

## НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

УДК: 617-089

### **ЗАСТОСУВАННЯ АПЛІКАЦІЙНИХ СОРБЕНІВ НОВОГО ПОКОЛІННЯ В ХІРУРГІЇ\***

**Біляєва О.О., Нешта В.В., Міхантьєв Д.І.**

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Відділкова клінічна лікарня на ст. Запоріжжя – II, м. Запоріжжя.

*Представлені дані використання аплікаційних сорбентів нового покоління в порівнянні з традиційними методами профілактики та лікування гнійно – запальних ускладнень, зокрема гнійних ускладнень в невідкладній абдомінальній хірургії. Наведені методики профілактики гнійних ранових ускладнень з використанням в комплексі аплікаційних сорбентів та оцінка їх ефективності.*

Ключові слова: ранові ускладнення; профілактика ускладнень; лікування нагноєнь; аплікаційні сорбенти; гентаксан; метросил.

#### **Вступ**

Незважаючи на великі досягнення сучасної оперативної техніки, використання з метою профілактики найновітніших антибактеріальних препаратів та антисептичних засобів, кількість гнійно – запальних ускладнень в абдомінальній хірургії (особливо при операціях, що виконуються за невідкладними показаннями), залишається на досить значному рівні. За даними наведеними Земсковим В.С., з співав. ще в 1995 р. [1] нагноєння рани після операцій на органах черевної порожнини при розвитку перитоніту сягає 60%.

При більш детальному розгляді даного питання можна відмітити широкі межі даних, які наводяться різними авторами щодо рівня ранових післяопераційних ускладнень (від 7,8 до 66% ) [2; 3; 4]. Ця уявна невідповідність виникає перш за все через відсутність чіткої єдиної класифікації післяопераційних ускладнень, а також (досить значною мірою), спотворення офіційної статистики внаслідок приховування багатьох випадків із – за репресивного характеру розслідувань, що проводяться органами санітарно – епідеміологічного нагляду.

В зв'язку з цим досить важливим питанням є розробка нових препаратів для профілактики та лікування гнійних ускладнень, які б відповідали наступним вимогам [5,6]: активність в відношенні ймовірних збудників, відсутність швидкого розвитку резистентності, добра проникність в тканини - зони ризику інфікування, мінімальна токсичність, відсутність впливу на фармакокінетику препаратів, що застосовуються для анестезії, міорелаксантів, оптимальне співвідношення ці-

на/ефективність, врахування дії препаратів на систему згортання крові.

Всім цим вимогам відповідають аплікаційні сорбенти, які окрім вищезазначених властивостей повинні бути безпечними та нетоксичними, мати високу спорідненість до ранових виділень, вибірково сорбувати з рани середньомолекулярні токсичні метаболіти, патогенну мікрофлору та токсини; мати високу адсорбційну ємність; легко видалятися з поверхні рани (мала травматичність та безболісність перев'язок); мати можливість іммобілізації лікарських засобів для забезпечення пролонгованої дії і створення підвищеної концентрації їх безпосередньо в вогнищі запалення. Використовуються як класичні, на основі активованих волокнистих вуглецевих матеріалів, так і вуглецеві активовані матеріали, збагачені різними добавками. Застосовують також похідні целюлози : целесорб (регенкур), дебрізан, гелевін, а також сорбенти неорганічної природи, такі як полісорб (силард) [7].

Мета роботи. Визначити ефективність застосування аплікаційних сорбентів нового покоління в порівнянні з традиційними методами для профілактики та лікування гнійно – запальних ускладнень в невідкладній хірургії.

#### **Матеріали та методи**

З 2004 по 2006 р. у клініці проліковано з використанням аплікаційних сорбентів нового покоління 138 пацієнтів. З них чоловіків – 83 (60,1%), жінок – 55 (39,9%), віком від 17 до 76 років, в середньому – 53,4 років. Для оцінки важкості стану хворих використовували класифікацію Амери-

\* Виконана в межах дисертаційної роботи «Профілактика і комплексне лікування гнійно – запальних ранових ускладнень в невідкладній абдомінальній хірургії з застосуванням аплікаційних сорбентів»

канського товариства анестезіологів (ASA). I – II ступінь важкості спостерігалась в 99 (71,7%), III – IV ступеня – у 41 (28,3%) пацієнтів. Супутня патологія серцево – судинної системи спостерігалась в 63 (45,6%) пацієнтів, цукровий діабет – 9 (6,5%), хронічні обструктивні захворювання легень – 15 (10,8%), захворювання нирок 3 (2,17%), онкопатологія 3 (2,17%), ожиріння виявлено в 27 (19,6%). Рановими ускладненнями вважали нагноєння операційної рани, розходження швів, гематому, серому, інфільтрат, лігатурні нориці. Сорбенти використовували для лікування як безпосередньо ранових ускладнень, так і, для більш об'єктивного визначення ефективності, в комплексі лікування гнійної патології різної локалізації на фоні судинних уражень та у хворих з ендокринною патологією, зокрема при цукровому діабеті.

Для оцінки ефективності різних методик профілактики нагнійних ранових ускладнень взято 40 хворих, які розподілені на три групи.

I група – пацієнти у яких проводилась традиційна антибіотикопрофілактика - 15 пацієнтів. З цією метою використовуємо за «зверхкороткою» методикою цефтріаксон 1 гр. на ввідному наркозі внутрішньовенно, та двічі в післяопераційному періоді з інтервалом 12 год.

II група – пацієнти, профілактика нагноєння операційної рани в яких проводилась з використанням препарату гентаксан – 12 пацієнтів.

III група - з метою профілактики застосовувалась апікаційний сорбент метросил - 13 пацієнтів.

Для оцінки ефективності лікування гнійної патології взято 98 хворих. З них: нагноєння операційної рани – 6 випадків; гнійні лігатурні нориці – 5; гнійні захворювання пальців (панариції) – 11; інфіковані рани на тлі атеросклерозу судин нижніх кінцівок та діабетичної ангіопатії – 15; гнійний парапроктит (ішіо- та пельвіоректальний) – 9 випадків. Пацієнти розподілені на три групи.

I група – 39 пацієнтів, у яких використовували

традиційні методи лікування (хірургічна обробка, антибіотикотерапія, дезінтоксикаційні, знеболюючі, імуностимулюючі, протизапальні препарати, місцеве лікування з використанням антисептичних препаратів з урахування фазності перебігу ранового процесу).

II група – пацієнти у яких застосували в комплексі лікування апікаційний сорбент гентаксан – 28 осіб.

III група – хворі, які отримували лікування з використанням в комплексі метросилу – 31 хворий.

Пацієнти основної та контрольних груп по важкості перебігу захворювання, віком, характером патології буди співставимі.

Гентаксан та метросил застосовували в вигляді присипки на ранову поверхню.

Препарат метросил створений на основі вискодисперсного пірогенного кремнезему – аеросилу (силіксу) з іммобілізованому на ньому протианаеробним препаратом метронідазолом. Метросил застосовується для апікаційного лікування інфікованих хірургічних ран, опіків, трофічних виразок різної етіології, в тому числі діабетичних, при відмороженнях, профілактики гнійно – запальних захворювань і післяопераційних ускладнень (на спосіб лікування та профілактики з використання метросилу отримано патент України № 6356). Має пролонговану антимікробну дію, забезпечує місцеву детоксикацію рани, активно сорбує фактори патогенності бактерій, токсичні ранові метаболіти, дегідратує тканини, нормалізує рН ранового середовища. Окрім цього важливе значення має те, що препарат тривалий час підтримує концентрацію лікарського засобу на терапевтичному рівні в рановому вогнищі, активно адсорбує токсичні речовини з ранових виділень.

Властивості аеросилу (силіксу) та клінічний ефект його застосування (О.И. Бондарчук; 2005) (таб.1)

Властивість	Одиниці вимірювання	Клінічний ефект
Сорбція білків	До 800 мг/г	Екзо – і ендотоксикація вогнища запалення, зниження антибіотикорезистентності мікрофлори
Сорбція мікроорганізмів	До 10 <sup>10</sup> КОЕ/г	Зменшення обсяження мікрофлорою вогнища запалення
Осмолична активність	До 503%	Детоксикація вогнища запалення за рахунок направлення току рідини в порожнину рани, зменшення набряку тканин, покращення кровообігу, зниження в'язкості виділень
Водопоглинення	До 944%	Профілактика мацерації тканин, оточуючих рану
Протеоліз		Лізис некротизованих тканин
Активізація спонтанного фібринолізу		Лізис нальоту фібрину Зменшення адгезії пов'язки до рани

Дослідженнями Носача Л.В., Габчака О.Л., Білогур В.В. доведено, що іммобілізація метронідазолу на аеросилі (силіксі) не порушує його фармакологічні властивості, його антианаеробна активність не тільки не змінюється, а й, за рахунок активної сорбції, посилюється.

За допомогою методу інфра – червоної спектроскопії було встановлено, що у всіх випадках

при вмісті 0,6 ммоль/г, який відповідає концентрації вільних силанольних груп, метронідазол адсорбується на поверхні в вигляді моношару. Про це свідчить повне зникнення смуги поглинання 3750 см<sup>-1</sup> внаслідок утворення водневих зв'язків між силанольними групами та адсорбованими молекулами метронідазолу.

Методика застосування метросилу та гентак-

сану для профілактики гнійних ускладнень подібні і заключається в наступному: за 1 – 1 ½ години до операції проводиться обробка шкіри операційної ділянки антисептиками (бетадін); розсікають шкіру, підшкірно – жирову основу (ПЖО); ранову поверхню оброблюють антимікробним сорбційним препаратом (метросил, гентаксан); проводиться фіксація операційних 6 шарових серветок, змочених розчином декасану до нижнього краю ПЖО з обох боків рани, що запобігає контакту очеревини і шкіри з ПЖО; розсікають апоневроз, краї його підшивають до серветок; рана повторно обкладається двошаровою бавовняною тканиною, краї якої змочені розчином декасану; розсікають парієнтальну очеревину, краї якої беруться на затискачі Мічуліча разом з краями бавовняної тканини, завдяки цьому парієнтальна очеревина частково покриває черевну стінку, попереджуючи затікання вмісту черевної порожнини в підшкірно – жирову основу; проводиться основний етап операції і перед закриттям рани (після ушивання апоневрозу) промивають ПЖО декасаном для видалення згустків крові, вільно розташованих елементів та зв'язаних сорбентом інфектогенних агентів; зашиваємо рану, яку, при товщині ПЖО більшій за 5 см дрнуємо гумовими випускниками між шкірними швами.

Перебіг патологічного процесу контролювали за допомогою клінічних показників; біохімічних даних (рівень білка та його фракції, сечовини, креатиніну, білірубін, печінкові проби), рівня С реактивного білка; коагулограми; показників імунної системи; відбитків з ранових поверхонь, бактеріологічних методів: визначенням мікробного пейзажу ранової поверхні, рівня бактеріального обсеменення (число Гуда, колонієутворюючі одиниці – КУО), чутливість до антибіотиків, аналізу перебігу захворювань (строки заживлення рани, тривалість перебування в стаціонарі). Основною «одиницею вимірювання» ефективності профілактики була відсутність гнійно – запальних ускладнень з боку операційної рани.

### **Результати та їх обговорення**

Використання препарату метросил з метою профілактики післяопераційних ускладнень дозволило знизити частоту їх виникнення на 13,02% в порівнянні з I групою та на 10,52% з II, де виникнення ускладнень зафіксовано в 17,5%. В I групі ускладнення виникали в 20,0% випадків.

Застосування препарату метросил в комплексі лікування гнійних ран різної локалізації дозволило знизити строки заживлення їх на в середньому на 25,8 днів в порівнянні з I групою та на 7,8 днів в порівнянні з II групою. Строки перебування в стаціонарі зменшились на 24,8 та 8,2 днів відповідно ( $p < 0,01$ ) (таб.2).

В порівнянні з традиційними методами лікування місцеве застосування метросилу в комплексі терапевтичних заходів дозволяє на 3 – 7 днів скоротити строки нормалізації загального

стану та лабораторних показників, ліквідувати перифокальний набряк та інфільтрацію тканин; знизити мікробне обсеменення рани до кінця 2 – 3 доби нижче критичного рівня, а до 2 – 3 – 4 доби (в залежності від збудника) забезпечити повноцінну санацію рани. При дослідженні мазків – відбитків з ранової поверхні в перші доби після виконання оперативних втручань у всіх групах спостерігались в значній кількості нейтрофіли різного ступеня деструкції, масивна мікрофлора поза – та внутрішньоклітинно в стадії сплотивленого фагоцитозу, одиничні полібласти. В процесі лікування відмічалось зменшення кількості макрофагів, ріст фіброцитів та фібробластів, завершеність фагоцитозу, відсутність мікрофлори. При чому очищення рани при використанні метросилу відбувалось протягом 2 – 3 днів, тоді як при використанні традиційних методів лікування в середньому 7,3 та більше днів.

*Таблиця 2.  
Строки заживлення ран та тривалість перебування в стаціонарі*

Групи хворих	Строки заживлення	Тривалість знаходження в стаціонарі
I група (традиційні методи лікування)	33.1 дів	37.1 дів
II група (хірургічна обробка і присипки гентаксану)	15.1 дів	20.5 дів
III група (використання метросилу в комплексному лікуванні)	7.3 дів	12.3 дів

Ефективність дії препарату метросил пов'язаний з активною сорбцією білків і мікроорганізмів, високою осмотичною активністю та водопоглинанням, активацією спонтанного фібринолізу і пролонгованою антибактеріальною дією метронідазолу. Нагноєння операційних ран після втручань на органах черевної порожнини частіше за все обумовлене грамнегативною флорою (більше чим в 80%), серед яких кишкова паличка зустрічається в монокультурі в 43% випадків, а в асоціації зі стафілококом, протеєм та паличкою синьо – зеленого гною – в 27%. Відмічається також зростання ролі бактероїдів (в зарубіжній літературі велике значення надається так званому „синдрому 5-ї доби” – розвитку ускладнень обумовлених розвитком бактероїдів) та анаеробної мікрофлори. Цим, зокрема, обумовлена більш висока ефективність застосування метросилу в порівнянні з гентаксаном.

### **Висновки**

Використання в комплексі профілактики та лікування гнійно – запальних процесів м'яких тканин, зокрема при ранових ускладненнях в невідкладній абдомінальній хірургії нових препаратів апікаційних сорбентів виготовлених з використанням нанотехнологій забезпечило:

1. Більш ефективно запобігання виникнення післяопераційних ранових ускладнень в порівнянні з традиційною антибіотикопрофілактикою.
2. Більш швидкий регрес гнійно – запальних

процесів м'яких тканин та ранової інфекції.

3. Зниження строків заживлення ран та зменшення перебування хворих на ліжку при використанні в комплексі лікування сорбентів.

Можна рекомендувати препарат метросил для профілактики виникнення ускладнень з боку післяопераційної рани при оперативних втручаннях на органах черевної порожнини та для лікування цих ускладнень.

### Література

1. Земсков В.С., Шор – Чудновский М.Е., Беляева О.А. и др. Металлосодержащие углеродные сорбенты в комплексном лечении нагноений послеоперационных ран у больных с перитонитом // Материалы республиканской научно – практической конференции по проблеме «Хирургическое лечение рецидивирующих гастроудоденальных язв и их осложнений». – К., 1995. – С. 133 – 134.
2. Андреев А.А. Адамян А.А. Макаренко Р.В. Усенов Д.А. Защита послеоперационной раны от инфицирования при реконструктивных операциях на БС. // Вестник хирургии. – 1990. – №5. – С. 106-108.
3. Аврунин А.С, Абелева Г.М. Осложнения при плановых операциях (хирургической агрессии) // Вестник хирургии. – 1991. – №6. – С. 108-110.
4. Жебровский В.В., Мохамед Том Эльбашир. Хирургия грыж живота и эвентераций. - Симферополь, 2002. – С. 108-114.
5. Брехов О.М., Коняева О.И. Антибиотикопрофилактика хирургической инфекции при малоинвазивной та эндоскопической хирургии хребта. //Шпитальна хірургія. – 2001. – №2. – С.103-106.,
6. Гостищев В.К. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в хирургии: Методические рекомендации. С. 1-3.
7. Кузнец Н.Б. Значення препаратів з сорбційною дією в комплексному лікуванні гнійних ран.// Шпитальна хірургія. – 2002. №1. – С.114-117.

### Реферат

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППЛИКАЦИОННОГО СОРБЕНТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ХИРУРГИИ

Беляева О.А., Нешта В.В., Михантьев Д.И.

Ключевые слова: раневые осложнения; профилактика осложнений; аппликационные сорбенты; гентаксан; метросил.

Представлены данные использования аппликационных сорбентов нового поколения в сравнении с традиционными методиками профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний. Приведены методики профилактики гнойных раневых осложнений с использованием в комплексе аппликационных сорбентов и оценка их эффективности.

УДК 616.8-009.614:615.211

## ПОЄДНАННЯ ТІОПЕНТАЛУ ТА ПРОПОФОЛУ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОПТИМІЗАЦІЯ ТОТАЛЬНОЇ ІНТРАВЕНОЗНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

**Бишовець С.М., Лисенко В.М.**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

*В статті розглянуті фармакологічні та економічні аспекти поєднання тіопенталу та пропופолу. Гіпнотичний компонент анестезії якісно забезпечується комбінацією тіопенталу і пропופолу. Цим досягається оптимальний результат ефективності, якості, токсичності та вартості анестезії.*

Ключові слова: тіопентал, пропופол, фармакоекономіка, анестезія.

*Немає сумнівів в тому,  
що час тотальної інтравенозної  
анестезії наступив...  
J.S. Mallon, G. Edelist [16]*

Тотальна інтравенозна анестезія (ТІВА) це метод введення всіх компонентів загального знеболювання внутрішньовенно [2, 10, 11]. Наприкінці 70-х й початку 80-х років минулого століття завдяки пропופолу була відкрита нова сторінка в розвитку ТІВА [13, 14, 15]. Цьому сприяли швидкий метаболізм, керованість дії препарату й застосування автоматичних дозаторів [7, 17, 18]. Проте основним обмеженням широкого застосування пропופолу залишається його висока вартість [6].

Важливе значення повинно приділятися аналізу співвідношення “вартість/перевага”, що включає пряму оцінку як витрат на анестезію, так і її переваг, а також аналізу співвідношення “вартість/ефективність” [3, 12], при якому оцінюються фактичні витрати, понесені для досягнення максимального рівня ефективності анестезіологічного забезпечення. Ефективність,

якість та загальна вартість порівнюються з аналогічними показниками інших, обраних у якості альтернативних, варіантів анестезії. Медична економіка складається з оцінки кошторису хвороби та визначення ефективності в охороні здоров'я [12]. Отримана інформація необхідна для планування й розподілення обмежених ресурсів, особливо в сучасних умовах медичної економіки в Україні. Слід зазначити, що показник середніх витрат має найбільше значення для адміністраторів медичних установ, які повинні враховувати кошти, затрачені на лікування усіх пацієнтів [1, 9]. Якщо комбінуванням препаратів для ТІВА вдасться знизити їхню абсолютну кількість, при тій самій ефективності загального знеболювання, це дозволить зменшити витрати коштів на анестезіологічне забезпечення.

Висловлено гіпотезу, що при операціях так званої середньої (1-2 години) тривалості та, безперечно, довгочасних, доцільно етап індукції ТІВА провести набагато дешевшим анестетиком – тіопенталом, а гіпнотичний компонент подальшого загального знеболювання забезпечити пропופолом.

**Матеріали і методи**

Роботу виконано в Київський міський клінічній лікарні швидкої медичної допомоги. Клінічний матеріал склали 30 пацієнтів (27 жінок і 3 чоловіки) з фізичними параметрами: вік – 39,0±2,7 років, маса тіла (МТ) – 71,7±3,5 кг, індекс МТ – 25,8±1,1 кг/м<sup>2</sup>, фізичний статус – I-II клас за шкалою ASA. Досліджених було рандомізовано в 2 клінічні групи. Розбіжностей між групами за віком, МТ та індексом МТ не було. Лапароскопічні оперативні втручання виконувались хворим без премедикації з приводу жовчнокам'яної хвороби.

Хворим 1-ї групи гіпнотичний компонент індукції ТІВА проводили тіопентал-натрієм (“Киевмедпрепарат”, Україна), а медикаментозний сон підтримувався рекофолом (“Schering AG, Leiras”, Фінляндія). Пацієнтам 2-ї групи (контрольна) на всіх етапах ТІВА гіпнотичний ефект забезпечувався тільки рекофолом. В 1-й та 2-й групах анальгезію й міорелаксацію проводили відповідно фентанілом і ардуаном в загально прийнятих дозах, для штучної вентиляції легенів використовували апарат “Фаза-8”, інфузійна терапія також була ідентичною.

Ступінь седатії після ТІВА й відновлення оцінювали за тестом Bidway [5] та шкалою Cook-Palma [4] після закінчення інфузії рекофолу через 15 хвилин і 2 години.

Для введення рекофолу користувалися шприцевим насосом “Graseby Syringe Pump 3100” (Велика Британія). Моніторинг фізичних параметрів досліджених здійснювався за допомогою мультифункціонального пристрою “Viridia T3” (Hewlett Packard, M3046A, Німеччина).

Отримані цифрові результати опрацьовано статистично з використанням методів обробки середніх значень за Student (пакет статистичного аналізу програм Excel 7, Microsoft Office-98) та таблиць t-Student [8].

**Результати та їх обговорення**

В 1-й групі ефективна гіпнотична індукційна доза тіопентал-натрію склала 6,54±0,20 мг/кг МТ. Гіпнотичний компонент ТІВА підтримувався рекофолом, який вводився шприцевим насосом. Швидкість інфузії рекофолу ретельно регулювалася в залежності від клінічного ефекту. Відправним орієнтиром для пацієнтів МТ 60-90 кг був режим введення рекофолу в дозі 8 мг/кг-годину в перші 20 хвилин з послідуною інфузією 6 мг/кг-годину до закінчення операції. Клінічні параметри хворих 1-ї групи до та після введення 6,54±0,20 мг/кг МТ тіопентал-натрію наведено в табл. 1 (АТ<sub>с</sub> – артеріальний тиск систолічний, АТ<sub>д</sub> – артеріальний тиск діастолічний, САТ – середній артеріальний тиск – в міліметрах ртутного стовпчика; пульс в ударах/хвилину).

Отримані результати свідчать, що введення пацієнтам 1-ї групи тіопентал-натрію у дозі 6,54±0,20 мг/кг МТ призвело до: достовірної депресії АТ<sub>с</sub> на 18,6%; достовірної депресії АТ<sub>д</sub> на

20,1%; достовірної депресії САТ на 18,9%; недостовірного прискорення пульсу на 6,9%.

*Таблиця 1  
Клінічні параметри хворих 1-ї групи до та після інфузії тіопентал-натрію (M±m); n=15*

Показник	До введення тіопенталу	Після введення тіопенталу	Статистична достовірність
АТ <sub>с</sub>	137,3±5,1	111,8±3,8	p<0,05
АТ <sub>д</sub>	83,6±2,3	66,8±2,4	p<0,05
САТ	101,4±3,0	82,2±2,6	p<0,05
Пульс	88,2±2,6	94,7±2,7	p>0,1

Ступінь седатії після анестезії хворих 1-ї групи, через 15 хвилин після закінчення інфузії рекофолу, за тестом Bidway – 1 бал (добре орієнтуються в просторі й часі, але відчувають сонливість) та 16-17 балів (градація седатії – бадьорування) за шкалою Cook-Palma. Відповідна оцінка через 2 години: тест Bidway – 0 балів (добре орієнтуються в просторі й часі, не відчувають сонливості) та 17 балів за шкалою Cook-Palma.

В 2-й групі ефективна гіпнотична індукційна доза рекофолу склала 2,26±0,14 мг/кг МТ. Гіпнотичний компонент ТІВА підтримувався рекофолом, який вводився шприцевим насосом. Швидкість інфузії рекофолу також регулювалася в залежності від клінічного ефекту. Орієнтиром для пацієнтів МТ 60-90 кг був режим введення рекофолу в дозі 10 мг/кг-годину в перші 10 хвилин, наступні 10 хвилин – 8 мг/кг-годину, у послідууючому – 6 мг/кг-годину до закінчення операції. Клінічні параметри хворих 2-ї групи до та після введення 2,26±0,14 мг/кг МТ рекофолу наведено в табл. 2.

*Таблиця 2  
Клінічні параметри хворих 2-ї групи до та після інфузії рекофолу (M±m); n=15*

Показник	До введення рекофолу	Після введення рекофолу	Статистична достовірність
АТ <sub>с</sub>	127,8±3,7	110,0±2,3	p<0,05
АТ <sub>д</sub>	75,6±2,5	59,4±1,0	p<0,01
САТ	93,0±2,8	76,3±1,4	p<0,01
Пульс	92,0±2,7	95,3±2,6	p>0,1

Отримані результати свідчать, що введення пацієнтам 2-ї групи рекофолу у дозі 2,26±0,14 мг/кг МТ призвело до: достовірної депресії АТ<sub>с</sub> на 13,9%; достовірної депресії АТ<sub>д</sub> на 21,4%; достовірної депресії САТ на 18,0%; недостовірного прискорення пульсу на 3,5%.

Ступінь седатії після анестезії хворих 2-ї групи, через 15 хвилин після закінчення інфузії рекофолу, за тестом Bidway – 1 бал та 16-17 балів за шкалою Cook-Palma. Відповідна оцінка через 2 години: тест Bidway – 0 балів та 17 балів за шкалою Cook-Palma.

При порівнянні отриманих результатів клінічних характеристик пацієнтів можна відмітити наступне. Коливання гемодинаміки хворих 1-ї та 2-ї груп майже тотожні. Так, у пацієнтів 1-ї групи, у яких етап індукції ТІВА проводили тіопентал-натрієм, АТ<sub>с</sub> знизився на 18,6%, відбулася депресія АТ<sub>д</sub> на 20,1% та відповідно САТ понизився на 18,9%. Коливання пульсу у хворих цієї гру-

пи були недостовірними. У пацієнтів 2-ї групи, де введення в ТІВА проводили рекофолом, АТ<sub>с</sub> достовірно знижався на 13,9%, депресія АТ<sub>д</sub> була достовірною на 21,4%, відповідно САТ достовірно понизився на 18,0%. Коливання пульсу у хворих цієї групи також були недостовірними. Після закінчення ТІВА, гіпнотичний компонент якої в двох групах підтримувався рекофолом, ступінь седатії після анестезії, що оцінювали за тестом Bidway та шкалою Cook-Palma через 15 хвилин і 2 години, також не мали розбіжностей. Пробудження було достатньо швидким.

Отже, забезпечення коіндукції ТІВА поєднанням тіопентал-натрію та дороговартісного рекофолу вдається знизити абсолютну кількість останнього, при тій самій ефективності загального знеболювання. Це дозволяє зменшити витрати коштів на анестезіологічне забезпечення. В якості прикладу приведено розрахунки тільки індукції анестезії, точніше тільки гіпнотичного компоненту введення в ТІВА. Умовна МТ пацієнта дорівнює 70 кг. Якщо гіпнотичну частку індукції анестезії проведено рекофолом, то останнього потрібно:  $2,26 \text{ мг/кг} \times 70 \text{ кг} = 158,2 \text{ мг}$ .

Вартість кількості цього анестетика й відповідно медикаментозна частка кошторису маніпуляції складає 29,25 грн. А якщо гіпнотичну індукцію замість рекофолу провести тіопентал-натрієм, то відповідно:  $6,54 \text{ мг/кг} \times 70 \text{ кг} = 457,8 \text{ мг}$ .

