кишечника. Целесообразно при обследовании больных использовать лизосомально-катионный тест как достоверный показатель эндогенного воспаления, состояния неспецифического иммунитета организма, а также дополнительный критерий в оценке степени тяжести заболевания и формы поражения кишечника.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника, лизосомально-катионный тест, морфологический метод, неспецифическая иммунная защита организма.

Во всем мире хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) занимают значительное место среди причин нетрудоспособности и инвалидизации больных. ХВЗК ежегодно заболевает не менее 1 млн жителей земного шара. Наиболее распространена данная патология среди лиц трудоспособного возраста, что обуславливает ее социальную значимость и требует интенсивного изучения.

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изучении структуры и особенностей нарушения функции кишечника. Широкое внедрение новых методов исследования (биохимических, радионуклидных, иммунологических) способствовало улучшению диагностики и лечения ХВЗК. В то же время упорное течение ХВЗК, высокий процент резистентных форм, длительная поддерживающая противорецидивная терапия требуют поиска новых достоверных критериев активности воспаления для повышения качества диагностики и лечения.

Известно, что ХВЗК протекают на фоне нарушений иммунной реактивности организма, которые влияют на течение патологического процесса. Нарушения местного неспецифического иммунитета выявляются уже на ранних стадиях заболевания, что имеет важное значение в иммунной защите организма [1]. Одним из ведущих факторов, обеспечивающих физиологическую резистентность слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника, считаются катионные белки лизоцим, лактоферрин, миелопероксидаза и неферментные протаминоподобные белки, образующие бактерицидную систему полиморфно-ядерных лейкоцитов и подавляющие активность фагоцитированных бактерий [2, 3]. Катионные белки являются биологически активными веществами, которые выполняют барьерную функцию и участвуют в реакциях неспецифического иммунного ответа организма.

Целью работы явилось определение содержания катионных белков в эпителии кишечника и изучение влияния нарушений неспецифического иммунного ответа на течение патологического процесса при различных вариантах поражения кишечника.

Различные патологические состояния изменяют содержание катионных белков в эпителии слизистой оболочки, причем наибольшее их снижение

происходит в участках, имеющих наиболее выраженную морфологическую деструкцию.

Материал и методы исследований. Под наблюдением находилось 46 больных ХВЗК с поражением тонкого и толстого кишечника, с различными вариантами течения и длительностью заболевания от 1 года до 15 лет. В зависимости от формы заболевания все больные были разделены на 2 группы: 1-ю (28 чел.) составили больные хроническим энтеритом средней и тяжелой степени; 2-ю (18 чел.) — больные хроническим колитом. В контрольную группу вошло 20 здоровых лиц.

Клинический диагноз верифицировался с помощью комплекса общеклинических, биохимических, иммунологических, копрологического исследований. Всем больным проводилось эндоскопическое исследование слизистой тонкого и толстого кишечника с биопсией и последующим цитохимическим исследованием мазков-отпечатков. В соответствии с методикой мазки-отпечатки фиксировали в течение 5 мин метиловым спиртом, после чего окрашивали по методу Гимзы раствором прочного зеленого с pH 8,1–8,2 в течение 20 мин. Без промывания мазки докрашивали в трех порциях 0,02%-ного раствора сафранина по 5 с в каждой, после чего высушивали и микроскопировали.

Для оценки состояния местной неспецифической резистентности слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника определяли содержание катионных белков в покровном эпителии. С использованием лизосомально-катионного теста, предложенного В.Е. Пигаревским [1], содержание катионных белков вычисляли по формуле $СЦП_{к.б.} = (3a + 2b + 1v + 0r) / П$, где $СЦП_{к.б.}$ — средний цитохимический показатель катионных белков; а, б, в, г — количество клеток эпителия с определенной степенью окраски; 0, 1, 2, 3 — степень интенсивности окраски; П — количество клеток в препарате (не менее 100) [2].

Результаты и обсуждение. Установлены различия в содержании катионных белков в тонком и толстом кишечнике: в слизистой оболочке тонкого кишечника их содержание было достоверно выше, чем в слизистой толстого, и составило у лиц контрольной группы $2,00 \pm 0,08$ и $1,70 \pm 0,03$ соответственно.

У больных с ХВЗК наблюдается нарушение неспецифической иммунной защиты организма. Вы-

раженность данных нарушений зависит от формы поражения кишечника и степени тяжести заболевания. В группе больных с хроническим энтеритом содержание катионных белков в слизистой оболочке было достоверно ниже, чем у больных с хроническим колитом ($1,38 \pm 0,03$ и $1,44 \pm 0,04$ соответственно, $p < 0,05$).

Установлена обратная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания и снижением содержания катионных белков в слизистой тонкого кишечника, которое по мере возрастания степени тяжести заболевания прогрессивно снижалось и составило при средней степени тяжести $1,08 \pm 0,04$, при тяжелой форме — $0,65 \pm 0,02$.

Таким образом, содержание катионных белков целесообразно использовать как дополнительный диагностический критерий формы поражения кишечника и степени тяжести заболевания у больных с ХВЗК.

