

**Кривуля І.Г.** Динаміка показників «метаболической» інтоксикації у хворих на синдром подразненого кишечника, поєданого з нейроциркуляторною дистонією

Проведена оцінка ефективності комбінації препаратів атоксілу та лінекс форте в комплексі лікування хворих на синдром подразненого кишечника (СПК) на тлі нейроциркуляторної дистонії (НЦД) та їх вплив на показники синдрому «метаболической» інтоксикації (МІ). Встановлено, що включення до комплексу лікування комбінації атоксілу та лінекс форте сприяє прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії та попередженню подальшого прогресування СПК та водночас ліквідації МІ, що документувалося нормалізацією вмісту в сироватці крові хворих концентрації «середніх молекул». Це свідчить про патогенетичну обґрунтованість використання комбінації атоксілу та лінекс форте у лікуванні хворих на СПК, на тлі НЦД.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, нейроциркуляторна дистонія, середні молекули, атоксіл, лінекс форте, лікування.

## Резюме

**Кривуля И.Г.** Динамика показателей «метаболической» интоксикации у больных с синдромом раздраженного кишечника, на фоне нейроциркуляторной дистонии.

Проведена оценка эффективности комбинации препаратов атоксила и линекс форте в комплексе лечения больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) на фоне нейроциркуляторной дистонии (НЦД) и их влияние на показатели синдрома «метаболической» интоксикации (МИ). Установлено, что включение в комплекс лечения комбинации атоксила и линекс форте способствует ускорению достижения клинико-биохимической ремиссии и предупреждению дальнейшего прогрессирования СРК и одновременного ликвидации МИ, при этом наблюдалась нормализация содержания в сыворотке крови больных «средних молекул». Это свидетельствует о патогенетической обоснованности использования комбинации атоксила и линекс форте в лечении больных с СРК на фоне НЦД.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, нейроциркуляторная дистония, средние молекулы, атоксил, линекс форте, лечение.

## Summary

**Krivulya I.G.** Dynamics of "metabolic" intoxication in patients with irritable bowel syndrome on the background neurocirculatory dystonia.

Assessed the effectiveness of drug combinations Atoxil and Linex Forty in the complex treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS) on background neurocirculatory dystonia (NCD) and its effect on the syndrome of "metabolic" intoxication (MI). Found that the inclusion of a complex combination treatment Atoxil and Linex Forte in accelerating clinical - biochemical remission and prevent further progression of the IBS and the elimination of MI at the same time, while there was a normalization of serum concentrations of patients "middle molecules". This indicates the feasibility of using a combination of pathogenetic Atoxil and Linex Forte in the treatment of patients with IBS, on background NCD.

**Key words:** irritable bowel syndrome, neurocirculatory dystonia, middle molecules, Atoxil, Linex Forte, treatment.

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

## КОАГУЛЯЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ СВІЖОЗАМОРОЖЕНОЇ ПЛАЗМИ, ЗАГОТОВЛЕНОЇ МЕТОДОМ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД УМОВ ОХОЛОДЖЕННЯ

**О.І. Малигон**

Комунальний заклад охорони здоров'я Харківський обласний центр служби крові

## Вступ

Питання заморожування донорської плазми є найбільш дискусійним [9]. Не існує чітких визначень до верхньої температурної межі при зберіганні свіжозамороженої плазми (СЗП), допустимих термінів її придатності. Рекомендації щодо процедури охолодження, яка чинить найбільшу пошкоджуючу дію на коагуляційні, антикоагуляційні фактори крові, імуноглобулінові комплекси, мають суттєві розбіжності, як у нормативній документації [3, 4], так і в даних літератури, присвяченій відповідній галузі [7, 8]. Теза про необхідність проведення охолодження плазми до  $-30^{\circ}\text{C}$  за час, що не перебільшує 60 хв. [10], не надає розуміння щодо температури, в яку слід поміщувати плазму в умовах виробництва.

**Мета** дослідження – визначення динаміки зміни коагуляційних властивостей СЗП за активністю факторів згортання крові VIII (Ф.VIII) та IX (Ф.IX) після заморожування при температурах  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $-40^{\circ}\text{C}$  та  $-70^{\circ}\text{C}$  протягом 24 місяців зберігання.

