

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський державний медичний університет

На правах рукопису

Гудзь Валентин Андрійович

УДК 616.36-002.1:616.151.5-08

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ЗГОРТАЛЬНОЇ
СИСТЕМИ КРОВІ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ
В ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Чабан Тетяна Володимирівна,
доктор медичних наук, доцент

Одеса-2009
ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
ГЛАВА І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ	
1.1. Сучасні уявлення про систему гемостазу та її порушення при вірусних гепатитах	13
1.2. Метаболічні та імунологічні порушення при вірусних гепатитах	21
1.3. Сучасні принципи лікування хворих на гострий гепатит В	28
ГЛАВА 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	37
2.2. Методи дослідження	44
ГЛАВА 3 ПОКАЗНИКИ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ, РЕЗУЛЬТАТИ ЕЛЕКТРОКОАГУЛОГРАФІЇ ТА СТАН СИСТЕМИ ПОЛ/АОС У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В	
3.1. Порушення тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на гострий гепатит В	52
3.2. Зміни показників електрокоагулограми у хворих на гострий гепатит В	58
3.3. Стан системи ПОЛ/АОС у хворих на гострий гепатит В	78
ГЛАВА 4 ВИКОРИСТАННЯ АМІКСИНУ ІС І ГЛУТАРГІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В	

4.1. Клінічна оцінка ефективності призначеного лікування	95
4.2. Вплив аміксину ІС та глутаргіну на основні показники системи гемостазу	101
4.3. Зміни в системі ПОЛ/АОС у хворих на гострий гепатит В у динаміці лікування	106
ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	115
ВИСНОВКИ	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	139

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АОС – антиоксидантна система
- ВРО – вільно-радикальне окислення
- ГГВ – гострий гепатит В
- ГПЕ – гостра печінкова енцефалопатія
- ГР – глутатіонредуктаза
- ГТ – глутатіон-S-трансфераза
- ДВЗ-синдром – синдром внутрішньосудинного згортання крові
- ДК – дієнові кон'югати
- ІРКЗ – індекс ретракції кров'яного згустку
- МДА – малоновий діальдегід
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
- НВВ – вірус гепатиту В
- АК¹ – амплітуда коливань через 5 хвилин від початку ретракції та фібринолізу
- АК – амплітуда коливань на початку ретракції та фібринолізу
- Ам - максимальна амплітуда
- А₀ - мінімальна амплітуда
- А₁– визначається через 10 хвилин від початку ретракції та фібринолізу, характеризує кількість сироватки, яка виділилася в результаті ретракції та фібринолізу
- G-SH – відновлений глутатіон
- GS- SG – окислений глутатіон
- T₁ - початок згортання
- T₂ - кінець згортання
- T - тривалість згортання

T_3 - початок ретракції та фібринолізу

V_1 - швидкість ретракції та фібринолізу за перші 5 хвилин після початку цих процесів

V_{c1} - швидкість згортання за першу хвилину

ВСТУП

Актуальність теми

Вірусні гепатити, в тому числі гострий гепатит В, є одною з найактуальніших проблем сучасної медицини. Це визначається широким розповсюдженням та високим рівнем захворюваності. Згідно з даними ВООЗ більше 2 млрд. людей в світі інфіковані вірусом гепатиту В (HBV), кількість хронічних вірусоносіїв складає 350-400 млн. чоловік. Щорічно первинно заражаються HBV 50 млн. чоловік і від 1,5 до 2,0 млн. вмирають від захворювань печінки, пов'язаних з цією інфекцією. У 5-10% і навіть 15% хворих гострий інфекційний процес трансформується в хронічний [4, 37, 49, 65, 68, 75, 126, 133, 143, 167, 176, 242, 259, 260, 269, 285, 291, 303].

Останнє десятиріччя характеризувалося новими досягненнями в молекулярній біології вірусології, генній інженерії, що дозволило розширити існуючі уявлення про етіологію і патогенез гострого гепатиту В (ГГВ), удосконалити систему діагностики, розробити нові підходи до противірусної терапії та профілактики захворювання. Разом з тим, значна кількість питань і дотепер залишаються невирішеними. Зокрема, не до кінця встановлені механізми цитолізу гепатоцитів у хворих, розвитку та прогресування ДВЗ-синдрому за умов виникнення тяжких форм ГГВ [31, 74, 94, 105, 144, 185, 246, 257, 264, 269, 278, 293, 302].

В сучасних умовах увагу клініцистів привертають питання порушень в системі гемокоагуляції (гемостазу), що пояснюється певним прогресом знань в цій області та новими можливостями розпізнавання та лікування різноманітних видів цієї патології у людини. Стало можливим визначати причини кровотечі та тромбозів, проводити підбір специфічних методів профілактики та лікування означених станів, попереджати післяопераційні кровотечі та тромбоемболії, знизити летальності при невідкладних станах, що перебігають з розвитком ДВЗ-синдрому та ін. ДВЗ-синдром належить до набутих порушень системи

гемостазу та розглядається як неспецифічна загально біологічна реакція організму людини на дію ушкоджуючих агентів. ДВЗ-синдром проявляється комплексом динамічних біологічних реакцій, які починаються після попадання у кровообіг або генерації в ньому прокоагулянтних активаторів. В подальшому розвивається гіперактивація системи гемостазу та масивне внутрішньосудинне тромбоутворення. Гибель організму внаслідок ДВЗ-синдрому може відбуватися на будь-якому етапі тромбоутворення або геморагії [7, 22, 98, 247, 298, 300].

Сьогодні відомо, що ДВЗ-синдром може супроводжувати травми, хірургічні втручання, різноманітну акушерську патологію, онкологічні захворювання, гострі алергічні реакції, серцево-судинні захворювання, тяжкі форми інфекційних хвороб та ін. Однак, питанням ініціації та розвитку ДВЗ-синдрому при ГГВ присвячено лише поодинокі роботи [21, 23, 24, 33, 34, 40, 53, 55, 69, 70, 97, 108, 155, 164, 184, 193, 204, 255].

Вивченню участі процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в патогенезі різноманітних інфекційних та неінфекційних захворювань присвячено значну кількість наукових досліджень. Відомо, що надлишкова кількість продуктів пероксидації справляє значний вплив на регуляцію фосфоліпідного складу клітинних мембран, метаболізм та функціональну активність клітин, в тому числі і гепатоцитів [1, 8, 9, 14, 25, 50, 59, 112, 282, 289].

Встановлено, що у хворих на ГГВ порушення функцій та структури гепатоцитів відбувається внаслідок безпосереднього впливу вірусу на печінкові клітини, підвищення активності процесів ВРО, накопичення вільних радикалів кисню (супероксидного, гідроксильного та пероксидного). У відповідь на накопичення продуктів пероксидації на початку захворювання відбувається активація АОС, яка при подальшому розвитку патологічного процесу, особливо у хворих з важкою формою ураження печінки, супроводжується зниженням, а потім і виснаженням захисних протиперекисних механізмів організму. Антиоксидантна система (АОС) стає неспроможною нейтралізувати надлишок

ушкоджуючих продуктів ПОЛ. Відбуваються зміни функцій гепатоцитів (часом незворотні), руйнування мембран гепатоцитів, вихід у цитозоль протеолітичних ферментів, що може призвести до розвитку гострого масивного некрозу печінки. Однак, не проведено комплексного дослідження показників системи гемостазу та ПОЛ/АОС [6, 59, 61, 150, 156].

Дослідження змін з боку системи гемостазу, перебігу реакцій ПОЛ, функціональної активності АОС дозволить поглибити уявлення про основні ланки патогенезу ГГВ, підвищити ефективність патогенетичної терапії, запобігти розвитку ускладнень та тяжких форм хвороби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми: “Вплив стимуляторів інтерферогенезу, імуномодуляторів та еубіотиків на перебіг і наслідки гострих та хронічних вірусних інфекцій та стан біоценозу кишечника”, 2004-2008 рр. (№ держреєстрації 0103U007958).

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження – розробити способи прогнозування перебігу ГГВ, ранньої діагностики гострої печінкової енцефалопатії та вдосконалити існуючі методи лікування хворих на підставі вивчення порушень в системі гемостазу, ПОЛ / АОС.

Задачі дослідження:

1. Провести дослідження показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості перебігу хвороби.
2. Дослідити динамічний стан гемостазу залежно від періоду та тяжкості хвороби за показниками електрокоагулограми.
3. Визначити концентрацію продуктів ПОЛ та функціональну активність АОС у хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості ГГВ.

4. За даними електрокоагулографічного дослідження розробити спосіб прогнозування перебігу ГГВ та ранньої діагностики виникнення гострої печінкової енцефалопатії.
5. Визначити зв'язок між тромбоцитарною ланкою гемостазу, показниками ПОЛ/АОС у хворих на ГГВ з різним перебігом хвороби.
6. Вивчити вплив аміксину ІС і глутаргіну на тромбоцитарну ланку та показники гемостазу у хворих на ГГВ залежно від тяжкості хвороби.

Об'єкт дослідження: гострий гепатит В.

Предмет дослідження: клініко-біохімічні, серологічні, лабораторні параметри у хворих на гострий гепатит В залежно від тяжкості патологічного процесу, ефективність терапії глутаргіном та аміксином ІС.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше комплексно досліджено показники тромбоцитарної ланки гемостазу, стан процесів ПОЛ, АОС у хворих на ГГВ. Виявлений взаємозв'язок показників загортальної системи крові з порушеннями в системі ПОЛ/АОС, періодом і тяжкістю перебігу ГГВ.

Показано, що висока активність ПОЛ є результатом пригнічення активності антиоксидантних ферментів. Встановлено, що надлишкова кількість продуктів ПОЛ негативно впливає на тромбоцитарну ланку гемостазу (спостерігається зменшення числа тромбоцитів, зниження ступеня і подовження часу агрегації тромбоцитів). Вперше встановлено, що за умов розвитку тяжкого перебігу ГГВ відбувається подовження часу до початку згортання і часу згортання крові, а також зниження щільності кров'яного згустку, посилення фібринолітичної активності крові. Для оцінки стану системи гемостазу, прогнозування розвитку гострої печінкової енцефалопатії вперше розроблений індекс ретракції кров'яного згустку (ІРКЗ), за допомогою якого

також можна прогнозувати подальший розвиток хвороби та оцінювати ефективність лікування.

Вперше патогенетично обґрунтована доцільність включення у комплексну терапію хворих на ГГВ аміксіну ІС та глутаргіну. Встановлено, що використання цих препаратів сприяє скороченню термінів інтоксикації, зменшенню тривалості періоду жовтяниці, призводить до відновлення агрегаційної функції тромбоцитів, рівноваги між згортальною та протизгортальною системами крові, зниження рівня продуктів ПОЛ і нормалізації показників системи глутатіону.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі вивчення стану згортальної та протизгортальної системи крові у хворих на ГГВ запропоновано індекс ретракції кров'яного згустку (ІРКЗ), що відображає стан цієї системи, дозволяє прогнозувати виникнення гострої печінкової енцефалопатії. ІРКЗ розраховується як співвідношення часу та ступеня максимальної ретракції кров'яного згустку. Запропонований засіб дозволяє своєчасно призначити інтенсивну терапію і контролювати ефективність лікування у динаміці хвороби. Одержано патент України на корисну модель № 38164 "Спосіб ранньої діагностики гострої печінкової енцефалопатії у хворих на гострий гепатит В".

Обґрунтовано доцільність використання у комплексній терапії хворих на ГГВ індуктора ендogenous інтерферону аміксіну ІС і гепатопротектора глутаргіна, що сприяє поліпшенню клінічного перебігу захворювання, зменшенню терміну перебування хворих у стаціонарі, запобігає розвитку хронічних і ускладнених форм.

Результати досліджень, представлені в дисертації, використовуються у навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб у 5 ВУЗах України (Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Одеському, Запорізькому, Луганському, Буковинському державних медичних університетах).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені до клінічної практики інфекційних відділень лікарень міст Одеси, Львова, Запоріжжя, Луганська, Чернівців.

Особистий внесок здобувача

Автор самостійно провів у повному об'ємі підбір та клінічне обстеження хворих на ГГВ, дослідження щодо ефективності розроблених способів лікування хворих. Самостійно виконував лабораторні та біохімічні дослідження, брав участь в проведенні імунологічного обстеження хворих, здійснив статистичну обробку отриманих результатів та їхній аналіз, сформулював висновки дисертації та практичні рекомендації, провів впровадження результатів наукових досліджень в клінічну практику.

Результати досліджень, представлені в дисертації, використовуються у навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб у 5 ВУЗах України (Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Одеському, Запорізькому, Луганському, Буковинському державних медичних університетах).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені до клінічної практики інфекційних відділень лікарень міст Одеси, Львова, Запоріжжя, Ужгорода.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на таких наукових конференціях: науково-практична конференція "Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології (Харків, 2007), науково-практическая конференция с международным участием "Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах" (Харьков, 2008), науково-практична конференція і пленум Асоціації інфекціоністів України "Досягнення і проблеми клінічної інфектології" (Тернопіль, 2008), науково-практична конференція з міжнародною участю "Інфекційні захворювання при надзвичайних ситуаціях" (Київ, 2008).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з них 5 статей (4 - у фахових виданнях, затверджених ВАК України), 6 тез доповідей на науково-практичних конференціях, отримано 2 патенти України на корисну модель.

ГЛАВА I

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

1.1. Сучасні уявлення про систему гемостазу та її порушення при вірусних гепатитах

Система гемостазу являє собою сукупність функціонально-морфологічних і біохімічних механізмів, що забезпечують нормальну життєдіяльність організму людини, його цілісність, різноманітні пристосувальні реакції та гомеостаз. Ця система не лише бере участь в процесах підтримки рідкого стану крові в судинах, але і справляє вплив на реологічні властивості крові, мікроциркуляцію, проникність судин, процеси регенерації тканин та імунологічні реакції. Функціонування складної системи гемостазу в фізіологічних умовах забезпечується наявністю динамічної рівноваги між прокоагулянтною, антикоагулянтною та фібринолітичною ланками цієї системи [7, 15, 29, 48, 67, 88, 104, 109, 118, 128, 153, 166, 199, 200, 201, 209, 214, 244, 296].

В процесі гемостазу можна виділити з основні етапи:

1. Первинний гемостаз, або судинно-тромбоцитарний гемостаз, в якому беруть участь судини та тромбоцити. Тривалість цього етапу складає 3-5 хвилин, фаза закінчується утворенням тромбоцитарного згустку.

2. Вторинний гемостаз, або ферментативна коагуляція. До цієї фази включаються плазмові фактори згортання та тромбоцитарний фактор. Другий етап триває 5-10 хвилин, закінчується утворенням фібрину, який скріплює тромбоцитарний згусток (остаточний тромб).

3. Фібриноліз, що призводить до розчинення тромбу. Тривалість процесу складає 48-72 години [16, 56, 87, 110, 123, 140, 151, 179, 225].

ДВЗ-синдром – складний патологічний процес в системі згортання крові, що розвивається при різноманітних захворюваннях. Суть цього механізму

полягає в розвитку розсіяного згортання крові в судинному руслі з утворенням великої кількості мікрозгустків та агрегатів клітин крові, які блокують органний та тканинний кровообіг, сприяючи виникненню дистрофічних змін. Витрачання факторів згортання, тромбоцитів та інших клітин в процесі тромбоутворення, активація протеолізу та його окремої частини – фібринолізу, призводить до утворення продуктів деградації фібриногену та фібрину, порушення процесу гемокоагуляції та патологічної кровоточивості [17, 86, 106, 134, 192, 241, 270, 288, 290, 299].

Пусковим механізмом розвитку ДВЗ-синдрому може бути первинна активація будь-якої з ланок судинно-тромбоцитарного або ферментативного гемостазу. Але механізм активації може бути також змішаним, в зв'язку з чим процеси запуску обох систем перебігають паралельно, посилюючи інтенсивність один одного. При активації згортальної системи відбувається вторинна і майже одночасна активація фібринолітичної системи. Остання за таких умов має захисний характер та спрямована проти дисемінованого мікро тромбоутворення [18, 40, 119, 141, 152, 203, 207, 223, 245, 263, 3-1].

В фізіологічних умовах фактори згортання знаходяться в неактивному стані, а протизгортальні речовини циркулюють в крові в активному вигляді. При цьому запас прокоагулянтних факторів багаторазово перевищує антикоагулянтний. Локально виникають незначні зміни гемостатичного потенціалу, які не відображуються на функціонуванні системи регуляції агрегатного стану крові в цілому і за принципом зворотного зв'язку забезпечують «управління» відхиленнями, що виникають [22, 29, 48, 77, 89, 95, 132, 161, 163, 180, 189, 208, 224, 243].

Реалізація чисельних причинних факторів в процесі дисемінованого тромбоутворення можлива лише при наявності особливих умов. Головною з них є інтенсивне або тривале активування коагуляційного потенціалу, що призводить до виснаження та зриву протизгортальних механізмів, в першу чергу антитромбіну III та протеїну С. Тобто, розвиток ДВЗ-синдрому слід

розглядати як свідомство виснаження антикоагулянтної системи. Внаслідок чого відбувається згортання крові, переважно в зоні мікроциркуляції, активування фібринолізу, системи мононуклеарних фагоцитів калікреїн-кінінової системи, зміни гемодинаміки та кислотно-лужного стану крові [56, 87, 99, 120, 206, 213, 271, 296].

Таким чином, визначення факту активації системи гемостазу дозволяє виявити, в якій ланці цієї системи найбільш виражений тромбогенний зсув та розробити можливі шляхи корекції таких порушень на ранішніх етапах.

Сучасна концепція розвитку в системі регуляції агрегатного стану крові передбачає проникнення до кровотоку екзогенних або ендогенних активаторів розвитку ДВЗ-синдрому. Ендогенними активаторами ДВЗ-синдрому можуть бути тканинний тромбoplastин, тромбoplastичні субстанції, тканинні протеази, продукти розпаду клітин та тканин, трипсинемія. До екзогенних факторів належать бактеріальні екзо- та ендотоксини, що володіють властивостями агрегувати еритроцити, тромбоцити та ушкоджувати ендотелій [48, 106, 111, 192, 270, 287].

Під час виникнення різних критичних станів має місце сполучена дія різних етіологічних та патогенетичних факторів, що відповідають за розвиток ДВЗ-синдрому. Реоксигенація та рециркуляція в організмі після порушення системного кровообігу (тривала гіпотензія, асистолія), або тяжка гіпоксія, призводять до нових патофізіологічних змін важливе місце серед яких займає дисфункція системи регуляції агрегатного стану крові [17, 30, 42, 142, 220, 263].

При гемолітичних та цитолітичних процесах у кровотік виділяється велика кількість внутрішньоклітинного тромбoplastину, який містить фосфоліпіди, що активують внутрішній механізм згортання крові [67, 147, 200, 202, 227].

Незважаючи на чисельні дослідження, сьогодні не існує загальноприйнятої класифікації стадій ДВЗ-синдрому. Більшість фахівців виділяє 4 фази перебігу ДВЗ-синдрому. Однак, інтерпретація їх різними

авторами не завжди співпадає. Найбільш зручною для практичної медицини є класифікація, наведена З. С. Баркаганом, згідно якої розглядають наступні стадії [16, 87, 111, 123, 192, 247, 280, 281].

I стадія – гіперкоагуляція та агрегація тромбоцитів, активація інших плазмових ферментних систем (калікреїн-кінінової, комплементу), формування блокади мікроциркуляції в органах.

II стадія – перехідна із зростаючою коагулопатією та тромбоцитопенією, різноспрямованими зсувами в загальних коагуляційних тестах.

III стадія – глибокої гіпокоагуляції (до повного незгортання крові).

IV стадія – відновлювальна (або при несприятливому перебігу – фаза наслідків та ускладнень).

Система гемостазу є відокремленою, подібно до інших життєво важливих систем організму людини (серцево-судинної, дихальної, ендокринної та ін.), знаходиться з ними в тісному взаємозв'язку. Однак, вона залежить головним чином від функціонування паренхіматозних та ретикулярних стовбурових клітин кісткового мозку та печінки [29, 86, 113, 119, 141, 190, 191, 216, 228].

Печінка – орган, в якому здійснюється синтез більшості прокоагулянтів та антикоагулянтів, утилізація “відпрацьованих” тромбогенних білків. Встановлено, що в печінці синтезується частково або повністю фібриноген, фактор V, XI та XIII. Печінка справляє вплив на гемокоагуляцію не лише шляхом забезпечення біосинтезу ряду факторів згортання, але і через їх метаболізацію. Встановлено, що в клітинах Купфера метаболізується близько 30% циркулюючого фібриногену. Експериментальне виключення печінки з кровообігу призводить до тривалого підвищення тромбогенного потенціалу крові – масивного розповсюдженого тромбоутворення. В зв'язку з цим цілком зрозуміло, що захворювання печінки призводять до порушень гемокоагуляції [15, 46, 152, 175, 288].