Список литературы

1. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. М.: Медицина, 1994. 400 с.
2. Вальдман Б.М., Велигорский И.А., Пужевский А.С. и др. Среднемолекулярные пептиды крови как эндогенные регуляторы воспаления в норме и при термических ожогах. *Вопр. мед. химии* 1991; 37, 1: 23–26.
3. Майрин Дж., Де-Добаль Р.Т. Воспалительные заболевания кишечника: Обзор OMGE. *Проблемы гастроэнтерологии* 1991; 2-с. 10–14.
4. Лигаревский В.Е. Лизосомально-катионный тест: Метод. рекомендации. М., 1979. 18 с.
5. Рубцов М.А., Петров К.В., Рубцова Н.И., Перкин Э.М. Барьерная функция покровного эпителия слизистой оболочки при дуоденальной язве и пилорическом хеликобактериозе. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* М., 1998; 8, 6: 38–40.
6. Amer I., Rodes A. Immune status in Crohns disease. *Gastroenterol.* 1991; 6, 86.
7. Schorter R., Medil F. Cytotoxicity of mononuclear cells of autologous colonic epithelial cells in colonic disease. *Gastroenterol.* 1994; 23, 3: 152.

ДИФЕРЕНЦІЙНІ ПІДХОДИ В ДІАГНОСТИЦІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ КИШЕЧНИКА.

В.Н. Хворостінка, Л.Р. Боброннікова, І.А. Ільченко

Обстежено хворих на хронічні запальні ураження кишечника різного ступеня тяжкості. Поряд з загальновідомими методами для диференційної діагностики використано морфологічний метод визначення катионних білків в залежності від ступеня тяжкості захворювання та форми ураження кишечника. Доцільно при обстеженні хворих проводити дослідження вмісту катионних білків за допомогою лізосомально-катионного тесту як достовірного показника ендогенного запалення та стану неспецифічного імунітету організму, а також додаткового критерію для оцінки ступеня тяжкості захворювання і форми ураження кишечника.

Ключові слова: хронічні запальні ураження кишечника, лізосомально-катионний тест, морфологічний метод, неспецифічний імунний захист організму.

DIFFERENTIAL APPROACH IN CASE OF CHRONIC INTESTINAL INFLAMMATORY DISEASE

V. N. Chvorostinka, L. R. Bobronnikova, I. A. Ilchenko

The work contains study of patient with the chronic intestinal inflammatory diseases with differential degrees of severity. It determined that the course of the chronic intestinal inflammatory disease is accompanied by the disturbance of the cationic proteins level in epithelium. The highest degree of mucous colonization corresponded to the lowest level of cationic proteins in epithelium. Lyzosomal-cationic test can be used as on indicators of unspecific resistance condition of intestinal mucous.

Key words: chronic intestinal inflammatory disease, lyzosomal-cationic test, morphologic method, unspecific immune defense.

Выводы

1. Проведенные исследования подтверждают роль катионных белков как фактора эндогенного воспаления и неспецифической местной иммунной защиты организма.

2. Установлены различия в содержании катионных белков слизистой тонкого и толстого кишечника: в тонком кишечнике их содержание достоверно выше, чем в толстом.

3. Выраженность нарушения содержания катионных белков зависит от степени тяжести заболевания. При тяжелой форме поражения тонкого кишечника содержание катионных белков прогрессивно снижается.

4. Лизосомально-катионный тест может быть использован как критерий оценки состояния неспецифического иммунитета тонкого и толстого кишечника у больных ХВЗК.

ДЕЯКІ ПИТАННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

**В.М. Чернобровий, І.Г. Палій, С.Г. Мелащенко,
С.В. Заїка, С.О. Кавка*, О.І. Морозова***

Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова

***Вінницька міська клінічна лікарня № 1**

За допомогою внутрішньошлункового цілодобового моніторингу рН проводився вибір оптимального дозування і кратності прийому кислотознижуючих препаратів із груп блокаторів протонної помпи і H_2 -гістамінорецепторів. Запропонована схема лікування кишкового дисбактеріозу у випадках його виникнення після проведення ерадикаційної терапії.

Ключові слова: захворювання органів травлення, сімейний лікар, лікування.

Захворювання органів травлення відносяться до найбільш актуальних проблем сучасної медицини, медико-соціальна значущість яких визначається неухильним ростом їх розповсюдженості, недостатньою ефективністю патогенетичної терапії окремих нозологічних форм, схильністю багатьох хворих до пізнього звертання за медичною допомогою або до самолікування. Все це особливо важливим у зв'язку з узятим в Україні курсом на значне розширення мережі сімейних лікарів і тому в появі потреби в оптимальних схемах підбору етіопатогенетичного лікування захворювань шлунково-кишкового тракту на амбулаторному етапі [1].

Зокрема, лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки залишається однією з актуальних проблем сучасної гастроентерології. На основі метаналізу багатоцентрових досліджень автори [2] встановили, що пептична виразка дванадцятипалої кишки рубцюється на протязі 4 тижнів, якщо внутрішньошлунковий рН буде більше 3,0 од. на протязі 18 годин на добу. У сучасній антисекреторній терапії широко використовуються блокатори H^+-K^+ -АТФази [3]. У зв'язку з цим на кафедрі поліклінічної терапії та сімейної медицини Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова вивчалися особливості блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка блокаторами H^+-K^+ -АТФази у першу добу, на 7–8-й день лікування та через 2–3 дні після завершення курсового прийому.