Ціна такого введення в гіпнотичну частку ТІВА відповідно буде: 1,51 грн. Тобто економічна маржа складає +27,74 грн.

Для прикладу, якщо підрахувати тільки стартовий етап 100 ТІВА, то для забезпечення індукції виключно рекофолом необхідно було би витратити 2925 грн, а при поєднуванні тіопентал-натрію з рекофолом медикаментозна частка кошторису цієї маніпуляції склала би 151 грн. Тобто розрахункова позитивна економія тільки етапу індукції анестезії складала би 2774 грн. Досягається оптимальний результат ефективності, якості, токсичності й кошторису анестезії. Що особливо важливо при роботі в умовах обмежених ресурсів.

Заміна навантажувальної дози пропофолу на відповідну кількість тіопенталу з послідуною, майже однаковою, підтримуючою дозою пропофолу, яка ефективно забезпечувала гіпнотичний компонент ТІВА, можна гіпотетично пояснити наступним. Існують два принципових типи ГАМК-рецепторів: ГАМК<sub>А</sub>, що працюють як хлорид-іонні канали, і ГАМК<sub>В</sub>, що діють шляхом калієвих і кальцієвих каналів. ГАМК<sub>А</sub>-рецептори модулюються ділянками, що зв'язують різноманітні препарати. ГАМК – найбільш важливий трансмітер, що інгібує, і більшість нейронів мозку схильна до ГАМК-ергічної модуляції. Багато депресантів центральної нервової системи, до яких належать пропофол і тіопентал, активують комплекс ГАМК<sub>А</sub>-рецепторів з хлорид-іонними каналами. В клінічне застосованих концентраціях і пропофол, і тіопентал збільшують проникливість

каналів для хлору. Тобто молекулярні механізми гіпнотичної дії пропофолу та тіопенталу можливо достатньо схожі. Цим і пояснюється взаємозамінність даних анестетиків.

### Висновки

1. Гіпнотичний компонент ТІВА задовільно забезпечується комбінацією тіопенталу та пропофолу;

2. Поєднанням тіопенталу і пропофолу досягається оптимальний результат ефективності, якості, токсичності й кошторису анестезії.

### Література

1. Афанасьев Д. Актуальные вопросы менеджмента сахарного диабета // Новые мед. технологии. – 2001. – № 2. – С. 12-16.
2. Бунятян А.А. Актуальные вопросы тотальной внутривенной анестезии // Актуал. вопр. общей анестезии и седации: (Прил. к журн. "Вестн. интенсив. терапии"). – М., 1998. – С. 1-6.
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения Максипима и имипенем/циластатина (тиенама) // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2, № 5. – С. 1-4.
4. Гологорский В.А. Проблема седации в интенсивной терапии // Актуал. вопр. общей анестезии и седации: (Прил. к журн. "Вестн. интенсив. терапии"). – М., 1998. – С.7-13.
5. Молчанов И.В. Рациональное применение бензодиазепинов и их антагониста флюмазенила (анексата) в анестезиологической практике // Актуал. вопр. общей анестезии и седации: (Прил. к журн. "Вестн. интенсив. терапии"). – М., 1998. – С.23-25.
6. Морган Дж.Э.-мл., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: В 3 т.: Пер. с англ. – М.: Бином; СПб.: Невс. диалект, 2000. – Т. 2. – 366 с.
7. Пелех О. Рекофол в малых гинекологических и лапароскопических операциях // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – №3 (15). – С. 126-128.
8. Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике. – Л.: Медицина, 1975. – 152 с.
9. Родлофф А. Фармако-экономические исследования у пациентов с тяжелыми инфекциями // Симпозиум, проведенный в рамках конгресса ECC/Viscon. – Гамбург, 1998. – С. 5-6.
10. Руководство по анестезиологии: В 2 т. / Под ред. А.Р. Эйкенхеда, Г. Смита; Пер. с англ. – М.: Медицина, 1999. – Т. 1. – 466 с.
11. Смит Й., Уайт П. Тотальная внутривенная анестезия: Пер. с англ. – М.: Бином; СПб.: Невс. диалект, 2002. – 176 с.
12. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.
13. Cockshott J.D. Propofol (diprivan) pharmacokinetics and metabolism – an overview // Postgrad. Med. J. – 1985. – Vol. 61, Suppl. 3. – P. 45-50.
14. Extended blood collection period regard to define distribution and elimination kinetics of propofol / Campbell G.A., Morgan D.J., Kumar R., Crankshaw D.P. // Br. J. din Miami. – 1988. – Vol. 26. – P. 187-190.
15. Kay B., Rolly G. A new intravenous induction agent // Acta Anaesth. Belg. – 1977. – Vol. 28. – P. 303-310.
16. Mallon J.S., Edelist G. Total intravenous anesthesia (editorial) // Can. J. Anaesth. – 1990. – Vol. 37. – P. 279-281.
17. Propofol: an update on its clinical use / Smith I., White P.F., Nathanson M., Gouldson R. // Anesthesiology. – 1994. – Vol. 81. – P. 1005-1043.
18. Propofol induced anaesthesia. Double-blind comparison of recovery after anaesthesia induced by propofol or tiopentone / Sanders L.D., Isaac P.A., Veomans W.A., Clyburn P.A., Rosen M., Robinson I.O. // Anaesthesia. – 1989. – Vol. 44. – P. 200-204.

**Реферат**

**КОМБИНИРОВАНИЕ ТИОПЕНТАЛА И ПРОПОФОЛА: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ТОТАЛЬНОЙ ИНТРАВЕНОЗНОЙ АНЕСТЕЗИИ**

Бышовец С.Н., Лисенко В.М.

Ключевые слова: тиопентал, пропофол, фармакоэкономика, анестезия

В статье рассмотрены фармакологические и экономические аспекты сочетания тиопентала и пропофола. Гипнотический компонент анестезии качественно обеспечивается комбинацией тиопентала и пропофола. Этим достигается оптимальный результат эффективности, качества, токсичности и стоимости анестезии.

УДК: 616.37-002-085-073.27; 616.37-002.282.8; 616.381-002-089

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ У КРЫС**

**Бобров О.Е., Мендель Н.А., Игнатов И.Н.**

Национальная медицинская академия последипломного образования им.П.Л.Шупика, г.Киев

*На 20 крысах самцах моделировали острый панкреатит. Крысы были разделены на 4 группы по 5 животных: 1 группа – контрольная, 2 группа – применена лактулоза (нормаза) перорально, 3 группа – клизмы «Нормакол», и, 4 группа – лактулоза (нормаза) и клизмы «Нормакол». В результате эксперимента было установлено, что комбинированная энтеральная терапия с использованием лактулозы (нормаза) и «Нормакола» уменьшает развитие воспалительных и дистрофических процессов в толстой и тонкой кишке, что препятствует развитию транслокации микроорганизмов и уменьшает всасывание токсических веществ через кишечную стенку. Полученные данные позволили обосновать целесообразность использования энтеральной терапии с применением «Нормакола» и лактулозы (нормаза) в комплексном лечении острого панкреатита у людей.*

Ключевые слова: острый панкреатит, транслокация, энтеральная терапия, лактулоза, «Нормакол».

**Введение**

Учитывая данные литературы о роли состояния кишечника в бактериальной транслокации и развитии инфицирования панкреатического некроза [Криворучко и соавт., 1999; Deitch, 1990; Berg, 1999; Chen et al., 1999] нами проведено экспериментальное исследование влияния острого панкреатита, а также лактулозы и очищения толстой кишки препаратом «Нормакол» на ультраструктуру кишечника, печени и поджелудочной железы.

**Материалы и методы**

Экспериментальные исследования были проведены в экспериментальном отделе НИИ эндокринологии МЗ Украины. Содержание животных в виварии и порядок проведения эксперимента полностью соответствовал "Общим этическим принципам экспериментов на животных" (Первый национальный конгресс по биоэтике, 20 сентября 2001 года, Киев, Украина), а также "Методичним рекомендаціям по представленню документації на лікарські засоби у Фармакологічний комітет МОЗ України" (Київ, 1993).

Для эксперимента использовали половозрелых крыс-самцов (*Rattus norvegicus*) массой 200 - 250 г, разведения вивария НИИ эндокринологии МЗ Украины. Животных содержали в стандартных условиях при температуре помещения 20 - 22<sup>0</sup>С при относительной влажности 40 - 45%.

Ингаляционный наркоз осуществляли при помощи этилового эфира в камере А.Х. Когана.

Неингаляционный наркоз проводили путем внутрибрюшинного введения этилового эфира в дозе 40 - 50 мг/кг.

Выведение из эксперимента осуществляли путем эутаназии передозировкой паров эфира.

Для проведения экспериментальных исследований было использовано 20 животных на которых была воспроизведена модель острого некротического панкреатита (ОНП) по разработанному нами способу путем прошивания и лигирования головки поджелудочной железы. Способ выполняли следующим образом. После введения крысы в наркоз в асептических условиях выполняли лапаротомию, под поджелудочную железу в области головки с помощью прошивания изогнутой иглой проводили лигатуру капроном №3 и завязывали. Ушивали брюшную полость отдельными узловыми швами.

Целью эксперимента было оценка влияния энтеральной терапии лактулозой и «Нормаколом» на морфологическую структуру кишечника, печени и поджелудочной железы.

Крысы были разделены случайным способом на 4 группы по 5 животных: 1 группа – контрольная, 2 группа – применена лактулоза (нормаза) перорально (принудительное введение препарата через металлический зонд, введенный в желудок в объеме 0,5 мл каждые 4 часа), 3 группа – клизмы «Нормакол» по 1 мл каждые 12 часов, и, 4 группа – лактулоза (нормаза) и клизмы «Нормакол».

Указанная терапия проводилась в течение трех суток, затем животные выводились из экс-

перимента путем эутаназии эфиром. К моменту выведения из эксперимента в первой группе погибли 3 животных (60%), во второй и третьей группах по 1 (20%) и в четвертой группе все животные были живы.

Для гистологического исследования при аутопсии забирали ткань поджелудочной железы, печени, тонкой и толстой кишки. Препараты фиксировали формалином, а затем окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Гистологические исследования были выполнены в лаборатории морфологии ИПАГ АМН Украины (руководитель – д.м.н., проф. Т.Д. Задорожная).

### Результаты и их обсуждение

При гистологическом исследовании внутренних органов (поджелудочной железы, печени, тонкой и толстой кишки крыс с моделью острого панкреатита (контрольная группа) установлено, что после лигирования поджелудочной железы развиваются тотальные или частичные некрозы ацинарных отделов и островков Лангерганса. При этом в одном наблюдении с частичным некрозом паренхимы поджелудочной железы оставались участки прослоек соединительной ткани т.е. стромы и сохранившейся капсулы. Изменения слизистой оболочки тонкой кишки в 1 группе проявлялись выраженным сращиванием и некрозом поверхностного эпителиального покрова слизистой оболочки. Определялась воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки нейтрофилами и лимфоцитами с наличием лимфоидных фолликулов без центров роста. При этом отмечалось нарушение архитектоники ворсин и крипт слизистой оболочки, отек стромы, дистрофические изменения эпителиальных клеток.

В толстой кишке (1 группа) гистологически были выявлены воспалительные густоклеточные инфильтраты слизистого и подслизистого слоя нейтрофилами с очагами абсцедирования на фоне отека стромы.

В ткани печени (1 группа) обнаружены очаги некроза паренхимы, которые располагались в основном вокруг центральных вен, начинающийся спаечный процесс капсулы печени с окружающими тканями. В отдельных гепатоцитах отмечалась белковая и гидropическая дистрофия, а также выраженная острая воспалительная инфильтрация нейтрофилами, наличие фибриноидных масс.

Во второй группе (применение лактулозы (нормаза) перорально) в исследованных органах были изменения, аналогичные описанным изменениям в первой группе. Поджелудочная железа с участками некроза, перемежающимися с участками неизменной ткани либо с дистрофическими изменениями ацинарных клеток.

Однако в толстой кишке крыс второй группы воспалительная инфильтрация в слизистой оболочке почти не определялась, встречались

только ограниченные единичные очаги нейтрофильной инфильтрации в подслизистом слое.

В ткани печени крыс второй группы изменения носили также очаговый характер с наличием полнокровия центральных вен и прилегающих капилляров. Наличие двуядерных гепатоцитов, а также ядер, увеличенных в размерах, указывает на начальные процессы регенерации дистрофических процессов.

В третьей группе экспериментальных наблюдений (применение «Нормакола») были отмечены изменения поджелудочной железы, аналогичные таковым в первой группе. В слизистой оболочке тонкой кишки определяли очаги либо распространенные участки некроза и сращивания поверхностного эпителия, а также густоклеточную воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки нейтрофилами, лимфоцитами, распространяющуюся на всю ее толщину и отек стромы.

В толстой кишке крыс третьей группы определяли дистрофические изменения поверхностного эпителия, отек стромы, наличие флюкулятов с эозинофильной окраской в просвете кишечника.

В печени крыс третьей группы обнаруживали участки кровоизлияний в паренхиму, перемежающиеся с очагами некроза гепатоцитов и диффузно-неравномерное полнокровие центральных вен и прилегающих капилляров.

Наиболее выраженную тенденцию к регенерации и репарации отмечали у животных четвертой группы (лактоза (нормаза) + «Нормакол»), где в большинстве наблюдений были обнаружены явления регенерации ацинусов поджелудочной железы.

При этом в четвертой группе было обнаружено улучшение структур тонкой кишки, где отсутствовала воспалительная инфильтрация, отмечалась регенерация с наличием очагов нежной фуксинофилии в слизистой оболочке и подслизистом слое.

Аналогичная тенденция была отмечена и при исследовании структуры толстой кишки в которой наряду с минимизацией дистрофических проявлений была отмечена выраженная регенерация. В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что при моделировании острого некротического панкреатита (подтвержденного гистологически наличием некрозов поджелудочной железы с острой воспалительной инфильтрацией) - развивались некрозы поверхностных отделов слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, а также очаги некроза и повреждения участков ткани печени.

При введении перорально лактулозы (нормаза) (группа 2) и особенно лактулозы (нормаза) и клизм «Нормакол» (группа 4) были отмечены признаки регенерации и восстановления структуры слизистых оболочек тонкой и толстой кишки, ограничение процесса воспаления в этих органах, улучшение структуры паренхимы печени

и явления репарации гепатоцитов (наличие двуядерных и увеличение их ядра).

### **Выводы и перспективы дальнейших разработок**

Следовательно, в результате эксперимента было установлено, что комбинированная энтеральная терапия с использованием лактулозы (нормазе) и «Нормакола» уменьшает развитие воспалительных и дистрофических процессов в толстой и тонкой кишке, что препятствует развитию транслокации микроорганизмов и уменьшает всасывание токсических веществ через кишечную стенку.

Полученные данные позволили обосновать целесообразность использования энтеральной терапии с применением «Нормакола» и лакту-

лозы (нормазе) в комплексном лечении острого панкреатита у людей.

### **Литература**

1. Криворучко И.А., Гусак И.В., Смачило Р.М. Роль кишечника в патогенезе острого панкреатита: экстракция кислорода и транслокация бактерий у крыс //Клин. хирургия. – 1999. - №12. – С. 40 – 42.
2. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – Vol. 473. – P. 11 – 30.
3. Chen X., Valente J.F., Alexander J.W. The effect of senosides on bacterial translocation and survival in a model of acute hemorrhagic pancreatitis //Pancreas. – 1999. – Vol. 18, N.1. – P. 39 - 46.
4. Deitch E.A. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure // Arc. Surg. – 1990. – Vol. 125, N.3. – P. 403 - 494.

### **Реферат**

#### **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНТЕРАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ У ЩУРІВ**

Бобров О.Є., Мендель М.А., Ігнатов І.М.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, транслокація, ентеральна терапія, лактулоза, «Нормакол».

На 20 пацієнтах самцях моделювали гострий панкреатит. Пацієнти були розділені на 4 групи по 5 тварин: 1 група – контрольна, 2 група – застосована лактулоза (нормазе) перорально, 3 група – клізми «Нормакол», і, 4 група – лактулоза (нормазе) і клізми «Нормакол»

В результаті експерименту було встановлено, що комбінована ентеральна терапія з використанням лактулози (нормазе) і «Нормаколу» зменшує розвиток запальних і дистрофічних процесів у товстій і тонкій кишці, що перешкоджає розвитку транслокації мікроорганізмів і зменшує всмоктування токсичних речовин через кишкову стінку.

Отримані дані дозволили обґрунтувати доцільність використання ентеральної терапії з застосуванням «Нормаколу» і лактулози (нормазе) в комплексному лікуванні гострого панкреатиту у людей.

УДК 616 - 006 - 089 : 616 - 091

### **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ В ОБОСНОВАНИИ СРОКОВ ВТОРОГО ЭТАПА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

**Бондарь Г.В., Шлопов В.Г., Гринцов А.Г., Совпель О.В., Шаповалова Ю.А.**

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького

Центральная городская клиническая больница №1, г. Донецк

*У 114 больных раком прямой кишки после сфинктеросохраняющих операций на 1, 3, 7, 10, 14, 19, 21 сутки послеоперационного периода произведена биопсия низведенной на промежность ободочной кишки. Всем больным через 1 год после оперативного вмешательства выполнялись сфинктерометрия прибором «Сфинктерометр», тестирование с помощью индекса GLQI – индекс определения качества жизни больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Оптимальным сроком выполнения второго этапа брюшноанальной резекции прямой кишки при раке следует считать 10-14 сутки послеоперационного периода. Своевременное формирование искусственного заднего прохода способствует сохранению функции анального держания.*

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, двухэтапные операции.

Основным методом лечения рака прямой кишки, по-прежнему, является хирургический. Современная стратегия направлена на выполнение сфинктеросохраняющих операций для улучшения качества жизни больных и их социальной реабилитации, не нарушая принципов онкологического радикализма [2, 4, 6].

Данные хирургические вмешательства носят двухэтапный характер. На первом этапе брюшнопромежностным доступом выполняется резекция прямой кишки с низведением на промежность ободочной, на втором – отсечение избытка низведенной ободочной кишки, формирование колоанального (-ректального) анастомоза

[1,5].

Выполнение сфинктеросохраняющей резекции с низведением ободочной кишки на промежность, особенно брюшноанальной резекции, неизбежно сопровождается травмой и удалением части замыкательного аппарата прямой кишки, происходит нарушение трофики и иннервации сохраняемой порции, что, в конечном счете, ведет к нарушению сократительной функции.

Учитывая несомненную важность своевременно выполненного реконструктивного этапа сфинктеросохраняющей операции и влияние сроков его выполнения на функциональные послеоперационные результаты, авторы подходят к

решению этой проблемы эмпирически, основываясь на собственном клиническом опыте. При этом рекомендуемый оптимальный срок отсечения избытка низведенной кишки и формирования колоанального анастомоза варьирует от 5 до 30 и более суток [3, 9, 10].

Цель работы: Изучить в клинике и эксперименте особенности заживления промежностной раны при формировании искусственного ануса для улучшения функциональных результатов после резекции прямой кишки по поводу рака.

### Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 356 больных раком прямой кишки после сфинктерсохраняющих резекций, которым проводилось лечение на базе проктологического отделения, в т.ч. 39 больных после проксимальной резекции прямой кишки типа Дюамеля, 284 больных после брюшноанальной резекции, 33 больных после брюшноанальной резекции прямой кишки.

Морфологически исследованы кусочки тканей слизистой стенки низведенной кишки, полученные путем биопсии избытка в 42 наблюдениях у больных после брюшноанальной резекции прямой кишки по поводу рака. Ввиду невозможности изучения у послеоперационных больных динамики изменений зоны колоанального анастомоза, анального сфинктера, мышц диафрагмы таза выполнена экспериментальная часть исследования на 15 беспородных собаках обоего пола массой от 10 до 15 кг. Всем собакам под эндотрахеальным наркозом выполнена проктэктомия промежностным доступом с низведением вышележащих отделов толстой кишки на промежность.

На 7-е, 14-е, 21-е, 30-е сутки послеоперационного периода под эндотрахеальным наркозом выполнялась экзизиционная биопсия зоны колоанального анастомоза анального сфинктера, мышц тазового дна, с последующим морфологическим изучением процессов репаративной регенерации (клеточной реакции, реваскуляризации, процессов фибрилогенеза).

### Обсуждение результатов

Полученные результаты экспериментального морфологического и морфометрического исследований стенки низведенной кишки, колоанального анастомоза и мышц диафрагмы таза свидетельствуют о том, что признаки острого воспалительного процесса в стенке толстой кишки наиболее выражены в сроки от одних до семи суток, прошедших после оперативного вмешательства. Визуально к этому моменту отмечается выраженный отек избытка, стенка его становится толще в 2-3 раза в сравнении с нормальными размерами. Интересно отметить, что отек кишки не препятствует фиксации к ней участка кожи перианальной области, слизистая оболочка покрыта густым слоем слизи, полнокровная, резко гиперемирована, местами видны кровоиз-

лияния, визуализируются очаги некроза.

7-10 дней после операции. Сохраняются признаки активного воспаления в стенке низведенной на промежность трансплантата, низведенная кишка отечна, слизистая оболочка кишки гиперемирована, складчатость слизистой отсутствует, стенка кишки покрыта фибрином, к этому моменту происходит отторжение некротизированных участков низведенного трансплантата.

Промежностная рана визуально заживает к 12-14 суткам после операции. Образуется нежный эластичный рубец в области стыка кожи и серозной оболочки низведенной кишки.

При изучении динамики изменений морфофункционального состояния стенки избытка низведенной кишки биопсийного материала экспериментальных животных установлено, что 7-е сутки послеоперационного периода характеризуются наиболее острым воспалительным ответом, что подтверждается высокой плотностью клеточной инфильтрации, представленной ПМЯЛ, кроме того, состав инфильтрата дополняется лимфоцитами различной степени дифференцировки, эозинофилами, макрофагами. Сосуды гемомикроциркуляторного русла на границе подслизистого и мышечного слоев зоны колоанального анастомоза напоминают эктазированные синусоиды, заполненные плазмой. В стенках сосудов отмечаются признаки мукоидного и фибриноидного набухания. В просвете некоторых сосудов выявляются пристеночные тромбы. Кишечные крипты сохраняют свою высокую функциональную активность, отмечается очаговая пролиферация энтероцитов, очаговая десквамация покровного эпителия. При изучении зоны диафрагмы таза на отдельных участках отмечены очаги фибриноидного некроза мышечных волокон с резорбцией его макрофагами.

На 14-е сутки послеоперационного периода степень выраженности острых нарушений кровообращения значительно снижается. Уменьшены гиперемия, отек в слизистом и подслизистом слоях зоны колоанального анастомоза. Необходимо обратить внимание на появление в этот период, как между кишечными криптами, так и в собственной пластинке слизистой новообразованных тонких пучков коллагеновых волокон. В слизистом слое имеются морфологические признаки нормализации функции кишечных крипт. Значительная их часть сохраняет высокую функциональную активность. В составе клеточных инфильтратов кроме эозинофилов имеется большое количество плазматических клеток и лимфоцитов. Определяется тенденция к эпителизации зоны колоанального анастомоза. Покровный эпителий представлен 1-3 рядами многослойного плоского эпителия. Эпителизация происходит как со стороны эпидермиса перианальной кожи, так и со стороны эпителия низведенного трансплантата.

На 21-е сутки послеоперационного периода в

зоне колоанального анастомоза домінують ознаки хронічного запального процесу і схильність до фіброзування. В стінках судин збільшується кількість грубоволокнистої зв'язувальної тканини, визначаються прояви гіалінозу і звуження просвіту судини, місцями просвіт судини звужується. В слизовій зоні колоанального анастомоза відбувається наростання атрофії кишечних крипт і розростання зв'язувальної тканини між криптами з помірно вираженою лімфогістiocитарною інфільтрацією і продовжуються проявами епітелізації.

Оптимальним терміном для проведення реконструктивного етапу операцій слід вважати 10-14 днів післяопераційного періоду, оскільки в цей період запальна реакція, ступінь вираженості гострих порушень кровообігу в стінці товстої кишки помірно зменшуються. В слизовому шарі існують морфологічні ознаки нормалізації функції кишечних крипт. Значуща їх частка зберігає високу функціональну активність. При вивченні зони колоанального анастомоза визначається його епітелізація, що відбувається як з боку епідермісу періанальної шкіри, так і з боку епітелію низведеного трансплантату. Основні структурні параметри, такі як удільний об'єм кишечних крипт, удільний об'єм стромы і коефіцієнт васкуляризації наближаються до норми.

Починаючи з 14-х днів, це співвідношення порушується. Во всіх шарах кишки і в зоні колоанального анастомоза домінують ознаки хронічного запального процесу і схильність до фіброзування. В стінках судин збільшується кількість грубоволокнистої зв'язувальної тканини, визначаються прояви гіалінозу і звуження просвіту судини, місцями просвіт судини звужується. В слизовій зоні колоанального анастомоза відбувається наростання атрофії кишечних крипт і розростання зв'язувальної тканини між криптами з помірно вираженою лімфогістiocитарною інфільтрацією і продовжуються проявами епітелізації.

Після одержання даних клініко-морфологічного дослідження вивчаються хворі після брюшноанальної резекції, які розділені на 3 групи.

I групу склали 63 хворі, у яких відсічення надлишку вироблялося раніше 10 днів післяопераційного періоду.

II групу склали 155 хворі, у яких, другою етапом оперативного втручання виконувалося в термін від 10 до 14 днів.

III групу склали 66 хворі, у яких формування колоанального анастомоза виконувалося пізніше 14 днів післяопераційного періоду.

Функціональні результати вивчалися у

хворих до операції, через 3, 6 і 12 міс. Дослідженню піддалися 183 (64,4%) хворі після брюшноанальної резекції. В т.ч. 46 (73,0%) хворі I групи, 82 (52,9%) хворі II групи, 45 (68,1%) хворі III групи. Для об'єктивної оцінки роботи і збереженості сфинктерного апарату використовувалася сфинктерометрія, оцінювався тиск і скоротильна активність сфинктерного апарату. Суб'єктивна оцінка проводилася з допомогою індексу визначення якості життя хворих з захворюваннями шлунково-кишкового тракту (GLQI), розробленим в 1993 році німецькими і канадськими авторами [7,8]. Основа індексу GLQI складають 36 питань, які оцінюються за 5-бальною шкалою (від 0 до 4), що спеціально розроблені і достатньо повно характеризують стан хворих після операції на органах шлунково-кишкового тракту.

При вивченні результатів сфинктерометрії встановлено, що основне відновлення м'язового тиску зовнішнього сфинктера в досліджуваних групах настає через 3 місяці після операції, а до 12 місяців цифри тиску в групі хворих, у яких другою етапом виконано в період між 10-ми і 14-ми днями післяопераційного періоду, у чоловіків вище на 17,4%, а у жінок вище на 13,2% порівняно з хворими, у яких формування колоанального анастомоза виконано раніше 10 днів і вище на 37,6% у чоловіків і на 34,3% у жінок, у яких другою етапом операції виконано пізніше 14 днів. М'язова сила волевого скорочення зовнішнього сфинктера в групі хворих, у яких формування колоанального анастомоза виконано раніше 10 днів до 12 місяців після операції менше на 8,8%, у жінок до 12 місяців менше на 18,5% порівняно з хворими, у яких відсічення надлишку вироблялося на 10 – 14 днів. М'язова сила волевого скорочення зовнішнього сфинктера в групі хворих, у яких формування колоанального анастомоза виконано пізніше 14 днів до 12 місяців після операції менше на 15,6%, у жінок до 12 місяців менше на 22,6% порівняно з хворими, у яких відсічення надлишку вироблялося на 10 – 14 днів.