Фізіологічні антикоагулянти можна розділити на дві групи: первинні – антитромбін III, кофактор гепарину та вторинні – протеїн C, калікреїн-кінінова

та плазмінова системи. Активація плазміногену може бути обумовлена внутрішніми та зовнішніми механізмами. В реалізації цієї активації беруть участь фактор XIIIa, калікреїн-кінінова система, комплемент C₁ та тканинні активатори, що синтезуються переважно в печінці [16, 123, 141, 152, 225].

Таким чином, печінка грає важливу роль в забезпеченні нормальної функції системи гемостазу, що привертає увагу науковців та практичних лікарів. Значення вивчення факторів згортання крові, фібринолізу при захворюваннях печінки визначається тим, що порушення функції цього органу повинно призводити до зменшення концентрації в плазмі факторів згортання, синтез яких здійснюється в гепатоцитах. В зв'язку з чим здійснюються спроби використовувати дослідження системи згортання крові для оцінки важкості захворювань, які перебігають з переважним ураженням печінки [231, 233, 234, 235].

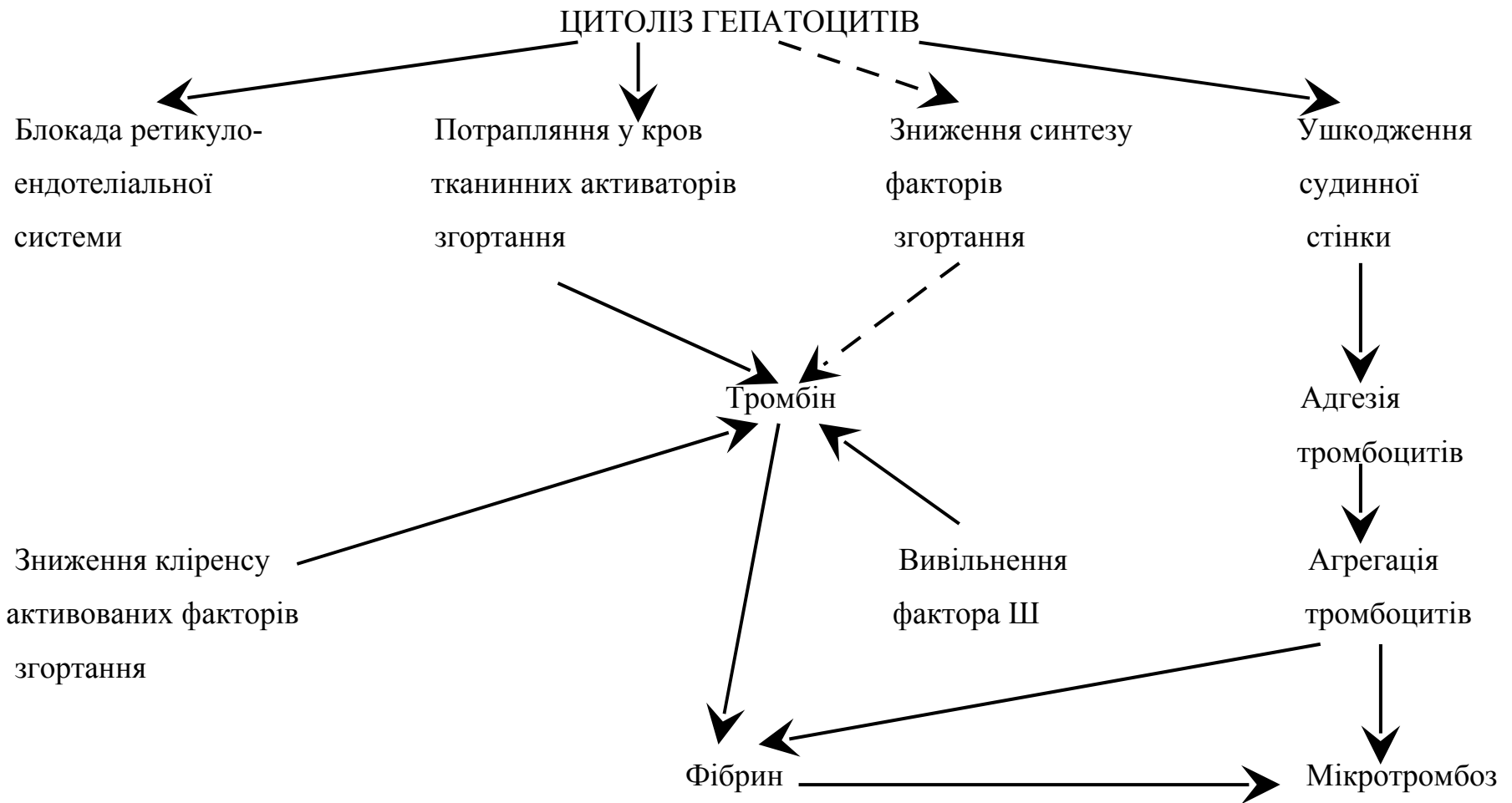
Роботами вітчизняних та закордонних дослідників встановлено, що у осіб, які страждають на захворювання печінки виникає геморагічний або тромбогеморагічний синдром. Розшифровка патофізіологічних механізмів, зсувів в різних ланках системи гемостазу у таких хворих дозволить своєчасно виявляти такі порушення та призначати раціональну терапію [52, 141, 217, 233, 235].

Однак, сьогодні не існує єдиної концепції щодо генезу зсувів в системі гемостазу. До того ж, не існує однозначної трактовки виявлених порушень. Розглядаються 2 теорії механізмів порушення гемостазу при патології печінки. Згідно одної з них, основну роль в генезі кровоточивості у хворих грає порушення в гепатоцитах ряду факторів згортання крові та фібринолізу. Згідно іншої – порушення гемостазу, які розвиваються при хворобах печінки, особливо при деструкції цього органу, перебігають за типом тромбогеморагічного синдрому з так званою "коагулопатією витрачання" та вторинною активацією фібринолізу, виснаженням факторів згортання [16, 26, 48, 140, 247, 254].

С. Н. Соринсон та співавтори запропонували схему розвитку порушень гемостазу при вірусних гепатитах (рис. 1), яка характеризує послідовність участі різних компонентів згортальної системи крові в розвитку ДВЗ-синдрому. Але, означена схема не дозволяє врахувати глибину та інтенсивність цього процесу. Також не враховується значення фактору часу, що суттєво впливає на показники гемостазу.

В роботах інших вчених також отримано дані щодо порушення системи гемостазу у хворих з різними формами перебігу гострого вірусного гепатиту. Так, у частини хворих із середньою важкістю гепатиту спостерігали помірну і навіть ярко виражену гіперкоагуляцію У інших хворих – "коагулопатію витрачання" – третю фазу ДВЗ-синдрому. Найбільш виражені порушення гемостазу описані за умов виникнення тяжких форм вірусного гепатиту. Описано зниження показника протромбінового індексу, зменшення концентрації фібриногену, фібринстабілізуючого фактору та зростання фібринолітичної активності крові. Дифузні ураження печінки супроводжувалися значним зниженням рівня протромбіну, проакцелерину, проконвертину на фоні високої активності процесів фібринолізу та зниження рівня інгібіторів протеолізу, особливо α -антитрипсину, який, на думку авторів, може бути використаний в практичній медицині як маркер масивної деструкції гепатоцитів [123, .

Причина таких неоднозначних даних стає з'ясованою при проведенні аналізу термінів забору матеріалу для дослідження – при гострих вірусних гепатитах спостерігається фазність змін гемостазу. Перша фаза – гіперкоагуляція, тривалість її близько 11 днів. З 11 по 15 день - період рівноваги, який потім змінюється на гіпокоауляцію. Слід відмітити, що означені терміни можуть значно змінюватися в кожному окремому випадку та залежать від швидкості наростання ознак хвороби та її тяжкості, що визначають інтенсивність першої фази – гіперкоагуляції [87].



- > - Прискорення згортання
- -> - Гальмування згортання

Рис. 1. Схема розвитку порушень гемостазу при вірусних гепатитах за С.Н. Соринсоном та співав.

Тромбоцитарна ланка є одним з основних компонентів, що визначають першу фазу порушення гемостазу. Вивченню її ролі при вірусних гепатитах та інших захворюваннях останнім часом присвячена достатня кількість наукових робіт, в яких показана здатність тромбоцитів до агрегації та механізми агрегації. Участь тромбоцитів в гемостазі визначається їх ангіотрофічною, адгезивно-агрегаційною, секреторною та концентраційно-транспортною функціями [39, 62, 63, 113, 142, 145, 154, 159, 160, 165, 205, 222, 233].

В представлених роботах у хворих на вірусні гепатити в гострому періоді хвороби виявлено гіпокоагуляцію, яка обумовлена зменшенням рівня прокоагулянтів, зростанням вмісту антикоагулянтів, тромбоцитопенією та зниженням функціональної активності тромбоцитів. Ступінь вказаних змін корелювала із тяжкістю перебігу хвороби та не залежала від етіологічного чинника. Іншими дослідженнями також знайдено зниження числа тромбоцитів, їх адгезивної та агрегаційної здатності при тяжкому перебігу гострого гепатиту В. Однак, за умов розвитку легкої або середньоважкої форми хвороби показники тромбоцитарного гемостазу відповідали фізіологічним показникам [159, 217].

Але, відомі результати спостереження за хворими на вірусні гепатити з середньотяжким та тяжким перебігом, де зареєстровано підвищення адгезії тромбоцитів. Агрегаційна здатність тромбоцитів при тяжкому ступеню розвитку вірусного гепатиту в періоді розпалу хвороби коливалася в обидві сторони від результатів, отриманих у осіб контрольної групи. При середньоважкому та, особливо легкому перебігу хвороби в періоді її розпалу встановлено суттєве посилення агрегації тромбоцитів.

Таким чином, отримані авторами результати змін в тромбоцитарній ланці гемостазу суперечливі та обумовлені, на наш погляд, різними термінами забору матеріалу для дослідження та нестандартизованим підходом до поняття “розпал хвороби”. Якщо “розпал хвороби” характеризується найбільш вираженими клінічними проявами хвороби, то

цей період за часовим показником може бути різним за умов різного ступеня тяжкості хвороби. Також цей термін може коливатися в достатньо широких межах у кожного хворого. Порушення гемостазу підпорядковуються певним закономірностям, а швидкість їх розвитку може бути залежною від масивності та швидкості розвитку патологічного процесу. Тому результат, який отримують дослідники, на наш погляд, є відображенням тої фази порушень гемостазу, в процесі розвитку якої проведено дослідження.

Розвиток ДВЗ-синдрому у хворих на гострі вірусні гепатити визначається станом не лише коагуляційної ланки гемостазу, але і клітинно-тромбоцитарного та еритроцитарного компонентів. Ушкодження клітинних структур супроводжується первинним та вторинним етапами гемостазу. Первинний період завершується утворенням тромбоцитарного згустку внаслідок адгезії, агрегації та в'язкого метаморфозу тромбоцитів. Плазмові фактори згортання крові включаються в цей процес лише на другому етапі.

В основі утворення тромбоцитарного згустку та адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів можуть бути зміни білкового, ліпідного обміну, електролітного складу плазми, біоелектричних властивостей тромбоцитів, а також інші фактори [247].

Нерозривно зв'язаним з процесом адгезії є процес агрегації. Головний стимулятор агрегації тромбоцитів – АДФ, джерелом якого стають уражена судинна стінка, клітини ендотелію, еритроцити. Але більш за все виділяють АДФ в навколишнє середовище лабілізовані тромбоцити – “реакція вивільнення”. За таких умов до процесу залучаються інші стимулятори агрегації: адреналін, серотонін, тромбін (другий агент агрегації, який значно посилює “реакцію вивільнення” АДФ). В процесі стимуляції агрегації беруть участь також фібриноген, Ca^{2+} та Mg^{2+} . Під впливом стимуляторів активується тромбоцитарна фосфоліпаза В, яка звільнює з фосфоліпідів арахідонову кислоту. Арахідонова кислота перетворюється на лабільні проміжні продукти синтезу простагландинів, які являються сильними регуляторами гемостазу [247].

Наявність таких виражених змін гемостазу при гострих вірусних гепатитах, особливо за умов виникнення тяжких форм хвороби, спонукає науковців на пошук надійних об'єктивних тестів для оцінки ступеня тяжкості хвороби. Особлива увага приділяється таким показникам, як активність антитромбіну Ш, плазміногену, проактиватора плазміногену та інших показників згортальної системи крові. Для прогнозування розвитку гострої печінкової енцефалопатії при злоякісних формах вірусних гепатитів в сироватці крові хворих досліджували рівень протромбіну, проконвертину, проакцелерину, стан тромбоцитарної ланки гемостазу, антитріпсинової активності, динаміку ретракції кров'яного згустку, імунологічні показники. Однак, запропоновані тести не завжди співпадали з морфологічними даними та характеризували скоріше за все одну або іншу стадію ДВЗ-синдрому, констатували гостру печінкову енцефалопатію, яка вже розвилася.

Таким чином, до теперішнього часу не знайдено надійних методів, які дозволяють прогнозувати можливість розвитку гострої печінкової енцефалопатії на її ранішніх доклінічних етапах. Своєчасне розпізнавання такого грізного ускладнення сприяє своєчасному призначенню адекватної терапії, що дозволить рятувати життя хворого. Також не вивченими залишаються пускові механізми розвитку порушень в системі гемостазу при гострому гепатиті В. Знання таких механізмів дозволить розширити уявлення про патогенез гострого гепатиту В, особливо фульмінантних форм хвороби, використовувати ефективні, патогенетично обґрунтовані лікарські засоби.

1.2. Метаболічні порушення при вірусних гепатитах.

Останніми десятиріччями увагу дослідників привертає вивчення адаптаційних механізмів організму на молекулярному рівні, спрямованих на підтримку гомеостазу. Одне з центральних місць займає концепція, згідно якої посилення ВРО під впливом несприятливих факторів призводить до розвитку відповідної реакції АОС, що бере безпосередню участь в

молекулярних механізмах неспецифічної резистентності організму [1, 10, 51, 58, 83, 122, 146, 147, 182, 226, 236].

Перебіг реакцій ПОЛ знайдено практично у всіх мембранних структурах клітин: у мембранах ендоплазматичного ретикулума, мітохондрій, мікросом, клітинній мембрані. ПОЛ здійснюється у вигляді двох процесів: аскорбат-залежне неферментативне та НАДФ·Н – залежне ферментативне. Швидкість неферментативного ПОЛ регулюється в клітині концентрацією іонів двохвалентного заліза. Різниця в дії цих двох систем мають місце лише на ранішніх етапах ініціювання. В подальшому процеси ВРО розвиваються за визначеним єдиним механізмом, в результаті якого утворюються однакові продукти [20, 47, 54, 61, 84, 91, 96, 116, 170, 210].

В живих системах розрізняють два шляхи використання кисню. Перший – не передбачає включення кисню у молекулу субстрату та пов'язаний з ресинтезом АТФ – оксидазний шлях.

Поряд з оксидазним існує інший, оксигеназний шлях. Під час використання кисню не відбувається його відновлення до води, внаслідок чого можуть утворюватися супероксидний аніон, пероксид водню та гідроксильний радикал, які є активними формами кисню [72, 112, 195, 276, 294].

Незалежно від шляхів та реакцій, в яких утворилися активні форми кисню, (насамперед, гідроксильний радикал), вони здатні вступати у реакції з насиченими жирнокислотними залишками фосфоліпідів мембран, що призводить до їх пероксидації. Активація ПОЛ, в свою чергу, викликає глибокі порушення архітекtonіки біомембран, внаслідок міжмолекулярних ліпід-ліпідних та ліпід-білкових "зшивок", що утворилися в них. Це призводить до зміни фізико-хімічних властивостей ліпідного матриксу, знижує його текучість, підвищує ригідність. Порушується орієнтація жирнокислотних залишків фосфоліпідів, з'являються пори та підвищується іонна проникність мембран.

Активация ПОЛ сприяє зміні фосфоліпідного складу мембран. Значно знижується концентрація фосфоліпідів, що легко окислюються – фосфатиділсерину, фосфатиділхоліну, фосфатиділінозитулу. Зміни фосфоліпідного складу призводять до змін активності мембранозв'язаних ферментів, підвищенню проникності для води, в результаті чого виникає "водна корозія" мембран [48, 57, 64, 85, 92, 116, 130, 171, 187, 218, 239].

Поряд з цим, діальдегіди, що утворилися внаслідок розпаду гідроперекисів фосфоліпідів, взаємодіють із вільними аміногрупами мембранних білків, утворюючи між білкові "зшивки", інактивуючи ці білки. Продукти ПОЛ здатні також окисляти сульфгідрильні групи активних центрів ферментів, що призводить до їх інактивації.

Таким чином, активация ПОЛ може бути причиною значних уражень клітинних структур не лише ліпідного, але і білкового походження, а їх усунення може бути здійсненим лише шляхом уражених заміни молекул знов синтезованими, що є додатковим, а іноді і непосильним навантаженням для клітин [58, 60, 61, 91, 170, 173, 211, 248, 289].

Інгібування ВРО в біологічних системах здійснюється за двома шляхами (механізмами). Перший – низка антиоксидантів глутатіон-аскорбату, що здійснюють потік Н⁺ фонду НАДФ[•]H - НАД[•]H до токоферолу, який відновлює вільні радикали. Другий – група ферментів, що здійснюють елімінацію гідроперекису ROOH та супероксидного аніон-радикала (пероксидази та супероксиддисмутази) [51, 100, 181, 212, 229].

Ефективність антиоксидантного захисту клітин лімітується трьома факторами: надходженням екзогенних антиоксидантів (токоферол, аскорбат, ерготіонен); темпом відновлення НАДФ та НАД; рівнем ферментативного окислення вуглеводів та жирів, активністю пероксидаз, супероксиддисмутази, дегідрогеназ та редуктаз. Позаклітинний захист здійснюється токоферолом, поліфенолами, аскорбатом, ерготіоненом [43, 44, 172].

Сьогодні не викликає сумніву фізіологічне значення та патогенетична роль ВРО ліпідів при багатьох захворюваннях, в тому числі і при вірусних гепатитах. Переконаливо доведено, що центральною ланкою в механізмах ушкодження печінкової паренхіми при її вірусному ураженні є висока інтенсивність реакцій ПОЛ. Реалізації токсичної дії вільних радикалів та перекисних сполук перешкоджає складна багатокомпонентна АОС. Рівень ПОЛ залежить не лише від інтенсивності утворення вільних радикалів, але і від достатності АОС. Співвідношення інтенсивності ПОЛ та АОС визначає антиоксидантний стан клітини, тканини та організму в цілому. Система ПОЛ/АОС є єдиною системою, зміни одної з її ланок призводять до змін в функціонуванні системи в цілому. Спрямованість таких змін націлена на оновлення і стабілізацію структури та збереження функції біологічних мембран клітини [50, 51, 54, 149, 150, 156, 174, 188, 212, 237, 262, 279].

Провідне місце в регуляції ВРО в печінкових клітинах займають супероксиддисмутаза (СОД), що знешкоджує супероксидні аніон-радикали, а також система відновленого глутатіону (G-SH), яка забезпечує детоксикацію перекисів та органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів. СОД відводиться роль основного внутрішньоклітинного регулятора швидкості ПОЛ. Вона каталізує реакцію дисмутації O_2 в результаті якої утворюється менш активна форма оксиданту – перекис водню. Активність СОД регулюється концентрацією O_2 та рН. За умов надлишкового накопичення O_2 і навіть незначного зниження рН (до 6,0) відбувається зворотна інактивація СОД. Активність ферменту також може інгібуватися надлишковим накопиченням H_2O_2 , особливо у сполученні з O_2 [79, 148, 181, 198, 253, 256, 266, 267, 277, 295].

Серед факторів, що реалізують антиоксидантні функції клітин живого організму, важлива роль належить каталітичній редокс-системі глутатіону, яка є однією з провідних внутрішньоклітинних систем гальмування перекисного окислення та дезинтоксикації його продуктів.

Важливішими компонентами глутатіонової протиперекисної ферментативної системи являються: глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза та відновлений глутатіон. Їх тісний функціональний взаємозв'язок забезпечує високу ємність протиперекисного захисту. Ця група каталізаторів, поряд з детоксикацією перекисів, здатна переривати ланцюговий процес радикалоутворення – його реініціювання і таким чином доповнювати ефект дії ліпідних та водорозчинних антиоксидантів. Таким чином, завдяки своїй антиоксидантній та антирадикальній дії, глутатіонова система дублює та забезпечує максимальний захист клітин від надлишкового накопичення токсичних продуктів ВРО [85, 194, 230, 237, 261, 268, 284, 292, 299].

Функціонування глутатіонової системи можна представити наступним чином: глутатіонпероксидаза каталізує катаболічні перетворення різного роду перекисів за участю G-SH, який зворотно окислюється у глутатіон дисульфід. Фермент глутатіонредуктаза відновлює глутатіон дисульфід у G-SH. Для цього глутатіонредуктаза використовує еквіваленти водню, що знаходяться у НАДФ·Н₂ та поповнюються у глюкозо-6фосфатдегідрогеназній реакції.