Обстежено та проліковано 66 хворих (13 жінок і 53 чоловіки) на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pylori* (НР). Діагноз пептичної виразки верифікований фіброезофагогастродуоденоскопією. Середній вік обстежених становив $(37,8 \pm 3,4)$ роки. Хворі були розподілені на рандомізовані групи і приймали блокатори H^+-K^+ -АТФази за наступними схемами: 1) 20 мг 1 раз на день; 2) 20 мг 2 рази на день; 3) 40 мг 1 раз на день; 4) 40 мг 1 раз на день — 3 дні, а у подальшому — 20 мг 1 раз на день. Вивчався латентний період і тривалість ефективного блокування секреції хлористоводневої кислоти. Препаратом вибору був омепразол виробництва концерну «Стирол». Це ефективний блокатор H^+-K^+ -АТФази, що пригнічує кінцеву фазу базального і стимульованого виділення соляної кислоти незалежно від природи подразника. Низька вартість курсу лікування

омепразолом («Стирол») також є привабливою для пацієнтів. Підбір же оптимальної схеми прийому препарату якраз і став одним із завдань дослідження.

З цієї метою хворим проводився добовий внутрішньошлунковий рН-моніторинг за допомогою апаратно-програмного комплексу для дослідження внутрішньопорожнинного рН стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки «АГ-1Д-02», створеного медико-інженерним колективом гастроентерологічної лабораторії ВДМУ ім. М.І. Пирогова¹.

За підсумками результатів проведених досліджень встановлено, що в першу добу після прийому омепразолу у дозі 20 мг 1 раз на день ефективного блокування секреції хлористоводневої кислоти через 5 год після прийому виникло тільки у 13,1 % хворих. Латентний період становив у середньому $(11,9 \pm 1,6)$ год, а тривалість ефективного блокування — $(8,1 \pm 0,9)$ год. Призначення омепразолу у дозі 20 мг 2 рази на день вірогідно не відрізнялось за латентним періодом від призначення 20 мг 1 раз на день, і латентний період становив $(12,6 \pm 1,4)$ год, а тривалість ефективного блокування збільшувалась у 1,3 рази і становила $(10,8 \pm 1,4)$ год.

Призначення омепразолу у дозі 40 мг 1 раз на день скорочувало латентний період у 2,8–3,1 рази порівняно із попередніми призначеннями, що становило $(4,1 \pm 1,5)$ год, а тривалість ефективного блокування збільшувалась у 2,3–3,1 рази і становила $(19,1 \pm 1,4)$ год.

На 7–8-му добу тільки у 37 % хворих після прийому омепразолу у дозі 20 мг 1 раз на день відповідні критерії свідчили про ефективне лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки. На 7–8-й день призначення омепразолу по схемах 20 мг 2 рази на день, 40 мг 1 раз на день, 40 мг 1 раз на день — 3 дні, а у подальшому 20 мг 1 раз на день приводить до ефективного блокування секреції хлористоводневої кислоти відповідно у 95,2; 100 та 87,5 % хворих.

Через 2–3 дні після завершення курсового прийому омепразолу у дозі 20 мг 1 раз на день продовження блокування секреції хлористоводневої кислоти спостерігалось у 80–85 % хворих.

Блокатори H^+-K^+ -АТФази призначаються не тільки з метою усунення синдрому шлункової гіперацидності, але й виконання ерадикації НР зі слизової оболонки гастродуоденальної зони. На

¹ Керівник проф. В.М.Чернобровий.

сьогодні більшість схем такої терапії ґрунтуються саме на використанні цієї групи препаратів [4]. Але їх використання не завжди дозволено, наприклад, у осіб до 18 років. За цих обставин схеми ерадикації НР повинні ґрунтуватись на використанні сполук вісмуту, а за умов існування у пацієнта гіперацидності — додатково включати блокатори H_2 -рецепторів (BH_2P). У трикомпонентних схемах терапії перевага надавалась сполукам вісмуту ще і через суттєво кращі потенції щодо здолання резистентності НР у порівнянні з блокаторами H^+-K^+-AT -Фази [5]. Сполуки вісмуту призначались також усім хворим з гіпоацидністю та підліткам до 18 років. Препаратом вибору був гастронорм виробництва АТ «Галичфарм». Діючою речовиною в препараті є колоїдний субцитрат вісмуту в дозі 120 мг, завдяки чому він має бактерицидну активність по відношенню до гастропатогенного збудника НР, а саме руйнує бактеріальну стінку, інгібує ферменти бактерій (уреазу, каталазу, ліпазу і фосфоліпазу) та запобігає адгезії НР до епітеліальних клітин шлунка.

Найчастіше використовували наступний варіант лікування: тижнева схема антибактеріальної терапії, яка містила амоксицилін 1000 мг 2 рази на день + тинідазол 500 мг 2 рази на день + гастронорм (колоїдний субцитрат вісмуту) 2 таблетки 2 рази на день. У якості блокатора H_2 -рецепторів використовували фамотидин у дозах 20 мг 2 рази на день. Адекватність кислотоінгібіції оцінювалась за допомогою того ж добового рН-моніторингу шлунка. Таке дослідження було проведене 145 пацієнтам на пептичну виразку (віком від 16 до 73 років, середній вік $(38,2 \pm 3,3)$ роки). За результатами проведеного фармакотесту середній час активної ацидоінгібіції складав $(12,3 \pm 0,7)$ год, подвоєння дози фамотидину вдень необхідне було 9,1 % хворих, ввечері — 18,2 %, і вдень і ввечері — 4,5 %. Частина хворих (4 %) була нечутливою до BH_2P , і подальша терапія виконувалась з омепразолом за схемою, яка описана вище.