Аналізуючи показники, отримані при дослідженні хворих з допомогою системи тестів GLQI, можна прийти до наступних висновків. Через рік після операції в групі хворих з виконаним реконструктивним етапом в термін від 10 до 14 днів показник гатроінтестинального індексу рівня життя становить 107 балів, наближається до значень здорових людей. В групі хворих, у яких відсічення надлишку виконано раніше вказаного терміну через рік після оперативного втручання значення гатроінтестинального індексу рівня життя становить 95 балів, що на 11,2% нижче, ніж в групі хворих з встановленим терміном виконання другою етапом оперативного ліче-

ния. В группе больных, которым отсечение избытка выполнено позднее 14 суток значение гатроинтестинального индекса уровня жизни составляет 88 баллов, наблюдается снижение показателей индекса на 17,7% в сравнении с группой больных, которым второй этап оперативного вмешательства выполнялся в период между 10 и 14 сутками послеоперационного периода.

### Выводы

Клиническими критериями оптимального срока выполнения второго этапа сфинктерсохраняющих резекций прямой кишки являются уменьшение воспалительного отека, гиперемии, сохранение тургора избытка, отсутствие воспалительного экссудата, появление нежного рубца в зоне стыка серозной оболочки низведенного трансплантата и перианальной кожи, что соответствует 10-14 суткам послеоперационного периода.

На основании экспериментально-клинического исследования установлены морфометрические критерии оценки морфофункционального состояния избытка низведенной ободочной кишки, промежностной раны, зоны колоанального анастомоза - удельный объем кишечных крипт, удельный объем стромы, сосудов гемомикроциркуляторного русла, плотность воспалительных инфильтратов и коэффициент васкуляризации, значения которых стремятся к норме к 10-14 суткам послеоперационного периода.

При изучении функциональных результатов - сфинктерометрии и обследования больных с помощью системы тестов GIQLI после оперативного вмешательства установлены максимальные значения показателей в группе боль-

ных у которых второй этап операции выполнялся на 10-14 сутки послеоперационного периода.

Своевременное формирование искусственного заднего прохода способствует сохранению функции анального держания.

### Литература

1. Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Золотухин С.Э. и др. Применение брюшно-анальной резекции с леваторосфинктеропластикой при лечении рака нижеампулярного отдела прямой кишки //Клінічна хірургія. - 1996. - №6. - с. 22-24.
2. Жадкевич М.Е., Деревянский В.А., Жадкевич М.М. Сфинктеросохраняющие операции при расширенной резекции прямой кишки по поводу рака //Хирургия. - 1984. №6. - с. 76-9.
3. Кныш В.И., Царюк В.Ф., Ананьев В.С. Рак прямой кишки и проблема сфинктеросохраняющих операций //1 съезд онкологов стран СНГ: Материалы съезда. - М., 1996. - Т. I. - С. 355.
4. Практическая колопроктология/ В.М.Масляк, М.П.Павловский, Ю.С.Лозинский, И.М.Варивода. - Львов: Світ, 1990. - 184с.
5. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. - Москва: Медицина, 1984. - 384с.
6. Янушкевич В.Ю., Ратиани М.С. Брюшно-наданальная резекция при раке прямой кишки // Новое в онкологии / Под ред. И.В.Поддубной, Н.А.Огнерубова. - Вып. 2. - Воронеж, 1997. - С.119-121.
7. Eyrash E., Sharon Wood-Dauphinel, Williams J.J. Des Gastrointestinal Lebensqualitätsindex (GLQI) // Chirurg. - 1993. - Vol.64, № 7. - S.264-274.
8. Feinstein A.R. An additional basis for clinical medicine: IV. The development of clinimetrics // Ann. Intern. Med. - 1983. - №99. - P.843-848.
9. Z'graggen K. Maurer C.A. Birrer S. et al. A new surgical concept for rectal replacement after low anterior resection: the transverse coloplasty pouch // Ann Surg. - 2001. - V.234, №6. - P. 780-785.
10. Olagne E., Baulieux J., de la Roche E. et al. Functional results of delayed coloanal anastomosis after preoperative radiotherapy for lower third rectal cancer // J Am Coll Surg. - 2000. - V.191, №6. - P. 643-649.

### Реферат

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРМІНІВ ДРУГОГО ЕТАПУ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Бондар Г.В., Шлопов В.Г., Грінцов О.Г., Совпель О.В., Шаповалова Ю.О.

Ключові слова: рак прямої кишки, двоетапні операції.

У 114 хворих на рак прямої кишки після сфинктерозберігаючих операцій на 1, 3, 7, 10, 14, 19, 21 добу післяопераційного періоду виконана біопсія зведеної ободової кишки. Усім хворим через 1 рік після оперативного втручання виконувались сфинктерометрія приладом "Сфинктерометр", тестування за допомогою індексу GLQI - індекс визначення якості життя хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що найоптимальнішим строком виконання другого етапу черевно-анальної резекції прямої кишки треба вважати 10-14 добу післяопераційного періоду. Своєчасне формування штучного ануса сприяє збереженню функції анального тримання.

УДК 616.323/33-002.45-089

## **ДО ПИТАННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРФОРАТИВНИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ВИРАЗОК**

**Василенко Л.І., Куницький Ю.Л., Єпіфанцев О.А., Шаповалова Ю.О.**

Донецький державний медичний університет ім. М.Горького  
Центральна міська клінічна лікарня №1, м. Донецьк

*У статті проведено аналіз результатів оперативного лікування 134 хворих з перфоративними гастродуоденальними виразками. У процесі оперативного лікування у 7,14% хворих була застосована пілородуодено- та дуоденопластика за методикою клініки. Удосконалена дуоденопластика дала більш результативні показники, порівняно з ушиванням перфоративних гастродуоденальних виразок. Удосконалена методика дуоденопластики рекомендується для більш поширеного використання в клінічній практиці міських, районних та клінічних лікарень.*

**Ключові слова:** пілородуоденальна виразка, дуоденопластика.

### **Актуальність проблеми**

На сучасному етапі хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) найбільш гостро продовжує стояти проблема ефективного лікування перфоративних пілородуоденальних виразок (ПДВ) [1-14]. Широке використання у сучасній клінічній гастроентерології нових антигелікобактерних препаратів, інгібіторів протонної помпи (ІПП) і блокторів H-2 рецепторів не вирішило проблеми зменшення частоти розвитку ускладнень виразкової хвороби шлунка і ДПК [12]. За даними [2] в 10-15% випадків виразки ДПК резистентні до сучасних методик протигелікобактерної проти-виразкової терапії. Наряду із зменшенням загального числа операцій на шлунку та ДПК, в значній мірі збільшилася кількість екстрених операцій з приводу перфоративних та гострокровоточащих ПДВ [2,8,12], що, відповідно, зумовило підвищення летальності при даній патології на 20-25% [8,12]. За даними [6,12,13] післяопераційна летальність (ПОЛ) у хворих з перфоративними ПДВ за останні 3-5 років зросла в 2-3 рази і варіює в межах 5,3-12,7%. Перфоративна ПДВ займає 4-е місце серед гострих захворювань органів черевної порожнини. Причому, у 6-8% хворих спостерігається, так звана, прикрита перфорація; у 4-6% атипів форми перфорації, і у 18-30% випадків атипів клінічний прояв захворювання [6] у вигляді скарг: на іншу локалізацію болів у животі, що ускладнює своєчасну діагностику даного захворювання, пролонгує процес екстреної операції і сприяє збільшенню кількості післяопераційних ускладнень (ПОУ). Більшість авторів [6,13] вважають, що діагностика перфоративної ПДВ стає все більш складною у зв'язку з пізнім зверненням населення, похилим віком хворих і наявністю важкої супутньої патології, що зобов'язує хірургів продовжувати пошук більш довершених методів діагностики і ефективного хірургічного лікування.

### **Матеріал і методи дослідження**

Проаналізовані результати лікування 134 хворих з перфоративними ПДВ в клініці хірургічних хвороб стоматологічного факультету на базі ЦГКБ №1 м. Донецька за останні 5 років. При постановці діагнозу перфоративної ПДВ користувалися даними оглядової рентгеноскопії орга-

нів черевної порожнини на вільний газ, фіброгастроскопії, пневмогастрографії, лапароцентеза, лапароскопії.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

З прооперованих в клініці 134 хворих з перфоративними ПДВ, померло після операції 12 хворих. ПОЛ склала 9%. Двоє хворих були доставлені в клініку в важкому стані ендотоксичного шоку з давністю захворювання більш за 3 доби. Вони були практично інкурабельні із-за тяжкості загального стану і померли під час проведення передопераційної підготовки від вираженої інтоксикації і явищ серцево-судинної недостатності, внаслідок розлитого перитоніту (термінальна фаза). Чоловіків було-125 (93,3%), жінок - 9 (6,7%). Найбільше число перфорацій доводилося на найбільш працездатний вік хворих 18-60 років (102 хворих - 76,1%). У перші 6 годин від моменту перфорації в клініку поступило 45 (33,6%), через добу та пізніше - 38 (28,4%) з клінікою розлитого перитоніту, інтоксикації. Перфорацію виразки без виразкового анамнезу спостерігали у 41(30,5%) хворого. Поєднання перфорації з кровотечею спостерігали у 4 (3%) хворих, перфорації зі стенозом - у 86 (64,2%) хворих. Зі 134 прооперованих хворих з перфоративними ПДВ у 5(3,7%) хворих з поєднанням перфорації, стенозу та пенетрації було виконано резекцію шлунка з екстеріорізацією пенетрувальної виразки без летальних випадків, у 1 хворого з перфорацією та кровотечею - ушивання перфоративної виразки з прошиванням задньої стінки кишки з метою гемостазу та формування гастроентероанастомозу за Брауном. Показанням до резекції шлунка, як і більшість авторів [2,7,10,11], вважаємо ускладнений перебіг виразкової хвороби, поєднання ускладнень виразкової хвороби (перфорація пілородуоденальних стенозувальних виразок з кровотечею; перфорація і стеноз пілородуоденального сегмента; перфорація і пенетрація; підозру на малігнізацію перфоративної виразки шлунка; наявність поєднаних виразок шлунка та ДПК, наявність декількох виразок. Резекції шлунка виконували в перші 2-6 годин від моменту перфорації. У хворих з вираженою супутньою патологією (при поєднанні перфоративної виразки із стенозом і пенетрацією) віддавали перевагу широкому дугоподіб-

ному висіченню перфоративної виразки в межах здорових тканин з ділянкою стенозу з передньою геміпілоректомією, екстеріорізацією пенетрувальних виразок задньої стінки з подальшою дуодено- або пілородуоденопластиком за розробленою в клініці методикою. Для профілактики дуодеоастазу здійснювали часткову або повну мобілізацію зв'язки Трейтца (операція Strong-Vітебського) і назогастральне проведення інтубаційного дуоденального зонда в худу кишку на 20-30 см (нижче за зв'язку Трейтца) для раннього ентерального харчування. При загрозі розвитку недостатності швів пілородуоденопластики використовували оментопексію або формування сальникової муфти-каналу за вдосконаленою нами методикою [2].

Найбільш поширеною операцією серед практичних хірургів залишається ушивання перфоративної виразки, що відрізняється простотою технічного виконання, малою тривалістю втручання, відносно низькою ПОЛ. Проте ушивання перфоративних ПДВ сприяє високому відсотку рецидиву захворювання у 50,6-73% оперованих [1,7,9]. Ушивання ПДВ нами здійснено у 25 (18,7%) хворих з ПОЛ у 4 (2,9%) хворих з розлитим перитонітом, вираженою загальною інтоксикацією і наявністю вираженої супутньої патології. Висічення перфоративних ПДВ виконано у 96 (71,6%) хворих з ПОЛ у 8 (6%). Вважаємо за необхідне виконувати якомога повніше висічення виразкового інфільтрату в межах здорових тканин передньої і передньо-бічної стінок цибулини ДПК з екстеріорізацією пенетрувальної ПДВ з подальшим застосуванням різних видів дренажувальних операцій при поєднанні перфорації виразок, що стенозують, з пенетрацією, яке успішно здійснене у 12 (9%) хворих. У хворих літнього і похилого віку з перфоративною виразкою і наявністю супутньої обтяжуючої патології вважаємо зайвим виконання різного роду ваготомій. Ми розділяємо точку зору [7], що широке висічення перфоративної ПДВ в межах здорових тканин дозволяє не тільки видалити зону реактивного виразкового запалення, провести більш повну ревізію пілородуоденальної зони (виявити виразки задньо-бокових стінок ДПК), дає можливість накладати шви на незапалені стінки кишки, але і сприяє більш сприятливішому протіканню в дуоденальній стінці репаративних процесів, зменшуючи кількість післяопераційних ускладнень. Висічення перфоративної виразки є малотравматичною, технічно нескладною маніпуляцією, яка легко переноситься хворими [9].

Проводячи порівняльну оцінку різних видів ваготомій і аналіз післяопераційних ускладнень в ранньому і віддаленому післяопераційному періодах у хворих з ПДВ, до виконання столової (СтВ), селективної (СВ), а тим більше, селективної проксимальної ваготомії (СПВ), ми відносимося стриманіше і вважаємо показаним проведення СтВ лише у хворих до 50-55 років з повторними перфораціями і високою кислотопродуцією.

Операцію ушивання або висічення ПДВ закінчували обов'язковим зовнішнім дренажуванням підпечінкового простору спареними поліхлорвініловими (ПХВ) дренажами і на 3-4 дні проводили інтраопераційно назогастральний розвантажувальний зонд у шлунок. За наявності перитоніту дренажували черевну порожнину, після її попередньої санації, по загальноприйнятій методиці спареними ПХВ дренажами.

Слід зазначити, що висічення ПДВ різні хірурги здійснюють по-різному [1,9], залежно від: локалізації виразки, давності перфорації, загального стану хворого. При локалізації ПДВ на передній стінці періампулярної зони найчастіше хірургами [1,5,11] застосовується метод Джадда з ромбоподібним висіченням виразки (спосіб Джадда-Хорслеу [1]), відступивши 1-1,5 см від краю перфоративного отвору з подальшим накладенням поперечного шва.

Ми віддаємо перевагу дугоподібному поперечному висіченню ПДВ за розробленою нами методикою [2], що дозволяє попередити стенозування ДПК. Розроблена нами методика дуоденопластики (ДП) успішно застосована у 9 (7,14%) хворих з ПДВ. Операцію виконували таким чином. Після лапаротомії з ревізією пілородуоденального сегменту, виявлення перфоративної виразки цибулини ДПК, прошивали край виразки Z-подібним швом, брали на держак в застиск і підтягували наперед в рану у вигляді «вітрила». Висікали ділянку передньої стінки ДПК разом з виразкою за допомогою ножиць Купера двома зустрічними клиноподібними або дугоподібними розтинами з проксимального і дистального краю ПДВ у вигляді напівлуння. Найбільш зручно виконувати дану маніпуляцію за допомогою електроножа. Здійснювали гемостаз в рані, аспірацію дуоденального вмісту за допомогою електроатмоса з обов'язковою ревізією задньої стінки ДПК. В результаті такого висічення ПДВ з'являвся дефект передньої стінки ДПК дугоподібною, точніше, серпоподібною форми розміром в 2 см в центральній частині розтину і краєвими розтинами, що сходяться, в області верхнього і нижнього краю передньої стінки. Таким чином, із проксимального краю передньої стінки ДПК формувався язикоподібний клапоть розміром в 2-2,5 см і шириною в 2,5-3 см, а з боку дистальної частини ДПК конгруентне дугоподібне поглиблення, при зшиванні яких окремими вузликочисними поглибленими адаптуючими швами за Матешуком, відновлювали цілісність дуоденальної стінки. Таким чином, виходило розширювальне пластичне поперечне закриття дефекту передньої стінки ДПК після висічення дуоденальної стінки власним дуоденальним клаптем з передньої стінки ДПК. Внутрішній ряд швів перитонізували окремими вузликочисними серозно-м'язовими капроновими швами. Лінія шва передньої стінки ДПК виходила дугоподібною без ознак стенозування просвіту ДПК в місці дуоденопластики.

З моменту надходження хворого в стаціонар

призначали противиразкову комплексну терапію по загальноприйнятій методиці [2] з включенням сучасних антигелікобактерних препаратів, ІПП і блокаторов Н-2 рецепторів, яка сприяла: зменшенню явищ запалення в зоні швів, покращенню протікання репаративних процесів. Особливо добре зарекомендувало використання порівняно-нового антигелікобактерного препарату – в-клатінолу «Synmedik», який є комбінацією

3-х препаратів: ІПП- пантопрозолу – 40 мг і 2-х антибіотиків: кларітроміцину -50 мг і амоксициліну – 1000 мг, що був застосований у 18(13,4%) хворих. Використання в-клатінолу сприяло більш швидкому зниженню запальної інфільтрації у області швів дуоденопластики і більш ранній епітелізації післяопераційного рубця.

Проведеними дослідженнями встановлено, що при дугоподібному висіченні перфоративної виразки за розробленою нами методикою (див. рис.) практично виключалося натягнення швів лінії дуоденопластики, збільшувався периметр стінок ДПК, чим досягалось відповідне збільшення просвіту дуоденум і попереджалося стенозування просвіту ДПК в місці шва дуоденопластики. Розроблена методика дуоденопластики при ПДВ дозволяла в найменшій мірі деформувати передню стінку ДПК, що вігідно відрізняє її від відомих методик (Джадда, Джадда-Херслей, Джадда-Танакки, Баррі та інш.). Клінічно явищ гастродуоденостазу у оперованих хворих в ППО за розробленою нами методикою не спостерігали. Недостатності швів дуоденопластики не виявлено. Всі хворі благополучно перенесли операцію і виписані з хірургічного стаціонару на 9-11 добу після втручання в задовільному стані для проведення курсу противиразкової терапії у гастроентеролога за місцем проживання.



*Рис. Дугоподібне висічення перфоративної виразки*

Успішна апробація розробленої методики пілородуодено- та дуоденопластики при лікуванні хворих з ПДВ та сприятливі результати втручання дозволяють рекомендувати її для застосування в клінічній практиці.

#### **Виводи**

1. Основною причиною летальних випадків при

перфоративних гастродуоденальних виразках продовжує залишатися пізнє звернення хворих за медичною допомогою, пізня їх госпіталізація (більш за 24 години) в хірургічні стаціонари, наявність важкої супутньої патології, неадекватний вибір оперативного втручання.

2. Вдосконалена нами методика пілородуодено- і дуоденопластики при перфоративних і стенозувальних пілородуоденальних виразках з дугоподібним висіченням виразки і пластичним закриттям дефекту стінки язикоподібним клаптом з передньої стінки ДПК дозволяє практично виключити натягнення швів лінії дуоденопластики, збільшити периметр стінок ДПК, що зшиваються, з відповідним збільшенням просвіту дуоденум, попередити подальше стенозування просвіту ДПК в місці шва дуоденопластики; дозволяє в найменшій мірі деформувати передню стінку ДПК, в порівнянні з відомими методиками, покращує евакуаційну функцію шлунка.

3. Подальше вдосконалення своєчасних прийомів діагностики перфоративних гастродуоденальних виразок дозволяє розширити показання для виконання більш ранніх оперативних втручань до розвитку перитоніту та інтоксикації, декомпенсації супутньої патології, що покращує результати операцій.

#### **Література**

1. Белый И.С., Вахтангшвили Р.Ш. Ваготомия при прободных пилородуоденальных язвах.-К.: Здоров'я, 1984.-160 с.-С.1-160.
2. Василенко Л.И., Верхулецкий И.Е. Трубочатые резекции желудка в лечении гастродуоденальных язв.- Донецк: Донецчина, 2003.- 336 с.
3. Василенко Л.И., Епифанцев А.А. Усовершенствованная методика в лечении перфоративных стенозирующих язв двенадцатиперстной кишки // Клінічна хірургія.-2006.-№4-5. - С.6-7.
4. Василенко Л.И., Гринцов А.Г., Епифанцев А.А., Виноградов Ю.Н. и соавт. Хирургическое лечение перфоративных гастродуоденальных язв.//Вестник неотложной и восстановительной медицины.- 2006.-Т.7, №3.- С.365-368.
5. Велигоцкий Н.Н., Трушин А.С., Комарчук А.В., Шамун Камыль, Тимченко Е.К., Кобылецкий Н.М. Особенности иссечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки, осложнившейся пенетрацией и стенозом // Клінічна хірургія.-1998.-№8.-С.4-7.
6. Гіленко І.О., Дем'янюк Д.Г., Сакевич П.П., Горбачов М.І.Особливості клінічного перебігу перфоративної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупіка.-К.,2001.-С.267-272.
7. Калиш Ю.И., Долгушкин А.Н., Норкузиев Ф.Н. Повторные операции после ранее произведенного зашивания „немой“ перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки //Клінічна хірургія.-1998.-№8.-С.16-17.
8. Крылов Н.Н., Кузин М.И. К методике оценки результатов операций на желудке //Хірургія.-2000.-№2.-С.17-20.
9. Ксенз В.И., Буценко В.Н., Василенко Л.И., Семенов В.П., Тимофеев В.Д., Куш С.А., Скулков С.Г., Ясногор Л.А., Свирский Д.М. Пути улучшения хирургического лечения прободных гастродуоденальных язв //Республіканська збірка наукових праць //Актуальні питання педагогіки, експериментальної та клінічної хірургії.-Донецьк,1997.-С.211-215.
10. Мамчич В.І., Гвоздик М.М., Олешко О.С., Мусієнко А.В. Хірургічне лікування виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладнених перфорацією //Збірник

- наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупіка.-К.,2001.-С.358-364.
11. Оноприев В.И. Этюды функциональной хирургии язвенной болезни.-Краснодар,1995.-293 с.
  12. Фомін П.Д., Повч О.А. Сучасний погляд на проблему лікування перфоративних гастродуоденальних виразок //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупіка.-Київ, 2001.-С.399-405.
  13. Чумак П.Я., Іванов Р.П., Рудой М.А., Ковалев А.П. Диагностика и выбор метода лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупіка.-К.-2001.-С.409-413.
  14. Шаповалов В.А. Осложнения после выполнения операции по поводу перфоративной язвы //Клінічна хірургія.-1998.-№8.-С.17-18.

### Реферат

#### К ВОПРОСУ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Василенко Л.И., Куницкий Ю.Л., Епифанцев А.А., Шаповалова Ю.А.

**Ключевые слова:** пилородуоденальная язва, дуоденопластика.

В статье проведен анализ результатов оперативного лечения 134 больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. В процессе хирургического лечения у 7,14% больных была применена дуоденопластика по методике клиники. Этот метод дал более результативные показания, чем ушивание перфоративных гастродуоденальных язв. Дуоденопластика рекомендуется для более широкого применения в хирургической практике городских, районных и клинических больниц.

616.33/34-089.87

### КЛАСИФІКАЦІЯ (НОМЕНКЛАТУРА) ТРУБЧАСТИХ РЕЗЕКЦІЙ ШЛУНКА

**Василенко Л.І.**

Донецький державний медичний університет ім.М.Горького, м. Донецьк

*Вперше проведена автором спроба систематизувати різні варіанти трубчастих резекцій шлунка з метою більш раціонального використання їх в клінічній практиці. В роботі відображена класифікація трубчастих резекцій шлунка з врахуванням наукових робіт і наукових розробок авторів за 100- річну історію їх використання.*

**Ключові слова:** класифікація, трубчасті резекції шлунка.

Певний інтерес для практичних хірургів представляють роботи з систематизації способів резекцій шлунка О.І.Маянца (1948), О.С.Сидоркіна (1961), О.О.Шалімова, В.Ф.Саєнка 1972,1987); Л.І.Василенка (1993); Л.І.Василенка, І.Є.Верхулецького, 2003. На найбільш повна номенклатура резекцій шлунку розроблена О.І.Меделяном (1974). Однак в цій класифікації не знайшли належного відображення способи трубчастих резекцій шлунку (ТРШ).

Наявність великої кількості розроблених способів ТРШ ускладнює їх раціональне і ефективно використання в клінічній практиці із-за відсутності їх єдиної номенклатури, що приводить до появи «нових» способів ТРШ, які були розроблені раніше і невідомих авторам повторних пропозицій (О.І.Меделян,1974). Саме це, інколи, приводить до неправильного відображення існуючих способів ТРШ в літературі та їх ефективного використання в сучасній хірургії.

З врахуванням вище викладеного, нами здійснена спроба систематизації існуючих способів ТРШ, яка має наступний вид:

#### 1. Способи сегментарних ТРШ зі збереженням гастродуоденальної безперервності (ГДБ):

- А. З висіченням малої кривизни шлунку:
  - а) серпоподібно (V.Schmieden, 1921).
  - б) клиноподібно з подовжнім зашиванням дефекта (F.Kaiser, 1921; Л.І.Василенко, 1990, В.І.Онопрієв,1995).
  - в) за формою еліпса (B.Riedel, 1904 [цит. за О.І.Меделяном,1974], V.Schmieden, 1921; A.Straus, 1924).
- Б. З висіченням великої кривизни шлунку:

- а) клиноподібно: (J.Mikulicz,1897; F.Connel,1929; С.М.Любомудров, 1953 [цит. за О.І.Меделяном,1974].

- б) подовжньо:

- 1) з подовжнім зашиванням дефекту: (O.Orr,1921; O.Wangensteen, 1940);
- 2) з поперечним зашиванням дефекту: (O.Wangensteen,1940);
- 3) з висіченням дна шлунка, подовжнім зашиванням дефекта, гастроентеростомією (O.Wangensteen,1940); J.Arnous, T.Gibert,1953[цит. за О.І.Меделяном,1974].

- В. З висіченням інтермедіарної (медіогастральної, корпоральної) зони:

- В.Ф.Саєнко, О.С.Лаврик, 1987-1988; О.І.Зайчук, М.М.Сербун, 1993; В.І.Онопрієв,1995; В.І.Мамчич і співавт., 2002; Ю.О.Діброва і співавт., 2002; Л.Я.Ковальчук і співавт., 2002).

#### 2. Способи ТРШ зі збереженням воротаря і з формуванням гастрогастро-анастомозу (анулярні трубчасті резекції шлунку):

- А.З сходовоподібним висіченням ділянки тіла шлунку: (V.Schmieden, 1921; Л.І.Василенко, 1983,1990; М.М.Хорошилов,1990; В.М.Шуляренко і співавт., 1991; О.І.Зайчук, М.М.Сербун, 1993; В.І.Онопрієв, 1995; В.І.Мамчич і співавт.,2002).
- Б. З кутподібним висіченням тіла шлунку: (A.Zacho,1965; E.Amdrup,1965; Г.Л.Александрович,1974; А.І.Горбашко, В.Х.Батчаєв, В.П.Козлов,1983; Л.І.Василенко, 1983; А.Г.Земляний,

А.І.Бугаєв, 1989).

В. З корекцією замикального механізму кардії: (А.І.Горбашко, В.Х.Батчаєв, В.П.Козлов, 1983; А.Г.Земляний і соавт., 1989; Л.І.Василенко, 1990, 1993; О.І.Зайчук, М.М.Сербун, 1993; В.І.Онопрієв, 1995).

Г. З L-подібним висіченням малої кривизни і клиноподібним висіченням ділянки кардії: (А.Г.Земляний і співавт., 1989).

Д. З сегментарним L-подібним висіченням малої кривизни і антрального відділа шлунку: (В.Ф.Наумов, 1979, 1986; В.Ф.Саєнко, А.С.Лаврик, 1987).

Е. Сходовоподібна (клиноподібно-трубчаста) резекція шлунку: (Л.І.Василенко, 1990; О.І.Зайчук, М.М.Сербун, 1993; В.І.Онопрієв, 1995).

