

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"**

Індексований у міжнародних наукометрических базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research&Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY

T. XV, №1 (55), 2016

**Щоквартальний український
науково- медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
Т. М. Бойчук

Перший заступник головного редактора
В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:
С. Є. Дайнека
О. С Хухліна

Секретар
Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:
д. мед. н., проф. Денисенко О. І.
д. мед. н., проф. Колоскова О. К.
д. мед. н., проф. Сорокман Т. В.

Редакційна колегія:

Булик Р.Є.
Власик Л. І.
Денисенко О. І.
Іващук О. І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О. К.
Коновчук В. М.
Масікевич Ю. Г.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сорокман Т. В.
Федів О.І.
Юзько О.М.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.

Тел./факс: (0372) 553754. **E-mail** myslytsky@gmail.com

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.bsmu.edu.ua/KEP>
Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки
ім. В.В.Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line.

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина"

Зміст

Contents

Ювілеї

3 Anniversaries

<i>Оригінальні дослідження</i>	<i>Original researches</i>
С.І. Анохіна <i>Характеристика змін фібрино- та протеолітичної активності плазми крові та тканин внутрішніх органів в осліплених щурів</i>	5 S.I.Anokhina <i>The characteristic of changes of the fibrinolytic and proteolytic activity of the blood plasma and tissues of the internal organs of the blinded by rats</i>
I.C. Білик, С.І. Іващук <i>Ліпідний спектр плазми крові хворих на набряковий панкреатит</i>	9 I.S. Bilyk, S.I.Ivashchuk <i>Lipid spectrum of the blood plasma of the patients with edematous pancreatitis</i>
Т.М. Бойчук, О.М. Ніка <i>Реакція РНК нейронів полів гіпокампа щурів з експериментальним цукровим діабетом на ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку</i>	13 T.M.Boichuk, O.M.Nika <i>RNA reaction of the hippocampal fields neurons in rats with experimental diabetes mellitus on ischemia-reperfusion brain damage</i>
I.П. Бурденюк, В.Ф.Мислицький, В.О. Чорноус <i>Синтез та бактерицидна активність нових типів біс-четвертинних амонійних солей</i>	18 I.P. Burdenyuk, V.F.Myslytsky, V.A.Chornous <i>Synthesis and bacterial potential new types bis- quaternary ammon ia salts</i>
I.П. Бурденюк, В.Ф.Мислицький, К.Г. Тащук, В.О. Чорноус <i>Бактерицидна та протигрибкова активність нових біс-четвертинних амонієвих солей</i>	22 I.P. Burdeynyuk, V.F.Myslytsky, K.G. Tashchuk, V.O.Chornous <i>Antibacterial and antifungal activity of new bis-quaternary ammonium salts</i>
I.П. Бурденюк, В.Ф.Мислицький, В.М. Ходоровський, В.О. Чорноус <i>Бактерицидна активність нових моно- та бісчетвертинних похідних цинхонінової кислоти</i>	25 I.P. Burdenyuk, V.F.Myslytsky, V.M. Jodorowsky, V.A.Chornous <i>New bactericidal activity of mono- and bis quaternary derivative bicinchoninic acid</i>
O. Ya. Vanchuliak <i>Spectral-selective laser autofluorescent polarimetry of optically anisotropic structures of the myocardium in postmortem diagnosis of acute coronary insufficiency</i>	28 O. Ya. Vanchuliak <i>Spectral-selective laser autofluorescent polarimetry of optically anisotropic structures of the myocardium in postmortem diagnosis of acute coronary insufficiency</i>

періоду з первинним гіпотиреозом

I.M. Плегуца

Зміни факторів і механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту хворих на травматичну хворобу

O.B. Романюк

Соціально - медичні чинники ризику порушень менструального циклу в жінок, що хворіють на туберкульоз легень

I.G. Савка, O.G. Паливода, Є.В. Лисько
Судово-медичний аналіз особливостей макроскопічної будови довгих трубчастих кісток нижньої кінцівки

H.B. Савчук

Вплив проведеної реваскуляризації шляхом стентування на показники вариабельності та турбулентності серцевого ритму у хворих на ХСН після перенесеного інфаркту міокарда

C.B. Семененко

Патофізіологічні механізми порушень екскреторної функції нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози на фоні блокади синтезуmonoоксиду нітрогену