Наступною проблемою, яка часто постає перед сімейними лікарями, у яких хворі перебувають під постійним тривалим наглядом, може виявитися кишковий дисбактеріоз як наслідок антибактеріальної терапії пептичної виразки [6].

Список літератури

1. *Чернобровий В.М.* Рациональна амбулаторна фармакотерапія захворювань органів травлення: Посібник для лікарів загальної практики та сімейних лікарів. Вінниця: Логос, 2000. 92 с.
2. *Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H.* Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcer? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990; 99: 345–351.
3. *Переверий В.Г.* Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные представления о причинах возникновения, новых подходах в лечении и возможностях вылечивания язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. К., 1997: 200.
4. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori*. The Maastricht Consensus Report. *Gut*. 1997; 41, 1: 8–13.
5. *Фадеев Г.Д.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антихеликобактерной терапии: причины возникновения и возможные пути решения проблемы. Гастроэнтерология: Міжвідомчий збірник; Вип 31. Дніпропетровськ, 2000: 293–298.
6. *Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А.* Дисбактериоз желудочно-кишечного тракта. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 7, 1: 66–70.
7. *Знаменський В.О., Возіанов А.В., Шевченко Ю.М. та ін.* Застосування лікувально-профілактичних препаратів на основі кремнійорганічних адсорбентів: Метод. рекомендації. К.: РЦНМІ, 1994.
8. *Чернобровий В.Н., Палий И.Г., Шевченко Ю.Н., Шифрис И.М.* Применение препарата «Энтеросгель» в комплексном лечении дисбактериоза кишечника. *Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2000; 5: 145.

Нами накопичений досвід комплексного лікування цього патологічного стану з використанням сорбційно-детоксикаційного препарату на основі кремнійорганічних матриць — «Ентеросгель» [7, 8]. Спостерігали 72 хворих, у яких дисбактеріоз кишечника перебігав на фоні проявів основного або супутніх захворювань травного тракту. Кишковий дисбактеріоз I ступеня констатовано у 42 осіб, II — у 32 осіб.

Після аналізу клінічних проявів, а також результатів лабораторних обстежень (копрограма, мікробіологічні дослідження фекалій) хворим призначалось лікування за традиційними методиками (дієта, вітамінотерапія, мікробні препарати в залежності від результатів аналізів), до яких долучався ентеросгель усередину 3 рази на день у проміжках між прийомом їжі та медикаментів (за 1,5–2,0 год до і не менше ніж через 2 год після прийому їжі). Перед прийомом 1 ст. ложку препарату з максимальним її наповненням ретельно розтирали по стінках посудини у 30 мл води (2 ст. ложки) до отримання однорідної суспензії, після чого доводили загальний об'єм до 150–200 мл.

У ході оцінки клінічної ефективності ентеросгель у 98 % випадків у хворих із дисбактеріозом кишечника I–II ступеня викликав суб'єктивне покращення загального самопочуття вже на 4–5-й день прийому препарату. Відмічена позитивна динаміка проявів дисбактеріозу кишечника: зникли прояви метеоризму, намітилась тенденція до нормалізації випорожнень.

На 5–7-й день хвороби у 70 % пацієнтів больові відчуття або зникали повністю (66 осіб), або помітно слабшали (3 особи).

Мікробіологічне обстеження показало, що у 100 % хворих після проведеного лікування кишкового дисбактеріозу комплексом препаратів, що включав ентеросгель, відбулась нормалізація мікробіоценозу кишечника.

Отже, розробка нових схем лікування найбільш поширених нозологій є, безсумнівно, одним з першочергових завдань наукових колективів, адже саме цим вони можуть допомогти практичній охороні здоров'я оптимізувати лікувальну практику з урахуванням як останніх досягнень наукової думки, так і фармакоекономічних підходів до лікування хворих.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА
В.М. Чернобровый, И.Г. Палий, С.Г. Мелашенко, С.В. Заика, С.А. Кавка, Е.И. Морозова

Путем круглосуточного внутрижелудочного мониторингирования pH проводился подбор оптимальной дозировки и кратности приема кислотоснижающих препаратов из групп блокаторов протонной помпы и H₂-гистаминорецепторов. Предложена схема лечения кишечного дисбактериоза в случае его возникновения после проведения эрадикационной терапии.

Ключевые слова: заболевания органов пищеварения, семейный врач, лечение.

SAME QUESTIONS OF PHARMACOTHERAPY OF DIGESTIVE DISEASES IN PRACTICE OF FAMILY DOCTOR
V.N. Chernobrovy, I.G. Paliy, S.G. Melaschenko, S.V. Zaika, S.O. Kavka, O.I. Morozova

It dedicated to some actual questions of pharmacotherapy of the diseases of alimentary tract and the ways of it optimisation in the practice of family doctors. It was carried out 24 hours intragastric pH-monitoring for adjusting of doses and regimes of acidoinhibitors (inhibitors of proton-pumps, antagonists of H₂-receptors). It proposed the treatment of the intestinal dysbacteriosis, which occurred after an eradication of *Helicobacter pylori*.

