

4' (д) 2012

У К Р А Ї Н С Ь К И Й Ж У Р Н А Л

ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ



**МАТЕРІАЛИ
II МІЖНАРОДНОГО КОНГРЕСУ
З ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ**

UKRAINIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

В.І., Ляшок А.Л., Карпенко С.О., Маленко А.Ю. Контрольована періопераційна інфузійна терапія у хворих серцевою недостатністю.	243
ко Н.С., Кенс К.А., Короляк О.Я. Роль реосорбілакту в лікуванні гіпоксії паренхіми нирок при пієлонефриті нього віку.	245
Г., Гололобова О.В. Диференційований підхід до терапії хворих на харчові токсикоінфекції.	251
ць Н.В. Оптимізація інфузійної терапії при оперативному лікуванні гінекологічної патології гиваною епідуральною анестезією.	255
Г.М. Можливості корекції мікроангіопатії у хворих на діабетичну енцефалопатію.	259
В.Г., Черняк В.А., Черняк А.В., Зорзач В.Ю. Хронічна венозна цереброспінальна недостатність у хворих ію.	262
В.І. Корекція розладів мікроциркуляції препаратом рефортан в комплексній терапії хворих з опіковим	264
ко О.М. Вибір тактики інфузійної антибіотикотерапії хірургічного сепсису в умовах зростання корезистентності патогенів.	267
Д., Мойсєєнко В.О., Пасько І.В. Роль інфузійної терапії в корекції ендотеліальної дисфункції у хворих енціальним синдромом.	271
І., Гриза П.В., Малигон О.І., Яворський В.В., Шевчук О.І. Функція плазмових факторів VIII і IX в системі Основи принципи замісної терапії.	274
на І.К., Кухар І.Д. Органометричні параметри щитоподібної залози щурів при гострій опіковій токсемії кування інфузійними препаратами.	278
И., Жернов О.А., Боярська Г.М. Клінічна ефективність застосування гепатотропних інфузійних в у хворих із опіками.	282
О., Більченко В.І., Тимченко М.С. Методики зменшення інтраопераційної алогенної гемотрансфузії.	285
О.Л., Матіяш В.І., Токунова Т.Л., Березіна Л.В., Борцев С.П., Хмельнов Д.В., Мостова О.П., Д.В. Досвід застосування Тівортину в патогенетичній терапії ускладнених форм цефалітів вірусної та бактеріальної етіології.	291
О.І. Активність компенсаторного ангіогенезу у хворих на гіпертонічну хворобу різного віку.	295
ко В.В., Рикало Н.А., Рауцкіс В.А. Порушення водно-електролітного обміну: регуляція та компенсаторні і.	299
М. Інфузійна терапія як провідний елемент патогенетичного лікування в клініці інфекційних хвороб.	302
ька О.В., Тодоріко Л.Д., Шаповалов В.П., Лєсюк Ю.М. Особливості інфузійної терапії максидином хворих кцій ВІЛ/туберкульоз залежно від клінічної характеристики коморбідності.	305
В.П., Сидорчук Р.І., Петрюк Б.В., Нурдінов Х.Н. Застосування інфузійно-трансфузійної терапії в лікуванні патичних гострих шлунково-кишкових кровотеч ерозивно-виразкового походження.	309
Б., Рибак В.В., Діденко Р.П., Рибак Н.Й. Комплексна інтенсивна терапія хворих на гангрену Фурнье.	312
В., Дзись Р.П., Свєтахович І.Й., Дзись Б.Р., Дорошенко Л.Г., Карпович С.П. Інфузійна терапія ванням реосорбілакту в онкологічних хворих після гастректомії із спленектомією.	315
В., Новак В.Л., Дзись Р.П., Кондрацький Б.О., Дзись Б.Р., Дорошенко Л.Г., Карпович С.П. Інфузійна терапія ванням препарату ксиліт в онкологічних хворих після операцій на шлунку.	318
о Н.П., Шапошник О.А. Особливості колекційної метаболічної терапії у хворих на гострий інфаркт з поєднаним з цукровим діабетом.	321
М. Застосування Лефлорину в хірургії.	324
В. Морфофункціональний стан сім'яників статевозрілих щурів на фоні вживання препарату «Тівортін».	329
о А.І., Кондрацький Б.О., Шеремета А.В. Морфологічні особливості печінки щурів на фоні введення них колоїдно-гіперосмолярних розчинів.	333
О.В., Видиборець С.В. Клінічне значення вивчення вмісту фосфоенолпірувату в еритроцитах хворих ефіцтну анемію похилого і старчого віку.	337
А. Інфузійна терапія при гестозі першої половини вагітності.	340
И.В., Крокош В.М. Метод проведення реінфузії крові при пошкодженнях органів черевної порожнини.	345
о О.О., Радченко О.М. Зміни напруженості лейкоцитарної формули у хворих із медикаментозною алергією кування реосорбілактом.	347