M.G. Семчишин

Вміст заліза в сироватці крові хворих з черепно-мозковою травмою легкого і середнього ступенів тяжкості мирного часу в гострому і проміжному періодах та у вояків АТО

B. Б. Сем'янчук

Ефективність небулайзерної терапії під час лікування загострень бронхіальної астми в дітей

M.O. Соколенко

Вплив аллокіну-альфа на клінічний перебіг герпетичної інфекції в імуноакомpetентних хворих

hyhypothyroidism

I.M Plehutsa

Changes of factors and mechanisms of non-specific anti-infectional resistance in patients with trauma disease

O.V. Romaniuk

Socio-medical risk factors of menstrual cycle disorders in women with tuberculosis of lungs

I.G. Savka, O.G. Palyvoda, Ye.V. Lysko
Forensic-medical analysis of the peculiarities of macroscopic structure of the lower extremity long bones

N.V. Savchuk

Influence of revascularization with stenting on indices of heart rate variability and turbulence in patients with IHD after myocardial infarction

S.B. Semenenko

Pathophysiological mechanisms of disturbances excretory function of the kidneys a background of pineal hyperfunction against under the conditions of monooxide nitrogen blocking

M.G.Semchyshyn

Iron concentration in the blood serum patients with craniocerebral injury of mild and moderate severity during acute and intermediate periods in peace time and in fighting men of antiterrorist operation

V.B. Semianchuk

Efficacy of Nebulized Therapy in Treatment of Asthma Exacerbations in Children

M.O. Sokolenko

The influence of allokain-alpha on the clinical course of herpes infection in immunocompetent patients

M.O. Соколенко

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова: герпесвірусні інфекції, клінічні прояви, рецидив, алокін-альфа.

ВПЛИВ АЛОКІНУ-АЛЬФА НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ХВОРИХ

Резюме. На основі проведеного дослідження клінічних показників 84 імунокомпетентних хворих на герпесвірусні інфекції (рецидивуючий лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, генітальний та оперізуvalьний герпес) встановили, що тільки стандартна терапія із застосуванням лише етіотропного засобу валацикловіру (по 1,0 г всередину 2 рази на день упродовж 7-10 діб) не забезпечує вагомого клінічного ефекту.

Комплексне лікування даної патології у вигляді додаткового застосування до стандартного лікування 6 підшкірних ін'екцій препарату "Алокін-альфа" в дозі 1 мг через один день дозволяє статистично достовірно скоротити тривалість клінічних проявів генітального та оперізуvalьного герпесу, зменшити частоту їх рецидивів, а також скоротити тривалість першого їх рецидиву після зазначеного лікування.

Вступ

Герпесвірусна інфекція (ГВІ) відома понад два тисячоліття. Основні її симптоми описані ще Гіппократом, проте й досі ГВІ залишається загадковою і ще до кінця не пізнаною інфекцією. У числі недостатньо з'ясованих її аспектів є питання латентності інфекційного процесу і персистенції герпесвірусів, причини частого перебігу недуги у вигляді субклінічних форм, висока інфікованість населення світу тощо. [1, 3, 5, 6, 7].

Лікування ВІЛ-інфікованих осіб з активною ГВІ визначається протоколом МОЗ України № 182 від 13.04.2007 р. [2], згідно з яким призначають один з етіотропних засобів - ацикловір, валацикловір, або фамцикловір. Головний недолік протокольного способу лікування полягає в тимчасовому ефекті препарату. Ще однією не менш важливою проблемою є поява резистентних штамів (у тому числі початково резистентних) до базисної противірусної терапії, зокрема до ацикловіру [4], що становить серйозну проблему при лікуванні цієї патології і може безпосередньо вплинути на перебіг і прогноз самого захворювання. Ця обставина змушує активно розробляти нові підходи комплексної терапії рецидивуючої герпесвірусної інфекції.

Алокін-альфа (реєстраційне посвідчення № UA/8668/01/01 від 23.09.2013 р.) - антивірусний препарат нового типу. Діючою речовиною препарату є цитокіноподібний пептид алоферон. Препарат запатентований в Україні, Росії, США, Японії, Південній Кореї і країнах Євросоюзу, випускається на потужностях виробництва "Біофарма" (м. Київ) за ліцензією фармацевтичної компанії Геолік Фарм Маркетинг Груп GFMG.

Мета дослідження

Вивчити терапевтичну ефективність нового імунотропного препарату "Алокін-альфа" у хворих на рецидивуючу моногерпетичну інфекцію.