Key words: diseases of alimentary tract, family doctor, treatment.

**ВПЛИВ ВІНБОРОНУ НА ПЕРЕБІГ ГАСТРОПАТІЙ,
ВИКЛИКАНИХ ІНДОМЕТАЦИНОМ, У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

Н.Г. Степанюк, М.А. Станіславчук, С.В. Шевчук*

Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова

***Український державний науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів, м. Вінниця**

Досліджувалась ефективність профілактичної дії нового міотропного спазмолітика вінборону на перебіг гастропатій, індукованих індометацином, у хворих на ревматоїдний артрит. Встановлено, що вінборон у дозі 40 мг тричі на добу, прийнятий за 1 год до індометацину (0,05 г три рази на добу), зменшує ульцерогенну дію останнього у хворих з ревматоїдним артритом. Це проявлялось послабленням як суб'єктивних (біль, диспепсичні явища), так і об'єктивних (зменшення ступеня запалення, зникнення ерозії) ознак гастропатії. Вінборону притаманна гастропротективна дія, і він може бути рекомендований для профілактики ульцерогенної дії індометацину у ревматологічних хворих.

Ключові слова: вінборон, індометацин, НПВС-гастропатії, ревматоїдний артрит.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) продовжують залишатись найуживанішими лікарськими засобами [1], незважаючи на високу частоту та важкість викликаних ними ускладнень [2–5].

Спектр побічної дії НПЗП досить широкий, проте ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є найпоширенішим. Воно пов'язане зі здатністю цих препаратів порушувати бар'єрну функцію слизової оболонки, пригнічувати синтез глікозаміногліканів, транспорт HCO₃⁻, порушувати кровообіг, спроможність до реепітелізації, підсилювати секрецію кислоти та пепсину [6, 7]. Проте, на думку більшості авторів, усі ці ефекти НПЗП опосередковуються через основну їх властивість — здатність пригнічувати синтез простагландинів, у тому числі і у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки [8, 9]. Побічні ефекти з боку ШКТ є основною причиною передчасної відміни цих препаратів у хворих з хронічними запальними захворюваннями [10, 11]. Тому безпечність застосування протизапальних засобів є особливо актуальною проблемою, зокрема для ревматологічних хворих, де існує настійна необхідність тривалого, а то й безперервного прийому цих препаратів. Так, для хворих на ревматоїдний артрит (РА) протизапальні засоби разом з базисними є компонентами постійної підтримуючої терапії [12].

З групи НПЗП, як препаратів першого ряду в лікуванні РА, одним з найефективніших залишається індометацин. За даними [11], вказаний препарат поряд з потужною протизапальною активністю має і найбільш виразну ульцерогенну дію, що спонукає до пошуку шляхів підвищення безпечності його застосування.

У зв'язку з цим з метою зменшення ульцерогенного впливу індометацину зроблена спроба застосувати новий міотропний спазмолітик — вінборон, який має широкий спектр фармакологічних властивостей — протизапальну, знеболюючу, антиоксидантну, антигіпоксантну, антиагрегантну та імуностимулюючу [13–17].

У попередніх експериментальних дослідженнях на моделі індометацинових виразок у щурів нами було встановлено, що вінборон такою ж мірою, як і H₂-гістаміноблокатор ранітидин, здатний послабляти ульцерогенну дію вказаного НПЗП, про що свідчило зменшення кількості виразок на поверхні слизової оболонки шлунка (СОШ) [18]. Це дозволило сподіватись, що поєднання вінборону з індометацином буде сприяти підвищенню безпечності застосування останнього в клініці хворих на РА.

Метою роботи було оцінити вплив вінборону на перебіг індометацин-індукованої гастропатії у хворих на РА.

Матеріал і методи дослідження. Під спостереженням перебувало 65 хворих на РА віком від 16 до 69 років, тривалість захворювання становила від 0,5 до 46 років. Усі хворі були розподілені на 2 групи: контрольну (25 чол.) і основну (40 чол.). Включення хворого в ту чи іншу групу визначалось методом простої рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел. За основними клінічними параметрами групи були репрезентативні.

В обох групах хворі в якості протизапального препарату використовували індометацин по 50 мг тричі на добу всередину після їжі, а пацієнтам основної групи додатково призначали вінборон по

40 мг тричі на добу за 1 год до індометацину. Хворі обох груп до початку даного дослідження отримували постійно або періодично один з НПЗП. Не включались у дослідження хворі, які протягом останнього місяця отримували гормональні протизапальні засоби, препарати, що мають властивості індукторів чи інгібіторів мікосомальних монооксигеназ, або хворі з ураженням печінки, нирок чи з недостатністю кровообігу. Дослідження було відкритим, контрольованим, тривалістю два тижні. Клініко-інструментальні обстеження проводили до початку та в кінці лікування.