## Матеріали і методи дослідження

В дослідженні використана плазма, отримана методом ПФ, що проводили на автоматизованій системі «Autopheresis-C» (Baxter Inc., США) з вмонтованою системою лейкоцитарних фільтрів і використанням гемоконсерванта АСД-А. Плазму від 20 донорів розподіляли у пробірках (2 мл) і заморожували у низькотемпературних камерах: перша група при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$ ; друга група при  $-40^{\circ}\text{C}$ ; третя група при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Зразки плазми заморожували в термін, який не перевищував 4 години після донації. Заморожені зразки вилучали через 24 години та у подальшому з періодичністю один раз на три місяці для визначення активності Ф.VIII; один раз на шість місяців для Ф.IX.

Постійний, щоденний контроль температури у низькотемпературних камерах «Дніпро МТО» (Україна) проводили за допомогою

Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії

термометрів ТС-7М1 (Україна) та датчика температури D\$ 1921 G-S 5 (Німеччина). Зміни температури безпосередньо в охолоджуваній плазмі – зразки по 2 мл реєстрували диференційною мідь-константановою термопарою.

Визначення активності факторів VIII та IX [1] проводилось за допомогою напівавтоматичного запрограмованого коагулометра відкритого типу з вмонтованим термопринтером «Аналізатор показників гемостазу АПГ4 – 02П» (Росія) з використанням реактивів фірми «Ренам» (Росія).

Аналіз даних проводили з використанням методів описової статистики [2]. Для кількісних показників параметри статистики наведені в якості медіани та кuartилів (Me(Q1;Q3)). Відмінності між показниками незалежних груп оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні ( $p_u$ ), між залежними групами – парного теста Вілкоксона ( $p_v$ ). Нульову гіпотезу відхиляли при рівні статистичної значимості  $p < 0,05$ . Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програмного пакета «Statistica 10» [2].

#### Отримані результати та їх обговорення

До заморожування донорська плазма, заготовлена методом ПФ, характеризується високою активністю Ф.VIII 1,37(1,24; 1,58) МО/мл та IX 1,30 (1,19; 1,54) МО/мл, що пов'язано з низьким співвідношенням гемоконсерванту до плазми і забезпечує більшу концентрацію білку в одиниці об'єму.

Зберігання при температурі  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  супроводжується інтенсивним зниженням активності Ф.VIII (таблиця 1), хоча встановлено, що після обов'язкового терміну карантинізації протягом 6 місяців, її показник значно перевищують критичне значення 0,7 МО/мл. Це свідчить про можливість подовженого зберігання СЗП при температурі  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  включаючи термін карантинізації, нажал, обрана в роботі періодичність досліджень СЗП не надає можливість визначити максимальну межу її зберігання, оскільки на послідовному етапі Ф.VIII становив 0,68 (0,62;0,78) МО/мл, що не відповідає вимогам якості СЗП. Заморожування та зберігання СЗП при температурах  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  та  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  забезпечує підтримку високого рівня активності Ф.VIII, протягом всього терміну дослідження.

Для показників активності фактора згортання крові IX у СЗП характерна стабільність незалежно від температурного режиму заморожування та зберігання.

Температурні режими  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  та  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  у поєднанні з технологією заготівлі СЗП методом ПФ забезпечують стабільне і високе підтримання коагуляційних властивостей СЗП, визначених за активністю Ф.VIII та IX, протягом 24 місяців зберігання і довше.

Отримані відмінності Ф.VIII навіть після короткочасного заморожування (24 год.) можуть бути зумовлені низької швидкістю охолодження при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , тоді як при температурах  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  та  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  швидкості охолодження вищі, що створює оптимальні умови для збереження коагуляційних комплексів. Аналіз процесів у зразках по 2 мл дозволив визначити, що швидкості охолодження для досліджуваних температурних режимів є нелінійними –до початку кристалізації швидкість вища і становила  $1,7\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $3,1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  при  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  та  $6,7\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ . Додаткову пошкоджуючу дію при температурі заморожування  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  чинять переохолодження  $3,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  та тривале плато кристалізації протягом 37 хв (рисунок 1).