Таким чином, незважаючи на те, що вирішальна роль в усуненні надлишку перекисів належить глутатіонпероксидазі, функціонування цього біокаталізатора слід розглядати разом із глутатіонредуктазою, глутатіонтрансферазою, G-SH та активністю пентозомонофосфатного шляху, який є основним джерелом синтезу НАДФ·Н₂ та постачальником іонів водню.

Печінка є органом, який набуває найбільш виражених патологічних змін за умов втручання HBV. Відбувається активація процесів ВРО, яка сприяє ініціації пероксидації ліпідів у фосфоліпідній частині мембран гепатоцитів, що в подальшому є причиною зміни структури печінкових клітин. Ушкодження гепатоцитів призводить до порушення основних функцій печінки, в тому числі детоксикаційної, відбувається порушення

практично всіх видів обміну речовин [6, 54, 59, 127, 156, 171, 181, 186, 198, 277].

HBV є гепатотропним вірусом, який здатний справляти суттєвий негативний вплив на внутрішньоклітинні біологічні цикли, в ході яких продукуються активні форми кисню. Причиною накопичення токсичних перекисів також може бути підвищене їх генерування лейкоцитами в процесі фагоцитозу вірусних часток. Активація ВРО призводить до значних порушень архітектоніки біомембран гепатоцитів з утворенням міжмолекулярних ліпід-ліпідних, ліпід-білкових «зшивок» та змін фізико-хімічних властивостей ліпідного матриксу, зниженню його текучості, підвищенню ригідності. Окислення продуктами ПОЛ жирнокислих залишків фосфоліпідів змінює їх орієнтацію, внаслідок чого з'являються пори в клітинних мембранах. Це призводить до підвищення пасивної іонної проникності біомембран та зміни активності мембранзв'язаних ферментів, сприяючи таким чином порушенню обмінних процесів в ураженій клітині – гепатоциті [6, 117, 156, 230, 237].

Продукти ПОЛ самі здатні викликати слабкість, розлади функцій шлунково-кишкового тракту, відчуття дискомфорту. Слід відмітити, що посилення рівня ВРО відбувається не лише в печінкових клітинах, але і в речовині головного мозку. Ці зміни призводять до порушення проникності мембран нейронів, підвищення їх чутливості до токсичних речовин, що накопичуються в організмі хворого [6, 19, 127, 194, 206].

Поряд з цим, діальдегіди, що утворюються в результаті розпаду гідроперекисів фосфоліпідів, взаємодіють з вільними аміногрупами мембранних білків, інактивують ці білки. Продукти ПОЛ здатні також окисляти сульфгідрильні групи активних центрів ферментів, що призводить до пригнічення їх функції.

Накопичення токсичних перекисів сприяє зростанню ознак інтоксикації та збільшенню її тривалості. В представлених роботах показано, чим вище концентрація ДК та МДА в крові хворих, тим довше спостерігається загальна

слабкість, зниження апетиту, пригнічення емоційної сфери та інші ознаки хвороби. Встановлено, що рівень продуктів ПОЛ залежить від періоду та тяжкості перебігу ГГВ. Так, помірне підвищення концентрації ДК та МДА в крові хворих на ГГВ відмічено на початку періоду жовтяниці. Особливо високий рівень концентрації цих продуктів зафіксовано в період розпалу хвороби у пацієнтів, у яких встановлено виражені ознаки інтоксикації, диспепсичні розлади, мала місце інтенсивна жовтяниця. У таких хворих також спостерігалася висока активність амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) [38, 137, 156, 238].

Переконливо доведено, що при ГГВ виникають ланцюгові радикальні реакції, що ініціюють перекисне окислення ліпідів, які входять до структури клітинних мембран. Гідроксильні групи, які утворюються в результаті активації ВРО, обумовлюють появу “дірок” в гідрофобному прошарку біологічних мембран. Збільшується проникність мембран для іонів водню, калію, натрію, кальцію. Клітини втрачають ферменти та інші біологічно активні речовини. Знижається біологічний потенціал гепатоцита. В біологічних мембранах з’являються дефектні канали, що призводить до розбалансування обмінних процесів, виходу з лізосом протеолітичних ферментів [6, 107, 117, 137, 237, 267].

Отримано дані, що свідчать про суттєві зміни які відбуваються з боку АОС у хворих на ГГВ. У відповідь на надлишкову кількість продуктів пероксидації на початку хвороби відмічена активація АОС. Однак, подальший розвиток хвороби, особливо за умов її тяжкого перебігу, супроводжується виснаженням активності захисних протиперекичних механізмів організму. Кількість відновлених форм глутатіону стає недостатньою для нейтралізації токсичних перекисів, що залишає клітину практично незахищеною від руйнівальної дії продуктів ПОЛ. Все це призводить до лізису гепатоцитів, а в окремих випадках – до гострого масивного їх некрозу [137, 150, 156, 238].

Останнім часом встановлено значення стану системи ПОЛ/АОС в регуляції процесів згортання крові. Посилення процесів ПОЛ сприяє склеюванню тромбоцитів, підвищує коагулюючі властивості крові, збільшує електрофоретичну рухливість еритроцитів. В результаті відбувається зростання активності гіперкоагуляції. Механізм такої дії може бути обумовлений аутоокисленням фосфоліпідів, які є складними елементами тромбопластину. За умов посилення ПОЛ відбувається деструкція клітинних мембран, підвищення їх проникності, в кров потрапляють речовини, які мають тромбопластичні властивості. Це, переважно, окислені радикали жирнокислотних фосфоліпідів. Одним з доказів участі ПОЛ в активації згортальної системи крові є отриманий в експерименті ефект гіпокоагуляції за умов призначення антиоксидантів [84, 92, 100, 114, 169, 219, 240].

Однак, на жаль, наукові роботи, присвячені питанням порушень в системі гемостазу та ПОЛ/АОС є поодинокими. До того ж, невивченою залишається проблема виявлення особливостей та розкриття взаємозв'язку між станом цих систем. На наш погляд комплексне дослідження метаболічних змін у хворих на ГГВ разом із системою гемостазу дозволить збагатити уявлення про механізми розвитку та прогресування хвороби, своєчасно призначати адекватну та ефективну патогенетичну терапію.

1.3. Сучасні принципи лікування хворих на гострий гепатит В

Питанням лікування хворих на вірусні гепатити, в тому числі і ГГВ присвячена достатня кількість різноманітних наукових досліджень, що свідчить про відсутність єдиної концепції вчених стосовно ефективних засобів терапії, які забезпечуютьвилікування хворих, попередження виникнення рецидивів, затяжного перебігу та хронічних форм хвороби [2, 31, 101, 103, 129, 283].

Слід відмітити, що раціональна терапія хворих на ГГВ передбачає вплив на складові інфекційного процесу, а саме, одночасний вплив на

збудника, реактивність організму та ланки патогенезу. Таким підходом визначається принцип комплексної терапії. Інший принцип – індивідуальність лікування обумовлений тим, що в різні періоди хвороби у різних пацієнтів питома вага кожного напрямку терапії може суттєво відрізнятись. Третій принцип полягає в тому, що необхідно призначити лікування хворому, як можна раніше, що обумовлює ступінь та строки одужання, ймовірність розвитку затяжних та хронічних форм хвороби [32, 94, 168, 185, 196, 197].

Важливим є те, що практично всі лікарські речовини метаболізуються в печінці, що потребує призначення максимально зваженої, адекватної та обережної терапії. Збільшення навантаження на печінку внаслідок парапрагмазії може бути причиною посилення цитолітичного синдрому та погіршення перебігу патологічного процесу.

Етіотропне лікування хворих на ГГВ сьогодні проводиться із використанням рекомбінантних препаратів IFN (інтрон-А, пегінтрон, пегасис, роферон-А, реальдирон, лаферон та ін.). Продукція IFN є найбільш скорою відповідною реакцією на зараження організму. IFN формують захисний бар'єр на шляху вірусів набагато раніше за специфічні захисні реакції імунітету, стимулюючи клітинну резистентність та гальмуючи розмноження вірусів. Особливістю HBV інфекції є значне пригнічення синтезу IFN, тому нормалізація інтерферогенезу є одною з провідних ланок етіотропної терапії.

Для досягнення терапевтичного ефекту препаратів IFN необхідно утворення, а головне, підтримка певної дози цього цитокіну в організмі хворого. Однак, сьогодні немає єдиної думки стосовно режиму та дозування IFN. Моніторинг ефективності та безпечності такої терапії передбачає клінічний огляд, загальний аналіз крові, дослідження активності АлАТ та маркерів активної вірусної реплікації. У частини хворих після закінчення лікування спостерігається клінічне одужання, нормалізація біохімічних показників, зникнення маркерів активної вірусної реплікації (а також

зниження концентрації DNA HBV з його наступною елімінацією з крові). Пацієнтів, у яких противірусний ефект не досягнутий протягом 3 місяців інтерферонотерапії доцільно розцінювати, як осіб, у яких може формуватися хронічний гепатит [2, 32, 144, 185, 197, 215, 232].

На жаль, інтерферонотерапія часто супроводжується несприятливими побічними ефектами (грипоподібний, астеновегетативний синдром, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, пригнічення кістково-мозкового кровотворення, розвиток аутоімунних порушень та інші), що в 15-20% випадків потребує відміни препарату. Також багато протипоказань для призначення інтерферонів: серцево-судинні захворювання, захворювання легень, нирок, декомпенсований цукровий діабет, психічні розлади, аутоімунні захворювання, цитопенічний синдром, наркоманія та інші. Доведено, що до рекомбінантних IFN здатні вироблятися антиінтерферонові антитіла, які нейтралізують препарати та знижують ефект лікування [78, 138, 246].

Розробка ефективних та малотоксичних лікувально-профілактичних препаратів з багатоплановим характером дії набуло значну актуальність останніми десятиріччями. Це пов'язано з погіршенням не лише екологічних, але і соціально-економічних умов життя, що сприяють розвитку значної кількості хронічних форм вірусних інфекцій, розвитку імунодефіцитних та імунопатологічних станів, які супроводжуються зниженням неспецифічної резистентності організму, що, в свою чергу, ускладнює перебіг захворювання та ефективність терапії.

Сьогодні досить актуальним є пошук, розробка та запровадження в практику препаратів, які поєднують противірусну активність з імуномодулюючим ефектом, оскільки неспецифічна терапія показана людям з ознаками зниженої резистентності організму, дисбактеріозом, імуnnими порушеннями та ін. Використання в медичній практиці нових і, на наш погляд, перспективних препаратів, що належать до групи індукторів ендogenous IFN є вельми актуальним. Такі препарати володіють широким

спектром фармакологічної активності: антивірусним, імуномодулюючим, протизапальним та іншими механізмами дії, забезпечують лікувальну ефективність стосовно не лише вірусних, але і захворювань неінфекційного генезу. Вивчення ефективності індукторів ендогенного IFN при різних експериментальних вірусних інфекціях виявило спектр активності цих препаратів, порівняний до діапазону дії засобів екзогенного IFN [3, 66, 76, 90, 273, 274].

Ендогенний IFN, що синтезується у відповідь на введення інтерферогенів має ряд переваг перед екзогенним IFN: не воле антигенністю, його синтез в організмі збалансований та підлягає контрольно-регуляторним механізмам (репресор-трансляції), що забезпечують захист організму від перенасичення.

В медичній практиці інтерферогени застосовують при таких інфекційних захворюваннях: вірусні гепатити, саркома Капоші у ВІЛ-інфікованих, герпетичні ураження очей, шкіри, статевих органів, папіломатоз, грип та респіраторні інфекції, кір, паротит, гарячка Денге, вірусні енцефаліти та менінгоенцефаліти, сказ [66, 90, 138, 158, 177].

Слід відмітити і те, що призначення препаратів з групи індукторів IFN, як правило, не супроводжується несприятливими ефектами.

Інтерферогени відповідають основним умовам для медичного застосування лікарських засобів: вони володіють специфічною активністю, мають низьку токсичність, не являються мутагенними, канцерогенними або ембріотоксичними препаратами.

Клінічно найбільш перспективними є низькомолекулярні препарати – циклоферон, аміксин, а також деякі високомолекулярні природні та синтетичні полімери – ларифан, рідостин, полудан та кагоцел [5, 76, 158].

Циклоферон індукує синтез ранішнього IFN- α . В тканинах та органах, що містять лімфоїдні елементи (селезінка, печінка, легені), циклоферон індукує утворення IFN, що зберігається протягом 72 годин. Препарат швидко проникає у клітини, накопичується в ядрі та цитоплазмі, інтеркалірує в ДНК

клітини, з чим і пов'язується механізм його інтерфероніндукуючої активності. Основними клітинами-продуцентами IFN після введення циклоферону являються В-лімфоцити, крім того, в продукції IFN беруть участь макрофаги. Пік концентрації препарату в плазмі досягається за 2-3 години, поступово знижується до 8 години, а через 24 години визначається в слідовій кількості, що не сприяє кумуляції препарату в організмі хворого. Циклоферон швидко виводиться з організму, 99 % введеного препарату елімінується нирками в незмінному вигляді протягом 24 годин [5, 66, 76, 90, 138].

Циклоферон справляє імуностимулюючу, протівірусну, антитуморогенну та протизапальну дію. Імуномодулюючий ефект виражається в корекції показників імунного статусу організму за умов розвитку імунодефіцитних станів різного генезу, в тому числі при ВІЛ-інфекції, аутоімунних захворюваннях [5, 76].

На відміну від циклоферону, аміксин посилює утворення IFN клітинами епітелію кишечника, гепатоцитами Т-лімфоцитами та гранулоцитами. Максимум продукції IFN визначається в такій послідовності: кишечник – печінка – кров через 4-24 години. Аміксин володіє протівірусною та імуномодулюючою активністю. Інгібує трансляцію вірус специфічних білків в інфікованих клітинах, внаслідок чого пригнічує реплікацію вірусу. Введення аміксину сприяє утворенню пізніх IFN: $-\alpha$, $-\beta$ та $-\gamma$, посилює продукцію антитіл. Встановлено, що препарат здатний стимулювати стовбурові клітини кісткового мозку, зменшувати імунодепресію, яка викликана введенням канцерогена. Також описано властивість аміксину відновлювати співвідношення Т-хелпери / Т-супресори, справляти антитуморогенну та антибактеріальну дію [74, 78, 80, 115, 124, 125].

Препарат є ефективним проти широкого спектру вірусних інфекцій: вірусні гепатити, герпетична і цитомегаловірусна інфекція, вірусні енцефаліти, енцефаломієліти, менінгіти, менінгоенцефаліти, уrogenітальний

та респіраторний хламідіоз, грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції [71, 73, 76, 81, 90, 93, 157, 177].

На наш погляд, основна мета патогенетичної терапії хворих на ГГВ повинна відповідати наступним положенням: лікарські речовини не повинні бути токсичними відносно печінки та організму в цілому, вони повинні мати гепатопротекторну спрямованість, препарати не повинні пригнічувати фактори резистентності організму хворого, лікування повинно бути адекватним формі хвороби та призначатися на ранішніх її етапах.

Патогенетична терапія ГГВ сьогодні зводиться, переважно, до детоксикації при тяжких та фульмінантних формах хвороби, регуляції водно-мінерального обміну, попередженню виникнення набряку мозку, усуненню геморагічного синдрому, розладів з боку серцево-судинної та дихальної систем. Для цього застосовують різноманітні сольові, буферні розчини, препарат на основі янтарної кислоти - реамберин, за показаннями донорський альбумін та інші засоби, які сприяють залученню міжклітинної рідини до судинного русла, уникненню гіпоальбумінемії [32, 129, 168].

Важливе значення для біохімічних процесів, що тривають у печінці, мають антиоксиданти. Всі водорозчинні антиоксиданти з кишечника потрапляють у печінку, а ліпід розчинні, потрапивши в складі хіломікронів у загальний кровообіг, проходять стадію печінкових перетворень, після чого виділяються в кров для використання іншими органами та системами. Печінка бере участь у якісному та кількісному регулюванні як ендогенних, так і екзогенних антиоксидантів. Вона є головним депо більшості антиоксидантів (церулоплазмін, глутатіон, жиророзчинні вітаміни та ін.). Антиоксиданти – велика група біологічно активних сполук досить широко розповсюджених в природі. Спектр біологічної дії антиоксидантів різноманітний та обумовлений, в основному, їх захисними властивостями: здатністю зв'язувати вільні радикали та зменшувати інтенсивність окисних процесів в організмі – нейтралізувати їх негативну дію.

Одним з основних механізмів руйнування печінкової клітини є надлишкова активація ПОЛ та виснаження системи антиоксидантного захисту. Тому фармакологічна регуляція ПОЛ за допомогою лікарських речовин гепатопротекторної та антиоксидантної дії (карсил, гептрал, рібоксин, біциклол та ін.) є необхідною. Ці препарати не лише захищають ендоплазматичний ретикулум гепатоцитів, але і стимулюють детоксикаційну функцію печінки. Крім того, вони підвищують число Т-лімфоцитів та здатність інтерферонпродукуючих клітин синтезувати IFN. Їх лікувальний ефект проявляється зменшенням інтоксикації, гепатомегалії, нормалізацією активності амінотрансфераз. Але, такі речовини не справляють суттєвий вплив на елімінацію вірусу і реплікація HBV в організмі хворого продовжується [32, 229].

Одною з груп гепатопротекторів є препарати, до складу яких належать аналоги амінокислот – аргінін, метіонін, орнітін. Такі засоби покращують метаболічні процеси в печінці, утворення і виділення жовчі, володіють антиоксидантними властивостями. Важливим є те, що амінокислотні препарати є безпечними, що дає можливість їх тривалого курсового застосування. Представником такої групи є вітчизняний препарат глутаргін (сіль аргініну та глутамінової кислоти). Глутаргін володіє детоксикаційним, антиоксидантним, мембраностабілізуючим та іншими механізмами дії. Глутамінова кислота бере безпосередню участь в процесі синтезу глутатіону та ГАМК (які володіють антиоксидантною активністю), сприяє активації глутатіонпероксидази. Аргінін, внаслідок своєї здатності вступати в реакцію з вільними радикалами, є інгібітором як початкових, так й кінцевих стадій ПОЛ [13, 42, 44, 133, 221].

Механізм фармакологічної дії глутаргіну також обумовлений усуненням синдрому метаболічної інтоксикації, який грає суттєву роль в патогенезі захворювань печінки вірусної етіології. Зниження антитоксичної функції печінки сприяє підвищенню рівня аміаку в крові. Доведено, що глутаргін активує процеси зв'язування аміаку в циклі утворення сечовини та

глутамінсинтезній реакції, знижує інтенсивність утворення аміаку за допомогою різних механізмів зменшення обміненія кишечника патогенною флорою; прискорює виділення аміаку завдяки стимуляції оксидом азоту кровотоку в центральній нервовій системі (посилення екскреції аміаку з нервових клітин) та в нирках (елімінація аміаку з організму); знижує нейротоксичність аміаку за рахунок антигіпоксичних ефектів оксиду азоту [11, 82, 102, 135].

Встановлено, що глутаргін також сприяє відновленню білково-синтетичної функції печінки (за рахунок глутамінової кислоти). Крім того, під впливом глутаргіну посилюється процес синтезу піримідинів та пуринів [11, 12, 178, 221].

Хімічна структура глутаргіну обумовлює ряд особливостей його фармакокінетики та фармакодинаміки: амінокислоти включаються до різних обмінних процесів організму, не порушуючи гомеостазу та діючи фізіологічно.

Наведені вище дані про фармакологічні властивості глутаргіну дозволяють широко використовувати цей препарат при лікуванні пацієнтів з захворюваннями печінки та при інших патологічних станах, які супроводжуються порушеннями печінкових функцій [28, 82, 102, 221].

За даними В.М. Фролова (2005) на фоні використання глутаргіну у хворих на гострий гепатит А швидко покращувалося самопочуття, скорочувалася тривалість загальнотоксичного синдрому, спостерігалось суттєве зниження частоти розвитку холестатичного компоненту, відбувалось відновлення імунологічного гомеостазу. При застосуванні глутаргіну у хворих з тяжким перебігом гострого гепатиту В відмічено виражену позитивну фармакологічну дію препарату (купирування цитолітичного і холестатичного синдромів, інтоксикації, активація амоніогенезу як одного з провідних компонентів детоксикації).

Таким чином, застосування глутаргіну в лікуванні хворих на ГГВ є патогенетично підтвердженим та доцільним.

ГЛАВА 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Під нашим спостереженням знаходилися 159 хворих на ГГВ молодого та середнього віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні. Серед обстежених було 76 жінок та 83 чоловіка. Під час підбору хворих до груп спостереження намагалися включати осіб без супутньої патології, або осіб, у яких супутні захворювання клінічно себе не проявляли.