Стан ШКТ оцінювали за динамікою суб'єктивних показників (біль в епігастрії, печія, відрижка, гіркота у роті, здуття живота, порушення стільця, порушення апетиту) та даними ендоскопічного дослідження. Ступінь больового синдрому у хворих визначали за 4-бальною шкалою: 0 балів — відсутність болю, 1 бал — слабкий біль, 2 бали — помірний, 3 бали — сильний. Макроскопічне візуальне дослідження стану СОШ і ДПК проводили за допомогою фіброгастродуоденоскопа «Олімпус К-10» (Японія) за загальноприйнятою методикою. Ступінь змін СО гастродуоденальної зони (ГДЗ) оцінювали за 4-бальною шкалою: 0 балів — норма; 1 бал — помірне запалення СО ГДЗ; 2 бали — виразне запалення з набряком, гіперемією без ерозивно-виразкових змін; 3 бали — ерозивно-виразкове ушкодження СО ГДЗ. У дослідках використано таблетки вінборону по 0,04 г (Борщагівський ХФЗ) та індометацину по 0,025 г (Харківський ХФЗ).

Результати дослідів оброблено статистично з використанням методу Фішера [19]. Середню виразність гастропатії в групі за ендоскопічними змінами розраховували таким чином: ступінь ендоскопічних змін помножено на кількість хворих з цими змінами і розділено на загальну кількість хворих.

Результати та їх обговорення. З огляду на те, що до надходження у стаціонар усі хворі протягом

тривалого часу отримували НПЗП, то вже на початку лікування індометацином виявлено ознаки гастропатії як за суб'єктивними, так і об'єктивними (ендоскопічними) даними (табл. 1 та 2).

Біль у хворих контрольної групи на початку лікування складав ($1,0 \pm 0,32$) балів, на 7-му добу — ($1,2 \pm 0,32$) балів, на 14-ту — ($1,32 \pm 0,32$) балів; у хворих основної групи — відповідно ($1,32 \pm 0,28$), ($0,38 \pm 0,28$) і ($0,18 \pm 0,19$) балів.

Двотижневий курс лікування індометацином супроводжувався наростанням ознак гастропатії. На це вказує, перш за все, певна тенденція до зростання ступеня больового синдрому та збільшення в кінці дослідження кількості хворих з даним синдромом з 44 до 56 % ($p > 0,05$). Поряд з цим мала місце тенденція до збільшення кількості хворих зі скаргами на печію, відрижку та гіркоту в роті (табл. 1).

Дані езофагогастродуоденоскопії (ЕФГДС) у хворих контрольної групи показали, що на 14-ту добу лікування індометацином зростає частка пацієнтів з ушкодженнями слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки II та III ступеня важкості за рахунок зменшення частки пацієнтів з помірними змінами (табл. 2). Так, якщо на початку лікування кількість хворих з виразними змінами та ерозивно-виразковим ушкодженням СОШ становила відповідно 24 та 48 %, то через два тижні таких хворих стало 36 та 64 %. Тобто в усіх обстежених пацієнтів контрольної групи мали місце ушкодження II та III ступеня важкості. При цьому ступінь запального процесу в СО ДПК посилюється значно меншою мірою, ніж у СОШ.

В основній групі хворих на РА включення вінборону до комплексної терапії призвело до послаблення як суб'єктивних, так і об'єктивних ознак гастропатії, викликаній індометацином. Про це свідчило статистично вірогідне зниження ступеня больового синдрому та кількості хворих з даним синдромом. Повне зникнення болю в епігастрії

Таблиця 1. Суб'єктивні показники індометацин-індукованої гастропатії хворих контрольної та основної груп, лікованих вінбороном

Показник	Група хворих	Кількість хворих, абс. ч. (%)		
		початок лікування	7-ма доба	14-та доба
Біль	Контрольна	11 (44)	12 (48)	14 (56)
	Основна	23 (57,5)	11 (27,5)*	6 (15)**
Печія	Контрольна	18 (72)	19 (76)	22 (88)
	Основна	25 (62,5)	13 (32,5)**	12 (30)*
Відрижка	Контрольна	14 (56)	15 (60)	19 (76)
	Основна	25 (62,5)	8 (20)**	6 (15)**
Гіркота у роті	Контрольна	16 (64)*	16 (64)	23 (92)*
	Основна	20 (50)	12 (30)**	11 (27,5)**
Здуття живота	Контрольна	15 (60)	15 (60)	16 (64)
	Основна	16 (40)	8 (20)**	7 (17,5)**
Порушення стільця	Контрольна	16 (64)	16 (64)	18 (72)
	Основна	16 (40)	6 (15)**	6 (15)**
Підвищення апетиту	Контрольна	1 (4)	1 (4)	0
	Основна	3 (7,5)	3 (7,5)	20 (50)**
Зниження апетиту	Контрольна	14 (56)	14 (56)	15 (60)
	Основна	12 (30)	12 (30)	0

* Статистично вірогідні відмінності стосовно стану «початок лікування»;

** Статистично вірогідні відмінності стосовно контрольної групи.

Таблиця 2. Характеристика ендоскопічних змін у слизовій оболонці гастродуоденальної зони хворих контрольної (n=25) та основної (n=32) груп