Матеріал і методи

Загальне число обстежених і пролікованих імунокомпетентних хворих на рецидивуючу герпетичну інфекцію становило 84 особи. Для репрезентативної вибірки хворі були розподілені на дві групи. До першої було включено 40 імунокомпетентних пацієнтів (неінфікованих на ВІЛ) із герпетичною інфекцією. Цим особам на тлі базисної терапії протягом тижня (щоденний прийом етіотропного засобу з міжнародною непатентованою назвою (МНН) валацикловір - 1,0 г всередину 2 рази на день упродовж 7-10 діб) додатково призначали 6 підшкірних ін'екцій алокін-альфа в дозі 1 мг через один день.

До групи порівняння входили 44 пацієнти, яким призначали тільки зазначену базисну терапію протягом тижня. Для цього дослідження пацієнтів відбирали методом довільної вибірки. Період спостереження за хворими складався з часу лікування і наступного амбулаторного спостереження протягом 3 міс.

У дослідження включали пацієнтів із клінічною картиною герпетичної інфекції в період загострення. До групи спостереження пацієнтів входило 23 хворих на рецидивуючий лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, 21 - на генітальний герпес і 40 - на оперізуvalьний герпес. Середня тривалість захворювання становила 4-8 років, середня кількість рецидивів за рік - 12.

Найближчі результати лікування оцінювали за

зміною тривалості рециду герпетичної інфекції. Тривалість рециду (час досягнення повної реепітезації) оцінювали в добах. Віддалені результати лікування визначали за перебіgom захворювання протягом 3 місяців амбулаторного спостереження: кількість наступних рецидивів за період спостереження та тривалість ремісій у добах.

Остаточну ефективність оцінювали за критеріями: - "добрий ефект" - значне поліпшення клінічних симптомів захворювання; - "задовільний ефект" - часткове поліпшення клінічних симптомів захворювання; - "відсутність ефекту" - відсутність динаміки клінічних симптомів захворювання; - "негативна динаміка" клінічних симптомів захворювання.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Windows, Word і Excel; STATISTICA 6.0 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допо-

могою непараметричного методу Вілкоксона для незалежних сукупностей, або дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса. Для порівняння двох незалежних груп використовували U - критерій Манна-Уїтні.

Обговорення результатів дослідження

Доповнення стандартної терапії хворих на лабіальний герпес та/або афтозний стоматит алокіном-альфа призводило до деякого скорочення тривалості клінічних проявів ГВІ під час лікування, а також першого рециду після лікування ($P>0,05$) (табл. 1).

Однак, при оцінці тривалості клінічних проявів генітального та оперізуvalьного герпесу під час лікування, виявили статистично достовірне її скорочення на тлі доповнення базисної терапії алокіном-альфа порівняно з лікуванням тільки валацикловіром - відповідно ($4,3\pm0,5$) проти ($6,6\pm0,8$) доби і ($5,9\pm0,6$) проти ($8,6\pm1,2$) доби (в обох випадках $P<0,05$).

Таблиця 1

**Вплив різних методів терапії на тривалість рециду герпетичної інфекції
(у добах, $M\pm m$)**

Показник	Лабіальний герпес та/або афтозний стоматит		Генітальний герпес		Оперізуvalьний герпес	
	Базисна терапія (n=12)	Базисна терапія + алокіном-альфа (n=11)	Базисна терапія (n=11)	Базисна терапія + алокіном-альфа (n=10)	Базисна терапія (n=21)	Базисна терапія + алокіном-альфа (n=19)
Тривалість попереднього рециду до лікування	5,5±1,0	6,0±1,0	9,3±0,6	8,8±0,7	11,4±1,9	12,0±2,0
Тривалість клінічних проявів герпесвірусної інфекції під час лікування	4,3±0,7	3,6±0,6	6,6±0,8	4,3±0,5*	8,6±1,2	5,9±0,6*
Тривалість першого рециду після лікування	4,0±0,5	2,6±0,7	5,7±0,6	3,9±0,6*	7,8±1,3	4,6±0,7*

Примітка.* – достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з хворими, які отримали тільки базисну терапію ($P<0,05$)

Найближчі наслідки лікування хворих на генітальний та оперізуvalьний герпес також доводять перевагу доповнення базисної терапії алокіном-альфа. Так, не лише зменшувалася частота рецидивів, але й скорочувалася тривалість першого рециду після зазначеного лікування: ($3,9\pm0,6$) проти ($5,7\pm0,6$) доби при генітальному герпесі та ($4,6\pm0,7$) проти ($7,8\pm1,3$) доби при оперізуvalьному герпесі (в обох випадках $P<0,05$). У

пацієнтів контрольної групи базисна терапія суттєво не впливала на тривалість рецидивів (табл. 1).