Для оцінки основних показників гемостазу, активності перебігу реакцій ПОЛ та функціональної спроможності АОС обстежено 30 здорових людей.

Розподіл хворих на ГГВ та здорових людей за статтю та віком представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ГГВ та здорових людей за статтю та віком

Стать	Вікові групи	До 20 років	21-30 років	31-40 років	41-50 років	Всього	
						Абс.	%
Хворі на ГГВ (n = 159)							
Чоловіки		17	29	24	13	83	52,2
Жінки		17	29	18	12	76	47,8
Всього		34	58	42	25	159	100
Здорові люди (n = 30)							
Чоловіки		6	6	4	-	16	53,3
Жінки		5	6	3	-	14	46,7
Всього		11	12	7	-	30	100

Діагноз ГГВ встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, загальноприйнятих біохімічних показників. Підтверджували знайденням в крові хворих маркерів ГГВ: HBsAg, aHBc IgM, HBeAg, aHBe, DNA HBV.

Більшість обстежених з ГГВ (91,3 %) відмічали медичні (оперативні, стоматологічні втручання, гемотрансфузії, інвазивні діагностичні та лікувальні методи та ін.) та немедичні (татуювання, пірсінг та ін.) маніпуляції. У 13 хворих (8,7 %) джерело інфекції встановити не вдалося.

Лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові і сечі (з обов'язковим визначенням уробіліну та жовчних пігментів), вивчення рівня білірубину сироватки та його фракцій, активності амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), тимолової проби, загального білка та білкових фракцій, амілази крові, протромбінового індексу.

Для визначення анатомічної та функціональної оцінки печінки хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД). При цьому враховували розміри, положення, лунощільність та рівномірність луноструктури печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки та інших органів.

129 хворих (86 %) госпіталізовані до лікарні на 3-5 добу від початку захворювання.

Під час оцінки тяжкості перебігу ГГВ враховували вираженість ознак інтоксикації та диспепсичних розладів (загальна слабкість, запаморочення, зниження апетиту, порушення сну, нудота, блювота та ін.), наявність геморагічного синдрому (геморагії на шкірі, слизових оболонках, кровотечі), стан органів гепатобіліарної системи, лабораторні показники (концентрація загального білірубину в сироватці крові, активність амінотрансфераз, показники тимолової проби та протромбінового індексу).

Всі обстежені хворі на ГГВ розділено на 3 групи з урахуванням ступеня тяжкості перебігу гепатиту. Першу групу склали 30 хворих, у яких діагностовано легкий перебіг ГГВ, другу – 60 хворих з середньотяжким перебігом ГГВ, третю – 69 хворих, у яких перебіг ГГВ розцінено як тяжкий.

До групи з легким перебігом ГГВ ввійшли 30 хворих, у яких ознаки інтоксикації спостерігалися в переджовтушному періоді та протягом 1-2 днів від початку жовтяниці. Загальна тривалість інтоксикаційного періоду в середньому складала ($6,25 \pm 0,83$) днів. У 7 (23,3 %) обстежених переджовтушний період перебігав за диспепсичним, у 4 (13,3 %) – за артралгічним, у 5 (16,8 %) – за астеновегетативним, у 4 (13,3 %) – за катаральним, у 7 (23,3 %) – за змішаним типом. У 3 (10 %) хворих ознаки інтоксикації були відсутні, першими клінічними проявами ГГВ були іктеричність склер та шкіри, потемніння сечі.

Таблиця 2.2

**Основні клінічні прояви ГГВ залежно
від ступеня тяжкості перебігу хвороби**

Клінічні ознаки	Тяжкість перебігу ГГВ		
	легкий (n = 30)	середньо- тяжкий (n = 60)	тяжкий (n = 69)
1	2	3	4
Переджовтушний період, дні	$5,72 \pm 0,74$	$6,91 \pm 2,53$	$8,54 \pm 2,17$
Період інтоксикації, дні	$6,25 \pm 0,83$	$16,13 \pm 3,23$	$20,52 \pm 4,61$
Період жовтяниці, дні	$18,33 \pm 2,75$	$31,22 \pm 3,57$	$43,73 \pm 6,32$
Гепатомегалія, кількість хворих %	21	32	48
	70	53,3	69,6
Гепатоспленомегалія, кількість хворих %	2	26	21
	6,7	43,3	30,4
Загальний білірубін, мкмоль/л	$59,53 \pm 6,32$	$126,37 \pm 8,64$	$270,08 \pm 28,14$
АлАТ, мкмоль/Г·л	$1,47 \pm 0,17$	$3,28 \pm 0,13$	$3,76 \pm 0,15$

відмічали помірне здуття живота, 24 (40 %) – шкірний зуд різної інтенсивності. Тривалість періоду інтоксикації складала в середньому ($16,13 \pm 3,23$) дні.

За об'єктивними даними у 32 (53,3 %) хворих встановлено збільшення розмірів печінки, у 26 (43,3 %) хворих – збільшення розмірів печінки та селезінки; при проведенні пальпації край печінки був закруглений, середньої щільності, з рівною поверхнею, помірно болісний при пальпації (у 17 хворих – 28,3 %), виступав на 2,0 – 2,5 см з-під реберної дуги. У 2 (3,3 %) хворих розміри печінки не збільшувалися. Зміни з боку серцево-судинної системи проявлялися у вигляді помірної брадикардії (у 54 хворих - 90 %), гіпотонії. Аускультативно у 29 (48,3 %) хворих відмічали приглушеність тонів серця.

У період розпалу ГГВ в групі хворих з середньотяжким перебігом гепатиту рівень загального білірубіну сироватки крові коливався в межах 80 – 170 мкмоль/л (в середньому – ($126,37 \pm 8,64$) мкмоль/л). Тривалість періоду жовтяниці збільшувалася, в порівнянні з першою групою спостереження, та дорівнювалася ($31,22 \pm 3,57$) дні. При проведенні біохімічного дослідження крові встановлено значне підвищення активності амінотрансфераз, збільшення показника тимолової проби, у 3 (5 %) хворих – незначне зменшення протромбінового індексу, у 11 (18,3 %) – підвищення активності амілази. Концентрація загального білка у 47 (78,3 %) хворих коливалася в межах фізіологічного показника, у 13 (21,7 %) – зафіксована гіпо- та диспротеїнемія. Протягом всього періоду жовтяниці спостерігали темний колір сечі та ахолічний кал.

За умов тяжкого перебігу ГГВ у всіх обстежених встановлено клінічно виражений переджовтушний період протягом ($8,54 \pm 2,17$) дні. Залежно від провідного симптомокомплексу спостерігали наступні його клінічні варіанти: диспепсичний – у 16 (23,2 %) хворих, артралгічний – у 10 (14,5 %) хворих, астеновегетативний – у 8 (11,6 %) хворих та змішаний варіант – у 26 (37,7 %) хворих. Однак, у 9 хворих (13 %) зареєстровано значне зменшення тривалості переджовтушного періоду.

З появою жовтяниці прояви інтоксикації, обумовлені первинною вірусемією зникали. У міру прогресування патологічних змін в печінці посилювалися ознаки ендогенної інтоксикації: погіршувався апетит, посилювалася загальна слабкість, адинамія. Загальна тривалість періоду інтоксикації складала ($20,52 \pm 4,61$) дні.

Дані об'єктивного обстеження характеризувалися вираженою жовтяницею, у 27 (39,1 %) хворих на шкірі знаходили сліди розчосів. У 19 (27,5 %) хворих спостерігали помірну тахікардію та гіпотонію. При проведенні глибокої методичної пальпації живота за методом Образцова-Стражеско встановлено: помірне здуття живота - у 21 (30,4 %) хворого, гепатомегалія – у 48 (69,6 %) хворих, гепатоспленомегалія - у 21 (30,4 %) хворого. Печінка виявлялася щільною, з загостреним краєм, різного ступеня вираженості та збільшення її розмірів. 37 (53,6 %) хворих відмічали болісність в правому підребер'ї при пальпації. Дані пальпаторного обстеження підтверджувалися результатами УЗД органів черевної порожнини.

В період розпалу хвороби відмічено поступове зростання жовтяниці до максимальних цифр, концентрація загального білірубіну на висоті захворювання перевищувала 171,0 мкмоль/л та дорівнювалася в середньому ($270,08 \pm 28,14$) мкмоль/л. Шкірний зуд відмічено у 49 (71 %) хворих. Тривалість періоду жовтяниці складала ($43,73 \pm 6,32$) днів. Слід відмітити, що співвідношення прямої та непрямой фракцій білірубіну знаходилося у межах 3 : 1 – 3 : 2. Активність АлАТ та АсАТ в 7 – 8 разів перевищувала фізіологічні показники. Також відзначено зменшення кількості загального білка (у 49 хворих – 71 %), яке супроводжувалося гіпоальбумінемією та диспротеїнемією. В період розпалу хвороби у обстежених з тяжкою формою ГГВ відмічали лейкопенію та лімфоцитоз, ШЗЕ була зниженою.

За умов виявлення у 9 хворих з тяжким перебігом ГГВ таких ознак як посилення загальної слабкості, запаморочення, апатія, нудота, часта блювота, поява збудження, порушення пам'яті, що супроводжувалися прогресуючим

посиленням жовтушної окраски шкіри, зменшенням розмірів печінки, появою геморагічного синдрому (петехіальний висип на шкірі, носові кровотечі, крововиливи в місцях ін'єкцій та ін.), тахікардією, підвищенням сухожилкових рефлексів діагностували виникнення печінкової недостатності. Тривалість переджовтушного періоду у таких хворих була більшою і в середньому складала $(14,23 \pm 2,26)$ дні. У цей період частіше спостерігалась нудота, блювота, біль в суглобах, біль в правому підребер'ї, підвищення температури тіла. У загальному аналізі крові лейкопенія змінювалася на лейкоцитоз, в сироватці крові визначали збільшення концентрації загального білірубіну, подальше зростання активності амінотрансфераз, зниження протромбінового індексу.

Всім хворим за умов легкого та середньотяжкого перебігу ГГВ призначали стандартну терапію, яка передбачала діету № 5 за Певзнером, ліжковий режим, полівітаміни, ферментні препарати, індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС, за необхідністю – симптоматичні засоби.

Хворим з тяжким перебігом ГГВ до стандартної базисної терапії додавали дезінтоксикаційні препарати, за необхідністю призначали альбумін, збільшували кількість сольових розчинів, форсировали діурез.

30 хворим із середньотяжким та 30 хворим з тяжким перебігом ГГВ, з метою вивчення патогенетичних механізмів дії, у вищенаведену терапію включали глутаргін.

2.2. Методи дослідження

Стан системи гемостазу, ПОЛ та АОС у хворих на ГГВ досліджували тричі: під час вступу хворих до стаціонару, на 15 день періоду жовтяниці та в період ранньої реконвалесценції.

Кількість тромбоцитів визначали за допомогою фазово-контрастного мікроскопування [16]. Проводили прямий підрахунок тромбоцитів в камері Горєва із застосуванням 1% розчину амонію оксалату. Кількість тромбоцитів підраховували в 25 великих квадратах та помножували на 1000.

Агрегацію тромбоцитів в цільній крові визначали за методом В. П. Балуде та співав. [16]. Принцип метода заснований на тому, що після введення тромбоцитагрегуючого агента в кров відбувається склеювання тромбоцитів, в результаті чого зменшується число одиночних тромбоцитів в крові. Визначення кількості одиночних тромбоцитів в різні терміни часу після введення в кров тромбоцитагрегуючого агента дозволяє судити про здатність крові до агрегації тромбоцитів та дезагрегації тромбоцитарних агрегатів.

М'якоть пальця руки протирали спиртом. Після висихання спирту робили прокол глибиною 3-4 мм. В силіконову мікропіпетку, що містить 0,02 мл 3,8% розчину лимоннокислого натрію, набирали до мітки 0,2 мл крові, яка витікала. Стабілізовану кров з піпетки випускали у силіконову мікропробірку, яку поміщали у штатив в центрі мішалки. З метою рівномірного перемішування крові у пробірку опускали металевий стержень, покритий пластиком. Для визначення висхідної кількості тромбоцитів у змішувач для підрахунку еритроцитів набирали з пробірки кров до мітки 0,5 та заповнювали меланжер розводящою рідиною до відмітки 101. Після цього до пробірки з кров'ю додавали 0,02 мл тромбоцитагрегуючого агента (кінцева концентрація АДФ в крові 0,01-0,005 мг/мл), включали секундомір і мішалку. Зразки крові з пробірки для підрахунку тромбоцитів брали через 1, 3, 6, 10, 15 та 25 хвилин в еритроцитарні змішувачі. Через 40-60 хвилин в

усіх пробах підраховували кількість одиночних тромбоцитів в камері з сіткою Гаряєва.

Для оцінки здатності крові до агрегації тромбоцитів визначали наступні показники:

1. Ступінь агрегації тромбоцитів – виражена в процентах різниця між висхідною кількістю тромбоцитів, прийнятою за 100% та їх мінімальною кількістю після введення тромбоцитагрегуючого агента.

2. Час настання максимального ступеня агрегації тромбоцитів (секунди).

Наглядну та об'єктивну інформацію про динамічний стан системи гемостазу, на наш погляд, можна отримати при дослідженні стану згортальної та протизгортальної системи крові за допомогою електрокоагулографічного метода. Принцип метода **електрокоагулографії** заснований на вимірюванні електроопірності крові, яка залита в комірку з двома електродами. Комірка здійснює коливальні рухи, завдяки чому кров поперемінно замикає та розмикає електроди. За допомогою самописного приладу цей процес відображується на стрічці електрокоагулографа, що рухається. Запис цього процесу на стрічку дає можливість документувати та оцінити всі етапи гемостазу протягом короткого часу (15-20 хвилин), значно зменшує час та спрощує дослідження, що переконливо доказує переваги даного метода над біохімічними методами дослідження. Для дослідження використовували електрокоагулограф Н-334.

Сушу комірку прибору до початку дослідження прогрівали в термостаті електрокоагулометра протягом 10 хвилин. Забір крові здійснювали з вени товстою голкою безпосередньо у комірку (перед чим видаляли перші краплі крові) та засікали час за секундоміром. Комірку вставляли у електрокоагулограф та включали секундомір. В подальшому при розрахунку окремих показників коагулограми додавали час від моменту забору крові до початку запису кривої.

На отриманій кривій визначали наступні показники:

1. Початок згортання – T_1 – час від початку дослідження до першого коливання із зменшеною амплітудою. При цьому слід додати час, відрахований секундоміром.

2. Кінець згортання – T_2 – час від початку дослідження до першого коливання з мінімальною амплітудою.

3. Тривалість згортання – T – час від першого коливання із зменшеною амплітудою до першого коливання з мінімальною амплітудою.

4. Швидкість згортання за першу хвилину – c_1 визначається у відносних одиницях за формулою (2.1):

$$V_C = \frac{AB - AB'}{t}, \text{ де} \quad (2.1)$$

AB – амплітуда коливань на початку згортання

AB' – амплітуда коливань після початку згортання через 1 хвилину

t – час (1 хвилину) відповідає 6 коливанням комірки.

5. Швидкість згортання за 2, 3 і так далі хвилини визначається, як в п.4. Однак, відлік амплітуди здійснюється до кінця попереднього дослідження.

6. Початок ретракції та фібринолізу – T_3 – час від початку дослідження до першого коливання із збільшеною амплітудою, знайденого після закінчення згортання.

7. Швидкість ретракції та фібринолізу за перші 5 хвилин після початку цих процесів – V_1 – розраховується за формулою (2.2):

$$V_1 = AK^1 - AK, \text{ де} \quad (2.2)$$

AK^1 – амплітуда коливань через 5 хвилин від початку ретракції та фібринолізу;

AK – амплітуда коливань на початку ретракції та фібринолізу.

8. Максимальна амплітуда – A_m – визначається за амплітудою коливань на початку запису та характеризує показник гематокриту.

9. Мінімальна амплітуда – A_0 – визначається у відносних одиницях за коливаннями з мінімальною амплітудою та характеризує щільність згустку.

10. Амплітуда A_1 – визначається через 10 хвилин від початку ретракції та фібринолізу, характеризує кількість сироватки, яка виділилася в результаті ретракції та фібринолізу.

На наш погляд, показники характеристики стану гемостазу, запропоновані авторами метода електрокоагулографії не завжди об'єктивно відображають стан згортальної та протизгортальної систем, особливо за умов розвитку тяжкої форми ГГВ. Такі показники, як V_{c1} , V_{c2} , V_{c3} , V_1 та A_1 у тяжкохворих здатні в указаний за інструкцією відрізок часу виявлятися на електрокоагулограмі до початку згортання або припадати на період максимального фібринолізу. В таких випадках інформативність означених показників повністю втрачається.

З метою підвищення інформативності та об'єктивності метода нами запропонований новий показник – індекс ретракції кров'яного згустку (ІРКЗ). Основними параметрами його характеристики являються: час максимальної ретракції кров'яного згустку (t) та ступінь його ретракції (h), які зображуються на електрокоагулограмі однаковим записом, що починається з кінця процесу згортання (точка С) та закінчується на початку процесу фібринолізу (точка D). ІРКЗ розраховували за формулою (2.3):

$$IPKZ = \frac{t}{h}, \text{ де} \quad (2.3)$$

t – час максимальної ретракції в секундах,

h – амплітуда коливальних рухів самописця в фазі максимальної ретракції в міліметрах (рис. 2.1)

та виражали в умовних одиницях (Од.).

За допомогою ІРКЗ можна отримати максимально точну інформацію про здатність системи гемостазу хворого до тромбоутворення на момент дослідження, оцінити щільність кров'яного згустку (за показником h), а також визначити інтенсивність фібринолізу (за показником t).

Оцінку стану процесів ПОЛ проводили за визначенням таких показників в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ: концентрація

дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, відновленого глутатіону, активність глутатіонредуктази та глутатіон-S-трансферази. Для виконання досліджень здійснювали забір крові з ліктьової вени вранці, натще. Кров поміщали у центрифужну пробірку з додаванням гепарину. Для дослідження використовували сироватку крові та гемолізовані еритроцити в розведенні 1:10.

Для визначення концентрації **дієнових кон'югатів** (ДК) користувалися методом І. Д. Стальної [136], який заснований на тому, що стадія утворення вільних радикалів в молекулах поліненасичених жирних кислот супроводжується системою спряжених подвійних зв'язків. Внаслідок цього виникає новий максимум в спектрі поглинання 233 нм.

Проводили центрифугування досліджуваного матеріалу протягом 10 хвилин при 4000 обертів. Надосадову фракцію поміщали в окремі пробірки та додавали 1/10 об'єму дистильованої води. Пробірки двічі струшували, після розшарування відбирали гептанову фазу. До об'ємів 0,5 мл додавали етиловий спирт у співвідношенні 1:5 – 1:10. Вимірювання оптичної густини проби проводили на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 233 нм. За якості контролю використовували 0,1М фосфатний буфер, рН – 7,6.

Величина молярного коефіцієнту екстинції при $\lambda = 233$ нм для спряжених дієнів поліненасичених жирних кислот дорівнювалася $2,2 \cdot 10^5 \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$.

Вміст ДК в пробі розраховували за формулою (2.3):

$$C = \frac{\Delta\varepsilon \cdot 3,0 \cdot 2}{220}, \text{ де} \quad (2.3)$$

C – концентрація ДК,

$\Delta\varepsilon$ – оптична густина проби,

3,0 – об'єм проби.

та виражали в нмоль/л еритроцитарної зависі або нмоль/л сироватки крові.

Концентрацію **малонового діальдегіду** (МДА) досліджували за методом І. Д. Стальної та Т. Г. Гаришвілі [136], який базується на тому, що

при умовах високої температури в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою. В результаті цієї реакції утворюється пофарбований триметіновий комплекс з максимумом поглинання 532 нм.

До досліджуваного матеріалу об'ємом 0,2 мл додавали 2,5 мл буферного розчину (рН – 7,4) та 1 мл 17 % розчину три хлороцтової кислоти. Проводили центрифугування проб протягом 10 хвилин при 4000 обертів. Надосадову рідину відбирали в окремі пробірки та додавали 1,5 мл 0,8 % водного розчину 2-тіобарбітурової кислоти. Проби витримували на водяній бані протягом 10 хвилин. Після розвитку рожевого пофарбування їх охолоджували при кімнатній температурі. Оптичну густину вимірювали при $\lambda = 532$ нм на спектрофотометрі СФ-46. Контролем був буферний розчин, рН – 7,4. Для розрахунку концентрації МДА використовували молярний коефіцієнт екстинкції, який дорівнювався $1,56 \cdot 10^5 \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$:

$$C = \frac{\Delta\varepsilon \cdot 2,7 \cdot 2}{156}, \text{ де} \quad (2.4)$$

C – концентрація МДА,

$\Delta\varepsilon$ – оптична густина проби,

2,7 – об'єм проби.

Отриманий результат виражали в нмоль/л зависі еритроцитів або нмоль/л сироватки крові.