Стасишин О.В., Красівська В.В., Тушицький О.М., Семерак М.М., Новак В.Л. Роль тесту відновлення введеного фактора згортання VIII (IX) в діагностиці інгібіторів та індивідуалізації лікування хворих на гемофілію.	350
Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О., Бойко А.В. Вплив латрену на морфофункціональні властивості еритроцитів та газовий склад крові при бронхообструктивному синдромі на тлі тиреоїдної дисфункції у хворих старших вікових груп.	355
Тодоріко Л.Д., Сременчук І.В., Герман А.О., Гумєнна А.В. Обґрунтування інфузійної терапії лефлорином у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з невідомою чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів.	359
Тодоріко Л.Д., Сременчук І.В., Гумєнна А.В., Грозав А.М. Визначення ефективності дії гетероциклічних сполук (похідних імідазолу) на мікобактерії хіміорезистентного туберкульозу та дослідження їх гострої токсичності.	362
Тамашкевич Г.І. Тактика ведення хворих на ускладнену пептичну виразку шлунка або дванадцятипалої кишки.	365
Тушицький О.М., Свєтахович І.Й., Свєтахович Ю.Л., Іденко В.Ф., Цяпка З.О., Кондрацький Б.О. Ефективність інфузійної терапії комбінованими препаратами поліфункціональної дії в порівнянні з простими кристалічними розчинами.	369
Федоров Ю.П., Пугачов В.А., Працєрук П.В., Грєчишкіна Ю.О., Антошкін Р.В. Парентеральне харчування як складова частина комплексної інфузійної терапії у хворих з порушенням мозкового кровообігу і прооперованих нейрохірургічних хворих.	374
Федороцка І.М., Пошивак О.Б. Вивчення показників Д-димеру у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі.	378
Філічук О.В. Особливості невідкладної інфузійної терапії при гострому порушенні мозкового кровообігу. Боротьба з набряком мозку.	382
Хамідов Д.Б., Косімов З.К. Комплексний поліфункціональний розчин реосорбілакт у корекції ендогенної інтоксикації та порушень реологічних властивостей крові у хворих з гострим перитонітом.	384
Харченко Л.А. Сепсис – деякі аспекти інфузійної та антибіотикотерапії.	387
Черній В.І., Колєсніков А.Н., Стасюк В.Н., Дергунов Д.В., Чернецький С.О. Застосування внутрішньовенної форми парацетамолу в комплексній корекції больового та гіпертермічного синдромів у хворих з поєднаними травмами і пацієнтів нейроанестезіаційного профілю.	390
Черній В.І., Колєсніков А.Н., Стасюк В.Н., Дергунов Д.В., Чернецький С.О. Виявлення порушень ауторегуляції мозкового кровообігу і методика їх корекції у хворих нейроанестезіаційної групи.	394
Черній В.І., Колєсніков А.Н., Стасюк В.Н., Дергунов Д.В., Черницький С.О. Застосування нейропротекторів методом екстракорпоральної фармакотерапії в гострому періоді ішемічного інсульту.	399
Черняк В.А. Реосорбілакт як коректор регіонарної венозної гемодинаміки у хворих з тяжкою ішемією нижніх кічків.	404
Черняк В.А., Коваль Б.М., Сотко А.І. Сучасний стан проблеми лікування синдрому діабетичної стопи.	410
Шевчук І.М., Протас В.В., Кузенко Р.Т. Особливості проведення інфузійної терапії при гострому панкреатиті у хворих похилого та старчого віку.	415
Шило В.М. Застосування левофлоксацину (лефлорину) в лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів.	418
Яворський В.В. Вплив частоти донатій стандартної дози плазми на імунологічну реактивність організму постійних донорів.	421
Яковлева О.О., Очеретнюк А.О., Паламарчук О.В. Динаміка корекції гістологічних змін в легенях щурів при застосуванні інфузійних розчинів – НАЕС-LX-5 % та лактопротеїну з сорбітолом в умовах опікової хвороби.	426
Кобза Т.І., Трутяк Р.І., Мелень А.П. Лікування трофічних виразок нижніх кічків різної етіології.	429
Лисенко В.Й., Брик Р.П., Карпенко С.О. Особливості інфузійної терапії в лікуванні хворих з діабетичним кетоацидозом.	433
Черних С.В. Особливості інфузійного супроводження еферентної терапії у породіль з акушерськими ускладненнями.	436