### **3. Способи дистальної ТРШ з формуванням гастроуденоанастомозу (ГДА):**

А. За типом "кінець у кінець":

а) З L-подібним висіченням малої кривизни: (L. Ruydgie, 1881; M.Kirschner, 1932; McQueen, 1955; W.Corriego, J.Bajer, 1957; Yamagischi, 1961; В.Г.Вальтер, 1962; О.О.Шалімов, 1964; О.К.Скобелкін, В.М.Волчек, 1967; М.М.Мухамедзієв, 1971; Б.Б.Буйнов, 1978; Е.Н.Ванцянь, А.Ф.Черноусов, А.М.Корчак, 1982; Д.Д.Цанава, 1984; Б.Ф.Борисов, Л.І.Василенко, Ю.Л.Куницький, 1986); І.Є.Верхулецький, 1990.

б) З серпоподібним висіченням малої кривизни шлунку: (J.Schoemaker, 1911; F.Neugebauer, 1921; V.Pauchet, 1923; J.Morley, 1939; В.В.Сумін, 1967, 1972; Л.С.Шершевський, 1979; Е.Н.Ванцянь, А.Ф.Черноусов, А.М.Корчак, 1982; Л.І.Василенко, 1982; А.І.Горбашко і співавт., 1985; В.І.Онопрієв, 1995).

в) З сходовоподібним висіченням малої кривизни шлунку: (V.Schmieden, 1921; В.П.Вознесенський, 1928; Куп, 1970; I.Littmann, 1970; Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978; Л.І.Василенко, 1980; В.М.Рєпін, 1989; І.Є.Верхулецький, 1990; Л.І.Василенко, Ф.К.Папазов, 1991; І.І.Бачев, 1991; К.А.Цибирне, М.А.Бурган, 1991; В.Ф.Єжелєв, 1991; В.І.Онопрієв, 1995; Корнієнко О.М., 2003).

г) З покриттям ГДА серозно-м'язовою манжеткою: (Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978; В.Ф.Наумов, 1979; Г.К.Жерлов, 1990).

д) З висіченням ділянки великої кривизни шлунку: (L.Ruydgie, 1880; U.Nagel, 1953; А.І.Барішніков і співавт., 1971).

е) Сходовоподібна (клиноподібно-трубчаста) резекція шлунку: (Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978; Л.І.Василенко, 1982; В.І.Онопрієв, 1995;

Л.І.Василенко, О.М.Корнієнко, 1998; Л.І.Василенко, І.Є.Верхулецький, 2003; О.М.Корнієнко, 2003).

ж) З застосуванням зшивальних апаратів: УО-40,60; УКЛ-40,60; УТО-70; НЖКА-60, спеціального зшивального апарату конструкції О.К.Скобелкіна: (О.О.Шалімов, 1965; Шевченко Г.М., 1967; О.К.Скобелкін і співавт., 1977; 1980; Б.Ф.Борисов, Л.І.Василенко, Ю.Л.Куницький, 1986; І.Є.Верхулецький, 1990; Л.І.Василенко, 1993; В.І.Онопрієв, 1995).

Б. Способи ТРШ з гастроуденоанастомозом за типом "кінець в бік":

а) С поперечним перетином дванадцятипалої кишки: (О.І.Чуйков, 1968; В.М.Басс, 1968; К.І.Мишкін, В.П.Хромов, 1973; В.П.Співак, 1980; В.І.Білоконєв, 1989; Т.Тодоров, 1990).

б) Анастомозування з нижньогоризонтальною частиною дванадцятипалої кишки: (F.Flechtenmacher, 1949; J.Orr, 1962; О.І.Чуйков, 1968; Д.І.Даренський, 1968 [цит. за О.І.Меделяном, 1974]).

в) Реконструктивні ТРШ: (Б.Ф.Борисов і співавт., 1986; Ф.К.Папазов і співавт., 1990; Л.І.Василенко, 1993; В.І.Онопрієв, 1995; Л.І.Василенко, І.Є.Верхулецький, 2003).

### **4. Способи ТРШ з формуванням гастроентероанастомозу (ГЕА):**

А. Заободково на короткій петлі:

а) Сходовоподібна резекція шлунку з подовжнім перетином худої кишки (Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978; I.Littmann, 1970; Л.І.Василенко, 1981, 1993; В.І.Онопрієв, 1995).

б) З кутоподібним пересіченням тіла шлунку:  
1) подовжнім перетином худої кишки (В.І.Онопрієв, В.Л.Караваєв, 1979, 1981; Ф.К.Папазов, Л.І.Василенко, 1984);  
2) косим перетином худої кишки: (Ф.К.Папазов, Л.І.Василенко, 1989);

в) Сходовоподібна резекція шлунку с поперечним перетином худої кишки (Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978; І.Є.Верхулецький, 1990; Л.І.Василенко, 1993; В.І.Онопрієв, 1995).

г) З серпоподібним висіченням малої кривизни і поперечним перетином худої кишки: (І.Т.Шевченко, 1968; Л.Ф.Вершиніна, 1986).

д) Сходовоподібна (клиноподібно-трубчаста) резекція шлунку: (Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978; Л.І.Василенко, 1983; В.І.Онопрієв, 1995).

д) З висіченням малої кривизни і формуванням:  
1) гострокутного гастроентероанастомозу

- зу: (Л.Д.Тараненко, Ф.К.Папазов, 1974; Ф.К.Папазов, 1976; Ф.К.Папазов, Б.П.Жуков, 1983; І.Є.Верхулецький, 1990).
- 2) прямого гастроентероанастомозу: (Д.Д.Цанава, 1984; Ф.К.Папазов, Л.І.Василенко, 1985).
  - 3) Сходовоподібна трубчаста резекція шлунку з розміщенням дис-тальної частини шлункової кукси в м'язово-підслизистому тунелі стінки початкової петлі худі кишки і формуванням в області анастомоза серозно-м'язової манжетки (І.Є.Верхулецький, 1990).
  - 4) З застосуванням зшивальних апаратів: УО-40,60; УКЛ-40,60; УТО-70 (Б.Ф.Борисов, Л.І.Василенко, Ю.Л.Куницький, 1986; І.Є.Верхулецький, 1990; Л.І.Василенко, 1993; В.І.Онопрієв, 1995).
- Б. Заободково на довгій петлі: (Craser, 1906; В.П.Воскресенський, 1928):
- а) Сходовоподібна резекція шлунку з кінце-петльовим ГЕА: (В.І.Онопрієв, Ф.Ф.Романов, 1969; Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978; Г.Х.Козирев, 1990; В.І.Онопрієв, 1995).
  - б) Сходовоподібна резекція шлунку з кінце-петльовим ГЕА і укріпленням замикального механізму кардії: (Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978; В.І.Онопрієв, 1995).
  - в) Сходовоподібна резекція шлунку з укріпленням ГЕА серозно-м'язовою манжеткою: (Ю.С.Гілевич, В.І.Онопрієв, 1978).
- В. Попередободково на довгій петлі з міжкишковим співустьям:
- а) Сходовоподібна (клиноподібно-трубчаста) резекція шлунку: (Л.І.Василенко, В.А.Хараберюш, 1981; Л.І.Василенко, 1993).
  - б) З укріпленням дистальної частини шлункової кукси і області ГЕА Т-подібною дублікатурою із початкового відділа худі кишки: (Г.В.Бондарь, В.Г.Бондарь, 1981).
- 5. ТРШ з формуванням У-подібного гастроентероанастомозу (ГЕА): (Л.І.Василенко, 1983; В.В.Ус, 1991).**
- 6. Способи реконструктивних трубчастих резекцій шлунку:**
- А. З відновленням гастродуоденальної безперервності:
1. Ручним способом: (Б.Ф.Борисов і співавт., 1986; Ф.К.Папазов, К.К.Скворцов, Л.І.Василенко, К.К.Скворцов, 1990; Л.І.Василенко, 1993; В.І.Онопрієв, 1995; Л.І.Василенко, І.Є.Верхулецький, 2003).
  2. З використанням зшивальних апаратів: (Б.Ф.Борисов і співавт., 1986; Л.І.Василенко, 1993; В.І.Онопрієв, 1995; Л.І.Василенко, І.Є.Верхулецький, 2003).
- Б. З пластичним подовженням шлункової кукси:
- а) Подовження кукси шлунку подовжнім розтином: (В.П.Вознесенський, 1928; W. Schoemaker, 1957; П.М.Шорлуян, 1963).
  - б) Подовження кукси шлунку поперечним розтином:
    - 1) З основою біля великої кривизни: (Г.А.Хай, 1964; С.Ю.Мінкін, 1966).
    - 2) З основою біля малої кривизни: (Г.А.Хай, 1964; С.Ю.Мінкін, 1966).
    - 3) Пластичне подовження шлункової кукси трансформованим трубчастим стеблом: (Rutkowsky, 1923; J.Lortat-Jacob, 1949; Som, 1956)
- 7. Спосіб проксимальної резекції шлунку з формуванням трубчастого стебла зі стінок великої кривизни і прямим стравохідно-шлунковим співустьям за типом «кінець у кінець»:**
- А. З Г-подібним перетином шлунку: (W.Adams, D.Phemister, 1938; О.О.Шалімов, 1962; Е.Н.Ванцянь, А.Ф.Черноусов, А.М.Корчак, 1982);
- а) З укріпленням стравохідно-шлункового анастомозу серозно-м'язовою манжеткою (Т.Мартон, Г.Фейер, 1952 [цит. за О.І.Меделяном, 1974]).
  - б) З застосуванням зшивальних апаратів: УКЛ-40,60, ПКС-25, УО- 40,60; НЖКА-60: (Т.В.Калініна, 1960; Б.Є.Петерсон, 1962; О.О.Шалімов, 1962; Ю.Я.Грицман, 1970; Е.Н.Ванцянь, А.Ф.Черноусов, А.М.Корчак, 1982; К.М.Лисицін, В.П.Петров і співавт., 1986).
- Б. З відновленням замикальної функції кардії:
- а) повною інвагінацією стравохідно-шлункового анастомозу в порожнину шлунку: (К.М.Цацаніді і співавт., 1971; Е.Н.Ванцянь, А.Ф.Черноусов, А.М.Корчак, 1982).
  - б) частковою інвагінацією стравохідно-шлункового анастомозу у порожнину шлунку: (О.О.Шалімов, В.Ф.Саєнко, 1972).
  - в) З сходовоподібним пересіченням стінок шлунку: (M.Kirchner, 1940 [цит. за О.І.Меделяном, 1974]).
- В. З пластичною трансформацією (подовженням) шлунку з формуванням ізоперистальтичного трубчастого стебла:
- а) зі стінок великої кривизни шлунку: (M.Rutkowsky, 1923; J.Lortat-Jacob, 1949 [цит. за О.О.Шалімовим, В.Ф.Саєнко, 1987]);
  - б) трубчастим лоскутом зі стінок великої і малої кривизни шлунку на постачальній ніжці: (M.Som, 1956 [цит. за О.О.Шалімовим, В.Ф.Саєнко, 1987]).

#### Література

1. Борисов Б.Ф., Василенко Л.И., Куницький Ю.Л. О некоторых путях улучшения результатов хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.-Донецк, 1986.-27 с. (Рукопись деп.во ВНИИМИ МЗ СССР, № 11912-86).

2. Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф., Корчак А.М. Язва кардиального отдела желудка.-М.: Медицина,1982.-144 с.
3. Василенко Л.И., Хараберюш В.А., Кирьякулов Г.С., Андрушин Ю.Н., Диденко А.И. Способ резекции желудка А.С. № 948374 СССР МКИ А 61 в 17/00.- № 2671717/28-13.-Заявл.11.10.78; Оpubл.07.08.82 // Бюл.изобрет.-1982.-№29.-С.13.
4. Василенко Л.И., Хараберюш В.А. Способ резекции желудка А.С. № 1197644 СССР МКИ А 61 в 17/00.- №3461787/28-13.-Заявл.28.06.82; Оpubл.15.12.85 // Бюл.изобрет.-1985.-№ 46.-С.20.
5. Василенко Л.И. Способ надпривратниковой клиновидно-трубчатой резекции желудка // Вестник хирургии им. И.И.Грекова 1990.-№7.-С.125-127.
6. Василенко Л.И., Папазов Ф.К. Трубчатая резекции желудка с селективной ваготомией в лечении гастродуоденальных язв // Хирургия.-1991.-№3.-С.48-52.
7. Василенко Л.И., Папазов Ф.К., Самофалов А.А. та інш. Удосконалені варіанти трубчастих резекцій шлунку для лікування хронічних та ускладнених виразок //Тез.доп.Всеукр.Симпозіуму хірургів (21-22 травня 1992 р.).-Тернопіль,1993.-С.3-4.
8. Василенко Л.И. Усовершенствованные способы трубчатых резекций желудка в лечении хронических и осложненных гастродуоденальных язв: Автореф. дис...канд.мед.наук. (14.00.27) / Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. – СПб, 1993.- 43 с.
9. Василенко Л.И., Верхулецкий И.Е. Трубчатые резекции желудка в лечении гастродуоденальных язв.- Донецк: "Донецчина", 2003.-336 с.
10. Верхулецкий И.Е. Экономная резекция желудка с ваготомией и пилоропластическим интрамуральным анастомозом как метод хирургического лечения язвенной болезни: Автореф. дис...д-ра мед.наук.(14.00.27) /Киевский ин-т усовершенствования врачей. - К., 1990.-28 с.
11. Вершинина Л.Ф. Трубчатая резекция желудка с поперечным гастроэнтеральным анастомозом в лечении осложненных гастродуоденальных язв: Автореф. дис...канд. мед.наук.(14.00.27) /Пермский медицинский ин-т.-Пермь,1986.-23 с.
12. Вознесенский В.П. К методике резекции каллезных язв малой кривизны желудка (метод низведения) //Вестник хирургии и пограничных областей.-1928.-Т.П.-С41-43.
13. Ганичкин А.М., Резник С.Д. Методы восстановления желудочно-кишечной непрерывности при резекции желудка.-Л.: Медицина,1973.-279 с.
14. Гилевич Ю.С., Оноприев В.И. Анастомозы в брюшной хирургии.-Ставрополь: кн.изд-во, 1978.-376 с.
15. Горбашко А.И., Батчаев О.Х., Козлов В.П., Лебедева Т.П. Способ трубковидной резекции желудка с сохранением пилорического и восстановлением «кардиального жома» // Вестник хирургии им. И.И.Грекова 1983.-№ 6.-С.127-130.
16. Горбашко А.И., Василенко Л.И.,Папазов Ф.К., Самофалов А.А та інші Результати застосування способів трубчастих резекцій желудка у хворих з гастродуоденальними виразками // Тез. доповідей / 1 (ХУ11) з'їзд хірургів України .- Львів,1994.-С.383.
17. Диброва Ю.А. К вопросу о хирургическом лечении язвенной болезни желудка //Зб.наук.праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупіка.-К.,2001.-Вип.10.-Кн.4.-С.277-280.
18. Зайцев Г.П. Новые варианты резекции желудка //Новый хирургический архив.-1961.-№7.-С.6-11.
19. Земляной А.Г., Хорошилов Н.М., Глушков Н.И. Выбор способа резекции при язвенной болезни желудка (методическое пособие).-1992.-СПб.,ГИДУВ.-34с.
20. Земляной А.Г., Бугаев А.И., Малкова С.К., Горбунов Г.М. Хирургическое лечение язв кардиального отдела желудка // Вестник хирургии им. И.И.Грекова 1989.-№6.-С.111-113.
21. Корнієнко О.М. Експериментально-морфологічне обґрунтування клиноподібно-трубчастої резекції шлунка: Автореф.дис... канд.мед.наук.(14.03.01) /Національний медичний ун-т ім.О.О.Богомольця. -Київ, 2003.-20 с.
22. Мамчич В.И., Гвоздяк М.М., Плешко О.С. Хірургічне лікування поєднаних виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки //Зб.наук.праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупіка.-К.,2001.-Вип.10.-Кн.4.-С.344-354.
23. Наумов В.Ф. Пилоросохраняющие операции при дуоденальной язве: Автореф. дис...д-ра наук (14.00.27) /Казанский гос.мед.ин-т.-Казань,1986 -36 с.
24. Оноприев В.И., Караваев В.Л. Трубчатая резекция желудка по Бильрот-П //Клиническая хирургия.-1979.-№8.-С.40-42.
25. Оноприев В.И. Этюды функциональной хирургии язвенной болезни.-Краснодар. -Изд-во: Полиграфическое производственное арендное предприятие, 1995.-296 с.
26. Папазов Ф.К., Василенко Л.И., Мухин И.В и др. Трубчатая резекция желудка с формированием прямоугольного косо расположенного гастроэнтерального соустья // Клиническая хирургия.-1987.-№ 11.-С.65-66.
27. Папазов Ф.К., Скворцов К.К., Василенко Л.И. Способ реконструктивной трубчатой резекции желудка //Клиническая хирургия.-1990.-№2.-С.74-75.
28. Репин В.Н. Оперативное лечение и профилактика постгастрорезекционных расстройств: Автореф.дис. д-ра мед.наук.(14.00.27) /Пермский мед.ин-т.- Пермь,1984.-25с.
29. Саенко В.Ф., Лаврик А.С. Сегментарная резекция желудка с сохранением иннервируемого антрального отдела //Клиническая хирургия.-1988.- №3. -С.78-79.
30. Скобелкин О.К., Брехов Е.И., Кабанов И.А., Наврузов Ф.Х. Использование аппарата для наложения дугообразного шва на большую кривизну желудка при операциях на органах желудочно-кишечного тракта // Азерб.мед.журнал.-1980.-№ 8.-С.54-58.
31. Сумин В.В. Трубчатая резекция желудка.-М.: Медицина,1972.-111 с.
32. Хай Г.А. Пластическое удлинение культи желудка при резекции его по Бильрот-1 (эксперим.-клин.исследование): Автореф.дис...канд.мед.наук.(14.00.27) –Л., 1966.-17 с.
33. Цанова Д.Д. Способ резекции желудка А.С. № 1107848 СССР МКИ А 61 в 17/00.- № 3569888/28-13.-Заявл.6.04.83; Оpubл.15.10.84 // Бюл.изобрет.-1984.
34. Шалимов А.А. Методы резекции желудка, обеспечивающие прохождение пищи через двенадцатиперстную кишку // Вестник хирургии им. И.И.Грекова 1965.-№ 2.-С.109-112.
35. Шалимов А.А., Саенко В.Ф. Хирургия кишечника.-К.:Здоров'я,-1987.-568 с.
36. Шевченко И.Т. Методика арефлюксной субтотальной трубчатой резекции желудка с поперечным сечением тощей кишки в области гастроэнтероанастомоза // Клиническая хирургия.-1975.-№ 6.-С.84-86.
37. Шорлуян П.М. К методике гастропластики при резекции желудка // Хирургия.-1963.-№ 8.-С.150-151.
38. Crendes A.,Braghetto P., Calvo F.,Cuadra R.etc.Surgical Treatment of Higt Gastric Ulcer //Am. J.Surg.-1985.-June.-V.149, №6.-P.765-770.
39. Graser H. Diskussion. Verhhaudl a deutschen Gesellsich Kongress.-April.-1906.-P.100.
40. Haberer H. Terminolaterale Gastroduodenostomie bei der Resections methode nach Billroth-1 // Zbl.Chir.-1922.-№36.-S.1321-1326.
41. Lewis A., Quist G. Operative Treatment of higt gastric ulcer with special reference to Pauchets Method // Brit.J.Surg.-1972.-Vol.59.-P.1-4.
42. Pauchet V. Treatment des ulceres gastriques haursitue par la resection en gouttiere // Prat.Chir.ill.-1925.-Vol.7.-P.131.
43. Schoemaker J. Ueberdie Klinik ausgedechter Magen resection // Arch.Klin.Chir.-1911.-Vol.94.-S.541-548.
44. Schoemaker W., Martin W. A new approach the surgical management of peptic ulcer by gastroplasty // Surg.Gyn.Obst.-1958/-Vol.106, №1.-P.105-110.

### Реферат

КЛАСИФІКАЦІЯ (НОМЕНКЛАТУРА) ТРУБЧАТЫХ РЕЗЕКЦИЙ ЖЕЛУДКА

Василенко Л.И.

Ключевые слова: классификация, трубчатые резекции желудка.

Впервые проведена автором попытка систематизации различных вариантов трубчатых резекций желудка с целью более рационального применения их в клинической практике. В работе представлена классификация трубчатых резекций желудка с учетом научных работ и научных разработок авторов за 100- летнюю историю их использования.

УДК: 661.718.6+615.35]:591.471.4 - 001

### КООРДИНАЦІЙНА СПОЛУКА ГЕРМАНІЮ З ВИННОЮ ТА НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТАМИ – ПОТЕНЦІЙНИЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОР ПРИ ЗАКРИТІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

**Висоцький А.А.**

Луганський державний медичний університет

*У серії скринінгових досліджень, проведених серед германійорганічних судстїтуентів встановлено, що найбільш виражену церебропротекторну активність в умовах закритої черепно-мозкової травми виявлено, що серед германійорганічних субстїтуентів, що вивчалися, найбільш виражену церебропротекторну активність в умовах закритої черепно-мозкової травми проявляє координатійна сполука германію з винною та нікотиновою кислотами (лабораторний шифр ОК-3), а також розроблено режим його дозування. Встановлено, що на тлі терапевтичного введення сполуки, що вивчається протекторний ефект реалїзується значним рівня молекул середньої маси у крові та ТБК-реактантів у корі головного мозку щурів. Проведені фармакологічні та фармакометричні дослідження повною мірою обґрунтовують перспективність подальшого дослідження координатійної сполуки германію з нікотиновою та винною кислотами в якості потенційного засобу церебральної пропекції за умов травматичної хвороби головного мозку.*

Ключеві слова: координатійна сполука германію, травматична хвороба головного мозку, фармакологічний скринінг, режим дозування.

Проблема пошуку високоефективних та безпечних церебропротекторів серед природних та синтетичних сполук визначається центральною роллю нейродеструктивних процесів у виникненні та розвитку пошкоджень головного мозку різного генезу, в тому числі і травматичного. Значна поширеність екстремальних станів, зокрема закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ), диктує гостру необхідність розробки нових шляхів її адекватної і цілеспрямованої фармакологічної корекції та оптимізації церебральної протекції в ранньому посттравматичному періоді.

Рішення цієї проблеми особливо актуально для великого промислового регіону Донбасу, де більшість працездатного населення зайнято у вугільних шахтах, що створює додаткові умови для розвитку виробничих травм. Отже профілактика, лікування та реабілітація хворих із ЗЧМТ є не тільки медичною, але і соціальною проблемою [6].

На жаль, дотепер надання медичної допомоги потерпілим із травматичною хворобою головного мозку, як на дошпитальному етапі, так і в умовах нейрохірургічного стаціонару зводиться, головним чином, до застосування симптоматичних засобів лікування, які далеко не завжди забезпечують необхідну терапевтичну ефективність, що істотно підвищує процент летальних випадків [2].

Згідно даних літератури [7, 4] лімітуючими ланками патогенезу ЗЧМТ є порушення енергетичного гомеостазу, прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, вуглеводного обміну та внутрішньоклітинної передачі сигналу.

Враховуючі багатовекторність структурно-функціональних змін на тлі ЗЧМТ, пріоритетним напрямком сучасної фармакології екстремальних станів як в Україні, так і в усьому світі є пошук та розробка високоефективних та безпечних засобів церебрального захисту, здатних на необхідному рівні корегувати різні ланки патогенезу травматичної хвороби головного мозку.

Останнім часом особлива увага вчених приділяється принципово новому класу елементорганічних сполук – координатійним сполукам германію з різними біолїгандами, синтезованим в лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І.І. Мечнікова під керівництвом д.хім.н., професора І.Й. Сейфулліної, на основі природних метаболїтів біологічно активних речовин (БАР), ці молекулярні комплекси володіють високою вибірковою багатовекторною біологічною активністю. Так, досліджені їх різноспрямовані ефекти, в тому числі мембранотропні, імуностимулюючі, радіопротекторні, антилігандами, бактеріцидні, противірусні; доведена антиоксидантна активність, встановлені ноотропні властивості [3, 8, 11], а також вивчена фармакокінетика та відзначена низька токсичність БАР, що входять до складу комплексних сполук германію з біолїгандами [1, 5, 12].

Таким чином, багатогранність фармакологічних ефектів і нешкідливість германійорганічних речовин є підставою для розглядання цих сполук в площині перспективних церебропротекторів, що й послужило теоретичним обґрунтуванням вивчення їх можливої нейрозахисної дії при

травматичному пошкодженні головного мозку.

Для досягнення цієї мети нами були проведені скринінгові дослідження серед 17 координаційних сполук германію з різними біолігандами та мікроелементами під відповідними лабораторними шифрами: ОЕ-1 (на основі германію та оксиетилендифосфонової кислоти з амонієм); ОЕ-2 (з натрієм), ОЕ-3 (з калієм), ОЕ-4 (з цинком); ОК-1 (на основі германію та лимонної кислоти з нікотиновою кислотою), ОК-2 (з нікотинамідом); ОК-3 (на основі германію з винною та нікотиновою кислотами), ОК-4 (з нікотинамідом); ОК-5 (на основі германію з яблучною та нікотиновою кислотами), ОК-6 (з нікотинамідом); ДТ-1 (на основі германію та діетилентриамінпентоуксусної кислоти з амонієм), (ДТ-2) (з натрієм), ДТ-3 (з калієм), ДТ-4 (з магнієм); ДТ-5 (з цинком); а також координаційні сполуки германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) та нікотинамідом (МІГУ-2).

Аналіз результатів реалізованої скринінгової програми серед потенційних нейропротекторів на моделі ЗЧМТ дозволив дійти висновку, що найбільш перспективною, у плані подальшого поглибленого фармакологічного вивчення, сполукою на досліджуваній формі травматичної хвороби головного мозку є координаційна сполука германію з нікотиновою та винною кислотами, структурна формула якої представлена на рис. 1

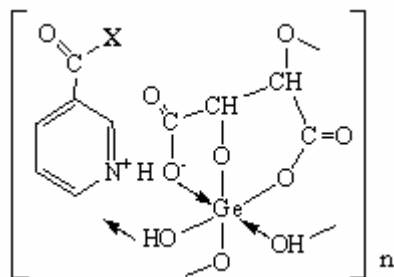
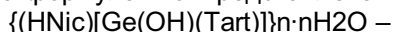


Рис. 1. Структурна формула ОК-3.

Застосування ОК-3 реалізується не тільки пригніченням процесів перекисного окислення ліпідів й розвитку оксидативного стресу, а й зниженням проявів синдрому ендогенної інтоксикації. Це проявляється вірогідним ( $P < 0,001$ ) зниженням рівня середньомолекулярних пептидів в сироватці крові та ТБК-реактивності в гомогенаті кори головного мозку щурів, що обумовлено синергізмом дії катіонної протонної форми нікотинової кислоти й германійнітратного комплексного аніона.

Висока фармакологічна активність ОК-3 за умов травматичного пошкодження головного мозку пояснюється впливом катіонної форми нікотинової кислоти, що входить до складу субституенту, а також тим що кислоти, які виступають в якості біолігандів володіють рядом специфічних властивостей, здатністю проявляти функції біокатализаторів, проникати крізь клітинні мембра-

ни, розчинятися в ліпідах. Виразна біологічна активність досліджуваної комплексної сполуки свідчить про синергізм фармакологічної дії германію з визначеними біолігандами (нікотиновою та винною кислотами).