Під впливом апробованих методів терапії знижувалася тривалість рециду ГВІ під час лікування, а також скорочувалася тривалість клінічних проявів при виникненні у частини пацієнтів першого рециду після терапії. Доповнення базисної терапії алокіном-альфа забезпечувало скоро-

чення рецидиву під час лікування та першого рецидиву після терапії значніше, ніж під впливом лікування лише валацикловіром. Зокрема, базисна терапія при лабіальному герпесі скорочувала зазначену тривалість рецидивів на 27,3 %, а комбінована - на 56,7 %, при генітальному герпесі - на 38,8 і 55,7 %, при оперізувальному герпесі - на 31,6 і 61,7 % відповідно.

Тримісячне амбулаторне спостереження за пацієнтами, які отримали тільки базисну терапію ГВІ, вказувало лише на тенденцію до зменшення частоти наступних її рецидивів ($P>0,05$, табл. 2).

Водночас доповнення базисної терапії ГВІ

алокіном-альфа забезпечувало збільшення тривалості ремісії і достовірне зменшення частоти наступних рецидивів усіх клінічних форм герпетичної інфекції (в усіх випадках $P<0,05$). При цьому апробоване лікування мало суттєві переваги перед базисною терапією у хворих на лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, а також на генітальний герпес, оскільки забезпечувало статистично вагоме зменшення кількості рецидивів протягом 3 міс. після лікування: $0,63\pm0,20$ проти $1,92\pm0,41$ разу і $0,60\pm0,28$ проти $1,91\pm0,33$ раз відповідно (в усіх випадках $P<0,05$).

Таблиця 2

Вплив різних методів лікування на частоту рецидивів різних клінічних форм герпетичної інфекції ($M\pm m$)

Кількість рецидивів протягом 3 міс.	Лабіальний герпес та/або афтозний стоматит		Генітальний герпес		Оперізувальний герпес	
	Базисна терапія (n=12)	Базисна терапія + алокін-альфа (n=11)	Базисна терапія (n=11)	Базисна терапія + алокін-альфа (n=10)	Базисна терапія (n=21)	Базисна терапія + алокін-альфа (n=19)
До лікування	2,83±0,60	2,73±0,59	2,54±0,50	2,40±0,22	1,23±0,20	1,21±0,16
Після лікування	1,92±0,41	0,63±0,20*, **	1,91±0,33	0,60±0,28*, **	0,67±0,18	0,31±0,13**

Примітка. 1.* – достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з хворими, які отримали тільки базисну терапію ($P<0,05$); 2.** - достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з хворими до лікування ($P<0,05$).

Таким чином, використання препарату "Алокін-альфа" у комплексній терапії хворих на рецидивуючий лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, генітальний та оперізувальний герпес, за критеріями клінічної ефективності, забезпечувало значніший терапевтичний ефект порівняно з валацикловіром, що застосовувався в порівняльній групі.

При терапії алокіном-альфа "добрий" ефект (зниження частоти і тривалості рецидивів, зменшення їх тяжкості та подовження періоду ремісії) отримано у більшості хворих: 72,7 % - при лабіальному герпесі та/або афтозному стоматиті, 70,0 % - при генітальному герпесі та 52,6 % - при оперізувальному герпесі. Значно рідше констатували "задовільний" ефект (тривалість і тяжкість рецидивів практично не змінилася, але подовжився період ремісії) - у 18,2 - 36,8 % пацієнтів. В окремих хворих (9,1 - 10,5 %) видимого клінічного ефекту не було. При такому способі лікування збільшення частоти та тяжкості рецидивів ("поганого" ефекту) не встановили в жодного пацієнта.

Водночас базисна терапія валацикловіром про-

тягом 7 днів забезпечувала "добрий" ефект лише у 19,0 - 41,7 % осіб, "задовільний" - у 36,4 - 42,9 %, "відсутній" - у 16,7 - 23,8 %, "поганий" - у 9,1 % хворих на генітальний герпес і 14,3 % пацієнтів з оперізувальним герпесом.