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК (ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛУ) НА МІКОБАКТЕРІЇ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Гуменна А.В., Грозав А.М.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу полягає в зміні біологічних властивостей бацил та недостатній ефективності існуючих антимікобактеріальних препаратів, що є причиною розвитку полі-, мульти- та розширеної резистентності штамів *M. tuberculosis*. Нові синтезовані сполуки (похідні імідазолу) можуть бути прототипами для створення високоефективних протитуберкульозних лікарських засобів і, зокрема, для лікування хіміорезистентних форм туберкульозу легень, оскільки вони є практично нетоксичними.

Ключові слова: туберкульоз, мультирезистентність, гетероциклічні сполуки, мікобактерії туберкульозу.

Вступ. На сьогодні в кожній із країн з різних куточків світу виявлені випадки хіміорезистентного еркульозу (ХРТ), що дозволило визнати проблему резистентності міжнародною [1, 6, 8]. За даними ОЗ, у світі близько 50 млн людей інфіковано резистентними до антимікобактеріальних препаратів (МБП) штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ) [3, 5]. Щороку відсоток виникнення нових випадків еркульозу (ТБ) з первинною медикаментозною стійкістю збільшується [2, 11]. Мультирезистентність до титуберкульозних препаратів – найбільш складна форма лікарської стійкості, що відома на теперішній час. Це тому мультирезистентний туберкульоз (МРТ) викликає найбільше занепокоєння в багатьох країнах світу [10], оскільки його поширення, у т.ч. з розширеною резистентністю, призводить до зниження якості і вивчення вартості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності [9].

Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу полягає в зміні біологічних властивостей мікобактерій туберкульозу, оскільки характерною особливістю є їх надзвичайна мінливість недостатня ефективність існуючих антимікобактеріальних препаратів, що є причиною розвитку полі-, мульти- та розширеної резистентності штамів *M. tuberculosis* до АМБП.

Таким чином, важливим завданням сучасної фтизіатрії залишається проблема синтезу нових бактерицидних препаратів на основі молекули ізоніазиду, що мали б виражену протитуберкульозну дію і які були бдатні покращити та удосконалити існуючу хіміотерапію у хворих на туберкульоз легень [3] і, особливо, хіміорезистентний туберкульоз.

Мета дослідження: вивчити вплив гетероциклічних сполук на мікобактерії, виділені з мокротиння хворих, на вперше діагностований туберкульоз легень, у т.ч. і хіміорезистентний, та дослідити параметри гострої токсичності.

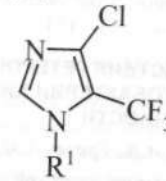
ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 42 хворих; з них на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) – 24 особи та мультирезистентний туберкульоз легень – 18 осіб з наявністю бактеріовиділення, які перебували на стаціонарному лікуванні у Чернівцькому обласному протитуберкульозному диспансері. Проводили лікування росту мікобактерій туберкульозу на живильних середовищах Левенштейна – Йенсена та у тесті медикаментозної чутливості до гетероциклічних сполук [7]. Гостру токсичність (LD_{50}) сполуки вивчали на різних видах тварин (білі нелінійні миші, білі щури лінії Вістар) при одноразовому внутрішньоочеревинному та внутрішньошлунковому (на 0,7% м'ясо-пептонному агарі) введенні у діапазоні доз від 50,0 мг/кг до 1500 мг/кг маси тіла за методом Прозоровського В.П. (1978). Використано сучасні статистичні методи обробки результатів дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений перший етап синтезу 22 варіантів гетероциклічних сполук та досліджена їх дія на мікобактерії туберкульозу. Використані мікобактерії, виділені з харкотиння хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів та пацієнтів з мультирезистентною формою