Таблиця 1

Активність факторів згортання крові (МО/мл) на етапах тривалого низькотемпературного зберігання СЗП (n=20)

Термін зберігання	Температура, $^{\circ}\text{C}$					
	-20		-40		-70	
	Ф.VIII	Ф.IX	Ф.VIII	Ф.IX	Ф.VIII	Ф.IX
24 години	1,23 (1,17;1,40)	1,29 (1,18;1,5)	1,34 (1,22;1,53)	1,3 (1,19;1,52)	1,35 (1,23;1,54)	1,3 (1,19;1,52)
3 міс.	1,11 (1,0;1,24)	-	1,34 (1,22;1,53)	-	1,35 (1,23;1,54)	-
6 міс.	0,93 (0,84;1,06)	1,29 (1,18;1,5)	1,32 (1,2;1,5)	1,3 (1,19;1,52)	1,35 (1,23;1,54)	1,3 (1,19;1,52)
9 міс.	0,68 (0,62;0,78)	-	1,32 (1,2;1,5)	-	1,35 (1,23;1,54)	-
12 міс.	-	1,29 (1,18;1,5)	1,32 (1,2;1,5)	1,3 (1,19;1,52)	1,35 (1,23;1,54)	1,3 (1,19;1,52)
15 міс.	-	-	1,3 (1,18;1,48)	-	1,35 (1,23;1,54)	-
18 міс.	-	1,29 (1,18;1,5)	1,27 (1,15;1,45)	1,3 (1,19;1,52)	1,34 (1,22;1,53)	1,3 (1,19;1,52)
21 міс.	-	-	1,27 (1,15;1,45)	-	1,34 (1,22;1,53)	-
24 міс.	-	1,29 (1,18;1,5)	1,24 (1,13;1,42)	1,3 (1,19;1,52)	1,32 (1,2;1,51)	1,3 (1,19;1,52)

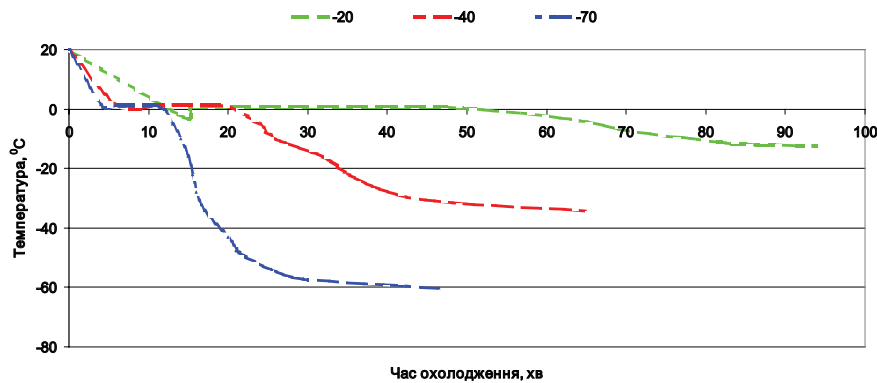


Рис. 1. Термограми охолодження зразків СЗП при різних температурах

Таким чином встановлено, що жоден з досліджуваних температурних режимів не забезпечує високих ( $>100^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ ) і навіть відносно високих ( $>10$  та  $<100^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ ) швидкостей охолодження СЗП. Визначена швидкість охолодження відноситься до категорії низьких швидкостей, проте її реалізація при температурних режимах  $-40^{\circ}\text{C}$  та  $-70^{\circ}\text{C}$  забезпечує високі показники збереження коагуляційних властивостей СЗП. Проведений у роботі контроль температури у низькотемпературному обладнанні дозволив визначити, що при відкриванні камери для вилучення або закладання зразків спостерігається короточасне підвищення температури на  $4-6^{\circ}\text{C}$  не залежно від режиму зберігання. Це збільшення температури для  $-20^{\circ}\text{C}$ , певно, є додатковим пошкожуючим параметром, що зумовлює інтенсивність падіння активності Ф.VIII на етапах дослідження.