З метою оптимізації алгоритму поглибленого дослідження церебропротекторної ефективності ОК-3, доцільним представлялося розробити оптимальний режим дозування. У зв'язку з цим, нами з використанням двофакторного експерименту шляхом екстраполяції досліджуваних даних на поліном 2-го порядку виду  $a_0 + a_1d_2 + a_2d_2 + a_1d_{12} + a_{22}d_{22} + a_{12}d_{12}d_2$  з подальшим розрахунком його коефіцієнтів за допомогою спеціально розробленої на нашій кафедрі комп'ютерної програми [10] з використанням стандартних констант [9], проведена серія комплексних фармакометричних досліджень, які дозволили розробити оптимальний дозовий режим застосування ОК-3 при закритій ЧМТ. Згідно розробленого режиму дозування вивчаєма германійорганічна сполука, як потенційний церебропротектор максимальний реалізує фармакологічний ефект в дозі 119,2 мг/кг через 30 хвилин і в дозі 115,9 мг/кг через 7,18 годин після початку моделювання травми головного мозку.

Таким чином, проведена серія фармакологічних, включаючи фармакометричні, досліджень дозволяє переконливо обґрунтувати перспективність подальшого вивчення, у тому числі координаційної сполуки германію з нікотиновою та винною кислотами в якості потенційного нейропротектора при травматичній хворобі головного мозку.

### Література

1. Відавська Г.Г. Фармакокінетика нових біологічно активних речовин на основі оксиетилендифосфонату германію з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм: Автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.03.05 / Одеський державний медичний університет – Одеса, 2003 – 19 с.
2. Гевлева В.И., Курсов С.В. Эмоксипин в коррекции нарушенного свободнорадикального окисления, связанных с расстройствами церебральной гемодинамики, у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Харьковська хірургічна школа. – 2003. – № 3. – С.81-83.
3. Координационные соединения германия и их биологическая активность / И.И.Сейфуллина, В.Н.Ткаченко, Е.Э.Марцинко, Н.В.Шматкова // Вісник Одеського національного університету. – 1998. – № 2. – С. 19-22.
4. Кустов И.А. Применение эфферентных методов терапии при лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Вестник интенсивной терапии. – № 3. – 2002. – С. 80-82.
5. Лукьянчук В.Д., Бабенко М.Н., Кравец Д.С. Фармакокінетика координационного соединения германия с никотинамидом в условиях острой интоксикации динитроортокрезолем // Матер. VI Всеукр. з'їзду фармацевтів „Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України”. – Харків, 2005. – С. 554-555.
6. Мамчур С.Ю., Налапко Ю.И., Завгородний В.Л. Оптимизация консервативной интенсивной терапии пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой в острый период // Український журнал імені Г.О.Можаєва. – Т.2, № 2. – 2001. – С.110-113.
7. Молчанов И.В. Принципы интенсивной терапии изолированной закрытой черепно-мозговой травмы // Анестезиология и реаниматология. – № 3. – 2002. – С. 12-17.

8. Нейрофармакологический анализ активности новых координационных соединений германия с биолгандами / В.И.Кресюн, И.И.Сейфуллина, П.Б.Антоненко, В.В. Годован // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2002. – № 2. – С. 28-34.
9. Рафаэлес Э.Э., Николаев Н.И. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов.- К.: Наукова думка, 1971.- 157 с.
10. Разработка режима дозирования координационного соединения германия с никотиновой кислотой / О.Д.Немятых, И.И. Сейфуллина, А.П. Гудзенко, Д.С. Кравец // Фармацевтический журнал. – 2002. – №4. –С. 86-90.
11. Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук / І.І.Сейфулліна, О.Д. Немятих, В.Д. Лук'янчук, Є.В. Ткаченко // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 6 (80). – С.110-114.
12. Шемонаєва К.Ф. Фармакокінетика координаційних сполук германію з біолгандами: Автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.03.05 / Одеський державний медичний університет – Одеса, 2003. – 20 с.

### Реферат

#### КООРДИНАЦИОННОЕ СОЕДИНЕНИЕ ГЕРМАНИЯ С ВИННОЙ И НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТАМИ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОР ПРИ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Высоцкий А.А.

**Ключевые слова:** координационное соединение германия, травматическая болезнь головного мозга, фармакологический скрининг, дозовый режим

В серии скрининговых исследований, проведенных среди германийорганических субституентов установлено, что наиболее выраженную церебропротекторную активность в условиях закрытой черепно-мозговой травмы проявляет координационное соединение германия с винной и никотиновой кислотами (под лабораторным шифром ОК-3), а также разработан режим его дозирования. Установлено, что на фоне терапевтического введения изучаемого соединения протекторный эффект реализуется значительным снижением уровня МСМ в крови и ТБК – реактантов в коре головного мозга опытных животных. Проведённые фармакологические и фармакометрические исследования в полной мере обосновывают перспективность дальнейшего испытания координационного соединения германия с никотиновой и винной кислотами в качестве потенциального средства церебральной защиты при травматической болезни головного мозга.

УДК. 542.272.33 + 615.281.9 + 616.092.7

#### ПОХІДНІ АДАМАНТАНУ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС ДЛЯ ПОШУКУ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ\*

**Вринчану Н.О.**

Інститут фармакології та токсикології АМН України м. Київ

*Проведено in vitro дослідження інгібуючої активності 20 нових похідних адамантану по відношенню до тест-штамів мікроорганізмів: S. aureus, E. coli, P. aeruginosa та C. albicans. Антимікробна активність визначена у 15 (75%) адамантанвімісних речовин. 11 сполук володіють антибактеріальними та антифунгальними властивостями, 3 (20%) – тільки антифунгальними, 1 речовина (6,6%) – антибактеріальною дією. МПК сполук по відношенню до S.aureus, E. coli, C. albicans у межах 0,6-12,5 мкг/мл. Речовини не активні по відношенню до синьогнійної палички.*

**Ключові слова:** S. aureus, E. coli, C. albicans, P. aeruginosa, похідні адамантану.

### Вступ

Одним із головних завдань медицини є профілактика та лікування захворювань, обумовлених мікроорганізмами. Не дивлячись на наявність в клінічній практиці значної кількості препаратів антимікробного спрямування (> 200), захворюваність та летальність від інфекцій бактеріальної та грибової природи не зменшується. Щорічно від патологій, обумовлених бактеріями, грибами та іншими мікроорганізмами, гинуть близько 17 млн. людей [4].

Однією з основних причин недостатньої ефективності антимікробних засобів є резистентність мікроорганізмів. Так, при дослідженні чутливості нозокоміальних штамів золотистого стафілококу до хіміотерапевтичних засобів встановлено, що 27,1% з них виявляють резистентність до кліндаміцину, 30,7% - до гентаміцину, 39,5% - до еритроміцину [6]. Нозокоміальні штами P. aeruginosa були стійкими до дії імпіпенему та ципрофлоксацину в 22,9% та 32,8% випадків, від-

повідно, в 73,9% - до гентаміцину. Кількість стійких до піперациліну та піперациліну/тазобактаму штамів становила 56,5% та 37,7% , відповідно [13]. Аналогічна ситуація реєструється і відносно збудників грибкових інфекцій – 4,7% клінічних штамів C.albicans не чутливі до амфотерицину, 29,8% - до ністатину, 4,7% - до флуконазолу, 14,3% - до кетоконазолу [1]. Одним із шляхів подолання резистентності мікроорганізмів є подальший пошук серед різних хімічних класів нових речовин, здатних пригнічувати життєдіяльність патогенних мікроорганізмів та розробка на їх основі ефективних препаратів антибактеріальної та антигрибової дії. Однак, не дивлячись на актуальність цієї проблеми, в останні роки кількість нових засобів антимікробного спрямування, впроваджених в медичну практику, зменшується.

Так, згідно даним [12], в 1998 – 2002 р.р. в порівнянні з 1983 – 1987 р.р. кількість нових препаратів цієї групи скоротилась на 56% . В США

\* Робота виконана в рамках теми АМН України, № держреєстрації 0106U000868

Таблиця 1

Антимікробна активність (МПК, мкг/мл) нових похідних адамантану

Шифр сполуки	S. aureus	E.coli	P.aeruginosa	C.albicans
1	2	3	4	5
ЮК-1	> 50,0	> 50,0	> 50,0	50,0
ЮК-2	> 50,0	2,5	> 50,0	1,25
ЮК-4	> 50,0	2,5	> 50,0	2,5
ЮК-5	5,0	12,5	> 50,0	1,25
ЮК-6	2,5	> 50,0	> 50,0	1,25
ЮК-7	20,0	5,0	> 50,0	2,5
ЮК-8	> 50,0	> 50,0	> 50,0	> 50,0
ЮК-9	> 50,0	> 50,0	> 50,0	> 50,0
ЮК-10	> 50,0	> 50,0	> 50,0	> 50,0
ЮК-11	> 50,0	> 50,0	> 50,0	5,0
ЮК-12	> 50,0	> 50,0	> 50,0	> 50,0
ЮК-13	10,0	> 50,0	> 50,0	10,0
ЮК-14	5,0	> 50,0	> 50,0	5,0
ЮК-15	5,0	12,5	> 50,0	1,25
ЮК-16	5,0	12,5	> 50,0	0,6
ЮК-17	> 50,0	> 50,0	> 50,0	10,0
ЮК-18	5,0	20,0	> 50,0	5,0
ЮК-29	12,5	> 50,0	> 50,0	> 50,0
ЮК-57	> 50,0	> 50,0	> 50,0	12,5
ЮК-65	6,2	50,0	> 50,0	3,1

FDA (Food and Drug Administration) схвалило до медичного застосування в 1983 – 1987 р.р. – 16, в 1993 – 1997 р.р. – 10, а в 1998 – 2002 р.р. – тільки 7 антимікробних препаратів. З 2002 р. в цій країні не зареєстровано жодного оригінального препарату для лікування захворювань, обумовлених мікроорганізмами.

Одним із джерел отримання активних антимікробних засобів можуть бути нові хімічні структури. В цьому плані на увагу заслуговують похідні адамантану. Адамантанвмісні препарати, які зараз використовуються в клінічній практиці, виявляють протівірусну (ремантадин, адапромін та ін.), міорелаксуючу (діадоній), психотропну (бромантан) дію [6]. У речовин, які містять адамантільні радикали, зареєстровані протипухлинні [17,18], психотропні [16], анальгетичні та протизапальні [10,11,15] властивості.

Серед похідних адамантану в експерименті виявлені сполуки, які пригнічують життєдіяльність як бактерій, так і грибів [13,14]. Однак, в медичну практику жодна з них самостійно або в складі комбінованого препарату ще не введена.

Мета роботи. Дослідження антибактеріальних та антифунгальних властивостей вперше синтезованих похідних адамантану.

#### Об'єкт і методи дослідження

В роботі використані 20 амінопохідних адамантану, синтезованих в Інституті органічної хімії канд.фарм.наук Ю.В. Коротким. Антимікробну дію адамантанвмісних речовин вивчали *in vitro* методом серійних макророзведень у рідких поживних середовищах (соєво-казеїновому та Сабуро) [3,7]. Антибактеріальні властивості речовин встановлювали по відношенню до грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) бактерій та дріжджеподібних грибів (*Candida albicans* NCTC 885/653). Посівна доза складала 10<sup>6</sup> КУО бактерій або 10<sup>6</sup> грибних елементів на 1 мл поживного середовища. Контролем слугували поживні середовища без препарату. Мікроорганізми отримані з Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України та Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.Б. Громашевського.

Пробірки інкубували в термостаті при 35 – 37 °С на протязі 18 – 24 год (бактерії) або при 30 – 35 °С (гриби). Антимікробну активність визначали за показником мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) – максимальне розведення сполуки, при якому візуально не спостерігався ріст мікроорганізмів.

#### Результати досліджень та їх обговорення

Дані проведених експериментів наведені в таблиці 1.

Наведені в таблиці дані свідчать, що серед вперше синтезованих похідних адамантану є активні інгібітори росту та розмноження як бактерій, так і грибів. Здатність пригнічувати життєдіяльність бактерій зареєстрована у сполуки ЮК-29 (МПК 12,5 мкг/мл), грибів - у речовин ЮК-11, ЮК-17 та ЮК-57 (МПК 5,0 мкг/мл; 10,0 мкг/мл; 12,5 мкг/мл, відповідно). Сполуки ЮК-2, ЮК-4, ЮК-5, ЮК-6, ЮК-7, ЮК-13, ЮК-14, ЮК-15, ЮК-16, ЮК-18, ЮК-65 виявили як антибактеріальну, так і антифунгальну активність (МПК в межах 0,6 – 12,5 мкг/мл).

Дослідження показали, що адамантанвмісні речовини пригнічують життєдіяльність грампозитивних (*S. aureus*) та грамнегативних (*E.coli*) бактерій, окрім *P. aeruginosa*. Стійкість синьогнійної палички до речовин, які містять адамантільний радикал (> 50,0 мкг/мл), може бути обумовлена особливостями будови клітинної стінки та метаболізму [5,8].

Загалом з 20 досліджених похідних адамантану протимікробну активність виявляють 15 сполук (75%), 1 сполука (6,6%) пригнічує ріст та розмноження бактерій, 3 речовини (20%) – гриби. У 73,3% адамантанвмісних речовин (11 сполук) зареєстровані полівалентні властивості - мають як антибактеріальну, так і протигрибкову дію.

#### Висновки

Проведені експерименти показали, що деякі похідні адамантану виявляють пригнічуючий вплив в концентрації 0,6 – 12,5 мкг/мл відносно бактерій та грибів, окрім синьогнійної палички. Встановлення спектру антимікробної дії у перспективних сполук (ЮК -2,-4,-5,-6,-15) дозволить встановити широту їх специфічних властивостей.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані дані свідчать про доцільність подальшого пошуку нових, більш активних сполук серед похідних адамантану з метою створення на їх основі ефективного препарату антимікробного спрямування.

### Література

1. Данышин Б.Р., Гологорский В.А., Гельфанд Е.Б. Кандидозная инфекция в хирургии // Клиническая антимикробная терапия.-2000.-№4.-С.17-30.
2. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *S.aureus* в России: результаты многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.-2002.-Т.4, № 4.-С. 325 – 336.
3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2. 1890 – 04 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2004.-Т.6, № 4.-С. 306-359.
4. Сергиев В., Малышев Н., Дарынов И. Инфекционные болезни и цивилизация // Инфекционный контроль.-2001.- № 1.-С.79-80.
5. Смирнов В.В., Киприанова Е.А. Бактерии рода *Pseudomonas*. -Київ: Наукова думка, 1990.-359 с.
6. Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. Фармакологические и токсикологические свойства производных адамантана (обзор) // Химико – фармацевтический журнал.-2000.-Т.34, № 1.-С. 3-9.
7. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Биргера.-М.: Медицина, 1982.-С. 125 – 126.
8. Старовойтов И.И., Багрий Е.И., Слепенькин А.В. и др. Микробиологическая трансформация адамантанов // Доклады Академии наук.-1994.-Т. 334, № 2.-С. 241- 244.
9. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.И. и др. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделении реанимации и интенсивной терапии России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2003.-Т.5, № 1.-С. 35 – 48.
10. Augeri D., Robl J., Betebenner D., et al. Discovery and pre-clinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // Journal of medicinal Chemistry.-2005.- Vol.48, № 15.- P.5025-5037.
11. Bourrie B., Bribes E., De Nys N. et al. SSR125329A, a high affinity sigma receptor ligand with potent anti-inflammatory properties // European journal of pharmacology.- 2002.- Vol.456, № 1-3.- P.123-131.
12. <http://www.fda.gov/cder/drug/antimicrobial/FDAIDSAISAPPr esentations>
13. Orzeso B., Kazimierczuk Z., Maurin J., et al. Novel adamantylated pyrimidines and their preliminary biological evaluations // Farmaco.- 2004.- Vol.59, № 12.- P.929-937.
14. Papadaki – Valiraki A., Papakonstantinou – Garoufalios S., Maracos P., Chytyrogrou – Lada A. Synthesis, antifungal, antibacterial and antiviral effects of some adamantaneke-toxime ethers // Farmaco.- 1993.- Vol.48, № 8.- P.1091-1102.
15. Shen C., Bullens D., Kasran A., et al. Inhibition of glycolipid biosynthesis by N-(5-adamantane-1-yl-methoxy-pentyl)-deoxynojirimycin protects against the inflammatory response in hapten-induced colitis // International Immunopharmacology.- 2004.- Vol.4, № 7.- P. 939-951.
16. Skolimowski J., Kochman A., Gebicka L., Metodiewa D. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel antiparkinsonian agents, aminoadamantane derivatives of nitroxyl free radical // Bioorganic Medical Chemistry.- 2003.- Vol.11, № 16.- P. 3529-3539.
17. Wang J.-J., Chern Y.-T., Liu T.-Y., Chi C.-W. In vitro and in vivo growth inhibition of cancer cells by adamantylmaleimide derivatives // Anti-Cancer Drug Design.- 1998.- Vol.- 13, № 7.- P. 779-796.
18. Wang J., Chern Y., Chang Y., et al. Dimethyladamantylmaleimide-induced in vitro and in vivo growth inhibition of human colon cancer Colo205 cells // Anti-cancer Drugs.- 2002.- Vol. 13, № 5.- P. 533-543.

### Реферат

#### ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС ДЛЯ ПОИСКА АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Врынчану Н.А.

**Ключевые слова:** *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*, производные адамантана.

Проведено *in vitro* исследование ингибирующей активности 20 новых производных адамантана по отношению к тест-штаммам микроорганизмов: *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Антимикробная активность обнаружена у 15 (75%) адамантаносодержащих веществ. 11 соединений обладают антибактериальными и антифунгальными свойствами, 3 (20%) – только антифунгальными, 1 вещество (6,6%) – антибактериальным действием. МПК соединений по отношению к *S. aureus*, *E. coli*, и *C. albicans* в пределах 0,6 – 12,5 мкг/мл. Вещества не активны в отношении синегнойной палочки.

УДК 616.366.366-002.1-085.31:547.792]:616.381-072.1

## **БЛОКАДА КРУГЛОЙ СВЯЗКИ ПЕЧЕНИ С ТИОТРИАЗОЛИНОМ ПОД КОНТРОЛЕМ ЛАПАРОСКОПА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С КАТАРАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА И ВЫСОКИМ РИСКОМ ЛАПАРОТОМИИ\***

**Капшитарь А.В.**

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

*Инструментальные методы исследования выполнены при нечеткой клинической картине у 27 пострадавших с закрытыми травматическими повреждениями печени при сочетанной травме. Получение крови при лапароцентезе или промывной жидкости, окрашенной кровью, во время перитонеального лаважа было показанием к неотложной операции. Ложно - отрицательный результат отмечен у 15%. Лапароскопия у всех больных установила локализацию разрывов печени, наличие гемостаза, объем гемоперитонеума, определила лечебную тактику.*

Ключевые слова: круглая связка печени, блокада, острый холецистит.

### **Вступление**

У больных с острым холециститом и высоким операционно-анестезиологическим риском выполнение малоинвазивных вмешательств в сравнении с «открытой» холецистэктомией ведет к улучшению результатов лечения [2, 4]. Отдельные авторы используют лапароскопическую блокаду круглой связки печени, которая позволяет ликвидировать или уменьшить болевой синдром, снять спазм сфинктера Люткенса, следствием чего является восстановление проходимости пузырного протока и свободный отток желчи из желчного пузыря в холедох [1, 5]. Ликвидируется высокое внутрипузырное давление и патологические изменения в стенке желчного пузыря принимают abortивное развитие [5]. Вместе с тем должного развития это малоинвазивное направление в лечении больных с катаральной формой острого холецистита не получило.

Целью исследования явилось изучение возможностей блокады круглой связки печени с тиотриазолином под контролем лапароскопа в лечении больных с катаральной формой острого холецистита и высоким риском лапаротомии.

### **Материалы и методы исследования**

В клинике общей хирургии продолжается изучение клинической эффективности препарата тиотриазолин у пациентов с неотложной абдоминальной хирургической патологией, синтезированного на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ (зав. – акад. И.А.Мазур). Было выяснено, что препарат обладает многокомпонентным действием, являясь гепатопротектором, проявляя противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Его фармакологический эффект обусловлен противоишемическими, мембраностабилизирующими, антиоксидантными, антиангинальными свойствами.

Полученные результаты дали основание для применения тиотриазолина в составе лекарственной смеси при выполнении блокады круглой связки печени у 20 больных с катаральной фор-

мой острого холецистита и высоким операционно-анестезиологическим риском. Мужчин было 4, женщин – 16 в возрасте от 47 до 86 лет, причем 17 из них было за 60 лет. Сопутствующие заболевания имели место у 18 пациентов (ИБС, нарушения кровообращения 2А и В степеней, генерализованный атеросклероз, ожирение 2 – 3 степени, сахарный диабет, постинфарктные и постинсультные состояния и др.).

Показанием к лапароскопии у всех больных была нечеткая клиническая картина острого холецистита, необходимость его дифференциальной диагностики с другими острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости при отрицательных результатах иных дополнительных методов исследования (лабораторно – биохимические, рентгенологические, УЗИ, ФЭГДС) и стремление исключить динамическое наблюдение или диагностическую лапаротомию. Применена усовершенствованная методика Kelling аппаратом фирмы „Karl Storz“ (Германия). Наряду с катаральной формой холецистита в процессе лапароскопии у 9 пациентов диагностирован реактивный гепатит, у 4 – хронический гепатит. Блокада круглой связки печени под контролем лапароскопа выполнена лекарственной смесью, состоящей из 250 мл 0,25% раствора новокаина + 2 мл 2,5% тиотриазолина + 2 мл ношпы + 2 мл дексазона + 80 мг гентамицина [3].

Всем больным, кроме блокады круглой связки печени, проведено комплексное консервативное лечение, включающее постельный режим, голод, локальную гипотермию (холод на живот), инфузионно – детоксикационную терапию с добавлением спазмолитиков, антибиотиков, анальгетиков, антигистаминных препаратов, витаминов группы В. С. В зависимости от возраста пациентов, сопутствующих заболеваний вышеописанную схему лечения расширяли.

### **Результаты и их обсуждение**

При выполнении блокады круглой связки печени, введенная лекарственная смесь легко диффундировала, пропитывая клетчатку круглой связки печени в направлении ворот печени

\* Работа является фрагментом научно-исследовательской темы „Оптимізація інвазивних оперативних втручань при гострій хірургічній абдомінальній патології“ (2006-2010 рр., № державної реєстрації 0106000818) кафедри общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и уходом за больными.

с последующим распространением на ложе желчного пузыря и клетчатку печеночно – двенадцатиперстной связки, ретродуоденального пространства, верхнее – горизонтальной и нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Указанная смесь, омывая желчный пузырь, пузырный проток, перихоледохеальные вегетативные сплетения легко и наиболее полно всасывается, проникая в ткань и снимая спазм сфинктера Люткенса и Одди. Восстанавливается проходимость пузырного протока, устраняется высокое давление внутри желчного пузыря. Таким образом, создаются условия для восстановления резко нарушенной микроциркуляции в стенке желчного пузыря и окружающих тканях, ведущие к устранению тканевой гипоксии, нормализации обменных процессов не только в желчном пузыре, но и в печени. Введенный в состав смеси тиотриазолин значительно усиливал фармакологический эффект благодаря противовоспалительному действию, восстановлению функции печеночной клетки.

Эффективность блокады круглой связки печени оценивали по изменению общеклинических, лабораторно – биохимических показателей крови.

Болевой синдром у 16 больных был купирован в конце выполнения блокады, у 4 – значительно уменьшился и был ликвидирован в течении последующих 3 – 4 часов. Исчезло напряжение мышц передней брюшной стенки в правом подреберье, эпигастриальной области, а в дальнейшем – и болезненность. Брюшная стенка стала активно участвовать в акте дыхания. Желчный пузырь не пальпировался. Прекратилась рвота и в последующем не повторялась. Не рецидивировали также и наиболее часто определяемые симптомы острого холецистита (Захарьина, Грекова-Ортнера, Образцова, Мерфи, Мюсси - Георгиевского, Щеткина-Блюмберга). Показатели пульса нормализовались в течении 1 – 2 часов. Имевшее место повышение температуры тела до 37,8 С у 11 пациентов пришло к норме через 2 – 3 часа. Язык стал влажным, исчез белый налет. Ликвидация описанных симптомов привела к быстрой активизации больных.

Мониторинговое изучение клинического и морфологического состава крови показало, что блокада круглой связки печени с включением тиотриазолина, позволяет быстро нормализовать основные показатели крови (гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарную формулу и др.). Обращает на себя внимание, что нормализация СОЭ наступила у 88% больных и лишь у 12% - она оставалась повышенной в течении 5 - 6 суток.

Отмечена быстрая динамика и нормализация биохимических показателей крови. Так из 11 пациентов при исходном уровне билирубина 40 – 120 мкмоль/л у 8 он пришел к норме на 3 день, у остальных – на 5 день. На протяжении 3 суток достигнута нормализация и других показателей.

Цифры АсТ составили 0,4 мкмоль/ч, АлТ – 0,2 мкмоль/ч, общего белка – 72 г/л, протромбинового индекса – 0,85% , мочевины – 3 ммоль/л, креатинина – 80 мкмоль/л, глюкоза крови – 5 ммоль/л , тимоловой пробы – 2 ед., щелочной фосфатазы – 4 нмоль/сл.

Острый воспалительный процесс в желчном пузыре и реактивный гепатит купированы у всех больных и они полностью обследованы ( рентгеноскопия грудной клетки, УЗИ, ФЭГДС, ЭКГ, консультации смежных специалистов).

Отсроченные операции по поводу ЖКБ. Хронического калькулезного холецистита в сроки от 3 до 5 суток от начала госпитализации выполнены 16 пациентам. Объем операции: лапаротомия, холецистэктомия, дренирование подпеченочного пространства. Послеоперационное течение гладкое. Остальные 4 больных выписаны в удовлетворительном состоянии спустя 4 суток в связи с их отказом от предложенной операции.

### Выводы

1. Больные с нечеткой клинической картиной острого холецистита и отрицательными результатами других дополнительных методов исследования подлежат лапароскопии.

2. При обнаружении катаральной формы острого холецистита у пациентов с высоким риском лапаротомии показана малоинвазивная лапароскопическая блокада круглой связки печени, разработанной лекарственной смесью с тиотриазолином.

3. После выполнения блокады круглой связки печени наступает abortивное развитие острого холецистита с нормализацией не только клинической картины, но и клинико – биохимических показателей крови.

4. Блокада круглой связки печени с тиотриазолином под контролем лапароскопа у больных с катаральной формой острого холецистита и высоким риском лапаротомии может быть рекомендована для применения в клинической практике.

### Литература

1. Бараев Т.М. 15 – летний опыт лапароскопии /Українсько – Американський конгрес по ендоскопічній хірургії. – Одеса, 1997. – С. 69- 71.
2. Деклараційний патент на винахід 29219 А Україна, МПК : А61К31/41, А61В17/00. Спосіб лікування гострого холециститу / О.В.Капшитар (Україна). - Заявл. 03.02.98; Опубл. 16.10.00, Промислова власність № 5(2).
3. Видеоэндоскопические вмешательства на органах живота, груди и забрюшинного пространства/ Под ред. А.Е.Борисова. – СПб.: Предприятие ЭФА, «Янус», 2002. – 416с.
4. Неотложная хирургия груди и живота / Под ред. Л.Н.Бисенкова, П.Н.Зубарева. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 512с.
5. Новохатний П.В., Капшитарь А.В. Лапароскопическая блокада круглой связки печени в лечении неосложненных форм острого холецистита // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36. наук. статей / ЗДМУ. – Запоріжжя, 1998. – Вип. 2. – Том 2. – С. 255 – 257.