Виразність змін	Група хворих	Кількість пацієнтів зі змінами, абс. ч. (%)			
		початок лікування		кінець лікування	
		шлунок	12-пала кишка	шлунок	12-пала кишка
Норма	Контрольна	—	—	0	0
	Основна	—	—	12 (37,5)*	19 (59,38)*
Помірне запалення	Контрольна	7 (28)	15 (60)	0	10 (40)
	Основна	6 (18,75)	14 (43,75)	18 (56,25)*	12 (37,5)
Виразне запалення	Контрольна	6 (24)	9 (36)	9 (36)	15 (60)
	Основна	15 (46,87)	12 (37,5)	2 (6,25)*	1 (3,13)*
Ерозивно-виразкове ушкодження	Контрольна	12 (48)	1 (4)	16 (64)	0
	Основна	11 (34,38)	6 (18,75)	0*	0*
Бали (M±m)					
Середня виразність ендоскопічних змін	Контрольна	2,20±0,32	1,44±0,32	2,64±0,32	1,6±0,32
	Основна	2,16±0,28	1,75±0,28	0,69±0,28*	0,4±0,28*

Примітку див. під. табл. 1.

відмічено у 17 (42,5 %) пацієнтів даної групи у середньому через (4,7±0,56) діб від початку лікування, тоді як в контрольній групі мало місце збільшення кількості хворих з больовим синдромом на 14-ту добу дослідження. На лікувальний ефект вінборону вказувала також позитивна динаміка інших побічних ефектів індометацину: статистично значуще знижувалась кількість проявів печії, відрижки, гіркоти, здуття живота та порушення стільця. На фоні лікування вінбороном спостерігалось зростання кількості хворих з підвищеним апетитом (табл. 1).

Лікувальна дія вінборону знайшла підтвердження в даних ЕФГДС. Так, на 14-ту добу дослідження макроскопічна картина СО ГДЗ в основній групі оцінювалась як варіант норми у 37,5 % (p<0,05) пацієнтів з боку шлунка та у 59,38 % (p<0,05) з боку дванадцятипалої кишки, у той час як в контрольній групі хворих спостерігалось посилення запальної реакції у СОШ і ДПК. Наприкінці лікування вінбороном статистично вірогідно збільшувалась кількість хворих з помірними проявами гастриту з 18,75 до 56,25 %, при зменшенні кількості пацієнтів з виразними ознаками гастриту з 46,87 до 6,25 %. Разом з цим спостерігалось статистично значуще зменшення кількості пацієнтів з виразним дуоденітом з 37,5 до 3,13 %. При цьому еро-

зивних змін у СОШ і ДПК, на відміну від контрольної групи, не було виявлено, що може бути свідченням репаративної дії досліджуваного препарату. На лікувальну дію вінборону, за даними гастропатії, вказує також статистично значуще зменшення середньої виразності показників гастриту та дуоденіту у хворих основної групи (табл. 2). Будь-яких побічних ефектів вінборону не було помічено.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що вінборон здатний захищати слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки від ушкоджуючої дії індометацину. Зазначений ефект препарату, ймовірно, зумовлений комплексом цінних фармакологічних властивостей вінборону (протизапальною, спазмолітичною, антигіпоксантиною, антиагрегантною, імуностимулюючою та ін.), які цілком вписуються в патогенез НПЗП-гастропатій [13].

Висновки

Вінборон при застосуванні разом з індометацином протягом 14 днів послабляє ульцерогенну дію останнього у хворих на ревматоїдний артрит. Для зменшення ульцерогенної дії індометацину у хворих на РА до комплексу лікування рекомендується включати вінборон у дозі 40 мг три рази на день, за 1 год до прийому індометацину.

Список літератури

1. Peretz A., Neve J., Famaey J. Selenium in rheumatic diseases. *Semin. Arthritis Rheum.* 1991; 20, 5: 305–316.
2. Вукторов А.П. Селективная ингибция изоформ циклооксигеназы: новый подход к изысканию эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. *Лікар. справа* 1997; 5: 106–111.
3. Вікторов О.П., Порохняк Л.А., Яніна А.М., Нечерда О.Є. Побічна дія лікарських засобів на шлунково-кишковий тракт. *Ліки* 1996; 2: 40–46.
4. Lanas Arbeloa A., Serrano Aullo M. Gastric lesion caused by NSAID and inflammation due to *Helicobacter pylori*. Is there potentiation or attenuation. *Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 21, Suppl. 1: 20–24.
5. Massimo Claar G., Monaco S., Del Vecchio Blanco C., Capurso I., Fusillo M., Annibale B. Omeprazole 20 or 40 mg daily for healing gastroduodenal ulcer in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12, 5: 463–468.
6. Schorrock C.J., Prescott R.J., Rees W.D.W. The effects of indomethacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach. *Gastroenterol.* 1990; 99: 334–339.
7. Griffin M.R. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs-associated gastrointestinal injury. *Am. J. Med.* 1998; 104, 3A: 23–29.
8. Scheiman J.M. NSAIDs, gastrointestinal injury and cytoprotection. *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 1996; 25: 279–298.