#### Висновки

1. Були проаналізовані дослідні зразки плазми (2,0 мл), співставлення параметрів, характеризуючих протікання охолодження в них, та критеріїв якості СЗП, дозволили дійти розуміння, що ефективно заморожування може бути досягнуте при дотриманні швидкості близько  $3^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  – вона відноситься до категорії низьких, оскільки перебуває в межах  $1-10^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ . Визначені нами характеристики отримані для зразків, що заморожувались при температурі  $-40^{\circ}\text{C}$ . Слід зазначити, що активність Ф.VIII та Ф.IX у дослідних зразках СЗП, заморожених при  $-40^{\circ}\text{C}$ , не відрізнялась від відповідних показників для СЗП, заморожених при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Тоді як параметри охолодження мають суттєві відмін-

ності, так, наприклад, швидкість становила  $3,1^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  та  $6,7^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  відповідно. Слід припустити, що не існує чіткого чисельного значення оптимальної швидкості охолодження – мова може йти про діапазон швидкостей, забезпечення яких утворює умови для ефективного заморожування СЗП. Аналізуючі результати досліджень, проведених у роботі, припускаємо, що нижньою межею цього діапазону оптимальних швидкостей може бути  $3^{\circ}/\text{хв}$ .

2. Відтворюваність результатів, отриманих для зразків СЗП, та характер протікання процесу заморожування доз СЗП за статичними режимами  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $-40^{\circ}\text{C}$  та  $-70^{\circ}\text{C}$  потребує подальшого вивчення для інтерпретації отриманих даних у практичній діяльності засобів служби крові.

#### Література

1. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Черновол, А.Л. Мелкумян. - М.: Литтера, 2011. - 136 с.
2. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. - М.: Практическая медицина, 2011. - 480 с.
3. AABB Technical Manual / Eds. J.D. Roback, B.J. Grossman, T. Harris [et al.] - [17th ed.]. - Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2011.; American Association of Blood Banks. Standards for Blood Bank and Transfusion Services. 27th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2011.
4. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. 16th ed. Strasbourg, France: Council of Europe Publishing; 2010.
5. Greinacher A. Demographic changes: the impact for safe blood supply / A. Greinacher, K. Fendrich, W. Hoffmann // Transfusion Medicine Hemotherapy. - 2010. - Vol. 37, № 3. - P. 141-148.
6. Protein stability of previously frozen plasma, riboflavin and UV light-treated, refrozen and stored for up to 2 years at  $-30^{\circ}\text{C}$  / A. Ettinger, M.M. Miklauz, B.K. Hendrix [et al.] // Transfusion Apheresis Science. - 2011. - Vol. 44, № 1. - P. 25-31.
7. Quality of proteins in riboflavin and UV light-treated FFP during 1 year of storage at  $-18^{\circ}\text{C}$  / A. Ettinger, M.M. Miklauz, B.K. Hendrix [et al.] // Transfusion apheresis science. - 2012. - Vol. 46, № 1. - P. 15-18.
8. Swärd-Nilsson A.M. Factors influencing factor VIII activity in frozen plasma / A.M. Swärd-Nilsson, P.O. Persson, U. Johnson, S. Lethagen // Vox Sang. - 2006. - Vol. 90, № 1. - P. 33-39.
9. World Health Organization. Manual on the management, maintenance and use of Blood cold chain equipment. At head of title : Safe blood and blood products.-2006. - 131 p.

**Малигон О.І.** Коагуляційні властивості свіжозамороженої плазми, заготовленої методом плазмаферезу, в залежності від умов охолодження.

Робота закладів служби крові (ЗСК) спрямована на забезпечення лікувальних установ необхідною кількістю клінічно-ефективної, безпечної свіжозамороженої плазми (СЗП), створення її стратегічних запасів та накопичення в якості сировини для переробки на препарати плазми в умовах заводів фракціонаторів. Збільшення попиту на трансфузії СЗП обумовлює зростання потреби в її виготовленні, але існуюча на сьогоднішній день тактика забезпечення населення продуктами крові у найближчий час може виявитись неспроможною, що в умовах демографічних змін (старіння населення, зниження народжуваності) і скорочення контингенту донорів, які спостерігаються у всьому світі, потребують зниження кількості утилізації продуктів крові та концентрації уваги ЗСК при роботі на удосконаленні умов зберігання та подовженні його термінів.