Активність **глутатіонредуктази** (ГР) досліджували за методом Ф. Є. Путіліної (1982р.), принцип якого ґрунтується на здатності цього ферменту каталізувати реакцію відновлення окисленого глутатіону з використанням за якості відновлювального еквівалента НАДФ·Н₂ [136].

В ході проведення визначення активності ГР використовували інкубаційне середовище (GS-SG, НАДФ·Н₂, фосфатний буфер, рН – 6,6), до якого додавали еритроцитарну завись або сироватку крові хворих. Зменшення вмісту НАДФ·Н₂ в досліджуваній пробі визначали на спектрофотометрі СФ-46, $\lambda = 340$ нм з інтервалом 1 хвилина протягом 5 хвилин. Розрахунок проводили за формулою:

$$A = \frac{3\Delta\varepsilon \cdot 1000}{6,22a}, \text{ де} \quad (2.5)$$

A – активність ГР,

a – вміст білка або Нб в пробі,

1000 – коефіцієнт переходу мкмоль в нмоль,

$$\Delta\varepsilon = \Delta\varepsilon_1 \text{ хв.}^{-1} - \Delta\varepsilon_2 \text{ хв.}^{-1} \quad (2.6)$$

Активність ГР виражали в нмоль НАДФ·Н₂/хв. на 1 г білка або НАДФ·Н₂/хв. на 1г Нб.

Принцип метода дослідження вмісту **відновленого глутатіону (G-SH)** Ф. Є. Путіліної заснований на тому, що глутатіон реагує з надлишком алоксану. В результаті такої реакції утворюється сполука, яка має максимум поглинання при довжині хвилі 305 нм [45, 136]. Умовно така речовина має назву “алоксан-305”. Кількість утвореного комплексу “алоксан-305” прямо пропорційна вмісту G-SH в пробі. Для визначення кількості G-SH в досліджуваній пробі використовували калібровану криву, побудовану за стандартним розчином G-SH. Отриману концентрацію G-SH виражали в мг/мл сироватки або мг/мл зависі еритроцитів.

Глутатіон-S-трансферазну активність визначали спектрофотометрично за утворенням комплексу глутатіону з похідними 1,2-діхлор-4нітробензолу. До еритроцитарної зависі або сироватки крові хворих додавали G-SH та 1,2-діхлор-4нітробензол. Проби інкубували при температурі 30°C протягом 10 хвилин. Оптичну густина досліджували на СФ-46, $\lambda = 340$ нм.

Активність ферменту виражали в нмоль на 1 г Нб в еритроцитах та 1 г білка – в сироватці крові.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері Intel Celeron 2300 за допомогою програм Microsoft Office 2000, Statistica + for Windows. Бази даних формували в таблицях Microsoft Excel. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню

помилку середньої арифметичної (m). За допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність різниці середніх величин у групах порівняння (p). Для виявлення кореляційної залежності між окремими показниками використовували коефіцієнт кореляції (r). Коефіцієнт кореляції є величиною відносною, здатний приймати значення від -1 до $+1$, тобто $-1 \leq r \leq 1$. При $r > 0$ зв'язок оцінювався, як прямий, при $r < 0$ – зворотний, при значенні $0 - 0,1$ – зв'язок відсутній, при $r = 1$ – функціональний. Сила зв'язку розцінювалася наступним чином: $r < 0,3$ – слаба, $0,3 \leq r \leq 0,7$ – помірна, $r > 0,7$ – виражена [252].

РОЗДІЛ 3

ПОКАЗНИКИ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ, РЕЗУЛЬТАТИ ЕЛЕКТРОКОАГУЛОГРАФІЇ ТА СТАН СИСТЕМИ ПОЛ/АОС У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В

3.1. Порушення тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на гострий гепатит В

У хворих на вірусні гепатити до патологічного процесу залучається печінка, яка виконує цілий ряд життєвоважливих функцій, бере участь в процесах синтезу, метаболізму компонентів згортальної та протизгортальної систем, грає важливу роль у підтримці нормальної циркуляції крові. Реалізація останньої функції здійснюється шляхом регуляції та збереження на фізіологічному рівні активності та кількості факторів і компонентів загортальної та протизгортальної систем.

Функціональні і морфологічні зміни, що відбуваються в печінці при ГГВ, справляють суттєвий вплив на гемостаз, що, в свою чергу, відображається на перебігу, а іноді й на наслідках гепатиту.

Враховуючи вищевикладене, у обстежених хворих на ГГВ проведені дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу.

Тромбоцити – клітини, які містять велику кількість біологічно активних молекул всередині цитоплазматичних гранул: адгезивні білки, протеїни плазми, клітинні міогени, фактори згортання та ін. Відомо, що активація тромбоцитів призводить до підвищення активності фосфоліпази, розщеплювання фосфоліпідів та збільшення вмісту арахідонової кислоти. З арахідонової кислоти в результаті каскаду реакцій під впливом тромбоксансинтетази в тромбоцитах синтезується сильний проагрегант і вазоконстриктор – тромбоксан A_2 . В той же час арахідонова кислота, впливаючи на ендотелій судин, стимулює синтез простагліцину, який володіє

антагоністичною дією. Також при активації тромбоцитів з гранул вивільнюються АТФ, АДФ і серотонін, що володіють констрикторним та проагрегантним ефектами.

Дані, наведені в таблиці 3.1. свідчать про зниження загальної кількості тромбоцитів у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ різного ступеня виразності. Так, вже на початку розвитку хвороби відмічено зменшення цього показника (в 1,2 разу у хворих із середньотяжким та в 1,7 разу у хворих із тяжким перебігом гепатиту) порівняно з фізіологічною величиною ($p < 0,05$). У періоді розпалу середнє число тромбоцитів підвищувалося в обох групах спостереження порівняно з відповідними первинними значеннями. Але, отримані результати були значно нижче, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). Якщо на момент виписування із стаціонару у хворих із середньотяжкою формою ГГВ відмічали тенденцію до нормалізації кількості тромбоцитів, то при тяжкій формі цей показник був значно нижче, ніж у здорових людей ($p < 0,05$).

Поряд із зниженням кількості тромбоцитів спостерігалися значні зміни їх функціонального стану. Так, на початку періоду жовтяниці (див. табл. 3.1) у обстежених хворих на ГГВ встановлено збільшення ступеня агрегації. Поряд із підвищенням ступеня агрегації, у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ відзначено скорочення часу агрегації (відповідно в 1,2 та 1,3 разу). У хворих з легким перебігом ГГВ показник часу агрегації знаходився в межах фізіологічних величин ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих з середньотяжкою та тяжкою формою ГГВ, що може відповідати розвитку першої фази ДВЗ-синдрому (фаза гіперкоагуляції) вже на початковому етапі хвороби.

У періоді розпалу ГГВ встановлено статистично достовірне зниження агрегаційної активності тромбоцитів (зменшення ступеня та зміни часу агрегації). Виразність таких зсувів була різною (див. табл. 3.1) та чітко залежала від тяжкості хвороби. Найнижчий показник ступеня агрегації

тромбоцитів ($22,14 \pm 2,74$) % зареєстровано у тяжкохворих, що в 2,9 разу менше, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). У хворих з легким перебігом ГГВ кратність зниження ступеня агрегації тромбоцитів складала 1,5, а у хворих з середньотяжким перебігом ГГВ – 2,1 порівняно з відповідною фізіологічною величиною ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1

**Стан тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГГВ
залежно від періоду та тяжкості перебігу хвороби ($M \pm m$)**

Показники	Період ГГВ			Здорові люди (n=30)
	початок хвороби	період розпалу	рання реконвалесценція	
1	2	3	4	5
Легкий перебіг (n=30)				
Кількість тромбоцитів, $10^9/\text{л}$	$243,81 \pm 10,51$	$251,24 \pm 9,32$	$262,58 \pm 10,67$	$260,41 \pm 11,87$
Ступінь агрегації, %	$69,75 \pm 3,29$	$43,98 \pm 2,64^*$	$64,28 \pm 3,86$	$65,17 \pm 2,41$
Час агрегації, сек	$319,56 \pm 8,79$	$263,23 \pm 9,15^*$	$289,76 \pm 8,06$	$303,69 \pm 10,27$
Середньотяжкий перебіг (n=60)				
Кількість тромбоцитів, $10^9/\text{л}$	$216,94 \pm 7,43^*$	$229,26 \pm 10,72^*$	$250,65 \pm 11,58^*$	
Ступінь агрегації, %	$71,61 \pm 2,94^*$	$30,70 \pm 2,53^*$	$49,58 \pm 2,36^*$	
Час агрегації, сек	$284,21 \pm 8,19^*$	$353,49 \pm 10,68^*$	$326,83 \pm 11,04^*$	

1	2	3	4	5
Тяжкий перебіг (n=60)				
Кількість тромбоцитів, $10^9/\text{л}$	149,95 ± 6,27*	194,87 ± 9,42*	223,46 ± 9,73*	
Ступінь агрегації, %	77,38 ± 5,82*	22,14 ± 2,74*	40,61 ± 3,62*	
Час агрегації, сек	247,34 ± 10,43*	374,52 ± 9,37*	275,77 ± 7,18*	

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

Таке зниження ступеня агрегації тромбоцитів, разом із зменшенням загальної кількості тромбоцитів свідчить, на наш погляд, про виникнення другої (перехідної) фази ДВЗ-синдрому, яка характеризується коагулопатією, тромбоцитопенією та іншими змінами з боку згортальної системи крові.

В періоді ранньої реконвалесценції лише у пацієнтів з легкою формою хвороби спостерігали відновлення показника ступеня агрегації тромбоцитів.

Привертає до себе увагу різноспрямованість динаміки показника тривалості часу агрегації тромбоцитів у хворих різних груп спостереження протягом хвороби (рис. 3.1). Незначне подовження часу агрегації на початку періоду жовтяниці у хворих з легким перебігом ГГВ змінювалося достовірним його зниженням у періоді розпалу та відновленням цього показника (разом із числом тромбоцитів та ступенем агрегації тромбоцитів) на момент виписування хворих із стаціонару. Такі зміни свідчать про те, що можливості організму таких хворих є адекватними до зсувів, що розвиваються та є здатними повністю їх компенсувати.

Інша картина спостерігалася у хворих з середньотяжкою формою ГГВ (див. табл. 3.1, рис. 3.1). Якщо в перші дні хвороби відмічали скорочення часу агрегації тромбоцитів, то на 15 день встановлювали його достовірне подовження (в 1,2 разу порівняно з показником здорових людей). В періоді ранньої реконвалесценції показник часу агрегації тромбоцитів наближався до

фізіологічної величини ($p < 0,05$). Описані зміни є відображенням того, що компенсаторні механізми організму хворих є недостатніми для підтримки рівноваги в системі гемостазу.

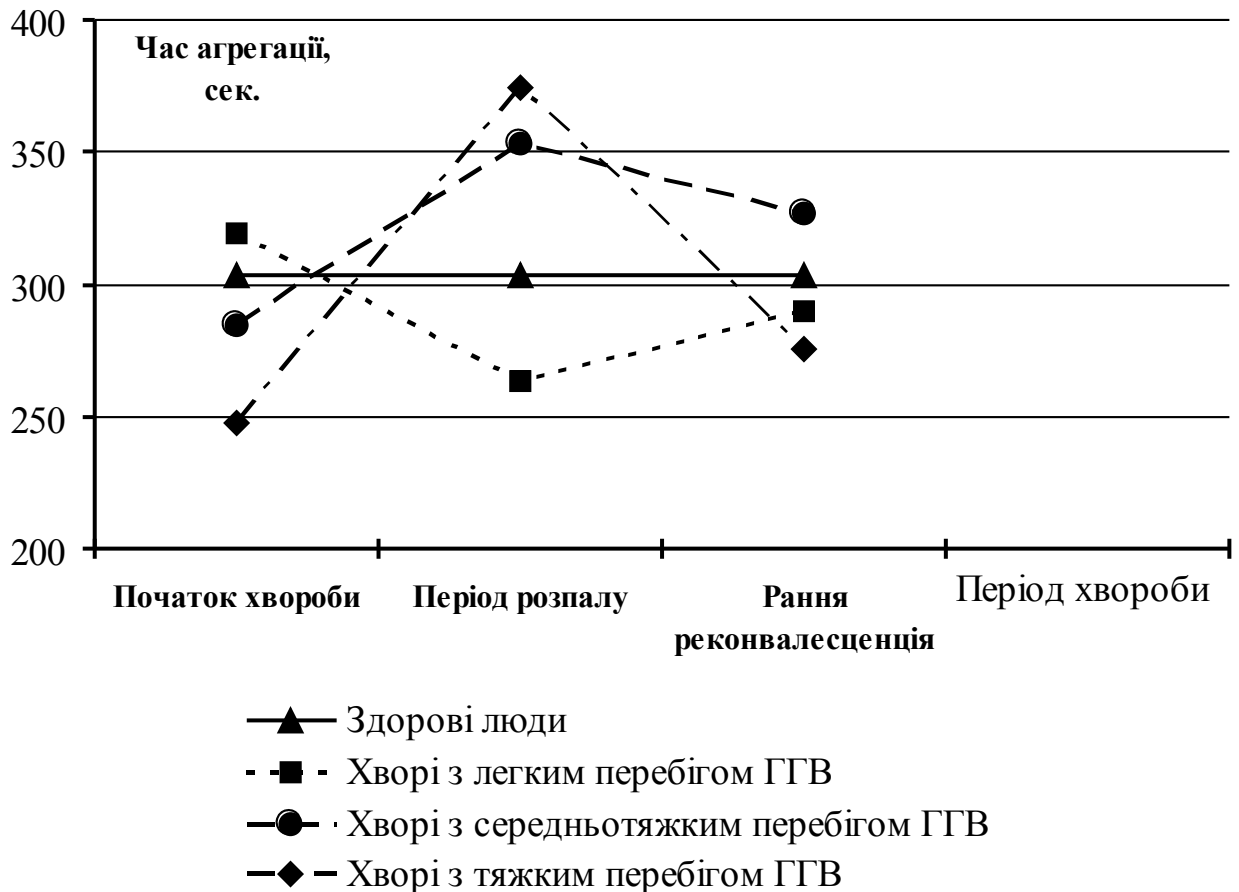


Рис. 3.1. Динаміка часу агрегації тромбоцитів у хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості перебігу хвороби

Найкоротший час агрегації відзначено у тяжкохворих на початку ГГВ ($247,34 \pm 10,43$) сек. У періоді розпалу хвороби цей показник значно збільшувався (в 1,5 разу порівняно з первинним значенням) та знов зменшувався перед виписуванням хворих із стаціонару. На наш погляд, такий процес можна трактувати, як наявність більш глибоких негативних змін в мембранах тромбоцитів, їх фосfolіпідному прошарку.

Клінічно у хворих цієї групи спостерігали кровотечі різної локалізації та інтенсивності, синці в місцях ін'єкцій або тривалу кровоточивість при проведенні внутрішньовенних маніпуляцій.

У таблиці 3.2 наведені показники агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на ГГВ за умов виникнення гострої печінкової енцефалопатії (ГПЕ).

Таблиця 3.2

**Стан тромбоцитарної ланки гемостазу хворих
із злякисним перебігом ГГВ (M±m)**

Період хвороби	Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	Ступінь агрегації, %	Час агрегації, сек.
Тяжкий перебіг без ознак ГПЕ	194,87 ± 9,42*	22,14 ± 2,74*	374,52 ± 9,37*
Прекома I-II	126,78 ± 10,23* **	19,36 ± 1,08*	428,17 ± 11,34* **
Кома I-II	96,56 ± 7,11* **	14,29 ± 1,52* **	-
Здорові люди	260,41 ± 11,87	65,17 ± 2,41	303,69 ± 10,27

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками хворих без ознак ГПЕ (p<0,05).

Представлені дані свідчать про виснаження компенсаторних можливостей організму хворих, розвиток глибокої гіпокоагуляції, а у 4 (44,4 %) хворих - спостерігали повне незгортання крові.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що первинною при здійсненні процесу згортання крові є тромбоцитарна ланка. Активація тромбоцитарної функції при ГГВ відбувається в результаті порушення функції та структури гепатоцитів. Продукти, що утворюються внаслідок таких негативних змін активують функціональну здатність кров'яних пластинок до склеювання.

3.2. Зміни показників електрокоагулограми у хворих на гострий гепатит В

З метою ранньої діагностики коагулопатії, контролю стану системи гемостазу та лікування хворих використовували метод електрокоагулографії.

Як видно з таблиці 3.3, при легкому перебігу ГГВ в періоді розпалу хвороби відмічено вірогідне подовження часу початку та кінця згортання крові, підвищується швидкість ретракції та фібринолізу за перші 5 хвилин. Одночасно збільшувалася кількість рідини, що виділилася в результаті ретракції та фібринолізу, що свідчить про підвищення фібринолітичної активності крові в періоді розпалу ГГВ.

Таблиця 3.3

Показники електрокоагулограми у хворих з легким перебігом ГГВ залежно від періоду хвороби (M±m)

Показники	Здорові люди (n=30)	Період ГГВ (n=30)		
		початок хвороби	період розпалу	рання реконвалесценція
1	2	3	4	5
T ₁	1,83 ± 0,21	1,45 ± 0,23	2,59 ± 0,14*	2,13 ± 0,16
T ₂	3,67 ± 0,14	3,14 ± 0,29	4,76 ± 0,3*	4,71 ± 0,27*
T ₃	12,36 ± 2,05	9,83 ± 1,46	13,54 ± 1,03	14,62 ± 1,42
T	2,03 ± 0,21	1,65 ± 0,31	2,12 ± 0,25	2,52 ± 0,31
Vc ₁	1,94 ± 0,32	1,86 ± 0,25	1,78 ± 0,2	1,54 ± 0,11
Vc ₂	1,52 ± 0,26	1,35 ± 0,23	1,17 ± 0,21	1,67 ± 0,27
Vc ₃	0,24 ± 0,06	0,23 ± 0,05	0,32 ± 0,09	0,57 ± 0,16*
V ₁	0,023 ± 0,003	0,024 ± 0,004	0,076 ± 0,018*	0,082 ± 0,002*
Am	3,59 ± 0,18	3,70 ± 0,27	3,47 ± 0,22	3,84 ± 0,34

1	2	3	4	5
A ₀	0,035 ± 0,002	0,042 ± 0,002	0,062 ± 0,029*	0,004 ± 0,009*
A ₁	0,114 ± 0,017	0,435 ± 0,002*	0,434 ± 0,005*	0,362 ± 0,044*

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

На момент виписування хворих з легким перебігом ГГВ із стаціонару повної нормалізації показників гемостазу не наставало. У більшій частини хворих (19 – 63,3 %) значно запізнювався кінець згортання, була зниженою швидкість згортання за третю хвилину та швидкість ретракції та фібринолізу за перші 5 хвилин. Кількість рідини, що виділилася в результаті ретракції та фібринолізу вірогідно перевищувала фізіологічні величини.

Таким чином, вже при легкому перебігу ГГВ мають місце суттєві порушення з боку згортальної та протизгортальної систем крові, які проявляються подовженням часу згортання, зниженням швидкості згортання, та посиленням процесів фібринолізу в періоді розпалу хвороби. В періоді ранньої реконвалесценції повне відновлення гемостазу не спостерігається. У хворих зафіксовано подовження часу згортання та помірно підвищена активність фібринолізу.

Аналогічна картина встановлена у хворих з середньотяжким перебігом ГГВ (табл. 3.4). У цій групі спостереження відзначено більш виражене подовження часу до початку згортання та збільшення часу згортання в періоді розпалу клінічних проявів. Поряд з цим, відмічено підвищення швидкості згортання за третю хвилину, зменшення ступеня ретракції та збільшення процесів фібринолізу за перші 5 хвилин. Також збільшувалася кількість рідини, що виділилася в результаті ретракції та фібринолізу. В періоді реконвалесценції ці показники наближалися до даних у здорових, але повної їх нормалізації не спостерігалось.