9. Hudson N., Balsitis M., Everitt S., Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*. 1993; 34: 742–747.
10. Дзяк Г.В., Гриценко І.І. Роль і місце антисекреторних препаратів у лікуванні гастродуоденопатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ревматоїдний артрит. *Сучасна гастроентерол. і гепатол.* 2000; 2: 35–38.
11. Насонов Е.Л., Каротеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Ч. 1. Клин. мед.* 2000; 3: 4–10.
12. Ганджа І.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І., Свінцицький А.С. Ревматологія. К.: Здоров'я, 1996. 304 с.
13. Степанюк Г.І., Столярчук А.А., Луцюк Н.Б., Смирнова О.В. і др. Сравнительная характеристика противовоспалительного, анальгетического действия вольтарена, индометацина и бензофуурокаина при адьювантной болезни у крыс. *Пат. физиол.* 1986; 5: 78–82.
14. Лебедев А.В., Кузьмин А.В., Левицкий Д.О., Степанюк Г.І. Антиоксидантные свойства бензофуурокаина, феникаберана и ортофена. *Фармакол. и токсикол.* 1989; 3: 59–62.
15. Біктіміров В.В. Нові підходи до підвищення ефективності антибіотикотерапії бронхолегеневих захворювань у дітей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 1995. 43 с.
16. Степанюк Г.І., Козлов В.К., Філатова Л.В. Влияние бензофуурокаина и феникаберана на агрегацию тромбоцитов. Коррекция сердечно-сосудистых нарушений в клинике и эксперименте. *Симпозиум-совещание: Тез. докл. Винница, 1991: 58–59.*
17. Степанюк А.Г., Юшкова В.В., Мудрицький В.Б. та ін. Порівняльна оцінка антигіпоксичних властивостей кордарону, бензофуурокаїну, вінборону та емоксипіну в експеримент. *Ліки* 1998; 5: 6–8.
18. Степанюк Н.Г. Порівняльна оцінка вінборону, но-шпи та ранітидину на виникнення експериментальних індометацинових виразок шлунка: Мат. 2-ї Укр. наук. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми клінічної фармакології». Вінниця.: Нілан-ЛТД, 1998: 197–198.
19. Гублер Э.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973. 141 с.

ВЛИЯНИЕ ВИНБОРОНА НА ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОПАТИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИНДОМЕТАЦИНОМ, У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.Г. Степанюк, Н.А. Станиславчук, С.В. Шевчук

Исследована эффективность профилактического действия нового миотропного спазмолитика вінборона на течение гастропатий, вызванных индометацином, у больных с ревматоидным артритом. Установлено, что вінборон в дозе 40 мг три раза в день, принятый за 1 ч до индометацина (0,05 г три раза в день), уменьшает ulcerогенное действие последнего у больных с ревматоидным артритом. Это проявляется ослаблением как субъективных (боль, диспепсические явления), так и объективных (уменьшение степени воспаления, исчезновение эрозий) признаков гастропатии. Следовательно, вінборон обладает гастропротективным действием и может быть рекомендован для профилактики ulcerогенного действия индометацина у ревматологических больных.

Ключевые слова: вінборон, индометацин, НПВС-гастропатии, ревматоидный артрит.

INFLUENS VINBORON ON COURSE GASTROPATHIES INDUCED INDOMETHACIN IN PATIENTS WITH ARTHRITIS RHEUMATOLOGY

N.G. Stepanyuk, M.A. Stanislavchuk, S.V. Shevchuk

It was observed the effects of preventive actioned by new miotropic spasmolytic vinboron in duration of gastropathy, derived by indomethacin, patients having rheumatoid arthritis. Already cleared that doses of vinboron 40 mg three times a day, taken before an hour of indomethacin (0,05 g 3 times a day) can decrease ulcerogenic effects on patients having rheumatoid arthritis. This gives result in loss of subjective (pain, dyspepsial effects) and objective (decrease in power of infection) symptoms of gastropathy. The vinboron can be used for precautions from gastrical problems and can be recommended for precautions of ulcerogenic effect given by indomethacin in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: vinboron, indomethacin, NPVS-gastropathy, rheumatoid arthritis.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ НИРКОВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

І.Г. Палій, І.М. Шифріс*, Ю.М. Шевченко, О.І. Крижанівська*

Вінницький державний медичний університет ім. М. І. Пирогова

***Вінницька міська клінічна лікарня № 1**

Стаття присвячена оптимізації амбулаторного лікування хворих з хронічною нирковою недостатністю, що перебігає на фоні різнопланової патології нирок. Під спостереженням знаходились хворі з полікістозом нирок, хронічним гломерулонефритом, хронічним пієлонефритом і діабетичною нефропатією, ускладнені хронічною нирковою недостатністю I і II ступеня. В результаті проведеного лікування з включенням хофітолу і ентеросгелю у хворих наступило покращення загального стану, а також намітилась тенденція до нормалізації рівнів сечовини і креатиніну, показників загального аналізу крові.

Ключові слова: амбулаторне лікування, хронічна ниркова недостатність, хофітол, ентеросгель.

Нефрологія в Україні на сьогоднішній день є таким розділом внутрішніх хвороб, який лікарі-терапевти, як правило, знають найгірше. Це може бути пов'язане з тим, що захворювання нирок дуже часто перебігають латентно, нерідко «первинно

хронічно», аж до розвитку хронічної ниркової недостатності, у зв'язку з чим у відсутності сімейних лікарів ця патологія може випадати з поля зору дільничних терапевтів. Актуальність проблеми посилюється ще й тим, що в більшості випадків тера-