**Ключові слова:** свіжозаморожена плазма, швидкість охолодження, температурний режим зберігання, фактор згортання крові.

## Резюме

**Малигон Е.И.** Коагуляционные свойства свежзамороженной плазмы, заготовленной методом плазмафереза, в зависимости от условий охлаждения.

Работа заведений службы крови (ЗСК) направлена на обеспечение лечебных учреждений необходимым количеством клинически-эффективной, безопасной свежзамороженной плазмы (СЗП), создание ее стратегических запасов и накопления в качестве сырья для переработки на препараты плазмы в условиях заводов фракционаторов. Увеличение спроса на трансфузии СЗП обуславливает рост потребности в ее изготовлении, но существующая на сегодняшний день тактика обеспечения населения продуктами крови в ближайшее время может оказаться несостоятельной, что в условиях демографических изменений (старение населения, снижение рождаемости) и сокращения контингента доноров, которое наблюдается во всем мире, нуждается в снижении количества утилизации продуктов крови и концентрации внимания ЗСК при работе на усовершенствование условий хранения и удлинении его сроков.

**Ключевые слова:** свежзамороженная плазма, скорость охлаждения, температурный режим хранения, фактор свертывания крови.

## Summary

**Malygon O.I.** Coagulation properties of fresh frozen plasma, harvested by plasmapheresis, depending on the conditions of cooling.

Work of blood service institutions (BSI) is aimed at providing the necessary number of hospitals clinically effective, safe, fresh frozen plasma (FFP), the creation of its strategic reserves and accumulation as raw material for processing in the plasma preparations under factories fractionator. Increased demand for FFP transfusion causes the growth of demand for its production, but the currently existing tactics to ensure the population of blood products in the near future may be untenable in terms of demographic changes (aging population, declining birth rates) and reducing contingent donors that is seen throughout the world, needs to reduce the amount of blood products utilization and concentration when working on BSI improvement of storage conditions and prolong the life.

**Key words:** fresh frozen plasma, the cooling rate, temperature storage, blood coagulation factor.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Т.П. Тананакіна*

## ВПЛИВ «ФІТОВАГІНА» НА РІВЕНЬ ТРАНСФЕРИНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВАГІНІТУ

**А.В. Малоштан, А.Л. Загайко, Л.М. Малоштан**  
Національний фармацевтичний університет (Харків)

## Вступ

Неспецифічний вагініт (НВ), кольпіт - нетрансмісійне захворювання піхви, зумовлене дією умовно-патогенних мікроорганізмів (ешерихії, ентерококи, корінебактерії, стрептококи, стафілококи та ін), що зустрічаються в широкому віковому діапазоні. У молодому віці основними причинами вагінітів є інфекційні захворювання, ендокринна патологія, зниження функції яєчників, вплив місцевих факторів. У літньому віці розвитку НВ сприяє втрата одного з важливих факторів захисту слизової оболонки піхви, а саме - можливості утворення молочної кислоти з глікогену [2, 8].

Піхвовий вміст складається з рідинного і клітинного компонентів, слизу, що продукується цервікальними залозами, трансудату, десквамірованого епітелію піхви і матки, лейкоцитів і мікроорганізмів. Піхвова рідина (ПР) містить органічні і неорганічні речовини. Велику роль в регуляції метаболізму грають мікроелементи: залізо, мідь, цинк, кобальт. Вони займають важливе місце в забезпеченні повноцінності процесів фертильності і овуляції, нормальному перебігу вагітності [4].

Особливо важлива присутність у ПР лактоферину, оскільки цей білок зберігає здатність утримувати залізо і в кислому діапазоні рН, характерному для ПР в нормі. Мікроорганізми використовують залізо для забезпечення синтезу, головним чином, залізосеропротейдів і цитохромів. В умовах дефіциту заліза мікроорганізми посилено продукують сидерохроми, при цьому вірулентність мікроорганізмів в значній мірі залежить від здатності сидерохромів конкурувати з сидерофілінами організму господаря за присутне в тканинах і біологічних рідинах залізо. Лактоферин і трансферин відносяться до групи сидерофіліна. Вони обмежують доступність заліза бактеріям, міцно пов'язуючи цей мікроелемент, тому вони являють собою самостійну систему природного імунітету [4].