Таблиця 3.4

**Показники електрокоагулограми у хворих з середньотяжким
перебігом ГГВ залежно від періоду хвороби (M±m)**

Показники	Здорові люди (n=30)	Період ГГВ (n=30)		
		початок хвороби	період розпалу	рання реконвалесценція
T ₁	1,83 ± 0,21	1,23 ± 0,25*	2,41 ± 0,28*	2,17 ± 0,36
T ₂	3,67 ± 0,14	2,87 ± 0,21*	4,58 ± 0,52*	4,65 ± 0,29*
T ₃	12,36 ± 2,05	9,50 ± 1,31	16,78 ± 2,84	15,36 ± 1,17
T	2,03 ± 0,21	1,44 ± 0,59	2,29 ± 0,38	2,38 ± 0,45
Vc ₁	1,94 ± 0,32	1,82 ± 0,19	1,27 ± 0,24	1,33 ± 0,26
Vc ₂	1,52 ± 0,26	1,13 ± 0,26	1,14 ± 0,09	1,21 ± 0,12
Vc ₃	0,24 ± 0,06	0,14 ± 0,003	0,42 ± 0,003	0,53 ± 0,002
V ₁	0,023 ± 0,003	0,012 ± 0,002	0,064 ± 0,005	0,061 ± 0,004
Am	3,59 ± 0,18	3,96 ± 0,33	3,41 ± 0,27	3,58 ± 0,28
Ao	0,035 ± 0,002	0,064 ± 0,002	0,095 ± 0,004	0,054 ± 0,005
A ₁	0,114 ± 0,017	0,487 ± 0,061*	0,321 ± 0,053*	0,363 ± 0,031*

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

Тобто, у хворих з легким та середньоважким перебігом ГГВ в періоді його розпалу має місце однакова спрямованість змін у процесах згортання крові та фібринолізу. Такі порушення можна охарактеризувати, як уповільнення часу початку та кінця згортання крові та посилення процесів фібринолізу.

З таблиці 3.5 видно, що у хворих з тяжким перебігом ГГВ мали місце більш глибокі порушення в системі гемостазу. Так, у періоді розпалу хвороби значно подовжувався час до початку згортання, час тривалості процесу згортання, знижувалася швидкість згортання за третю хвилину, зменшувалася щільність кров'яного згустку, суттєво посилювалися процеси фібринолізу в порівнянні з аналогічними даними, отриманими у хворих із середньоважким перебігом ГГВ.

Таблиця 3.5

**Показники електрокоагулограми у хворих з тяжким
перебігом ГГВ залежно від періоду хвороби (M±m)**

Показники	Здорові люди (n=30)	Період ГГВ (n=30)		
		початок хвороби	період розпалу	рання реконвалесценція
T ₁	1,83 ± 0,21	0,63 ± 0,19*	3,68 ± 0,45*	2,94 ± 0,31*
T ₂	3,67 ± 0,14	1,92 ± 0,23*	6,17 ± 1,86*	5,49 ± 0,65*
T ₃	12,36 ± 2,05	9,27 ± 1,04	14,24 ± 1,17	15,46 ± 1,73
T	2,03 ± 0,21	0,45 ± 0,09*	2,58 ± 1,29	2,42 ± 0,86
Vc ₁	1,94 ± 0,32	1,60 ± 0,45	1,68 ± 0,24	1,81 ± 0,53
Vc ₂	1,52 ± 0,26	1,09 ± 0,38	1,41 ± 0,43	1,48 ± 0,37
Vc ₃	0,24 ± 0,06	0,25 ± 0,03	0,85 ± 0,18*	0,68 ± 0,17*
V ₁	0,023 ± 0,003	0,014 ± 0,002*	0,044 ± 0,003*	0,063 ± 0,005*
Ам	3,59 ± 0,18	3,82 ± 0,22	4,24 ± 0,31*	4,23 ± 0,28*
Ао	0,035 ± 0,002	0,064 ± 0,003	0,128 ± 0,052*	0,071 ± 0,041
А ₁	0,114 ± 0,017	0,589 ± 0,007*	0,563 ± 0,077*	0,482 ± 0,064*

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

Такий стан гемостазу (з деяким покращенням окремих показників) зберігався і під час виписування хворих з лікарні, що свідчить про виснаження факторів згортання крові у таких хворих.

Найбільш глибокі зміни показників електрокоагулогами спостерігалися у тяжкохворих за умов розвитку гострої печінкової недостатності (табл. 3.6). У таких хворих значно подовжувався час початку та закінчення згортання, тривалість процесу згортання, практично не утворювався кров'яний згусток, були різко виражені процеси фібринолізу. А такі показники, як швидкість згортання за першу, другу та третю хвилини, швидкість ретракції кров'яного згустку навіть дорівнювалися нулю.

Таблиця 3.6

**Показники електрокоагулогами у хворих
із злякисним перебігом ГГВ (M±m)**

Показники	Здорові люди (n=30)	Хворі на ГГВ (n=39)		
		Без ознак ГПЕ	Прекома I-II	Кома I-II
T ₁	1,83 ± 0,21	3,68 ± 0,45*	44,93 ± 0,18* **	61,67 ± 0,25* **
T ₂	3,67 ± 0,14	6,17 ± 1,86*	12,46 ± 0,93 * **	16,31 ± 0,47 * **
T ₃	12,36 ± 2,05	14,24 ± 1,17	17,67 ± 1,12 * **	18,15 ± 1,31 * **

T	$2,03 \pm 0,21$	$2,58 \pm 1,29$	$8,52 \pm 0,76^{* **}$	$11,49 \pm 0,92^{* **}$
Vc1	$1,94 \pm 0,32$	$1,68 \pm 0,24$	$0,74 \pm 0,09^{* **}$	0
Vc2	$1,52 \pm 0,26$	$1,41 \pm 0,43$	$0,97 \pm 0,05^{* **}$	0
Vc3	$0,24 \pm 0,06$	$0,85 \pm 0,18^*$	$0,32 \pm 0,02^{* **}$	0
V1	$0,023 \pm 0,003$	$0,044 \pm 0,003^*$	$0,033 \pm 0,004^{* **}$	0
Am	$3,59 \pm 0,18$	$4,24 \pm 0,31^*$	$7,53 \pm 1,28^{* **}$	$9,76 \pm 1,17^{* **}$
Ао	$0,035 \pm 0,002$	$0,128 \pm 0,052^*$	$5,81 \pm 1,06^{* **}$	$7,92 \pm 1,36^{* **}$
A1	$0,114 \pm 0,017$	$0,563 \pm 0,077^*$	$6,14 \pm 1,24^{* **}$	$8,25 \pm 1,69^{* **}$

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками хворих без ознак ГПЕ ($p < 0,05$).

Таке виражене зниження рівня процесів згортання крові у коматозних хворих є основною причиною частих, порою несумісних з життям внутрішніх кровотеч.

У частині випадків спасти хворого вдається, якщо своєчасно запідозрена можливість розвитку ГПЕ. Однак, попередників ГПЕ знаходять, на жаль, не завжди своєчасно, внаслідок чого запізнюється призначення адекватної інтенсивної терапії, що негативно впливає на наслідки хвороби.

Таким чином, отримані дані свідчать про порушення, що виникають у тромбоцитарній ланці гемостазу та розвиток ДВЗ-синдрому вже в перші дні жовтушного періоду. В періоді розпаду ГГВ відбувалося зниження агрегаційної активності тромбоцитів (зменшувалася кількість тромбоцитів, знижався ступінь агрегації, подовжувався час агрегації) у всіх обстежених хворих. Ступінь виразності таких порушень залежав від тяжкості перебігу хвороби. В періоді ранньої реконвалесценції ступінь агрегації тромбоцитів відновлювався при легкому перебігу ГГВ, мав тенденцію до нормалізації при середньотяжкому перебігу, залишався зниженим при тяжкому перебігу ГГВ. При співставленні даних електрокоагулографії та результатів дослідження агрегаційної функції тромбоцитів у хворих на ГГВ, відмічено синхронність змін їх основних показників. Так, скорочення часу до початку згортання (T_1)

та часу кінця згортання крові (T_2) в перші дні періоду жовтяниці (рис. 3.2), особливо у тяжкохворих, відповідало статистично достовірному підвищенню ступеня агрегації тромбоцитів та скороченню часу їх агрегації (рис. 3.2). Встановлено кореляційний зв'язок між T_1 та показником ступеня агрегації тромбоцитів ($r = -1,003$); T_2 та показником ступеня агрегації тромбоцитів ($r = -0,993$). В обох випадках зв'язок мав зворотний характер. Інший результат отримано при проведенні дослідження зв'язку між T_1 та показником часу агрегації тромбоцитів ($r = 0,863$), T_2 та показником часу агрегації тромбоцитів ($r = 0,883$). Отримані дані свідчать про наявність прямого кореляційного зв'язку між цими показниками, сила якого розцінена як виражена.

Про посилення коагуляційних властивостей крові у всіх обстежених у перші дні жовтяниці також свідчить статистично достовірною кількістю рідини, що виділилася в результаті ретракції кров'яного згустку та його висока щільність, особливо за умов тяжкого перебігу ГГВ (див. табл. 3.5).

Підвищення активності компонентів згортальної системи крові на початкових етапах ГГВ говорить про наявність ДВЗ-синдрому вже на ранішніх етапах ГГВ.

Така рання активація компонентів, що беруть участь в процесі згортання крові, тривале напруження при наявності патологічного процесу в органі, в якому більша їх частина синтезується, призводить до виснаження факторів згортання в періоді розпалу ГГВ. Розвивається коагулопатія "споживання".

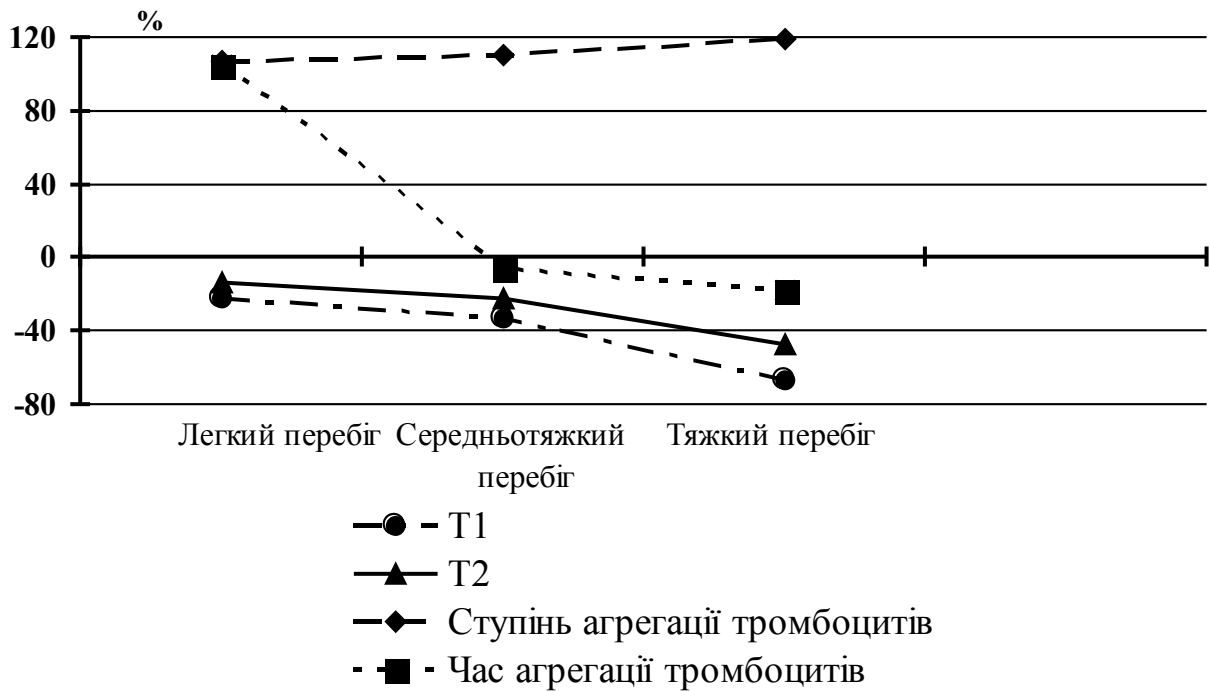


Рис. 3.2. Динаміка показників часу до початку згортання (T_1), до кінця згортання крові (T_2), ступеня та часу агрегації тромбоцитів на початку жовтяниці у хворих на ГГВ залежно від тяжкості перебігу хвороби

З метою пошуку тестів, що дозволяють прогнозувати ГПЕ ще на доклінічних етапах, багатьма вітчизняними та закордонними дослідниками вивчалася динаміка показників різних компонентів згортальної та протизгортальної систем крові з урахуванням тяжкості хвороби. Так, вивчалася активність антитромбіну III, концентрація плазміногену, рівень протромбіну, проконвертину, проакцелерину та ін. Однак, результати запропонованих тестів не завжди відображали клінічні та морфологічні дані, характеризували перевагу лише однієї із стадій розвитку ДВЗ-синдрому, або лише документували наявність ГПЕ.

При аналізі отриманих елетрокоагулограм, нами встановлено, що показники, які вивчаються під час проведення дослідження є недостатньо інформативними для отримання детальної характеристики стану гемостазу у хворих на ГГВ. Наприклад, у тяжкохворих значне подовження процесів згортання крові не уміщається в термінові параметри, встановлені

дослідниками, які розробили електрокоагулограф Н-334. В результаті отримані дані значно скривлюють оцінку істинного стану гемостазу.

На наш погляд, більш інформативними можуть бути такі показники електрокоагулограми: час до початку згортання (T_1), час згортання (T_2) та індекс ретракції кров'яного згустку (ІРКЗ). Розроблений нами новий показник – індекс ретракції кров'яного згустку надає можливість отримати більш повну та надійну інформацію про стан гемостазу у хворих. Для розрахунку ІРКЗ слід використовувати два параметри: час максимальної ретракції кров'яного згустку (t) та ступінь максимальної ретракції (h). Час максимальної ретракції кров'яного згустку визначали в секундах з моменту повного скорочення кров'яного згустку (точка С на електрокоагулограмі) до початку фібринолізу (точка D на електрокоагулограмі). На електрокоагулограмі час максимальної ретракції зображений найнижчими коливальними рухами самописця прибору. Величина максимальної ретракції вимірювалися в міліметрах висоти коливальних рухів самописця прибору в фазі максимальної ретракції кров'яного згустку та характеризувала його щільність. ІРКЗ розраховувався, як співвідношення часу максимальної ретракції до показника максимальної ретракції (формула 2.3) та виражався в умовних одиницях. Для обчислювання ІРКЗ необхідно визначити на електрокоагулограмі час максимальної ретракції (від точки С до точки D, при цьому слід враховувати швидкість руху стрічкового барабана) та виміряти висоту коливальних рухів самописця в фазі максимальної ретракції.

На рисунку 3.3 наведена схема обробки запису електрокоагулограми тяжкохворого на ГГВ з обчислюванням ІРКЗ. На представленій електрокоагулограмі час до початку згортання складав 156 секунд, тривалість процесу згортання – 248 секунд, тривалість максимальної ретракції – 150 секунд. Початок фібринолізу припадав на кінець 10 хвилини від часу забору крові. В даному випадку ІРКЗ дорівнювався:

$$ІРКЗ = \frac{156 \text{ сек}}{5 \text{ мм}} = 31,200$$

Таким чином, запропонований ІРКЗ є простим у виконанні, загальнодоступним та не потребує значних затрат часу на його виконання, здійснюється біля ліжка хворого. Важливим є те, що наведена методика не потребує додаткових дорогих реактивів.

У всіх обстежених хворих на ГГВ проведено розрахунок ІРКЗ. Величини ІРКЗ в залежності від періоду та тяжкості хвороби наведені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

**Показник ІРКЗ у хворих на ГГВ у період розпалу
залежно від ступеня тяжкості хвороби (M±m)**

Групи обстежених	Градації ІРКЗ	ІРКЗ, Од.
Хворі з легким перебігом ГГВ (n=30)	323-180	227,05 ± 35,91*
Хворі з середньотяжким перебігом ГГВ (n=30)	179 - 60	120,32 ± 21,73*
Тяжкохворі на ГГВ без ознак ГПЕ (n=30)	59 - 15	35,54 ± 13,96*
Тяжкохворі на ГГВ з ознаками ГПЕ (n=9)	< 15	8,19 ± 0,64*
Здорові люди (n=30)	> 323	383,51 ± 34,28

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

На рис. 3.4, 3.5 та 3.6 наведено приклади електрокоагулограм здорової людини та хворих на ГГВ з різною тяжкістю перебігу хвороби.

Рис. 3.3. Схема обробки запису електрокоагулограми тяжкохворого Ш.

з обчислюванням ІРКЗ

Рис. 3.4. Схема обробки запису електрокоагулограми здорової людини

з обчислюванням ІРКЗ

Рис. 3.5. Схема обробки запису електрокоагулограми хворого В.

з легким перебігом ГГВ з обчислюванням ІРКЗ

Рис. 3.6. Схема обробки запису електрокоагулограми хворої С.

з середньотяжким перебігом ГГВ з обчислюванням ІРКЗ

Як видно з таблиці 3.7, інформативність ІРКЗ достатньо висока. Вже за умов легкого перебігу ГГВ в періоді розпаду хвороби встановлено зниження середньої величини ІРКЗ в 1,7 разу в порівнянні з показником здорових обстежених ($p < 0,05$). Зростання тяжкості ГГВ супроводжується прогресивним зниженням величини ІРКЗ (в 3,1 разу у хворих з середньотяжкою формою ГГВ та в 10,8 разу у хворих з тяжкою формою ГГВ без ознак ГПЕ). У хворих, у яких запідозрені попередники печінкової коми (різка слабкість, запаморочення, нудота, порушення формули сну, зниження пам'яті, порушення орієнтації, поява тахікардії та ін.) ІРКЗ складав в середньому всього $8,19 \pm 0,64$ Од.

На наш погляд, з метою прогнозування печінкової коми на доклінічних її етапах всім хворим з тяжким перебігом ГГВ слід проводити електрокоагулографічне дослідження з обчислюванням ІРКЗ в динаміці. За умов зниження ІРКЗ до 15 Од. та менше стан хворого слід розцінювати, як загрозу розвитку гострої печінкової недостатності. Таким чином, користуючись методом електрокоагулографії з подальшим розрахунком ІРКЗ прогнозувати ГПЕ можна за 3-5 діб до виникнення її перших клінічних прояв, що дозволяє своєчасно розпізнати можливість ускладнення та призначити адекватну терапію.

Прикладом може бути така виписка з історії хвороби. Хворий Д., 17 років, госпіталізований в інфекційну лікарню 14.06.03 р. Захворів 09.06.03р., коли відмітив появу слабкості, зниження апетиту, біль в суглобах, підвищення температури до $38,5^{\circ}\text{C}$. 13.06.03 р. помітив темний колір сечі, 14.06.03 р. – субіктеричність склер, знебарвлення кала. Дільничний терапевт виявив гепатомегалію, направив хворого до інфекційної лікарні, де була призначена загальноприйнята базисна терапія. В результаті проведеного обстеження встановлений діагноз гострий гепатит В. В стаціонарі клінічні прояви хвороби поступово зростали. 30.06.03 р. стан хворого розцінено, як тяжкий, призначена детоксикаційна терапія. При огляді хворий в'ялий, на

питання відповідає правильно, непокоїть слабкість, відсутність апетиту, сон неглибокий. Хворий дратівливий. Сухожильні рефлекси не змінені. Шкіра та склери інтенсивно жовті, на шкірі спини одиничні елементи петехіального сипу. В місцях ін'єкцій – синці. Пульс – 76 ударів за хвилину, АТ – 110/60 мм рт.ст. Живіт м'який, бере участь в акті дихання, декілька здутий. Печінка – у краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Діурез знизився до 800-900 мл. Результати біохімічного дослідження крові: білірубін загальний – 390 мкмоль/л, прямий – 310 мкмоль/л, непрямий – 80 мкмоль/л, АЛАТ – 3,1 ммоль/г·л, АсАТ – 2,7 ммоль/г·л, тимолова проба – 16 од., протромбінів індекс – 82 %. Показники електрокоагулограми: T_1 – 4,0, T_2 – 6,9, T_3 – 14,1, T – 2,8, V_{c1} – 1,6, V_{c2} – 1,4, V_{c3} – 0,9, V_1 – 0,04, A_m – 4,2, A_o – 0,17, A_1 – 0,6, ІРКЗ – 9 Од (рис. 3.7). Стан хворого розцінено як прекома І. Хворого переведено до палати інтенсивної терапії, проведена корекція лікувальних заходів.

03.07.03 р. - у хворого свідомість порушена, з'явилась блювота, тахікардія, збільшилась жовтяниця, посилились сухожильні рефлекси, знизився діурез. Протромбінів індекс – 78 %, T_1 – 5,6, T_2 – 16,1, T_3 – 17,4, T – 9,5, V_{c1} – 0, V_{c2} – 0, V_{c3} – 0, V_1 – 0, A_m – 7,8, A_o – 6,5, A_1 – 6,8, ІРКЗ – 4,4 Од. (рис. 3.8). Стан хворого оцінено як прекома ІІ.

04.07.03 р. – втрата свідомості рухове збудження, багаторазова блювота, тахікардія, зниження артеріального тиску, періодично виникає порушення ритму дихання. Сухожильні рефлекси високі. Відмічено зростання інтенсивності жовтяниці, зменшення розмірів печінки. Протромбінів індекс – 37 %, ІРКЗ – 0 Од. (рис. 3.9). У хворого розвилася шлунково-кишкова кровотеча. Реанімаційні заходи були неефективними.

Таким чином, наведений вище приклад демонструє валідність ІРКЗ ступеню тяжкості хвороби, можливість використання цього показника для прогнозування розвитку ГПЕ. В той час, як дані протромбінового індексу починають змінюватися лише за умов наявності чітких клінічних ознак гострої печінкової недостатності.