Зважаючи на потенційну протитуберкульозну активність ряду похідних імідазолу, вирішення поставленого завдання досягається синтезом нових структур, які містять ізоніазидний та імідазольний фрагменти $-N^1-[(\text{імідазол-5-іл})\text{метилен}]$ ізонікотиногідрозидів і належать саме до нових похідних 1-арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1Н-імідазолів загальної формули:



де: $R^1 = \text{Ph}$ (I); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (II); $R^1 = 1\text{-нафтил}$ (III), які виявляють протитуберкульозну активність.

Усього поставлено 125 проб з концентрацією сполук 1 мкг/мл (22 сполуки на 5 хворих (110) + 2 контрольні на 5 хворих (10) з розведенням 10^{-2} та 10^{-4} (чисте середовище) + 1 пробірка на 5 хворих (5) з розчинником ДМСО).

Визначення активності синтезованих сполук відносно штамів *Micobacterium tuberculosis* проводили методом пропорцій (метод Канетті) [7], який зводиться до виявлення пропорції штаму МБТ між чутливими та стійкими бацилами в популяції штаму мікобактерій, виділених від пацієнтів. Чутливим вважався штам МБТ, якщо кількість стійких бацил в популяції була меншою 1,0%, а якщо більше, то штам вважався стійким до антимікобактеріального препарату. За рекомендаціями ВООЗ досліджували концентрації, при яких визначають стійкість МБТ до ізоніазиду: 1,0 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,1 мкг/мл та 0,05 мкг/мл.

Результати дослідження засвідчують, що за своєю протитуберкульозною дією нові синтезовані сполуки (кодовані під номерами II, IV, V, VI, VII) при концентрації у живильному середовищі 0,05 мкг/мл у 4 рази активніші, ніж використаний у ролі тест-об'єкта загальновідомий препарат «ізоніазид».

У свою чергу, дослід на гостру токсичність (LD_{50}) отриманих нами сполук, до яких є чутливими виділені у ході дослідження штами МБТ, був поставлений на лабораторних щурах при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні в діапазоні доз нових сполук від 50,0 мг/кг до 3000 мг/кг маси тіла. Токсичність речовини оцінювали за показником виживаності тварин та їх поведінкою. Спостереження за тваринами проводилося упродовж 14 діб.

Згідно з класифікацією К.К. Сидорова синтезовані сполуки є практично нетоксичні та належать до 5-го класу токсичності і при внутрішньоочеревинному введенні щурам LD_{50} становить 1500 мг/кг ($1001 < LD_{50} < 3000$ мг/кг).

ВИСНОВКИ

Нові синтезовані сполуки (похідні імідазолу) можуть бути прототипами для створення високоефективних протитуберкульозних лікарських засобів і, зокрема, для лікування хіміорезистентних форм туберкульозу легень, оскільки вони належать до п'ятого класу токсичності.

ЛІТЕРАТУРА

- Бялик І.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 13–19.
- Вишневський Б.И., Стеклова Л.Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 12. – С. 5–8.
- Наказ МОЗ України від 22.10.2008 № 600 «Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз». К., 2008.
- Черенько С.О. та ін. Медикаментозна резистентність мікобактерій у раніше лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидивами захворювання // Профілактична медицина. – 2008. – 3. – С. 12–17.
- Бялик Й.Я., Черенько С.О., Петренко В.І. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніше неефективно лікованим хронічним деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмон. журн. – 2011. – 1. – С. 43–46.
- Лысенко А.П., Архипов И.Н., Лемпи А.П. и др. Особенности антигенного состава измененных форм микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – 1. – С. 54–58.
- Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Чорноус В.О., Грозав А.М. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на туберкульоз легень з мультирезистентною формою