**Реферат**

**БЛОКАДА КРУГЛОЇ ЗВ'ЯЗКИ ПЕЧІНКИ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ ПІД КОНТРОЛЕМ ЛАПАРОСКОПА У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З КАТАРАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ ТА ВИСОКИМ РИЗИКОМ ЛАПАРОТОМІЇ**

Капшитар А.В.

Ключові слова: *кругла зв'язка печінки, блокада, гострий холецистит.*

Інструментальні методи дослідження виконані при нечіткій клінічній картині у 27 постраждалих з закритими травматичними пошкодженнями печінки при поєднаній травмі. Одержання крові при лапароцентезі або промивної рідини, що забарвлена кров'ю, під час перитонеального лаважу було показанням до невідкладної операції. Хибно-негативний результат виявлений у 15%. Лапароскопія у всіх хворих встановила локалізацію розриву печінки, наявність гемостазу, визначила лікувальну тактику.

УДК: 616.5-002.35-089-085.355

**ЗАСТОСУВАННЯ ТРИПСИНУ (ХІМОТРИПСИНУ) ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КАРБУНКУЛ БУДЬ-ЯКОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ**

**Куща Ю.Ф., Фартушок Н.В., Стенлі Мур, Ібрагім Аббас**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

*В роботі представлено групу пацієнтів в кількості 57 осіб, котра лікувалася в клініці загальної хірургії ЛНМУ з приводу карбункула різної локалізації. Всі вони були прооперовані. В п/о періоді їм було призначено відповідне консервативне лікування, щоденно виконувалися перев'язки. Дванадцяти пацієнтам під час перев'язок місцево застосовувалися ферменти трипсин та хімотрипсин. Завдяки цьому відбувалося інтенсивніше відходження некротичних мас, згнітного детриту, що забезпечувало зменшення проявів запалення і швидке загоєння п/о ран. Ускладнень при використанні даних ферментів не було.*

Ключові слова: *карбункул, перев'язки, трипсин, хімотрипсин, розщеплення некротичних мас, загоєння.*

**Вступ**

Проблема лікування пацієнтів з карбункулом будь-якої локалізації на сьогодні залишається досить актуальною в Україні. Це зумовлено тим, що в нашій державі є велика кількість осіб, що страждають різними видами і формами цукрового діабету, а цукровий діабет в свою чергу є фоновою патологією для виникнення карбункула. Окрім цього, значна кількість населення України перебуває за межою бідності та не завжди дотримується необхідних санітарно-гігієнічних вимог стосовно чистоти тіла, що сприяє виникненню карбункула.

**Мета дослідження**

Продемонструвати ефективність місцевого використання протеолітичних ферментів (трипсину, хімотрипсину) при лікуванні хворих на карбункул.

**Матеріал дослідження**

Представлений 57 пацієнтами, котрі лікувалися в клініці загальної хірургії впродовж 3-х років (2004 – 2006 рр.) з приводу карбункула. З них жінок було 25 (43,9%), чоловіків- 32 (56,1%). Середній вік даної групи осіб становив 39,5 років.

За локалізацією патологічного вогнища пацієнти розподілилися наступним чином- див. таблицю.

В одному випадку карбункул підборіддя поєднувався з флегмоною дна ротової порожнини. В двох випадках карбункул поєднувався з фурункулами суміжних анатомічних ділянок. В одного хворого було стверджено наявність двох

карбункулів різних анатомічних зон.

Локалізація	Кількість випадків
Тильна поверхня шиї	9
Праве та ліве стегно	7
Спина	6
Лицьова частина голови	6
Передня черевна стінка	5
Права та ліва гомілка	5
Передня поверхня грудної клітки	4
Праве та ліве передпліччя	4
Права та ліва сідниця	3
Права та ліва китиця	3
Права та ліва ступня	3
Праве плече	1
Ліве коліно	1
Тім'яна ділянка голови	1
загалом	58

Після поступлення, відповідної підготовки та обстежень, всі пацієнти були прооперовані. Їм всім було виконано розкриття карбункула, некректомію, деколи дренирування післяопераційної (п/о) рани.

В п/о періоді хворим призначалася антибіотикотерапія (згідно даних чутливості мікрофлори), протизапальне лікування. Переважна більшість пацієнтів отримували сеанси УФО та УВЧ на ділянку п/о рани. Щоденно їм виконувалися перев'язки, під час яких проводилися етапні некректомії.

З вказаного контингенту хворих 12 особам, що складають 21%, під час перев'язок застосовувався фермент трипсин або хімотрипсин. Ці засоби у вигляді присипок вносили в рану.

Трипсин та хімотрипсин відносяться до фармакотерапевтичної групи протеолітичних

ферментів. Вони є білками. Для застосування у медичній практиці їх одержують з підшлункової залози великої рогатої худоби. Ферменти активні при рН 5,0- 8,0 з оптимумом активності при рН 7,0. Трипсин та хімотрипсин здатні розщеплювати змертвілі ділянки тканин, фіброзні утворення, в'язкі секрети та екsudати. Стосовно здорових тканин вони не активні і безпечні в зв'язку з наявністю в них інгібіторів. Дані ферменти мають також протизапальний та протинабряковий ефекти.

Роки	2004	2005	2006
Загальна к-сть хворих	24	20	13
Середня тривалість лікування (дні)	9,7	6,0	8,3
Середній вік пацієнтів (роки)	45,8	32,7	40,8

Терміни лікування пацієнтів представлені у таблиці. Середня його тривалість у п/о періоді за 3 роки становила 8 діб. Переважна більшість хворих після виписки продовжувала перебувати під наглядом хірурга в амбулаторно-поліклінічних умовах – до остаточного загоєння п/о ран.

В роботі проведено статистичну обробку матеріалу.

### Результати

У хворих, при місцевому лікуванні яких використовувалися ферменти, інтенсивніше відбувалися процеси відторгнення з ран некротичних мас, гнійного детриту, прискорювалися процеси очищення ран. Візуально спостерігалось нівелювання запальної реакції зі сторони рани. Також зменшувався набряк оточуючих м'яких тканин. Відмічено, що присипки трипсину та хімотрипсину мають більш виражений ефект при місцевому лікуванні ран великих розмірів, що розташовуються площинно. Так, рани спини,

тильної поверхні шиї, сідниць краще очищаються та гояться, ніж рани китиць, стоп, лицьової частини голови.

За період лікування хворих в п/о періоді з використанням ферментів трипсину та хімотрипсину не було стверджено жодного випадку алергійних реакцій чи будь-яких інших ускладнень.

### Висновки

1. Використання ферментів трипсину та хімотрипсину при лікуванні хворих на карбункул забезпечує швидке загоєння п/о ран за рахунок інтенсивного очищення, протизапальної та протинабрякової дії.

2. Єдиним недоліком даних ферментів є відносно висока ціна в аптечній мережі, що обмежує їх повноцінне використання в хірургічній практиці.

### Література

1. Кисин А.И., Городецкий М.Г., Гристан В.А. и др. О лечении карбункула // Медицинский журнал Узбекистана.- 1989.- № 10.- С. 46 – 48.
2. Климова Е.М., Багаутдінова В.І., Лісова Н.Д. Лікування ускладнених форм фурункулів і карбункулів обличчя з використанням методів диференціальної оцінки резистентності організму // Новини стоматології.- 1995.- № 3(4).- С. 69- 70.
3. Петушков В.В., Семякин И.К., Башилов В.П. О хирургическом лечении карбункулов // Вестник хирургии им. Грекова, 1980, т. 124, № 3, С. 70- 74.
4. Старцев И.В., Заусаев В.И., Хазанов Г.А. и др. Лечение карбункулов // Хирургия, 1979, № 8, С. 117- 120.
5. D.A. Lopez, R.M. Williams, K. Miehke. Enzymes. The fountain of life. The Neville Press, Inc.- 1994. 330 p.
6. WWW. Skinsite.com/ info\_boils.html.
7. WWW.ffxi info/ articles/ avatars/ carduncle.
8. WWW. Belinda carbuncle. Com/ gigs.htm.
9. WWW.enzyme India.com/ enzymes/ trypsin- chymotrypsin.asp.
10. WWW. Theoprax- research.com/trypsin.html.

### Реферат

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИПСИНА (ХИМОТРИПСИНА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С КАРБУНКУЛАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Кушта Ю.Ф., Фартушок Н.В., Стенли Мур, Ибрагим Аббас

Ключевые слова: карбункул, перевязки, трипсин, хімотрипсин, расплавление некротов, заживление.

В работе представлена группа пациентов в количестве 57 человек, которая лечилась в клинике общей хирургии ЛНМУ по поводу карбункула разных участков тела. Все они были прооперированы. В п/о периоде им было назначено соответствующее консервативное лечение, ежедневно делались перевязки. Двенадцати больным во время перевязок местно использовались ферменты трипсин и хімотрипсин. Благодаря этому наблюдалось более интенсивное отхождение некротов, гнійного детрита, что обеспечивало уменьшение проявлений воспаления и более интенсивное заживление п/о ран. Осложнений при использовании данных ферментов не было.

УДК 617-073,75-085 849 (091)

## **РАДІОХВИЛЬОВА ХІРУРГІЯ: ІСТОРИЧНІ ФАКТИ ТА СУЧАСНІ КОМЕНТАРІ**

**Ксьонз І.В.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В обзорі літератури проаналізовано історичні факти використання радіохвильової терапії у різних галузях медицини.*

Ключові слова: радіохвильова хірургія.

**Історія розвитку.** Не дивлячись на те, що історія медичної радіохірургії нараховує вже близько 100 років, достатньо широке впровадження радіохірургічних методів в лікарську практику почалось лише близько 30 років тому. В 1907 році Ли де Форест використав в генераторному ланцюгу тріодний електровакуумний прилад, який виробляв повністю випрямлену хвилю і використовував його для грубого розрізу тканин і коагуляції. В 1967 році доктор Еллман, стоматолог і інженер-електронщик, почав вивчати електрохірургічні апарати, які на той час використовувались в операційній. Основною причиною, яка підштовхнула доктора Еллмана до пошуку був чисто технічний фактор – перші електрохірургічні апарати, що працювали на радіочастотах, були занадто громіздкі та незручні в практичному використанні. Однак вже тоді стали достатньо очевидними беззаперечні переваги самого принципу радіохвильової дисекції тканин перед іншими методами. Як інженер і стоматолог, д-р Еллман виявив, що деякі фактори суттєво впливають на реакцію тканини десни. Подальші дослідження показали, що збільшення робочої частоти електрохірургічного апарату призводить до меншого руйнування тканин, а при збільшенні частоти до 4,0 МГц спостерігалася сама висока точність при виконанні розрізів. До цих переваг варто віднести атравматичний та гемостатичний ефекти, мінімальні руйнування навколишніх тканин і т.д. Все це обумовлює прискорення репаративних процесів, зменшення кількості післяопераційних ускладнень, високий косметологічний ефект при виконанні шкірних розрізів. В 1973 році був отриманий патент на прибор, який виробляв частоту 3,8-4,0 МГц. Патент також включав 4 різні форми хвилі: повністю фільтровану, повністю випрямлену, частково випрямлену, фульгураційну преривно-іскрову.

Спочатку радіохірургія стала універсальною технікою для лікарів в дерматологічній та гінекологічній практиці і представляла собою ефективний метод лікування багатьох новоутворень. Використання радіохірургічного скальпеля (РХС) почало скорочувати час операцій. З його допомогою тканину можна дуже акуратно видаляти або повністю висікати з прекрасним косметичним ефектом. Якщо повністю використовувати можливості апарату можна проводити розріз, висічення тканини, коагуляцію, або фульгурацію - глибоку коагуляцію та руйнування тканин.

Повністю фільтрована хвиля з успіхом використовується для виконання розрізів (90%-розріз,

10%-коагуляція), повністю випрямлена використовується для одномоментного розрізу і коагуляції (50%-50%), частково випрямлена для гемостазу (90% коагуляції), фульгурація діє на тканини іскрою перемінного струму.

До переваг радіохірургії можна віднести такі особливості, як швидкість розтину тканин, практично «сухе» операційне поле, мінімальна післяопераційна біль, швидке загоєння ран. Для використання радіохірургії завжди достатньо місцевої анестезії. Так як, радіохвильова частота достатньо висока, струм, проходить через тіло не викликаючи болісних скорочень м'язів або стимуляції нервових закінчень (ефект Фарадея). Радіохірургічний розтин проводиться без тиску на тканини, легкі та швидкі рухи не приводять до пошкодження тканини, а якщо воно все таки відбулося, то його можна порівняти з пошкодженням тканини при обробці лазером. Ці факти радикально відрізняють радіохірургію від каутеризації, при якій пошкодження може бути порівняно з опіком 3-го ступеню. Крім цього, техніка радіохірургії повністю виключає можливість електроопіку пацієнта. Замість заземлюючої пластини використовується антена, яка фокусує радіохвилю і антену достатньо тримати на відстані від пацієнта.

Високочастотна енергія концентрується на кінчику електрода, при цьому сам електрод не нагрівається, сильно сконцентрована енергія підвищує молекулярну частину енергії всередині кожної клітини і фактично клітина випаровується [6, 32, 33, 34].

**Морфофункціональні дослідження.** Радіохвильовий ніж має унікальну можливість розрізати любі м'які тканини, крім жирової. Тестовий розтин довжиною 5 см порожнистого або паренхіматозного органу виконували цим апаратом всього за 1,9±0,5 с. Якщо порівнювати цей результат з 3 результатами використання інших відомих електрохірургічних апаратів («EH-57 M», «ЕФА-0201» (Росія); електрохірургічні апарати з аргонпідсиленою коагуляцією типу «Force-300»(США); «Argo-3000» («Soring», Германия); генератор для електролігування судин «Liga Sure»(США); гармонічний скальпель «Ultracision»(США); лазерні установки «Скальпель-1» та «Ромашка-1» (Росія); плазмові установки «Факел-01» та «Прометей» (Росія)), то час розтину коливається від 2,2 секунд у апаратів з аргонпідсиленою коагуляцією до 3,2-10,3 секунд у лазерних та плазмових установок. Також важливою особливістю і перевагою радіохвильової хірургії

є мінімальна зона бокового коагуляційного некрозу. Рана, нанесена радіножом, практично не відрізняється від розрізу нанесеного гострим скальпелем. Репаративні процеси протікають в визначені строки без запальних змін. Необхідно підкреслити, що після розрізів на поверхнях м'яких тканин формуються ніжні, тонкі рубці. Зона деструкції тканини при використанні радіо скальпеля становить 70 мкм. Для порівняння у електрхірургічних апаратів з аргонпідсиленою коагуляцією цей же показник становить 420 мкм, у гармонічного скальпеля «Ultracision», лазерних установок «Скальпель-1» та «Ромашка-1», плазмових установок «Факел-01» та «Прометей» зона бокового пошкодження коливається від 480 до 1920 мкм [20].

**Гістологічні дослідження.** Досліди, які проводились в університеті стоматології Tufts, Бостон, Массачусетс показали, що електрхірургічні пристрої з різними робочими частотами і формами хвилі по різному діють на тканини. Було виявлено, що пристрої, які працюють на випрямленій хвилі з самою низькою робочою частотою, викликають більш значні зміни в поверхневих шарах тканин, ніж пристрої, які працюють на випрямленій хвилі з більш високими робочими частотами. В медичному університеті м. Хабаровська були проведені дослідження на тваринах по порівняльній характеристиці загоєння ран печінки які були проведені традиційним та радіохірургічним способом. Клінічна оцінка якості проведеної операції на печінці була на користь радіохірургії. Так із ран печінки нанесених радіохвилею ні в одному випадку не відмічалася кровотеча; всі рани нанесені скальпелем кровоточили, що змушувало використати гемостатичну губку. При резекції печінки радіножом розріз проводиться одним рухом, по бажаній траєкторії, без опору тканини, фіксації органу не потребувалося. Макроскопічно оцінюючи характер рани печінки після радіохірургії – рана рівна, з легким білими нашаруваннями у вигляді мутної напівпрозорої плівки і не кровоточить. Рана нанесена скальпелем не завжди рівна, кровоточить і потребує додаткового гемостазу. В мікропрепаратах через 1 добу гістологічно по краю розрізу печінки видно рівний край печінкових клітин, запальна реакція відсутня, крайові клітини відрізняються від морфологічно непошкодженої тканини, вони трохи надуті за рахунок термічної дії і внутрішньоклітинного пароутворення з наступним набряком. Клітини, які знаходяться в 0,8-1 мм від краю розрізу клітини не мають дистрофічних змін, ядра їх не змінені, край клітини збережені, чіткі. На 6 –ту добу після операції зберігається шар термічно пошкоджених клітин (помірно виражена гідропічна дистрофія), який являє собою коагульовану тканину і фібрин без при ознак демаркаційної лінії та масивної лейкоцитарної інфільтрації. Далі розташована життєздатна тканина, судини з гістологічно не зміненою архітектонікою. На 12 добу поверхня радіохірургічного

розтину покрита рівним тонким шаром сполучної тканини, некротичні маси відсутні, виявляються поодинокі лімфоцити, лейкоцитарної інфільтрації не має. Група дослідників з Військово-Медичної Академії м. Санки-Петербурга також наголошує, що після дії радіохірургічним прибором «Сургітрон» гістологічно суттєвих змін не виявлено. В шкірі відмічають тонкий шар гомогенізованої тканини, яка щільно прилягає до незмінених структур термального шару. В м'язах, шлунку, тонкій та товстій кишках змін не виявлено. В тканині паренхіматозних органів в зоні дії визначався тонкий шар оптичногустих клітин, після яких ідуть незмінні структури органів. В післяопераційному періоді ускладнень у вигляді кровотеч та нагноєння ран не було. Загоєння ран проходило без запальної реакції [23].

**Дерматологія.** Ураження шкіри були першими в області використання РХС. З 1980 року в провідних дерматокосметологічних клініках США почали використовувати РХС для видалення бородавок та папілом, канділом, себорейних та старечих кератоми в режимі «розріз та коагуляція» з наступним вирівнюванням країв рани, лікування телеангіоектазій, гемангіом. При проведенні біопсії РХМ є можливість використання пошарового пілінгу під контролем «капель роси», що вказує на глибoku деструкцію тканин, а використання вольфрамових петель і радіохвилі дає можливість отримувати непошкоджений матеріал для гістологічного дослідження. Оцінка результатів лікування з врахуванням косметичного ефекту виявила можливість накладання косметичних швів після використання РХС в 3,6% випадках, протікання післяопераційного періоду без ускладнень в 99% пацієнтів, вторинне загоєння ран і асептичний некроз спостерігалися лише у 1% випадків, у віддаленому післяопераційному періоді в поодиноких випадках виявляли гіпертрофічні або келоїдні рубці. З успіхом почали використовувати РХС в косметології. В практиці пластичних хірургів РХС використовують при проведенні операції верхньої та нижньої блефаропластики, редукційної мастопексії, абдомінопластики, фейсліфтингу[1, 2, 7].

**Гінекологія.** Широко використовуються можливості РХС при лікуванні патології шийки матки: радіокоагуляція ерозій шийки матки після біопсії, радіоконізація шийки матки, видалення канділом вульви, фульгурація осередків ендометріозу шийки матки, лікування цервіциту. Після проведення маніпуляцій не відмічали грубих післяопікових струпів, після чергової менструації констатували епітелізацію шийки матки, навіть після ексцизії гіпертрофованої, рубцево-зміненої шийки матки. Простота в використанні, короткочасність втручання, безкровність, а також невисокий поріг больової чутливості такі переваги відмічають гінекологи при використанні РХС. Ефективність радіохірургічного методу лікування патології шийки матки через 12 міс. складає 98,8%, що дозволяє суттєво покращити показники репроду-

ктивного здоров'я жінок [17, 19, 21, 24, 29].

**Колопроктологія.** При багатьох проктологічних захворюваннях, які потребують хірургічного лікування, використовують можливості апарату «Сургітрон». Радіохвильові технології полегшують і покращують виконання оперативних втручань при лікуванні анальних фістул, геморою, пілонідальних кіст, забезпечують надійний гемостаз, зменшують тривалість операції, ризик післяопераційних ускладнень, що дає можливість виконання перерахованих хірургічних втручань в стаціонарі одного дня [3, 10, 31].

**Загальна хірургія.** В загально-хірургічній практиці РХС використовується при всіх видах оперативних втручань: операції на щитовидній залозі при вузловому зобі, аутоімунному тиреоїдіті, диффузно-токсичному зобі, при мінімальному обсязі – гемітіріоїдектомії, максимальному – тіріоїдектомії [11]. Всі види хірургічних втручань в амбулаторній хірургії можуть виконуватись з використанням радіохірургії [16]. Радіовагодеструкцію шлунку та підшлункової залози для профілактики травматичного панкреатиту запропонували використовувати Р.Р. Фаязов, і співав., це дозволило скоротити кількість післятравматичних панкреатитів до мінімуму [25]. РХС використовують для розтину шкіри, підшкірно-жирової клітковини, апоневрозу, м'язів, очеревини, шлунку, тонкої, товстої кишок, жовчовивідних шляхів, а також для коагуляції. Спектр операцій: резекція шлунку, гастректомія, гастроентероанастомоз, задня селективна ваготомія і передня селективна серотомія з радикальною дуоденопластиком, резекція тонкої кишки, холецистектомія, холедохолітотомія, холедоходуоденостомія, екстирпація прямої кишки, резекції прямої кишки, геміколектомії панкреатодуоденальної резекції, резекції голівки підшлункової залози, подовжньої панкреатоентеростомії, трансдуоденальної папілосфінктеротомії [22]. Аналіз результатів виконаних оперативних втручань дозволив виділити переваги радіохвильового скальпеля «Сургітрон» перед другими приладами аналогічного призначення: відсутність механічної травми; можливість виконання розрізу будь-якої конфігурації без прикладання фізичних зусиль, що виключає травмування навколишніх тканин і органів; відсутність опіків тканин при зіткненні робочої частини РХС з металевим інструментом [14].

**Отоларингологія.** Маючи в своєму розпорядженні радіохвильовий апарат «Сургітрон» з необхідним набором електродів для втручань на ЛОР-органах можна проводити повний об'єм операцій, як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі. Радіохірургічні операції на мигдаликах – можливість комбінування розрізу і коагуляції при класичній тонзілектомії, значно менший післяопераційний біль, скорочення часу операції, тозілектомію можна проводити в амбулаторних умовах і комбінувати з радіохірургічним видаленням аденоїдів. Радіохірургічна конхотомія –

ефективний метод абляції підслизової тканини для скорочення носових раковин при вазомоторному риніті, або при підвищеній носовій реактивності. Радіохірургія при лікуванні храпу та синдрому сонного апное шляхом виконання 3 різних операцій: увулопалатопластику, пластичну операцію нижньої ділянки м'якого нуба для зменшення ефекту перетинки і 2 варіанти операцій на корені язика. Радіохірургія голосових зв'язок – для ендоскопічних операцій розроблений спеціальні електроди, які дозволяють атраматично видалити поліпи і виконувати терморедукцію набряку Reinkes. Ендоназальна радіохірургія – можливість видалення невеликих ендоназальних утворень таких як папіломи, рецидивуючі поліпи після етмоїдальної операції і синехії. Також за допомогою радіохірургії можна виконати різні форми епістаксису, як менш травматичні в порівнянні з механічними методами [4, 18].

**Онкологія.** Використання РХС при хірургії злоякісних пухлин повік, в лікуванні передракових захворювань шийки матки, для лікування базіліом, нове рішення в лікуванні меланоцитарних невусів, та лікування базально-клітинного раку шкіри це не повний список захворювань, які лікують за допомогою радіохвилі [12].

**Ендоскопія.** Першими видалення поліпів зі шлунка через ендоскоп виконали японські лікарі К. Tsuneoka, Т. Uchida в 1970 році. Це було висічення пухлини на ніжці за допомогою металевої петлі. В 1971 р. М. Classen і співавтори розробили методику видалення поліпів через ендоскопічну діаметричну петлю з використанням високої частоти. Після випуску спеціальних електродів стало можливим використовувати РХС в ендоскопічній та лапароскопічній хірургії. Так за допомогою спеціальної ендоскопічної петлі діаметром 1,8 мм і довжиною 160 см є можливість проведення ендоскопічних поліпектомій шлунково-кишкового тракту, видалення доброякісних пухлин трахеобронхіального дерева, також такий електрод можна використовувати в практиці дитячих ендоскопістів, так як в ендоскопах «дитячої» серії діаметр робочого каналу 2,2 мм. Радіохвильова зупинка шлунково-кишкових кровотеч стає альтернативою до ін'єкційного методу [26, 27].

**Офтальмологія.** За допомогою РХС в офтальмології проводять лікування неоваскулярної глаукоми, прогресуючих періорбітальних і епібулярних новоутворень у дітей [13].

**Стоматологія та щелепно-лицьова хірургія.** Використання радіохвильової хірургічної технології (робоча частота 3,8 МГц) дозволяє в стоматологічній практиці виконувати лоскутні операції при захворюваннях пародонту, що дозволяє розширити показання до хірургічного лікування, збільшити об'єм оперативного втручання та покращити результати лікування хворих. Позитивні результати отримані при лікуванні первинних гнійних ран обличчя та шиї [8, 9].

### Нейрохірургія

В 2000 році доктор Ентоні Юнг з колегами почав використовувати мінімально інвазивну технологію в ендоскопічній хірургії хребта. Були розроблені ендоскопічні електроди, які дозволяють безпечно ввійти диск і виконати абляцію тканини, яка охоплює кільцем нервові закінчення. В 2001 році доктора Коен і Снайдер на міжнародному конгресі нейрохірургів в Сідней доповіли про позитивні результати лікування понад 100 нейрохірургічних хворих при різноманітних операціях з приводу грижі міжхребцевого диску, стенозу хребцевого каналу, фіксованого спинного мозку, екстрадуральних пухлин спинного мозку, інтрадуральних-екстраспінальних пухлин спинного мозку; інтрадуральних - інтраспінальних пухлин спинного мозку, а також ендоскопічній спінальній нейрохірургії, при неврінотомії VIII пари черепних нервів, менінгіомі, гліомі, для декомпресивної трепанації задньочерепної ямки при синдромі Арнольда Кіарі відкритої біопсії фенестрації кістки, при ендоскопічних нейрохірургічних операціях цереброваскулярних захворювань; краніосиностозі / краніостенозі черепа; операціях при епілепсії; неврінотомії; карпальному тунельному синдромі [15].

### Дитяча хірургія

Для покращення результатів лікування дітей з рубцевими деформаціями волосної частини голови з використанням експандерної дермотензії використовують РХС, так як він скорочує час виконання розрізу з гемостатичним ефектом, без небезпеки перфоративної експандера. В дитячій урології РХС використовують для пластики уретри у дітей з гіпоспадією, антирефлюксних операціях при міхурово-сечовідному рефлюксі; пластиці мисково-сечовідного сегменту; нефруретрэктомії; резекції нирок; пластики сечового міхура при екстрофії сечового міхура; пластиці уретри у хворих з епіспадією [5, 30].

В 2000 році враховуючи значний інтерес хірургів США і всього світу, фірма Еллман розробила нову цифрову модель з робочою частотою 4,0 МГц.

В 2002 році отримано американський та міжнародний патенти на нову мікропроцесорну монополярну/біполярну технологію. Ця технологія відповідає всім вимогам FDA і медичним стандартам ЄЕС по безпеці і хірургічній прецизійності.

В 1995 році радіохвильовий скальпель фірми Еллман ліцензований в Росії, а з 2004 року в Україні.