Висновки

1. Застосування лише базисної терапії імуно-компетентних хворих на герпесвірусні інфекції (рецидивуючий лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, генітальний та оперізувальний герпес) шляхом щоденного прийому етіотропного засобу валацикловіру по 1,0 г всередину 2 рази на день упродовж 7-10 діб не забезпечує вагомого клінічного та імунологічного ефекту.

2. Доповнення до стандартного лікування герпесвірусної інфекції препарату "Алокін-альфа" (в дозі 1 мг через один день 6 підшкірних ін'єкцій) дозволяє статистично достовірно скоротити тривалість клінічних проявів генітального та оперізувального герпесу ($P<0,05$).

3. Розроблене комбіноване лікування забезпечує достовірне зменшення частоти рецидивів різних клінічних форм герпетичної інфекції, а

також скорочення тривалості першого рецидиву після зазначеного лікування ($P<0,05$).

4. Парентеральне застосування алокіну-альфа не зумовлює алергічних чи інших побічних реакцій, добре переноситься хворими на герпесвірусні інфекції.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у детальному аналізі клінічних проявів в імунокомпетентних хворих на герпетичну інфекцію, які отримали Алокін-альфа, та хворих, які отримали тільки базисне протигерпетичне етіотропне лікування через 6-18 місяців після лікування.

Література. 1.Герпес. Роль в патології человека. Противовірусні средства / Под ред. Л. А. Панченко. - Харків : Планета-Print, 2014. - 204 с. 2.Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків / Затверджено наказом МОЗ України 13.04.2007 р., № 182. - 92 с. 3.Макаренко В. Д. Герпесвірусна інфекція : мифи і реалії (обзор) / В. Д. Макаренко // Аннали Мечниковського інститута. - 2015. - № 1. - С. 8-13. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/ami_2015_1_3.pdf. 4.Современная терапия герпесвирусных инфекций : Руководство для врачей / В. А. Исаков, С. А. Сельков, Л. К. Мошетова, Г. М. Чернакова. - СПб-М., 2004. - 167 с. 5.Griffiths P. D. Progress with diagnostic tests and vaccines for alpha-herpesviruses / P. D. Griffiths, A. Volpi // Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 5th Annual Meeting. - 2007. - P. 1-68. 6.Lanari M. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome / Lanari M., Papa I., Venturi V., [et al.] // J. Med. Virol. - 2013. - V. 70, N 4. - P. 628-632. 7.Malkin J-E. The continuing spread of HSV-infection. Worldwide epidemiology / J-E. Malkin // Herpes. - 2005. - V. 12, N 3. - P. 77.

ВЛИЯНИЕ АЛОКИН-АЛЬФА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ

M.A. Соколенко

Резюме. На основании исследования клинических показателей 84 иммунокомпетентных больных герпесвирусной инфекцией (рецидивирующий лабиальный герпес и / или стоматит, генитальный и опоясывающий герпес) определили, что использование только базисной терапии путем ежедневного приема этиотропного средства валацикловира по 1,0 г внутрь 2 раза в день в течение 7-10 суток не обеспечивает весомого клинического эффекта.

Дополнение к стандартному лечению указанного лечения препарата "Алокин-альфа" (в дозе 1 мг через день, 6 подкожных инъекций) позволяет статистически достоверно сократить продолжительность клинических проявлений генитального и опоясывающего герпеса, уменьшить частоту их рецидивов, а также сократить продолжительность первого их рецидива после указанного лечения.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, лечение, Алокин-альфа.

THE INFLUENCE OF ALLOKIN-ALPHA ON THE CLINICAL COURSE OF HERPES INFECTION IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS

M.O. Sokolenko

Abstract. On the based of the study of clinical and immunological parameters 84 immunocompetent patients with herpes infections (recurrent labial herpes and / or thrush, genital herpes and shingles) we have found that using only basic therapy by means of daily administration of valaciclovir etiotrop 1.0 g orally 2 times a day within 7-10 days does not provide a meaningful effect.

Six subcutaneous injections of "Alokin-alpha" preparation in doses of 1 mg in a day in addition to the standart therapy enables significantly shorten the duration of clinical manifestations of genital herpes zoster and reduce the frequency of relapses, and shorten the duration of the first recurrence after this treatment.

Key words: herpes infections, treatment, alokin-alpha.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol.- 2016.- Vol.15, №1 (55).-P.142-145.

*Надійшла до редакції 16.02.2016
Рецензент – проф. О.І. Денисенко
© М.О. Соколенко, 2016*