Рис. 3.7. Електрокоагулограма хворого Д. від 30.06.03 р.,
прекома І, ІРКЗ – 9 Од.

Рис. 3.8. Електрокоагулограма хворого Д. від 03.07.03 р.,
прекома П, ІРКЗ – 4,4 Од.

Рис. 3.9. Електрокоагулограма хворого Д. від 04.07.03 р., ІРКЗ – 0 Од.

Також ІРКЗ можна використовувати, як тест розвитку реконвалесценції. Збільшення значень цього індексу свідчить про покращення перебігу хвороби. Таке положення підтверджується клінічними спостереженнями.

Хворий А., 35 років, поступив в інфекційну лікарню 06.02.04 р. з жалобами на загальну слабкість, нудоту, біль в суглобах, відчуття тяжкості в правому підребер'ї, зниження апетиту. Захворів 01.02.04 р., коли відмітив загальну слабкість, підвищення температури до 37,6°C, біль в суглобах 04.02.04 р. потемніла сеча, 05.02.04 р. помітив жовтушність склер та шкіри.

В стаціонарі відмічено прогресивне погіршення стану хворого, зростання інтенсивності жовтяниці. 08.02.04 р. у хворого виникла блювота, запаморочення, неадекватна поведінка. При огляді: свідомість сплутана, хворий в'ялий, сухожильні рефлекси підвищені, тони серця глухі, тахікардія, артеріальний тиск знижений. Живіт здутий, болісний при пальпації в правому підребер'ї, край печінки не пальпується. Протромбінів індекс – 83 %. В крові хворого знайдено маркери гострого гепатиту В.

09.02.04 р. стан хворого дуже тяжкий, без свідомості. На огляд та ін'єкції не реагує, сухожильні рефлекси знижені, корнеальні рефлекси збережені. Дихання рівне (26 за 1 хвилину), тахікардія, гіпотонія. Живіт здутий, печінка та селезінка не пальпуються. Стан хворого розцінено, як гострий гепатит В, гостра печінкова енцефалопатія. Протромбінів індекс – 54 %, ІРКЗ – 9 Од. Хворого переведено до реанімаційного відділення.

10.02.04 р. – стан хворого залишається дуже тяжким, без свідомості, протромбінів індекс – 51 %, ІРКЗ – 4,3 Од.

11.02.04 р. – стан хворого дуже тяжкий, реагує на ін'єкції. Без свідомості. Жовтяниця інтенсивна. За добу виділив близько 800 мл сечі. Протромбінів індекс – 50 %, ІРКЗ – 7,9 Од.

12.02.04 р. – стан хворого декілька покращився, хворий в свідомості, в'ялий, відповідає на запитання односкладно, після паузи. Зберігається

тахікардія, гіпотонія - менш виражена, частота дихання – 20 за 1 хвилину. При пальпації: живіт помірно здутий, край печінки – у краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Діурез 1200 мл. Протромбінів індекс – 58 %, ІРКЗ – 24,3 Од.

19.02.04 р. – стан хворого середньої тяжкості, апетит збережений. Сухожильні рефлекси не змінені, жовтяниця – менш інтенсивна. Живіт – м'який, не здутий, печінка – у краю реберної дуги. Діурез збережений. Протромбінів індекс – 81 %, ІРКЗ – 93 Од.

26.02.04 р. – загальний стан хворого значно покращився, жалоб немає. Шкіра та склери помірно жовтушні, живіт – м'який, печінка – у краю реберної дуги. Протромбінів індекс – 82 %, ІРКЗ – 137 Од.

Як показали наші дослідження, дисеміноване внутрішньосудинне згортання різного ступеня виразності (залежно від тяжкості ГГВ) має місце вже в перші дні хвороби. Воно характеризується підвищенням здатності тромбоцитів до агрегації та наявністю прискореного процесу згортання крові в цей період, що призводить в подальшому до виснаження цієї функції та розвитку послідовних фаз ДВЗ-синдрому.

В періоді розпалу у хворих спостерігається вичерпання також фізіологічних можливостей факторів згортання крові в результаті патологічних змін в печінці і характеризує фазу коагулопатії “споживання”.

ІРКЗ є надійним показником не лише зростання тяжкості вірусного гепатиту, але і чітко характеризує фазу реконвалесценції.

Таким чином, дослідження тромбоцитарної ланки та динамічного стану гемостазу за методом електрокоагулографії чітко відображають морфофункціональний стан печінки при ГГВ і можуть бути використаними як при оцінці тяжкості хвороби, так і в ранній діагностиці на доклінічних етапах гострої печінкової енцефалопатії.

Однією з причин порушень, що виникають в системі гемостазу, може бути посилення метаболізму арахідонової кислоти, основного структурного

компонента тромбоцитарних мембран, в результаті чого активується дія таких компонентів крові, як пероксиди та тромбоксан – суттєві активатори процесів згортання крові. Їх активність та накопичення залежать від активності процесів ПОЛ та функціонального стану АОС, що викликало необхідність дослідити цей зв'язок у хворих на ГГВ.

3.3. Стан системи ПОЛ/АОС у хворих на гострий гепатит В

Для визначення рівня продуктів ПОЛ в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ досліджували концентрацію початкового та кінцевого продуктів пероксидації – ДК та МДА. Дослідження проводили тричі: під час вступу хворих до стаціонару (початок хвороби), на 15 день періоду жовтяниці (період розпалу хвороби) та в періоді ранньої реконвалесценції. Динаміка змін концентрації ДК та МДА у хворих на ГГВ представлена в таблицях 3.8, 3.9.

Таблиця 3.8

Концентрація ДК в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ залежно від ступеня тяжкості та періоду хвороби ($M \pm m$)

Період хвороби	Еритроцити крові, нмоль/л завису еритроцитів	Сироватка крові, нмоль/л сироватки
1	2	3
Легкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	5,37 ± 0,12*	14,53 ± 1,46*
Період розпалу	5,12 ± 0,09*	13,25 ± 0,62*
Рання реконвалесценція	4,96 ± 0,07	12,18 ± 0,53*
Середньотяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	6,74 ± 0,22*	16,95 ± 0,49*
Період розпалу	9,07 ± 0,16*	18,73 ± 0,31*
Рання реконвалесценція	5,63 ± 0,18*	13,52 ± 0,54*

Продовж. табл. 3.8

1	2	3
Тяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	14,96 ± 0,26*	21,33 ± 1,94
Період розпалу	15,81 ± 1,23*	38,39 ± 2,64*
Рання реконвалесценція	7,64 ± 0,65*	16,53 ± 1,41*
Здорові люди (n=30)	4,83 ± 0,07	11,47 ± 0,32

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

Збільшення вмісту ДК в еритроцитах хворих встановлено вже при легкому перебігу ГГВ на початку жовтушного періоду. Період розпалу хвороби супроводжувався деяким зменшенням кількості ДК в еритроцитах. Але повної нормалізації цей показник набував тільки перед виписуванням хворих із стаціонару.

Динаміка концентрації ДК у сироватці крові хворих з легким перебігом ГГВ була аналогічною до її змін в еритроцитах (див. табл. 3.8). Вміст цього компоненту ПОЛ підвищувався в перші дні періоду жовтяниці і поступово знижувався до 15 дня жовтяниці, нормалізувався - в періоді ранньої реконвалесценції.

У хворих з середньотяжкою формою ГГВ спостерігалось більш суттєве зростання кількості ДК і в еритроцитах, і в сироватці крові на початку жовтяниці. Так, в еритроцитах крові цей показник збільшувався в 1,4, а в сироватці – в 1,5 разу порівняно з величинами, встановленими у здорових людей ($p < 0,05$). Подальше прогресування хвороби супроводжувалося ще більшим зростанням концентрації ДК і в еритроцитах, і в сироватці крові ($p < 0,05$). Перед випискою із стаціонару вміст ДК в досліджених субстратах зменшувався, але перевищував результати здорових осіб ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що хворі цієї групи спостереження під час госпіталізації відмічали помірну загальну слабкість, нудоту, блювоту, зниження апетиту. Тривалість періоду інтоксикації в цій групі обстежених

складала в середньому ($16,13 \pm 3,23$) днів, періоду жовтяниці – ($31,22 \pm 3,57$) днів, середній показник концентрації загального білірубіну дорівнював ($126,37 \pm 8,64$) мкмоль/л.

Найбільш виражена картина спостерігалася при дослідженні концентрації ДК в групі хворих, у яких діагностовано тяжкий перебіг ГГВ. Кількість ДК у таких хворих під час вступу до стаціонару збільшувалася в 3 рази в еритроцитах та в 1,9 разе в сироватці крові порівняно з фізіологічними величинами ($p < 0,05$). На 15 день від початку жовтяниці відбувалося ще більш значне зростання вмісту ДК (в 3,3 разу в еритроцитах та в 3,4 разу в сироватці крові).

Поступове збільшення концентрації ДК супроводжувалося прогресуванням хвороби, зростанням жовтяниці (у 10 (33,3 %) хворих на час дослідження концентрація загального білірубіну вже досягла максимальних значень). Хворі відмічали виражену слабкість, зниження або відсутність апетиту, частина хворих скаржилася на періодичне запаморочення, нудоту. При об'єктивному обстеженні у частини з них спостерігали помірну тахікардію, глухість серцевих тонів та зниження артеріального тиску (12 (40,0 %) хворих). У 21 (70 %) хворих виявляли гепатомегалію, у 9 (30,0 %) – гепатоспленомегалію, у 11 (36,7 %) - помірне здуття живота, зниження перистальтики кишечника, у 3 (10 %) хворих - зменшення діурезу.

Як видно з таблиці 3.9, концентрація МДА в еритроцитах та сироватці хворих на ГГВ також мала зміни, які залежали від періоду та тяжкості гепатиту. Так, в еритроцитах хворих з легким перебігом ГГВ на початку хвороби мало місце статистично вірогідне підвищення концентрації МДА (див. табл. 3.9). При зниженні інтенсивності жовтяниці відзначено й зниження вмісту МДА. А на час виписування хворих із стаціонару кількість цього продукту ПОЛ відповідала значенням, отриманим у здорових людей.

Таблиця 3.9

**Концентрація МДА в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ
залежно від ступеня тяжкості та періоду хвороби (M±m)**

Період хвороби	Еритроцити крові, нмоль/л завису	Сироватка крові, нмоль/л сироватки
Легкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	173,54 ± 18,79*	297,32 ± 11,27*
Період розпалу	159,83 ± 6,63*	265,06 ± 8,69*
Рання реконвалесценція	148,12 ± 4,58	250,34 ± 8,76
Середньотяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	231,86 ± 10,48*	457,69 ± 14,35*
Період розпалу	281,32 ± 7,12*	504,71 ± 12,29*
Рання реконвалесценція	174,42 ± 8,56*	311,58 ± 12,84*
Тяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	260,49 ± 11,6*	442,98 ± 9,24*
Період розпалу	401,93 ± 11,94*	707,65 ± 14,96*
Рання реконвалесценція	206,51 ± 8,15*	369,16 ± 10,24*
Здорові люди (n=30)	145,23 ± 4,06	242,46 ± 4,73

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

Динаміка вмісту МДА в сироватці крові хворих була аналогічною до динаміки в еритроцитах (див. табл. 3.9).

У хворих з середньотяжким перебігом ГГВ високі цифри концентрації МДА (див. табл. 3.9) встановлені вже на початку хвороби, коли спостерігалися виражені ознаки інтоксикації, диспепсичні явища, відбувалося зростання жовтяниці. На 15 день періоду жовтяниці концентрація МДА ще більш підвищувалася в порівнянні з фізіологічними величинами (в 1,7 разу в еритроцитах та в 2 рази в сироватці крові). У періоді ранньої реконвалесценції концентрація МДА в крові хворих зменшувалася, але залишалася на підвищеному рівні (p<0,05).

При розвитку тяжких форм ГГВ, які характеризувалися вираженими симптомами інтоксикації (загальна слабкість, нудота, блювота, запаморочення, анорексія, зниження або відсутність апетиту та ін.)

встановлено значне підвищення концентрації МДА і в еритроцитах, і в сироватці крові ($p < 0,05$). Максимальні цифри МДА ($401,93 \pm 11,94$) нмоль/л завису еритроцитів та ($707,65 \pm 14,96$) нмоль/л сироватки виявлені у хворих цієї групи в періоді розпалу клінічних прояв хвороби. В періоді реконвалесценції вміст МДА в 1,4 разу в еритроцитах та в 1,5 разу в сироватці крові хворих перевищував відповідні показники здорових людей ($p < 0,05$).

Таким чином, за умов розвитку тяжких форм ГГВ в періоді розпалу хвороби значна відбувається інтенсифікація ПОЛ, що клінічно співпадає з вираженими ознаками інтоксикації, високими цифрами загального білірубіну, значною активністю амінотрансфераз.

У хворих із злякисними формами ГГВ зміни вмісту продуктів ПОЛ мали інший характер (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Концентрація ДК та МДА в еритроцитах та сироватці крові хворих із злякисним перебігом ГГВ ($M \pm m$)

Період хвороби	Еритроцити крові, нмоль/л завису еритроцитів	Сироватка крові, нмоль/л сироватки
1	2	3
ДК		
Тяжкий перебіг без ознак ГПЕ	$15,81 \pm 1,23^*$	$38,39 \pm 2,6^*$
Прекома I-II	$4,74 \pm 0,25^{**}$	$8,69 \pm 0,57^* **$
Кома I-II	$4,27 \pm 0,24^* **$	$6,94 \pm 0,33^* **$

Продовж. табл. 3.10

1	2	3
Здорові люди	$4,83 \pm 0,07$	$11,47 \pm 0,32$
МДА		
Тяжкий перебіг без ознак ГПЕ	$401,93 \pm 11,94^*$	$707,65 \pm 14,96^*$
Прекома I-II	$198,67 \pm 7,68^{**}$	$223,86 \pm 8,59^{**}$
Кома I-II	$368,45 \pm 8,75^{**}$	$342,57 \pm 10,83^{**}$
Здорові люди	$145,23 \pm 4,06$	$242,46 \pm 4,73$

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками хворих без ознак ГПЕ ($p < 0,05$).

У хворих з проявами прекоми I-II на фоні різко виражених ознак інтоксикації (адинамія, сплутаність свідомості, порушення формули сну, нудота, блювота, підвищення сухожильних рефлексів та ін.), інтенсивної жовтухи спостерігалось зниження концентрації ДК в сироватці крові порівняно з фізіологічними величинами ($p < 0,05$). В еритроцитах хворих кількість ДК не відрізнялася від результату, встановленого у здорових людей ($p > 0,05$). Перехід хвороби в стадію глибокої коми супроводжувався зменшенням кількості ДК і в сироватці крові, і в еритроцитах.

У результаті дослідження вмісту МДА у хворих з пре комою I-II (див. табл. 3.10) встановлено, що кількість цього продукту ПОЛ в еритроцитах була в рази, а в сироватці крові – в 3,2 разу менше за показники тяжкохворих без ознак ГПЕ ($p < 0,05$). При цьому середнє значення МДА в еритроцитах перевищувало, а в сироватці – було нижче результату здорових людей ($p < 0,05$).

Розвиток коми супроводжувався підвищенням кількості МДА і в еритроцитах, і в сироватці крові порівняно з нормою ($p > 0,05$). Але, отримані

значення були менше, ніж у хворих з тяжким перебігом ГГВ без ознак ГПЕ. Такі дані стосовно кількості ДК і МДА обумовлені, на наш погляд, проведенням інтенсивної детоксикаційної терапії у хворих з ознаками прекоми і коми.

При проведенні статистичної обробки отриманих результатів встановлено наявність кореляційної залежності між кількістю ДК у сироватці крові та концентрацією загального білірубину в період розпалу хвороби. Коефіцієнт кореляції в даному випадку дорівнював 0,993, що свідчить про прямий, виражений характер зв'язку. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом МДА та показником загального білірубину ($r= 0,993$), сила зв'язку розцінена як виражена. Також виявлений прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом ДК та активністю АлАТ ($r= 0,773$), між вмістом МДА та активністю АлАТ ($r= 0,843$), що свідчить, на нашу думку, про безпосередню участь процесів ПОЛ у механізмах деструкції гепатоцитів.

Відзначено взаємозв'язок між змінами з боку агрегаційної функції тромбоцитів та кількістю кінцевого продукту пероксидації ліпідів – МДА. Так, на початку розвитку хвороби кореляційний зв'язок між вмістом МДА та ступенем агрегації тромбоцитів є прямим вираженим ($r= 0,993$), між вмістом МДА і часом агрегації тромбоцитів - зворотним ($r= -0,843$). У періоді розпалу ГГВ кореляційний зв'язок між вмістом МДА та ступенем агрегації тромбоцитів був зворотним ($r= -0,823$), а між вмістом МДА і часом агрегації тромбоцитів - прямим вираженим ($r= 0,833$). Це дозволяє припустити, що активація агрегаційної функції тромбоцитів у хворих на ГГВ здійснюється через вплив ВРО на фосфоліпіди мембран тромбоцитів. У періоді розпалу ГГВ збільшення концентрації МДА супроводжується зменшенням ступеня агрегації тромбоцитів при одночасному подовженні часу їх агрегації (рис. 3.9).

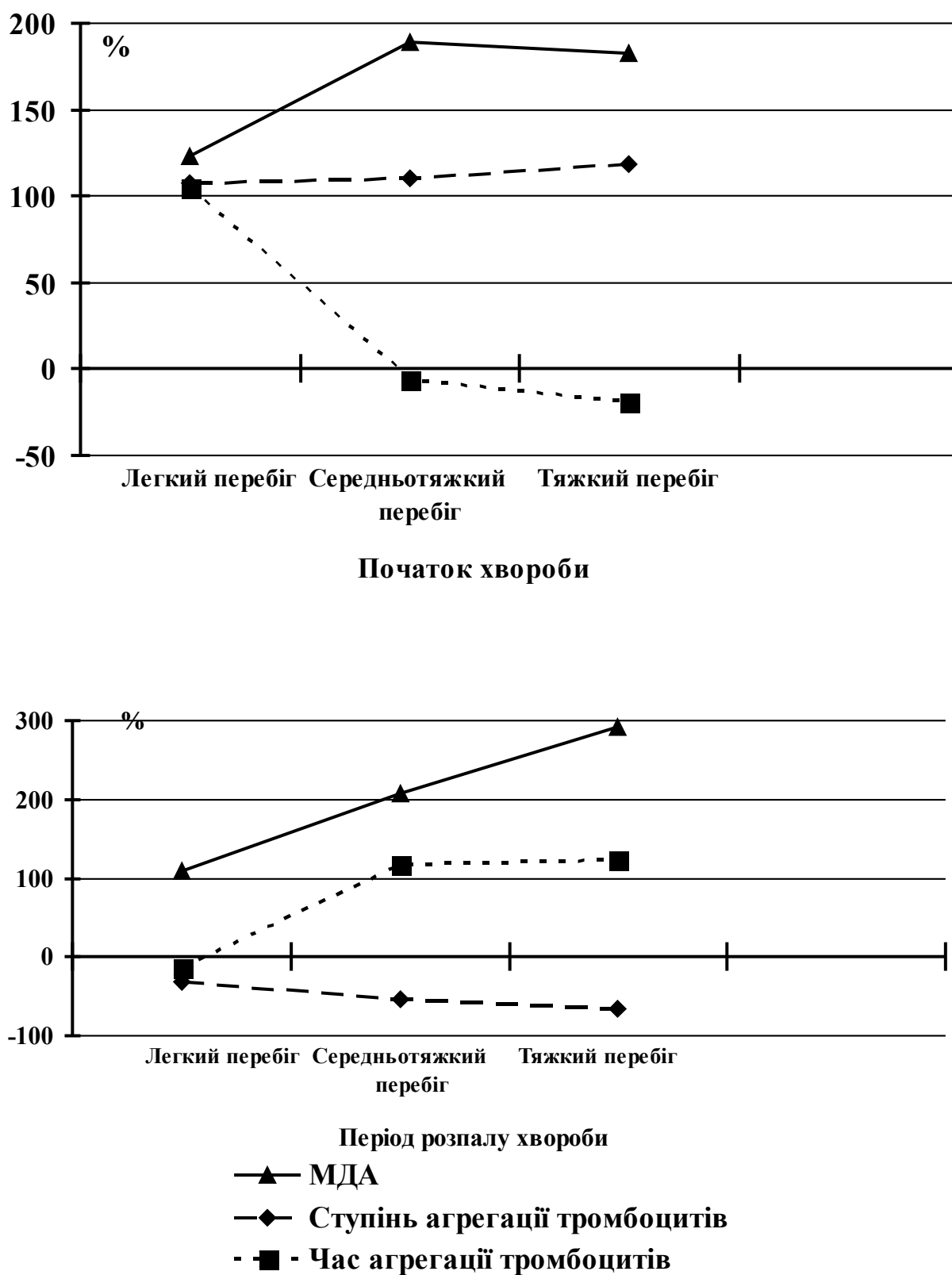


Рис. 3.9. Динаміка вмісту МДА та агрегаційної функції тромбоцитів у хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості перебігу хвороби

З метою оцінки функціональної активності АОС в еритроцитах та сироватці крові хворих вивчали наступні показники: концентрацію G-SH, активність ГР та ГТ. Величини означених показників досліджували в динаміці хвороби, отримані результати представлені в таблицях 3.11, 3.12 та 3.13.