### Література

1. Аникин А.А. Пути улучшения результатов радиохирургического удаления множественных бородавок и папиллом. // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.236.
2. Богуш П.Г. Опыт применения радиохирургического прибора «Сургитрон» в лечении базалиом // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.168.
3. Борисова Л.А., Опыт применения радиоволновой хирургии при проктологических заболеваниях в условиях поликлиники // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.88.
4. Богдт К. Применение радиоволновой хирургии в отоларингологии и// Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.199 .
5. Воздвиженский С.И., Трусов А.В., Фомина М.Г., Смирнов Д.В. лечение детей с посттравматическими алопециями волосистой части головы методом экспандерной дермотензии с применением радионोजа «Сургитрон» //Сборник статей по радиоволновой хирургии «Детская хирургия» М., 2004. - С.2 .
6. Гарито Д. Радиохирургия - прошлое, настоящее, будущее. // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004 . - С.10.
7. Гейниц А.В. Радиохирургический метод в кожно-пластической хирургии // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.80.
8. Губин М.А. Радиоволновая хирургия заболеваний парадонта // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004 . - С.255.
9. Губин М.А., Лазутиков О.В. Применение радиоволнового хирургического скальпеля в комплексном лечении первичных гнойных ран лица и шеи// Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.259
10. Гупта П.Д. Применение радиоволновой хирургии в проктологической практике // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.91
11. Долидзе Д.Д., Мумуладзе Р.Б. и др. Особенности применения радиоволн в хирургии щитовидной железы. // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.38
12. Дубенский В.В., Гармонов А.А. Клинические разновидности и новое решение проблемы лечения меланогитарных невусов // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.170
13. Егоров В.В., Лузянина В.В. Радиохирургическое лечение неоваскулярной глаукомы // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.226
14. Ермолов А.С., Джаргаев К.Р.Отзыв об апробации прибора «Сургитрон» в хирургической практике //Материалы научно-практической конференции «Передовые медицинские технологии. Применение радиоволновой хирургии в стационаре и в амбулатории». - М., 2002 год. - С.115
15. Коэн А.Д., Высоочастотная радиохирургия в нейрохирургической практике – пятилетний опыт применения // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.42
16. Крайник И.В., Шишанова Н.Л., Возможности радиоволновой хирургии в клинике и амбулатории// Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.63
17. Кудинов С.В. Применение радиохирургического прибора «Сургитрон» в лечении патологии шейки матки, влагалища, и наружных половых органов // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.109
18. Лейзерман М.Г. Возможности радиоволновой хирургии в оториноларингологии // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. - С.216
19. Легков В.А. Радиохирургическое лечение доброкачественных заболеваний шейки матки //Материалы научно-практической конференции «Передовые медицинские технологии. Применение радиоволновой хирургии в стационаре и в амбулатории». - М., 2002. - С.57.
20. Майстренко Н.А., Юшки А.С. Преимущество радиоволновой диссекции тканей // Материалы международного

- конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С.16
21. Макачук А.И., Казакова Ю.С. Опыт применения радиоволнового прибора «Сургитрон» в дерматокосметологии // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С.241
22. Малярчук В.И., Климов А.Е., Применение радиохирургического скальпеля «Сургитрон» в хирургическом лечении органов билиопанкреатодуоденальной области // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С. 59
23. Миллер У. Исследование потенциальных повреждений при работе радиохирургическим прибором «Сургитрон» // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С. 27
24. Пестрикова Т.Ю., Базелишина Е.Ю. Современные аспекты радиохирургического метода при лечении патологии шейки матки у женщин // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С.150
25. Фаязов Р.Р., Тимербулатов В.М., и соавт. Радиовагодеструкция желудка и поджелудочной железы в хирургической профилактике травматического панкреатита // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С.47
26. Черепянец Д.П., Черняховская Н.Е. Эндоскопическая остановка желудочно-кишечных кровотечений с помощью прибора «Сургитрон» // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С.195
27. Черняховская Н.Е., Черепянец Д.П., Удаление доброкачественных опухолей желудочнокишечного тракта с помощью радиоволнового воздействия // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С.191
28. Чхиквадзе Т.Ф., Гиоргадзе К.И., Экспериментально-клиническое обоснование использование радиоскальпеля «Сургитрон» в хирургии желудочно-кишечного тракта // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С.52
29. Шапиро Е.И. Использование прибора «Сургитрон» в гинекологической практике // Материалы научно-практической конференции «Передовые медицинские технологии. Применение радиоволновой хирургии в стационаре и в амбулатории». – М., 2002. – С.44
30. Щитинин В.Е., Рудин Ю.Э., Применение радиохирургического прибора «Сургитрон» в детской урологии // Сборник статей по радиоволновой хирургии «Детская хирургия» М., 2004. – С.23
31. Якушенко В.К., Чеканов М.Н., и соавт. Опыт использования радиоскальпеля «Сургитрон» в Новосибирском центре колопроктологии // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе» - М., 2004. – С.104
32. Пат. WO8805321, МПК А61N5/10 . RADIOSURGICAL COLLIMATOR KNIFE / BARISH ROBERT J (US); UNIV NEW YORK (US). - № US19870003518 (19870115); №WO1991US00069 (19910113); Оpubл. 28.07.1990
33. Пат. WO9118644, МПК А61N5/00. PROCESS FOR USE IN RADIOSURGERY / HELENOWSKI TOMASZ K (US); DOSE PLAN INC (US). - № WO1990US03072 (19900604); Оpubл. 12.12.1991
34. Пат. WO2005000102, МПК А61N5/10 . APPARATUS AND METHOD FOR RADIOSURGERY / THOMSON EUAN (US); ACCURAY INC (US); THOMSON EUAN (US). - №US20030477573P (20030611); № WO2004US18742 (20040610); Оpubл. 06.01.2005

#### Реферат

#### РАДИОВОЛНОВАЯ ХИРУРГИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЕ ФАКТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ КОММЕНТАРИИ

Ксьонз И.В.

Ключевые слова: радиоволновая терапия.

В обзоре литературы проанализированы исторические факты использования радиоволновой терапии в различных отраслях медицины.

УДК 616.6.62 – 089.85 – 031:611.351

#### ВИКОРИСТАННЯ СИГМОВИДНОЇ КИШКИ ДЛЯ ТРАНСРЕКТАЛЬНОГО ВІДВЕДЕННЯ СЕЧІ

**Старцева М.С., Войленко О.А., Стаховський О.Е., Мамчиц В.І., Стаховський Е.О.**

Національна академія післядипломної медичної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
Інститут Урології АМН України

*Наведені дані свідчать про функціональну спроможність ректосигмоїдного кондукту для відведення сечі. Значне зниження інтралюмінарного тиску, збільшення ємності шляхом формуванням кишкового резервуару для сечі, свідчать про перевагу даної методики в зниженні можливості виникнення рефлюксів інфікованої сечі, калових мас та кишкових газів в сечоводи та нирки. Створення резервуару знижує вірогідність рефлюксу сечі в проксимальні відділи товстого кишечника з розвитком метаболічних порушень.*

Ключові слова: рак сечового міхура, трансректальне відведення сечі, сигмовидна кишка, Mainz pouch II, уретеросигмоанастомоз, якість життя.

#### Вступ

Головним питанням, що постає перед хірургом після проведення цистектомії є проблема вибору методу деривації сечі, що пов'язано з пошуками індивідуального підходу до кожного пацієнта. Зростання чисельності таких хворих обумовлено ростом захворюваності на рак сечового міхура (СМ) [2]. Основна частина пацієнтів, що потребують повного видалення СМ є особами працездатного віку, для яких залишається важливим питання медичної і соціально-трудової

реабілітації.

Велика кількість запропонованих варіантів відведення сечі з використанням різних сегментів кишкового тракту вказує на відсутність оптимального методу [1]. Створення сечового міхура з ізольованого сегмента кишки та відновлення сечовипускання є “золотим” стандартом серед методів деривації сечі. Залучення в патологічний процес шийки СМ, інвазії пухлини у передміхурову залозу, задню уретру, променево враження органів малого тазу, стриктури уретри та інше

унемоżliвлює створення ортотопічного резервуару. Одним із альтернативних варіантів є трансректальне відведення, яке передбачає евакуацію сечі з організму через пряму кишку. Сигмовидна кишка використовується в якості СМ ще з дев'ятого сторіччя, коли вперше Simon запропонував оперцію уретеросигмоанастомоз. Часті пієлонефрити, порушення електролітної та кислотно-лужної рівноваги крові змушують хірургів з пересторогою ставитися до деривації сечі в недетубуляризовану сигмовидну кишку [1]. Розробка 1991 році Fisch [4] нового способу деривації – формування резервуару низького тиску шляхом детубуляризації сигмовидної кишки, Mainz pouch II, дозволяє знизити частоту наведених вище ускладнень.

Мета роботи. Вивчити ефективність використання сигмовидної кишки в умовах трансректального відведення сечі.

Мета роботи: вивчити ефективність використання сигмовидної кишки в умовах трансректального відведення сечі.

### Матеріали та методи

В дослідження були включені 80 хворих після цистектомії і трансректальної деривації сечі. Всі хворі поділені на 2 групи. До I групи увійшли 48 хворих з трансректальною деривацією сечі без формування резервуару (уретеросигмоанастомоз). Хворі з трансректальною деривацією сечі та формуванням резервуару (за методикою "Maints pouch II") склали II групу – 32. Термін спостереження від 3 до 108 місяців. Хворим проведено комплексне обстеження з використанням клінічних, лабораторних, рентгенологічних методів. Всім пацієнтів проведено вивчення якості життя за допомогою опитувальника QOL.

### Результати

У хворих, яким виконано трансректальне відведення сечі з формуванням кишкового резервуару відмічено зниження внутрішньокишкового тиску ректосигмоїдного відділу (базального тиску в 2,6 разів, тиску максимального наповнення – в 3,6 разів). Кількість випадків уретерогідронефрозу була достовірно вищою у пацієнтів без формування резервуару. Виражений метаболічний ацидоз, який потребував медикаментозної корекції виявлено у 10 (50%) хворих I групи та у 5(25%) хворих II групи. Інтервал часу між випороженням ампули прямої кишки у пацієнтів I групи становив в середньому  $1,43 \pm 0,31$  години, і був достовірно нижчим, ніж у хворих з резервуаром  $3,25 \pm 1,07$ . Аналіз результатів опитування показав, що якість життя у хворих з кондуїтом достовірно вище, ніж у хворих без нього.

### Матеріали та методи

В дослідження були включені 80 хворих після цистектомії і трансректальної деривації сечі. У 68 (85%) хворих показами до цистектомії був рак сечового міхура та у 6 (7,5%) хворих рак жіночих статевих органів з розповсюдженням на стінки СМ. Хірургічне лікування екстофії СМ та мікроцисту шляхом повного видалення СМ проведено у 4(5%) і 2(2,5%) хворих відповідно.

Всі хворі поділені на 2 групи. До I групи увійшли 48 хворих з трансректальною деривацією сечі без формування резервуару (уретеросигмоанастомоз). Хворі з трансректальною деривацією сечі та формуванням резервуару (за методикою "Maints pouch II") склали II групу – 32. Середній вік хворих  $55,9 \pm 5,6$  років (від 22 до 77 років); серед них 70 (87,5%) чоловіків та 10 (12,5%) жінок.

Термін спостереження від 3 до 108 місяців. Результати лікування хворих вивчені шляхом диспансерного спостереження після виписки хворих зі стаціонару при повторних амбулаторних і стаціонарних обстеженнях через 3, 6, 1 рік і в більш віддалений термін. Для вивчення функціональних параметрів ректосигмоїдного відділу застосовували ректомановольометрію, використовуючи вимірювач тиску, розроблений на ВАТ «Наукове підприємство «Сатурн» м. Київ. Кислотно-лужну рівновагу (КЛР) крові оцінювали за параметрами рН, парціального тиску вуглекислого газу (рСО<sub>2</sub>) та кисню (рО<sub>2</sub>), стандартного бікарбонату (SB), надлишку буферних основ (BE).

Функцію сечової системи вивчали за допомогою екскреторної урографії. Якість життя оцінювали за допомогою опитувальної шкали QOL (Європейської організації дослідження та лікування раку) [3]. Також вивчали утримання сечі у денний та нічний час та інтервал між сечовипороженнями.

Отримані результати досліджень підлягали статистичній обробці із використанням критерію Ст'юдента. Вибраний рівень значущості відмінностей <0,05.

### Результати та їх обговорення

Функціональні можливості ректосигмоїдного відділу кишківника були вивчені у 26 хворих. Обов'язковою умовою дослідження було порівняння результатів ректомановольометричних даних до операції та в віддаленому післяопераційному періоді, результати представлені в табл. 1.

Таблиця 1 – Показники ректомановольометрії ректосигмоїдного відділу товстого кишківника в залежності від способу деривації сечі

Термін обстеження		Базальний тиск, см.вод.ст.	Тиск максимального наповнення, см.вод.ст.	Об'єм, мл.
до операції (n=26)		24,2±1,6	75,4±7,4	139,7±19,3
через 6 міс після операції	I група (n=12)	25,5±4,3 (p>0,05)	68,8±12,7 (p>0,05)	130,4±26,4 (p>0,05)
	II група (n=14)	9,2±3,9 (p<0,005)	19,2±3,9 (p<0,001)	347,8±75,1 (p<0,001)

Як видно з таблиці достовірно значимих розбіжностей в ректомановолюметричних показниках ректосигмоїдного відділу кишківника у хворих до операції та в групі, яким проведено деривацію сечі в недетубуляризований кишківник виявлено не було. При цьому в групі хворих, яким виконано трансректальне відведення сечі з формування кишкового резервуару відмічено зниження базального тиску в 2,6 разів ( $p < 0,005$ ), тиску максимального наповнення – в 3,6 разів

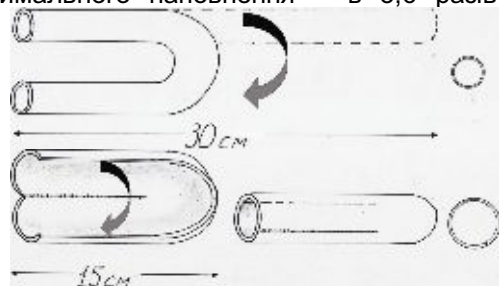


Рис. 1. – Трансформація петлі сигмовидної кишки довжиною 30 см і радіусом –2см шляхом детубуляризації по протибрюжковому краю в резервуар з низьким тиском.  $P$ – тиск всередині кишки,  $T$ – напруження стінки,  $r$ – радіус кишки

На об'єм резервуару впливає також і довжина сегменту кишки, який використовується для формування резервуару (табл.2).

Таблиця 2.  
Об'єм створеного резервуару в залежності від довжини сегменту сигмовидної кишки

Довжина сигмовидної кишки, см	Первинний об'єм сегменту кишки, см <sup>3</sup>	Ємність створеного резервуара, см <sup>3</sup>
20	251,2	502
30	376,8	753
40	502,4	1004

( $p < 0,001$ ) та збільшення об'єму в ділянці резервуару сигмовидної кишки до  $347,8 \pm 75,1$  мл. ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з доопераційними показниками. Детубуляризація кишки та її реконфігурація, призводить до збільшення об'єму створеного резервуару у 2 рази (рис. 1). Збільшення радіусу резервуару, при незмінній напрузі кишкової стінки, згідно з законом Лапласу для сферичних об'єктів, призводить до зменшення тиску в його просвіті ( $P_1 > P_2$ ).

радіус, см	об'єм, см <sup>3</sup>	Закон Лапласа $P = T/r$
2	376,5	$P_1 = T/2$
4	753	$P_2 = T/4$

Фізіологічними факторами, що призводять до розвитку ускладнень після уретеросигмоанастомозу є підвищений інтралюмінарний тиск та присутність перистальтичних хвиль. Вони створюють передумови до закиду газів та внутрішньокишкового вмісту в сечоводи і миску, як у ділянки з більш низьким тиском. Про це свідчать результати вивчення стану сечовидільної системи у 60 хворих з різними варіантами трансректальної деривації (табл.3).

Таблиця 3.  
Порівняльна кількість випадків уретерогідронефрозу (УГН) через 6 місяців після операції у хворих з формуванням кондуїту та без нього

Спосіб відведення сечі	Всього сечоводів	Стадія уретерогідронефрозу				
		I	II	III	IV	V
Уретеросигмоанастомоз без формування кондуїту, I група, n=40	80	9	5	7	4	3
Уретеросигмоанастомоз з формуванням кондуїту, II група, n=20	39	2	1	3	1	1

При відсутності обмеженого резервуару стає можливим розтікання сечі в проксимальні відділи товстого кишківника і тим самим збільшення площини контакту сечі із кишковим епітелієм. Це обумовлює зростання інтенсивності електrolітного обміну в клітинах слизової, який в даних умовах набуває патологічного характеру [5,6]. Показники КЛР були вивчені у 40 хворих (20 хворих в I групі, 20 – II групі). При клінічному аналізі лабораторних показників звертає на себе увагу, що виражений метаболічний ацидоз, обумовлений всмоктуванням сечі в товстому кишківнику, який потребував медикаментозної корекції виявлено у 10 (50%) хворих I групи. Тільки 5(25%) хворих II групи мали суттєві відхилення параметрів КЛР ( $BE < -5$  ммоль/л) та клінічні прояви ацидозу (спрага, сухість у роті).

Оцінка віддалених результатів обстеження хворих, яким виконана цистектомія з трансректальним відведенням сечі, дозволяє виявити

переваги та недоліки різних способів деривації.

Вивчення суб'єктивної оцінки хворим акту сечовипорожнення дозволило оцінити індекс якості життя. З цією метою нами застосовувалась загальноприйнята запитання (QoL). Результати опитування демонструє таблиця 4.2.

Аналіз результатів опитування показав, що якість життя у хворих після формування кондуїту вище ніж у хворих без нього ( $p < 0,01$ ). При ретельному вивченні скарг у пацієнтів, I групи відмічено короткий інтервал часу між випорожненням ампули прямої кишки (в середньому  $1,43 \pm 0,31$  години), що погіршувало якість життя хворих. У 12 (25%) хворих I групи відмічалось часткове нетримання вмісту прямої кишки під час сну. В II групі хворих, яким проведено формування кондуїту проміжок між сечовипорожненням всередньому досягав  $3,25 \pm 1,07$  години, та лише у 3 пацієнтів (9,3%) було відмічено епізодичне, підтікання сечі під час глибокого сну.

Таблиця 4.2  
Результати опитування хворих, n = 80 (QoL)

Quality of life due to urinary symptoms		
Як би Ви віднесли до того, що Вам до кінця життя доведеться випорожнювати ампулу прямої кишки так, як в теперішній час?	Спосіб відведення сечі	
	Без формування кондуїту, n=48	З формуванням кондуїту, n=32
Дуже задоволений (0)	0	2
Задоволений (1)	6	18
В більшості задоволений (2)	9	8
Між задоволеністю та незадоволеністю (3)	17	1
В більшості незадоволений (4)	9	1
Не задоволений (5)	4	1
Нестерпно (6)	3	20
Середній бал	3,02	1,7
Статистичний аналіз (t-test)	p < 0,01	

Таким чином, у хворих, яким виконувалось формування сечового резервуару якість життя достовірно вище ніж у пацієнтів з уретеросигмоанастомозом без детубуляризації.

### Заключення

Наведені дані свідчать про функціональну спроможність ректосигмоїдного кондуїту для відведення сечі. Значне зниження інтралюмінарного тиску, збільшення ємності шляхом формуванням кишкового резервуару для сечі, свідчать про перевагу даної методики в зниженні можливості виникнення рефлюксів інфікованої сечі, калових мас та кишкових газів в сечоводи та нирки. Створення резервуару знижує вірогідність рефлюксу сечі в проксимальні відділи товстого кишківника з розвитком метаболічних порушень.

### Література

1. Демин Д.И., Широкоград В.И., Колесникова Г.П., Копыльцов Е.И., Леонов О.В. Выбор метода отведения мочи после

1. сле экстирпации мочевого пузыря// Российский онкологический журнал. —1999.—№2—С.35-36.
2. Яненко Э.К., Кульга Л.Г., Половкин Н.Н. и соав.// Распространённость рака мочевого пузыря в России и разработка методов его профилактики и лечения// Рак мочевого пузыря. Материалы Всероссийской научной конференции Ростов-на-Дону—1998.—С.106-107.
3. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology// J. Natl. Cancer. Inst. —1993. — Vol. 85 —P.365-376.
4. Fisch M, Wammack R, Muller SC, Hohenfellner R. The Mainz pouch II (sigma rectum pouch) // J Urol. — 1993. — Vol. 149. — P. 258-263.
5. Kristjansson A., Davidsson T., Mansson W., Metabolic Alterations at Different Levels of Renal Function Following Continent Urinary Diversion Through Colonic Segments // J Urol. — 1997. — Vol. 157, N 6. — P. 2099-2103.
6. Nejdors P., Könyves J., Davidsson T., Ekelund M., et al. Permeability of intestinal mucosa from urinary reservoirs in man and rat // B. J. U. International. — 2000. — Vol. 86, N 9. — P. 1058-1063.

### Реферат

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ ДЛЯ ТРАНСРЕКТАЛЬНОГО ОТВЕДЕНИЯ МОЧИ

Старцева М.С., Войленко О.А., Стаховский А.Э., Мамчич В.И., Стаховский Э.А.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансректальное отведение мочи, сигмовидная кишка, Mainz pouch II, уретеросигмоанастомоз, качество жизни.

Изложенные данные свидетельствуют о функциональной состоятельности ректосигмоидного резервуара для отведения мочи. Значительное уменьшение интралюминарного давления, увеличения ёмкости путём формирования кишечного резервуара для мочи, свидетельствуют о преимуществе данной методики в снижении возможности возникновения рефлюксов инфицированной мочи, каловых масс и кишечных газов в мочеточники и лоханку. Создание резервуара уменьшает вероятность рефлюкса мочи в проксимальные отделы толстого кишечника с развитием метаболіческих нарушений.

УДК 576.35-546.92

### **ФАЗОСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛИПЛАТИЛЛЕНА**

**Шалимов С.А., Волченкова И.И., Яценко Л.Д., Майданевич Н.Н.,  
Корчевая Л.М., Нежина М.В., Майданевич Н.Н., Ленок Е.В..**

Институт онкологии АМН Украины, г. Киев

*Изучено влияние дозо-временных нагрузок противоопухолевого лекарственного препарата полиплатиллена на пролиферативную активность и распределение по фазам клеточного цикла культивированных in vitro клеток. Показано, что антипролиферативная активность обусловлена неспецифической цитотоксичностью при пролонгирующем действии высоких доз препарата, в то время как специфическая антипролиферативная активность вызвана его способностью блокировать клетки в S-фазе и синхронизировать клеточные популяции в G1 фазе клеточного цикла при малых дозах и длительном действии.*

Ключевые слова: культуры клеток, антипролиферативная активность, цитотоксичность, полиплатиллен, фазоспецифичность.

#### **Вступление**

Внедрение в клиническую химиотерапевтическую практику цисплатины позволило повысить эффективность лечения до 25-30% [2,4]. Химиотерапия с применением препаратов платины улучшает результаты на разных этапах лечения. Однако отсутствие избирательного действия на опухоль, приводит к неизбежному развитию токсических побочных реакций и осложнений [3,5]. Именно токсичность химиотерапии лимитирует в большинстве случаев проведение лечения в полном объеме.

Принципиально важным прогрессом в области противоопухолевого лечения платиносодержащими препаратами является использование соединений комплексов платины с биополимерами в реакциях нуклеофильного замещения, обладающих существенно более высокой биосовместимостью и низкой токсичностью [6,7]. Было установлено, что иммобилизация цисдихлорамминоплатины (ДДП, цисплатин) на ДНК значительно (приблизительно в 10 раз) снижает общую токсичность высоких доз препарата и обеспечивает преодоление лекарственной устойчивости. ДНК в качестве носителя способствует усиленному накоплению препарата растущей опухолью при сохранении иммунологической активности и существенно пролонгирует противоопухолевый эффект комплексного препарата. Биологические основы терапевтического действия макромолекулярных комплексов платины с ДНК до сих пор не были изучены, поэтому необходимо исследовать различные виды их активности, в частности цитологической, которая проявляется в результате нарушения закономерностей клеточного размножения, приводящего в конечном итоге к гибели опухолевых клеток.

Цель исследования заключалась в определении антипролиферативной активности и фазоспецифичности полиплатиллена in vitro. Данные о влиянии препарата на интенсивность пролиферации и на фазовое распределение культивируемых клеток помогут выяснить механизм действия полиплатиллена, позволят построить рациональные схемы его применения и дадут возможность включить препарат в комплекс ле-

чебных мероприятий клинической онкологии.

#### **Объект и методы исследования**

Синтез полимерного комплекса I и приготовление на его основе полиплатиллена осуществляли по методике [10]. Цитологическую активность препарата изучали на монослойных и суспензионных культурах перевиваемых опухолевых и нормальных клеток: HEP-2 (клетки карциномы гортани человека), VERO (клетки почки зеленой мартышки), СПЭВ (нетрансформированные клетки эпителия почки эмбриона свиньи), RH (клетки почки эмбриона человека). Клетки выращивали при 37°C на поверхности стекла во флаконах вместимостью 1,5 л. Посев проводили в концентрации  $2,5 \times 10^5$  кл./мл с плотностью  $2 \times 10^4$  клеток на  $1 \text{ см}^2$ . Выращивали и поддерживали клетки в 150 мл сбалансированных солевых растворах Хенкса, Игла или 199. В ростовую среду добавляли 10% телячьей сыворотки, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 ЕД/мл стрептомицина. Через 24 ч после посева, когда клетки находились в логарифмической стадии роста, среду роста заменяли поддерживающей средой. Часть клеточных культур оставляли для контроля, а остальные обрабатывали раствором полиплатиллена в дозах, изменяющихся в интервале от 0,001 до 1,0 мкг/мл в расчете на активную субстанцию. Длительность обработки составляла 24, 48 и 72 ч при определении пролиферативной активности или 6-8 ч при оценке фазоспецифичности. Перед заменой среды роста и добавлением препарата платины с помощью визуального микроскопирования проверяли качество монослоя. Для прижизненного наблюдения клеток использовали инвертированный микроскоп МБИ-12 при фазово-контрастном освещении. Количество живых морфологически неизмененных и погибших клеток подсчитывали в камере Горяева, а также с помощью микроскопа Люмам Р-3 после окрашивания клеток акридиновым оранжевым [1]. Диссоциацию клеток монослоя осуществляли с применением среды Версена. Все эксперименты повторяли дважды с тремя или четырьмя образцами на одну дозу препарата или длительность инкубации. Конечным результатом считали усредненные значения. Достоверность сравниваемых средних зна-

чений оценивали с помощью критерия Стьюдента ( $P < 0,05$ ). О реакции клеток на препарат платины судили по их способности к размножению, морфологическим изменениям, а также по изменениям в распределении по фазам клеточного цикла. Интенсивность размножения характеризовали индексом пролиферации, который выражали в процентах от величины в контроле после расчета отношения количества клеток в момент наблюдения к количеству засеянных клеток.

**Результаты исследований и их обсуждение**

Из результатов, суммированных в табл. 1, видно, что с увеличением дозы полиплатиллена и времени его экспозиции пролиферативная активность клеток падает, но неравномерно и поразному для разных линий.

Наиболее высокую чувствительность к препарату демонстрируют клетки СПЭВ и L-41, которые гибнут через 48 ч после введения 1 мкг/мл

препарата. При этом клетки СПЭВ более восприимчивы, так как они погибают и от дозы 0,1 мкг/мл при длительности воздействия 72 ч. Пролонгированная инкубация с высокими дозами полиплатиллена ингибирует также выживаемость клеток НЕР-2. Наименее чувствительны к действию препарата оказались клетки VERO. Они сохраняют свою пролиферативную активность на достаточно высоком уровне даже после 72 ч обработки дозой 1 мкг/мл. Различия в степени выраженности повреждающего действия на клетки эпителия СПЭВ и на опухолевые клетки L-41 или НЕР-2 по сравнению с клетками VERO указывают на дифференцированность антипролиферативного действия полиплатиллена. Эти данные согласуются с результатами биологических испытаний *in vivo*, которые показывают, что, обладая энтеротоксичностью, полиплатиллен проявляет высокую противоопухолевую активность, но не поражает клетки почек.

Таблица 1.

Индексы пролиферации клеток, обработанных разными дозами полиплатиллена в течение 24, 48 и 72 ч, выраженные в процентах по сравнению с контролем

Доза, мкг/мл	Индекс пролиферации клеток, % по сравнению с контролем											
	СПЭВ			L-41			НЕР-2			VERO		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
Контр.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0,001	90	93	80	92	90	97	92	96	87	93	86	83
	80	80	75	68	45	43	81	83	48	77	57	47
0,1	60	30	0	52	39	37	62	58	21	67	54	44
1,0	11	0	0	12	0	0	23	21	0	63	37	27

Как свидетельствует микроскопический контроль за живыми и погибшими клетками, уменьшение клеточной массы в культурах, обработанных полиплатилленом в дозах 1,0 и 0,1 мкг/мл, объясняется прямым общетоксическим действием препарата. Дозы 0,01 и 0,001 мкг/мл не вызывают гибели клеток. Однако они тормозят скорость клеточного размножения, что говорит о наличии у препарата специфического антипролиферативного действия.

Изучение методом проточной цитофлуориметрии исследуемых клеточных культур, разделенных на фракции по фазам клеточного цикла, позволило установить, что антипролиферативная активность препарата платины обусловлена в первую очередь избирательностью действия на S фазу. Разделение клеток на фракции проводили с помощью ультрацентрифугирования клеточных культур в градиенте плотности сахарозы. Качественный и количественный состав каждой фракции характеризовали содержанием ДНК, которое определяли по результатам анализа ДНК-гистограмм, полученных после комбинированного окрашивания ядер на лазерном проточном цитофлуориметре "FACSTAR" фирмы Becton Dickinson USA по программе DNA Cell-Cycle Analysis Software Vcr C5/87 Sum of Broadened Rectangles Model [9]. Полученные результаты показывают, что после добавления препарата в культуру, содержащую клетки в G1,

S и G2+M фазах клеточного цикла, количество клеток в G1 фазе увеличивается, тогда как в фазе G2+M уменьшается, а в фазе S не обнаруживается вовсе (табл. 2). С увеличением дозы полиплатиллена количество клеток в G1 фазе продолжает увеличиваться.

Следует отметить, что фагоспецифичность полиплатиллена не зависит от природы клеток и от среды их культивирования. Данные, приведенные в табл. 2, получены из анализа ДНК-гистограмм клеток, культивируемых в среде Хенкса. Такие же данные получены при замене среды Хенкса на среду Игла или 199.

Таблица 2.

Распределение клеток по фазам клеточного цикла при инкубации в течение 6 ч с различными дозами полиплатиллена в среде Хенкса

Культура Клеток	Доза, мкг/мл	Содержание клеток		в фазах цикла, %
		G1	S	
НЕР-2	Контроль	62,60	2,70	34,70
	0,09	95,50	-	4,50
	0,45	97,65	-	2,35
	0,90	99,95	-	0,05
VERO	Контроль	76,00	12,00	12,00
	0,9	100	-	-
СПЭВ	Контроль	39,70	48,60	11,70
	0,9	100	-	-
RH	Контроль	19,50	76,50	4,00
	0,9	100	-	-

Накопление клеток в G1 фазе указывает, что полиплатиллен блокирует клеточный цикл на уровне S фазы, не препятствуя клеткам, находящимся в момент блокирования в G2+M фазе продолжать клеточный цикл до их вступления в G1 фазу.

Следовательно, механизм действия препарата связан с его избирательным ингибированием биологических процессов, наиболее интенсивно протекающих в период S-фазы клеточного цикла, т.е. на стадии синтеза ДНК.

Фагоспецифичность полиплатиллена является одним из важных звеньев в цепи событий, обуславливающих способность препарата ингибировать рост злокачественных новообразований твердых тканей и потенцировать противоопухолевую активность других химиопрепаратов, поражающих клетки преимущественно в других фазах клеточного цикла: цисплатина — в фазе G1, блеомицина — в фазе G2+M, винкристина, винбластин, колхамин — в фазе M (8). Сопоставление цитологической активности с клиническими наблюдениями позволяет заключить, что результаты применения полиплатиллена подтверждают идею о синхронизации клеток как фактора повышения эффективности химиопрепаратов, эффективность которых впервые была продемонстрирована при лечении лимфом циклофосфаном после предварительного использования синхронизатора винкристина (9). Синхронизация клеток в G1 фазе отличает полиплатиллен от синхронизаторов блокирующих опухолевые клетки в фазе M и не способных поэтому эффективно действовать на рост солидных опухолей, большую часть которых составляют клетки вне стадии митоза.

Блокирование клеток в определенной фазе митотического цикла и обеспечение большей части клеток возможности синхронно вступать в следующие фазы клеточного размножения, помимо онкологии, представляет интерес для биотехнологии. Последняя особенно нуждается в методах получения клеток, синхронизированных в G1 фазе, так как именно в этой фазе достигается наиболее эффективный биосинтез вирусных частиц, антигенов, ферментов, алкалоидов,

инсектицидов и других биологически активных веществ.

### **Выводы**

1. Установлено, что антипролиферативное действие противоопухолевого препарата полиплатиллена дифференцировано по отношению к клеткам СПЭВ, L-41, НЕР-2 и NERO, культивируемых *in vitro*.
2. Антипролиферативная активность полиплатиллена при малых дозах дозо-временных нагрузках обусловлена избирательностью действия на S-фазу клеточного цикла.
3. При повышении дозо-временных нагрузок действие полиплатиллена на клетки теряет фазоспецифичный характер.

### **Литература**

1. Культура животных клеток: Методы /Под ред. Р. Фрешни. — М.: Мир, 1989. — 332 с.
2. Переводчикова Н.И. Химиотерапия немелкоклеточного рака лёгкого — состояние проблемы в 2000 г. //Практическая онкология. — 2000. — № 3. — С. 29-37.
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний /Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: Практическая медицина, 2005. — 704 с.
4. Тюляндин С.А. Млоеккулярная патология рака лёгкого: новые терапевтические возможности //Практическая онкология. — 2000. — № 3. — С. 43-48.
5. Филоненко Е.В. Оптимизация химиотерапии больных распространённым раком лёгкого //Диссертация ... канд. мед. наук — Уфа, 2004. — 217с.
6. Применение полиплатиллена для лечения злокачественных новообразований IV стадии /С.А. Шалимов, Л.В. Кейсевич, И.И. Волченкова и др. //Клиническая хирургия. — 1992. — № 1. — С. 40-41.
7. Противовирусное действие производного платины с дезоксирибонуклеиновой кислотой у больных со злокачественной опухолью печени /С.А. Шалимов, Л.В. Кейсевич, Е.Б. Медведский и др. //Клиническая хирургия. — 1994. — № 8. — С. 36-38.
8. Meyn R. E., Meistrich M.L., White R.A. Cycle-Dependent Anticancer Drug Cytotoxicity in Mammalian Cells Synchronized by Centrifugal Elutriation //J. National Cancer Institute. — 1980. — Vol. 64, № 5. — P. 1215-1219.
9. Plow Cytometric Analysis of Human Uterine Sarcomas and Cell Lines /K.J. Nelson, J.S. Haskili, S. Sloan et al. //Cane. Res. — 1987. — Vol. 47. — P. 2814-2820.
10. Derivatives of platinum (P) with polysmon of deoxyribonucleic acid. Method for obtaining them and pharmaceutical preparation based on them /I.I. Volchemkova, N.N. Maidanevich, L.I. Budarin et al. //European Patent Bulletin. — 1990. — № 26. — P. 27.

### **Реферат**

#### **ФАЗОСПЕЦИФІЧНА ДІЯ ПОЛІПЛАТИЛЕНУ**

Шалімов С.О., Волченська І.І., Яценко Л.Д., Майданевич Н.М., Корчева Л.М., Нежина М.В., Майданевич Н.І., Ленюк О.В.

**Ключові слова:** культури клітин, антипроліферативна активність, цитотоксичність, поліплатиллен, фагоспецифічність.

Вивчено вплив дозо-часових навантажень протипухлинного лікарського препарату поліплатиллену на проліферативну активність та розподіл по фазах клітинного циклу культивованих *in vitro* клітин. Показано, що антипроліферативна активність обумовлена неспецифічною цитотоксичністю при пролонгуючій дії високих доз препарату, в той час як специфічна антипроліферативна активність визвана його здатністю блокувати клітини в S-фазі і синхронізувати клітинні популяції в G1 фазі клітинного циклу при малих дозах і тривалій дії.

УДК: 591.471.4 – 001:615.35

## АНТИОКСИДАНТНИЙ ПРОФІЛЬ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ІЗ ЗАКРИТОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ НА ТЛІ КОРЕКЦІЇ $\alpha$ -ЛІПОЄВОЮ КИСЛОТОЮ

**Шевчук О.В.**

Луганський державний медичний університет

*Експериментально доведено, що на тлі закритої черепно-мозкової травми відбувається інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) при одночасному зниженні функціональної активності антиоксидантної системи (АОС) захисту організму. Застосування ж  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в умовах виникаючого оксидативного стресу при травматичній хворобі головного мозку сприяє збереженню активності ферментів та фонду неферментативної ланки АОС, що реалізується пригніченням процесів ПОЛ та обумовлює доцільність включення досліджуваного потенційного церебропротектора в комплексну терапію в ранньому посттравматичному періоді.*

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма,  $\alpha$ -ліпоєва кислота, антиоксидантна система захисту організму.

Однією з ключових ланок патогенезу закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) є нейрогіпоксичний синдром, котрий призводить до послідовного порушення структурно-функціонального стану клітинних та субклітинних мембран, пригнічення інтегративних процесів та, в кінцевому підсумку, до загибелі нейронів [6, 14]. Розвиток мембранодеструктивних процесів в нервовій тканині за умов досліджуваного патологічного стану, обумовлений безконтрольною генерацією активних форм кисню (АФК) біоенергетичними та біохімічними системами головного мозку. АФК, в свою чергу, підвищують інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) що, в подальшому, на тлі зниження функціонування антиоксидантної системи (АОС) захисту організму, створює сприятливі умови для виникнення оксидативного стресу, який реалізується посиленням окисного метаболізму мозку [1, 2, 5, 6]. У зв'язку з цим, доцільним в сенсі патогенетичного обґрунтування вважається включення до комплексної терапії травматичної хвороби головного мозку високоефективних та безпечних антиоксидантних засобів з антирадикальними властивостями. До таких засобів повною мірою належить  $\alpha$ -ліпоєва кислота [9, 10, 13, 15].

Таким чином, метою фрагменту роботи було вивчення впливу  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти на стан динаміки окисного гомеостазу в організмі щурів із ЗЧМТ.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на білих безпорідних щурах обох статей масою 160-180 г в лабораторії кафедри фармакології ЛугДМУ, сертифікованій Державним фармакологічним центром (ДФЦ) МОЗ України (посвідчення № 7 від 29.09. 2005 р.) у повній відповідності до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [4].

Експериментальною моделлю слугував патологічний стан, що розвивається на тлі ЗЧМТ, яку моделювали за допомогою спеціального пристрою власної оригінальної конструкції [12].

Всі тварини були поділені на 4 групи: інтактну, контрольну, дослідну та референтну. Щурам дослідної групи з терапевтичною метою внутрішньоочеревинно вводили  $\alpha$ -ліпоєву кислоту („Біо-

стимулятор”, Україна) у вигляді 0,5% водного розчину в дозі 100 мг/кг через 30 хвилин після нанесення дозованого удару та щоденно 1 раз на добу в ранкові години на протязі всього експерименту. Тварини референтної групи в якості препарату порівняння отримували 20% розчин пірацетаму („Фармак”, Україна) в дозовому режимі, аналогічному  $\alpha$ -ліпоєвій кислоті. Контрольній серії щурів внутрішньоочеревинно вводили еквіоб'ємну кількість фізіологічного розчину в вищезазначеному режимі дозування.

Стан окисного гомеостазу оцінювали за рівнем активності ферментативної (каталаза [7], супероксиддисмутаза [8]) та неферментативної (вільні SH-групи [16], глутатіон відновлений [17]) ланок АОС в корі головного мозку, як найуразливішої ділянки при травматичному пошкодженні та в сироватці крові. Забезпеченість організму ендогенними антиоксидантами проводили шляхом вивчення перекисної резистентності еритроцитів [11]. Показники, що вивчалися аналізували в динаміці за 1, 3 та 6 діб від початку моделювання ЗЧМТ.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента з використанням комп'ютерної програми „Statgraphics” [3].

### Результати та їх обговорення

Експериментально встановлено, що ЗЧМТ супроводжується відносною недостатністю антиоксидантного захисту мозку, яка проявляється дефіцитом антиоксидантних ферментів та компонентів неферментативної ланки АОС. Так, в контрольній серії щурів, при модельованій формі травматичної хвороби, зафіксоване вірогідне, щодо інтактних тварин, зниження активності СОД та каталази на протязі всього терміну спостереження як в корі головного мозку, так і в сироватці крові (див. табл. 1, 2).

**Таблиця 1**

**Вплив α-ліпоевої кислоти на стан антиоксидантної системи захисту організму в крові щурів із закритою черепно-мозковою травмою (n=6)**

Група тварин	Стат. показник	Терміни спостереження (добы)		
		1	3	6
<b>СОД (у.о./мл)</b>				
Інтактна	M ±m	69,45 2,78		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	25,93	47,68	52,48
	±m	1,90	1,12	2,56
	P1	<0,001	<0,001	<0,01
Дослідна (ЗЧМТ + α-ліпоева кислота)	M	52,78	79,63	82,31
	±m	1,90	2,75	1,60
	P1	<0,01	<0,05	<0,01
	P2	<0,001	<0,001	<0,001
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	41,66	70,37	75,85
	±m	1,90	1,85	2,80
	P1	<0,001	>0,05	>0,05
<b>Активність каталази (кат/л)</b>				
Інтактна		170,94 5,35		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	95,47	137,64	143,19
	±m	8,70	4,44	4,79
	P1	<0,001	<0,01	<0,01
Дослідна (ЗЧМТ + α-ліпоева кислота)	M	181,54	193,14	223,11
	±m	4,37	1,07	4,79
	P1	>0,05	<0,01	<0,001
	P2	<0,001	<0,001	<0,001
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	144,3	164,28	217,56
	±m	11,1	7,43	4,44
	P1	>0,05	>0,05	<0,001
<b>Глутатіон (мкмоль/л)</b>				
Інтактна		29,58 1,19		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	11,25	15,83	17,50
	±m	0,56	0,53	1,44
	P1	<0,001	<0,001	<0,001
Дослідна (ЗЧМТ + α-ліпоева кислота)	M	20,00	42,50	46,67
	±m	0,91	2,33	1,05
	P1	<0,001	<0,01	<0,001
	P2	<0,001	<0,001	<0,001
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	17,08	22,92	32,50
	±m	1,19	1,19	1,83
	P1	<0,001	<0,01	>0,05
<b>SH-групи (моль/л)</b>				
Інтактна		1,731 0,078		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	0,835	0,742	0,779
	±m	0,041	0,059	0,037
	P1	<0,001	<0,001	<0,001
Дослідна (ЗЧМТ + α-ліпоева кислота)	M	1,545	2,719	3,739
	±m	<0,092	0,124	0,088
	P1	>0,05	<0,001	<0,001
	P2	<0,001	<0,001	<0,001
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	1,051	1,051	1,730
	±m	0,062	0,078	0,092
	P1	<0,001	<0,001	>0,05
<b>ПРЕ (% гемоліза)</b>				
Інтактна		16,87 1,62		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	42,44	38,67	32,71
	±m	1,02	2,98	2,64
	P1	<0,001	<0,001	<0,01
Дослідна (ЗЧМТ + α-ліпоева кислота)	M	17,30	11,13	11,28
	±m	0,38	0,60	0,64

лота )	P1	>0,05	<0,05	<0,05
	P2	<0,001	<0,001	<0,001
	P3	<0,05	<0,05	<0,01
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	20,67	16,00	16,14
	±m	1,10	1,24	1,06
	P1	>0,05	>0,05	>0,05
	P2	<0,001	<0,001	<0,001

*Примітка\*: P1 – в сравнении с интактной группой;  
P2 – в сравнении с контрольной группой;  
P3 – в сравнении с референтной группой.*

Разом з тим, використання α-ліпоевої кислоти з терапевтичною метою в умовах даного експериментального стану не тільки попереджає зниження активності антиоксидантних ферментів, а й сприяє підвищенню останньої. Так, вже на 1-у добу експерименту рівень СОД в тканині мозку та сироватці крові в 2 рази вище, ніж в контрольній групі та зберігає вірогідну різницю на 3-х та 6-ти добових позначках спостереження (P<0,001).

Схожі результати отримані й при вивченні активності каталази за умов ЗЧМТ. Як видно з наведених в таблицях 1 та 2 даних, рівні даного ферменту в обох біосубстратах дослідної групи тварин на протязі всього експерименту вище (P<0,001), в порівнянні з контролем, а в останні 2 строки спостереження навіть перевищують показники інтактної серії щурів, та ця різниця носить вірогідний характер.

Необхідно також зауважити, що вплив α-ліпоевої кислоти на активність ферментів – СОД та каталази не тільки не поступається препарату порівняння – пірацетаму, а, навіть, в деяких випадках значно перевищує показники у референтній серії щурів (див. табл. 1, 2).

При дослідженні не ферментативної ланки антиоксидантного захисту організму, встановлено, що при травматичному пошкодженні головного мозку має місце суттєве та вірогідне (P<0,001) зниження рівня глутатіону відновленого в мозковій тканині та сироватці крові в порівнянні з інтактними тваринами. Зовсім інша картина, щодо цього компонента АОС, реєструється в дослідній групі щурів, та виражається відновленням його ендogenous резервів. Слід зазначити, що рівень глутатіону в сироватці крові та гомогенаті мозку тварин, яким проводили фармакокорекцію α-ліпоевою кислотою, значно перевищує величини, зафіксовані в контролі (в 2-2,7 та 2-2,5 рази, відповідно) на протязі всього експерименту. Крім того, ці значення вірогідно вище (P<0,01-0,001), ніж в інтактній серії щурів на тлі лікування пірацетамом (див. табл. 1, 2).

Аналогічні зміни стосуються й іншого компоненту неферментативної ланки АОС – SH-груп. Встановлено, що рівень сульфгідрильних груп в сироватці крові контрольних щурів на протязі експерименту становить в середньому 50% , а в гомогенаті – 53% від показників „здорових” тварин.

У той же час введення досліджуваного церебрального протектора реалізується значним (в 1,7-3,3 рази – в корі головного мозку та в 2-4 ра-

зи – в сироватці крові) і вірогідним ( $P < 0,001$ ) підвищенням рівня вільних SH-груп, порівняно з величинами, зафіксованими в контрольній серії (див. табл. 1, 2).

Таблиця 2

Вплив  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти на стан антиоксидантної системи захисту організму в тканині мозку у щурів із закритою черепно-мозковою травмою ( $n=6$ )

Група тварин	Стат. показник	Терміни спостереження (добы)		
		1	3	6
СОД (у.о./мл)				
Інтактна	M $\pm m$	61,96 1,17		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	18,52	36,57	47,22
	$\pm m$	2,70	1,12	0,39
	P1	<0,001	<0,001	<0,001
Дослідна (ЗЧМТ + $\alpha$ -ліпоєва кислота)	M	46,29	63,89	72,92
	$\pm m$	1,20	1,02	0,76
	P1	<0,001	>0,05	<0,001
	P2	<0,001	<0,001	<0,001
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	40,74	53,24	62,15
	$\pm m$	2,30	1,12	1,13
	P1	<0,001	<0,01	>0,05
	P2	<0,001	<0,001	<0,001
Активність каталази (кат/л)				
Інтактна		139,86 4,55		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	82,14	101,78	115,44
	$\pm m$	6,12	5,29	8,19
	P1	<0,001	<0,01	<0,05
Дослідна (ЗЧМТ + $\alpha$ -ліпоєва кислота)	M	160,95	163,17	175,38
	$\pm m$	1,11	4,12	4,09
	P1	<0,001	<0,001	<0,001
	P2	<0,001	<0,001	<0,001
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	139,86	156,40	157,62
	$\pm m$	3,22	5,27	5,35
	P1	>0,05	>0,05	>0,05
	P2	<0,001	<0,001	<0,01
Глутатіон (мкмоль/л)				
Інтактна		25,83 1,05		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	9,00	14,17	16,67
	$\pm m$	0,61	0,53	0,83
	P1	<0,001	<0,001	<0,001
Дослідна (ЗЧМТ + $\alpha$ -ліпоєва кислота)	M	13,75	35,00	36,83
	$\pm m$	0,56	1,29	0,83
	P1	<0,001	<0,01	<0,001
	P2	<0,01	<0,001	<0,001
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	11,67	17,50	25,42
	$\pm m$	0,83	0,91	1,19
	P1	<0,001	<0,001	>0,05
	P2	<0,05	<0,05	<0,001
SH-групи (моль/л)				
Інтактна		1,421 0,078		
Контрольна (ЗЧМТ)	M	0,680	0,668	0,779
	$\pm m$	0,062	0,046	0,037
	P1	<0,001	<0,001	<0,001
Дослідна (ЗЧМТ + $\alpha$ -ліпоєва кислота)	M	1,143	1,947	2,596
	$\pm m$	0,057	0,079	0,096
	P1	<0,05	<0,01	<0,001
	P2	<0,01	<0,001	<0,001
Референтна (ЗЧМТ + пірацетам)	M	0,742	0,804	1,360
	$\pm m$	0,048	0,039	0,114
	P1	<0,001	<0,001	>0,05
	P2	>0,05	>0,05	<0,01

Примітка\*: (див. табл. 1).

Оцінюючи дані щодо впливу нейродеструктив-

них процесів на стан ПРЕ, слід відзначити суттєве зниження стійкості мембран еритроцитів при травматичній хворобі головного мозку, що, в свою чергу, підтверджує наведені вище експериментальні дані і свідчить про виснаження резерву ендogenous антиоксидантів. Максимальні зміни стосуються 1-ої доби раннього пост травматичного періоду, коли процент гемолізу еритроцитів в крові контрольних щурів збільшується в 2,5 рази, порівняно з таким показником у інтактних тварин (див. табл. 1).

Введення ж  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти з терапевтичною метою попереджає руйнування еритроцитів, що проявляється значним зменшенням відсотку гемолізу еритроцитів у крові тварин дослідної групи; а саме: на 59,2% – в 1-у добу, на 71,2% – на 3-тю добу та на 65,5% – на 6-ту добу спостереження, порівняно з щурами контрольної серії.

Таким чином, отримані в серії експериментальних досліджень дані свідчать про виражену здатність  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти попереджати витрату основних компонентів АОС як в сироватці крові, так і в нервовій тканині при ЗЧМТ.

### Висновок

Застосування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в умовах травматичної хвороби головного мозку реалізується суттєвим збереженням активності ферментів та фонду неферментативної ланки антиоксидантної системи захисту організму. Цей факт дає змогу дійти висновку стосовно здатності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти вельми ефективно попереджати активацію процесів ПОЛ. Все це обґрунтовує доцільність використання останнього в якості високоефективного та безпечного церебропротектора за умов проведення комплексної інтенсивної терапії в ранньому посттравматичному періоді ЗЧМТ.

### Література

1. Вплив диметилсульфоксиду (ДМСО) на процеси перекисного окислення ліпідів при важкій черепно-мозковій травмі / Є.Педаченко, А.Морозов, Д.Сутковой та ін. // Ліки України. – 2001. – № 11. – С. 57-59.
2. Вплив трансплантатів фетальної нервової тканини на перекисно-окисний і енергетичний метаболізм в організмі та мозку щурів після експериментальної черепно-мозкової травми / В.Цимбалюк, Д.Сутковой, А.Мороз та ін. // Ліки України. – № 4. – С. 12-17.
3. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика / Пер с англ. Ю.А. Данилова, под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
4. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефанова. – К., 2002. – 567 с.
5. Задорожна Б.В. Динаміка змін перекисного окислення ліпідів у гострому і проміжному періодах легкої черепно-мозкової травми // Львівський медичний часопис. – 2004. – Т.10, № 1. – С.7-11.
6. Застосування карнозину в гострий період експериментальної черепно-мозкової травми / Є.Педаченко, А.Морозов, Д.Сутковой та ін. // Ліки України. – 2001. – № 12. – С. 49-52.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. Дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
8. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалев Ж.А. простой и чувствительный метод определения активности суперо-

- ксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы мед. химии. – 1990. - № 2. – С. 88-91.
9. Лук'янчук В.Д., Немятих О.Д. Современные взгляды на фармакологию  $\alpha$ -липової кислоти (Берлитиона) // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 3. – С.61-66.
  10. Лук'янчук В.Д., Шевчук О.В. Фармакокорекція  $\alpha$ -ліповою кислотою процесів енергозабезпечення у щурів із закритою черепно-мозковою травмою // Ліки. – 2006. – № 1-2. – С. 57-64.
  11. Методы исследования в патоморфологии / под ред. О.Г.Архиповой. – М.: Медицина, 1988. – С. 208.
  12. Патент на корисну модель 13678, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / В.Д. Лук'янчук, О.В. Шевчук, О.В. Бадінов. – № u 2005 09483; Заявл. 10.10.05; Опубл. 17.04.06, Бюл. №4 – 10 с.
  13. Трахтенберг И.М., Ермакова О.В., Лубянова И.П. Современные аспекты применения  $\alpha$ -липової кислоти при экзогенных токсических воздействиях // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 27-31.
  14. Церебропротекторный эффект цитофлавина при закрытой черепно-мозговой травма / В.В.Бульон, И.В.Зарубина, А.Л.Коваленко и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, № 6. – С. 56-58.
  15. Bonnefont-Rousselot D. Antioxidant and anti-AGE therapeutics: evaluation and perspectives // J Soc Biol.– 2001. – Vol. 195, № 4. – P. 391-398.
  16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl group // Arc. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 25. – P. 70-77.
  17. Sedluck J., Lindsay H. Estimation of total proteinsound and nonproteine sulphhydryl group in tissue with Ellman's reagent // Analyt. Biochem. – 1969. – Vol. 1. – P. 192-205.

### Реферат

#### АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПРОФИЛЬ ОРГАНИЗМА КРЫС С ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ $\alpha$ -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ

Шевчук О.В.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма,  $\alpha$ -липовая кислота, антиоксидантная система защиты организма.

Экспериментально доказано, что на фоне закрытой черепно-мозговой травмы происходит интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при одновременном снижении функциональной активности антиоксидантной системы (АОС) защиты организма. Использование же  $\alpha$ -липової кислоти в условиях возникающего оксидативного стресса при травматической болезни головного мозга способствует сохранению активности ферментов и фонда неферментативного звена АОС, что реализуется угнетением процессов ПОЛ и обуславливает целесообразность включения исследуемого высокоэффективного потенциального церебропротектора в комплексную интенсивную терапию раннего посттравматического периода.