Таблиця 3.11

Концентрація G-SH в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ залежно від ступеня тяжкості та періоду хвороби (M±m)

Період хвороби	Еритроцити крові, мг/мл завесу еритроцитів	Сироватка крові, мг/мл сироватки
Легкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	386,57 ± 7,83	152,72 ± 8,97
Період розпалу	368,91 ± 7,62	129,05 ± 7,54
Рання реконвалесценція	374,34 ± 6,79	141,48 ± 7,36
Середньотяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	416,12 ± 6,48*	160,35 ± 6,74*
Період розпалу	364,38 ± 9,08	119,72 ± 8,34*
Рання реконвалесценція	371,74 ± 7,12	128,98 ± 7,26
Тяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	401,76 ± 9,64	181,82 ± 8,41*
Період розпалу	287,23 ± 8,36*	103,52 ± 6,09*
Рання реконвалесценція	341,64 ± 10,42*	118,95 ± 7,38*
Здорові люди (n=30)	382,72 ± 9,71	137,26 ± 6,93

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

Для нормального функціонування глутатіонової протиперекисної системи потрібна достатня кількість відновлених еквівалентів глутатіону, які впливають на швидкість та повноту знешкодження продуктів ПОЛ, що забезпечує перебігання реакцій ВРО в клітинах на стабільному фізіологічному рівні.

У хворих на ГГВ, на фоні значної активації ПОЛ відбувалися певні зміни показника G-SH. Дані, наведені в таблиці 3.11 свідчать про те, що концентрація G-SH в еритроцитах хворих з легким перебігом ГГВ практично

не відрізнялася від фізіологічного показника протягом всього періоду хвороби.

Слід відмітити, що нормальні цифри концентрації G-SH супроводжувалися незначним збільшенням вмісту ДК та МДА в крові хворих з легким перебігом ГГВ.

При середньотяжкому перебігу ГГВ під час вступу хворих до стаціонару кількість відновлених еквівалентів глутатіону в еритроцитах та сироватці крові підвищувалася в порівнянні з даними здорових осіб (див. табл. 3.11). У періоді розпалу жовтяниці відмічено зниження концентрації G-SH в сироватці крові в порівняно з показниками здорових ($p < 0,05$). В еритроцитах крові на 15 день жовтяниці кількість G-SH знаходилась в межах фізіологічних величин ($p > 0,05$). А під час виписування хворих з лікарні концентрація G-SH у сироватці крові відповідала показникам здорових.

У хворих з тяжким перебігом ГГВ на початку періоду жовтяниці встановлено незначне збільшення концентрації G-SH в еритроцитах ($p > 0,05$). Погіршення загального стану хворих, зростання клінічних проявів інтоксикації відбувалося разом із прогресуючим зниженням вмісту G-SH: в 1,3 разу в порівняно з даними, встановленими у здорових ($p < 0,05$). При покращенні загального стану хворих цієї групи кількість відновлених еквівалентів в еритроцитах збільшувалася. Однак, повної її нормалізації до часу виписування хворих із стаціонару не відбувалося ($p < 0,05$).

У сироватці крові таких хворих на початку жовтушного періоду спостерігалось деяке підвищення рівня G-SH ($p < 0,05$). На фоні зростання клінічних проявів ГГВ кількість цього універсального донатору іонів водню для системи глутатіону значно знижувалася. У міру зменшення інтенсивності жовтяниці, зникнення ознак інтоксикації, вміст G-SH у сироватці крові підвищувався, але повного відновлення його фізіологічного запасу не спостерігалось.

ГР – фермент, який каталізує реакцію відновлення окисленого глутатіону. Як видно з таблиці 3.12, зміни активності ГР в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ знаходилися в чіткій залежності від періоду та тяжкості хвороби.

Таблиця 3.12

Активність ГР в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ залежно від ступеня тяжкості та періоду хвороби ($M \pm m$)

Період хвороби	Еритроцити крові, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нв	Сироватка крові, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка
Легкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	266,38 ± 11,37*	49,34 ± 2,56*
Період розпалу	231,61 ± 8,74	38,42 ± 4,28
<i>Рання реконвалесценція</i>	246,57 ± 8,12	45,33 ± 1,67
Середньотяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	284,74 ± 13,59*	55,12 ± 3,22*
Період розпалу	217,05 ± 13,26*	34,39 ± 1,41*
<i>Рання реконвалесценція</i>	231,45 ± 12,65	36,46 ± 2,36*
Тяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	324,22 ± 11,05*	63,68 ± 2,19*
Період розпалу	199,87 ± 9,46*	31,35 ± 1,52*
<i>Рання реконвалесценція</i>	207,31 ± 11,63*	34,78 ± 1,71*
Здорові люди (n=30)	244,23 ± 7,68	42,85 ± 2,97

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

Так, при легкому перебігу ГГВ встановлена активація ГР і в еритроцитах, і в сироватці крові на початкових етапах хвороби. А на 15 день жовтяниці і в періоді ранньої реконвалесценції активність ГР відповідала значенням здорових обстежених.

Більш висока активність ГР встановлена в еритроцитах та сироватці крові хворих із середньотяжким перебігом ГГВ в перші дні жовтяниці. Але, на висоті клінічних проявів хвороби активність цього ферменту значно знижалася (в 1,2 разу в еритроцитах та в 1,3 разу в сироватці крові) в порівнянні з показниками здорових осіб. На час виписування із стаціонару

відзначено відновлення активності ГР в еритроцитах хворих цієї групи спостереження. В сироватці крові показник ГР залишався на зниженому рівні ($p < 0,05$).

Аналогічна динаміка встановлена і при дослідженні активності ГР у сироватці крові та еритроцитах тяжкохворих на ГГВ (див. табл. 3.12). Однак, у періоді ранньої реконвалесценції середнє значення показника ГР було нижче фізіологічних величин і в еритроцитах, і в сироватці крові таких хворих ($p < 0,05$).

Одним з важливих ферментів глутатіонової протиперекисної системи є ГТ, яка має переважно печінкову локалізацію та являється одним із основних детоксикаційних ферментів, функціонує разом із ГР та G-SH. Дані, представлені в таблиці 3.13, свідчать про високу активність цього ферменту протягом всього захворювання як в еритроцитах, так і в сироватці крові хворих з різними формами тяжкості ГГВ.

Таблиця 3.13

Активність ГТ в еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ залежно від ступеня тяжкості та періоду хвороби ($M \pm m$)

Період хвороби	Еритроцити крові, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нв	Сироватка крові, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка
1	2	3
Легкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	182,03 ± 5,27*	60,46 ± 2,46*
Період розпалу	156,47 ± 6,31	53,73 ± 2,09*

Продовж. табл. 3.13

1	2	3
Рання реконвалесценція	151,94 ± 4,25	49,18 ± 2,65
Середньотяжкий перебіг (n=30)		
Початок хвороби	203,61 ± 8,94*	69,24 ± 3,53*
Період розпалу	174,39 ± 5,14*	61,63 ± 2,81*
Рання реконвалесценція	156,12 ± 5,83	50,45 ± 3,37
Тяжкий перебіг(n=30)		
Початок хвороби	251,5 ± 6,38*	81,32 ± 5,18*
Період розпалу	187,14 ± 7,03*	70,55 ± 4,93*
Рання реконвалесценція	167,27 ± 6,57*	58,26 ± 2,69*
Здорові люди (n=30)	147,81 ± 3,76	46,34 ± 1,19

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

Відмічено наявність зв'язку між зростанням активності ГТ та виразністю інтоксикаційного синдрому. У хворих з помірно вираженими ознаками інтоксикації активність ГТ була нижче, ніж у хворих із значно вираженими та тривалими симптомами інтоксикації.

У періоді ранньої реконвалесценції активність ГТ мала тенденцію до відновлення при всіх ступенях тяжкості перебігу ГГВ. Однак, у тяжкохворих у періоді ранньої реконвалесценції активність ГТ залишалася на достатньо високому рівні ($p < 0,05$).

Таким чином, у початковому періоді гострих клінічних проявів ГГВ відбувається активація ферментної діяльності ГР і ГТ (див. табл. 3.12, 3.13). Однак, у періоді розпалу хвороби активність ГР суттєво знижується, в той час, як активність ГТ залишається на підвищеному рівні, що свідчить, на наш погляд, про більш широкий діапазон адаптаційних можливостей ГТ.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією G-SH і МДА ($r = -0,973$) та активністю ГР і концентрацією МДА ($r = -0,923$). На відміну від цього кореляційний зв'язок між активністю ГТ і концентрацією МДА був прямим, вираженим ($r = 0,973$). Тобто, висока активність реакцій

ВРО у хворих на ГГВ супроводжується частковим виснаженням функціональної активності глутатіонової протиперекисної системи.

Виснаження циклу ГР-ГТ призводить до зростання в організмі хворих різноманітних токсичних продуктів, в тому числі й ендогенних, може бути одною з причин розвитку та прогресування інтоксикаційного синдрому та ГПЕ.

У міру зростання клінічних ознак ГПЕ прогресивно знижується активність ГР як в еритроцитах, так і в сироватці крові хворих в порівнянні з фізіологічними величинами (в 1,8 разу в еритроцитах та в 2,1 разу в сироватці крові). Активність ГТ в еритроцитах та сироватці крові таких хворих також набувала тенденцію до зниження з наростанням ознак гострої печінкової недостатності. Як видно з таблиці 3.14, в еритроцитах хворих з клінічними ознаками прекоми встановлено значне зменшення концентрації G-SH.

Таблиця 3.14

Активність ГР, ГТ, концентрація G-SH в еритроцитах та сироватці крові хворих із злякисним перебігом ГГВ (M±m)

Період хвороби	Еритроцити крові	Сироватка крові
1	2	3
ГР		
нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нb нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка		
Тяжкий перебіг без ознак ГПЕ	199,87 ± 9,46*	31,35 ± 1,52*
Прекома I-II	157,46 ± 7,11* **	28,71 ± 1,42*
Кома I-II	131,78 ± 5,53* **	19,94 ± 3,97* **
Здорові люди	244,23 ± 7,68	42,85 ± 2,97

Продовж. табл. 3.14

1	2	3
ГТ		
	нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нв	нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка
Тяжкий перебіг без ознак ГПЕ	187,14 ± 7,03*	70,55 ± 4,93*
Прекома I-II	167,91 ± 6,78* **	54,64 ± 3,27* **
Кома I-II	156,58 ± 7,52* **	49,73 ± 2,44**
Здорові люди	147,81 ± 3,76	46,34 ± 1,19
G-SH		
	мг/мл за висі еритроцитів	мг/мл сироватки
Тяжкий перебіг без ознак ГПЕ	287,23 ± 8,36*	103,52 ± 6,09*
Прекома I-II	198,43 ± 10,13* **	
Кома I-II	147,16 ± 9,25* **	
Здорові люди	382,72 ± 9,71	137,26 ± 6,93

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

2. **– вірогідна різниця порівняно з показниками хворих без ознак ГПЕ (p<0,05).

При погіршенні загального стану, зростання ознак інтоксикації концентрація G-SH продовжувала знижуватися. Розвиток глибокої коми супроводжувався зменшенням вмісту G-SH в 2,6 разу в еритроцитах в порівнянні з показником здорових обстежених (p<0,05).

В сироватці крові хворих за умов виникнення прекоми спостерігали різке зниження кількості G-SH, за умов розвитку коми незначну концентрацію G-SH знайдено лише у 3 хворих. Такі порушення обумовлені, на нашу думку, виснаженням функціонального стану глутатіонової протиперекисної системи, що, поряд з іншими чинниками, призводить до розвитку гострого некрозу печінки.

Таким чином, отримані дані свідчать про розвиток функціональної недостатності в системі глутатіону для знешкодження надлишкових

перекисів, що утворюються в організмі хворих на ГГВ. Ступінь виразності такої недостатності є різним та залежить від періоду та тяжкості перебігу ГГВ.

За умов розвитку легкої форми хвороби підвищення активності ферментів АОС відповідає концентрації продуктів ПОЛ. Активність ГР та кількість G-SH забезпечують адекватну роботу глутатіонової протиперекисної системи. У хворих із середньотяжким перебігом ГГВ виявлено дефіцит антиоксидантної ферментної активності. Компенсаторна активація ГР на початку хвороби є недостатньою для забезпечення адекватної роботи системи глутатіону, яка починає функціонувати в напруженому режимі. В періоді розпалу клінічної картини хвороби активність АОС починає відставати від надлишкового росту ВРО. Тривале перебування організму в такому стані призводить до виснаження АОС, її декомпенсації, що може суттєво вплинути на подальший перебіг захворювання та морфологічний стан печінки.

При тяжких формах ГГВ зазначені зміни стають ще більш вираженими, і в періоді розпалу компенсаторні можливості системи глутатіону є вичерпаними. Такі негативні порушення призводять до того, що клітини залишаються практично незахищеними, особливо при фульмінантних формах, від руйнівальної дії продуктів пероксидації, розвивається гострий некроз печінкових клітин.

Надлишкова кількість продуктів ВРО справляє токсичний вплив на фосфоліпідний склад мембран і функціональну спроможність не лише гепатоцитів, але і тромбоцитів та інших клітин. Посилена агрегація тромбоцитів, що супроводжується скороченням агрегаційної функції тромбоцитів призводить до виникнення мікротромбозів вже на початку періоду жовтяниці. Подальше накопичення токсичних перекисів та недостатність у системі антиоксидантного захисту хворих призводять до руйнування клітинних біомембран, прогресування негативних змін в

тромбоцитарній та інших ланках складної системи гемостазу, що сприяє розвитку "коагулопатії споживання", яка клінічно проявлялася у хворих з тяжким перебігом ГГВ схильністю до кровоточивості та різноманітними кровотечами. Знання та розуміння функціонування системи ПОЛ/АОС та системи гемостазу може надати в руки клініцисту допоміжні засоби в лікування хворих.

ГЛАВА 4

ВИКОРИСТАННЯ АМІКСИНУ ІС І ГЛУТАРГІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В

4.1. Клінічна оцінка ефективності призначеного лікування

Проблема лікування хворих на ГГВ сьогодні залишається вельми актуальною і потребує комплексного підходу – слід враховувати як етіологічний фактор, так і патогенетичні особливості хвороби. Тому терапія ГГВ являє певні труднощі, що пов'язано з відсутністю чіткого розуміння окремих механізмів патогенезу та відсутністю високоефективних і доступних препаратів у мережі практичної охорони здоров'я.

Досягнення молекулярної біології дозволили не лише відкрити механізми реплікації HBV, але й створити останніми роками цілий ряд хіміотерапевтичних засобів, що володіють противірусним ефектом. Однак, досвід клініцистів показав, що не завжди такі препарати є високоефективними. До того ж, слід враховувати велику кількість протипоказань для їх призначення, чисельні побічні ефекти та інші несприятливі фактори.

До комплексної терапії хворих на ГГВ слід включати не лише препарати, що володіють імунобіологічною активністю, сприяють корекції імунологічних порушень, а також патогенетичні засоби, які покращують стан хворих, впливають на основні порушення, що відбуваються в організмі людини.

Враховуючи вищевикладене, нами для лікування хворих на ГГВ використовувався аміксин ІС, який належить до групи індукторів ендogenous інтерферону. Препарат володіє широким спектром біологічної активності, справляє імуномодулюючий, антитуморогенний,

антибактеріальний, антивірусний вплив. Аміксин ІС дозволено для застосування Фарм. Комітетом України (№ UA/2559/01/02 від 25.01.2005). При виборі препарату враховували і те, що коло протипоказань для аміксину ІС є обмеженим. До того ж, несприятливі побічні реакції, що розвиваються під час прийому цієї лікарської речовини практично відсутні.

З метою оцінки ефективності призначеного лікування хворих розділили на 2 групи: до першої (контрольної) групи ввійшли 30 хворих із середньотяжким та 30 хворих з тяжким перебігом ГГВ, яким призначали загальноприйнятну базисну терапію. Другу групу склали 60 хворих: у 30 діагностовано середньотяжка та у 30 – тяжка форма ГГВ. Хворим цієї групи, поряд із базисною терапією, призначали аміксин ІС по 1 таблетці (0,125 г) на добу, 2 дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів.

Обидві групи хворих були рандомізовані за статтю, віком, основними результатами попереднього лабораторного обстеження.

Також до комплексної терапії хворих другої групи включали вітчизняний препарат, що володіє гіпоамоніємічною, гепатопротекторною, антиоксидантною, імуномодулюючою дією, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення гепатоцитів – глутаргін. Глутаргін являє собою сіль аргініну та глутамінової кислоти (хімічна назва: α -аргініна α -глутамат). Препарат розроблений в Державному науковому центрі лікарських засобів. Для лікування хворих використовували таблетовану (№ UA/4022/02/01) та ін'єкційну форми (№ P.06.03/07054 від 19.06.2003р.). Хворим із середньотяжким перебігом ГГВ глутаргін призначали по 3 таблетки (0,75 г) тричі на день, протягом 15 днів. Лікування тяжкохворих починали з внутрішньовенного крапельного застосування 50 мл 40 % розчину глутаргіну двічі на добу протягом 7 днів. Після чого препарат призначали в таблетованій формі.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за такими показниками: тривалість диспепсичного синдрому, клінічних проявів інтоксикації, періоду

жовтяниці, активність АлАТ, концентрація залишкового азоту, сечовини. Також враховували показники тромбоцитарної ланки гемостазу, ІРКЗ, концентрацію продуктів ПОЛ та активність глутатіонової протиперекисної системи.

Додавання до комплексної терапії хворих з середньотяжким перебігом ГГВ аміксину ІС та глутаргіну (рис. 4.1) призводило до зменшення інтенсивності та скорочення тривалості диспепсичного синдрому в середньому на $(2,72 \pm 1,26)$ днів, терміну інтоксикації - на $(3,82 \pm 1,14)$ днів порівняно з групою контролю.

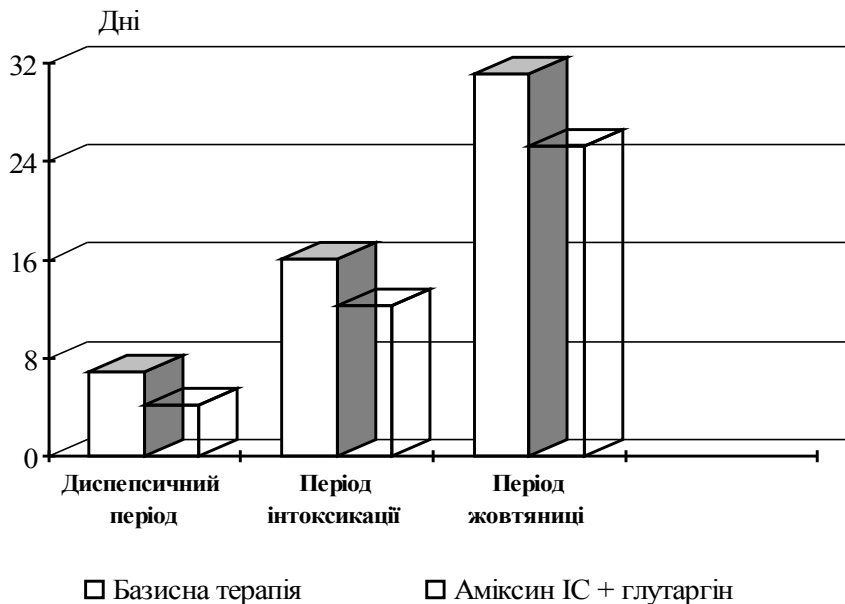


Рис. 4.1. Тривалість основних клінічних проявів у хворих з середньотяжким перебігом ГГВ залежно від засобу лікування

Слід відмітити, що у тяжкохворих на ГГВ на фоні проведеної терапії ін'єкційною формою глутаргіну до 5 дню відмічені позитивні зміни в соматичному статусі, а наприкінці першого тижня хворі відмічали значне зниження інтенсивності загальної слабкості та диспепсичних явищ порівняно

з контрольною групою хворих. Подальша терапія таблетованою формою глутаргіну дозволила констатувати, що у хворих з тяжким перебігом ГГВ в середньому на $(5,43 \pm 1,09)$ днів раніше зникали ознаки інтоксикаційного синдрому, на $(3,16 \pm 0,79)$ днів раніше зменшувалися диспепсичні прояви, у хворих з'являвся апетит, відновлювалася функція шлунково-кишкового тракту.

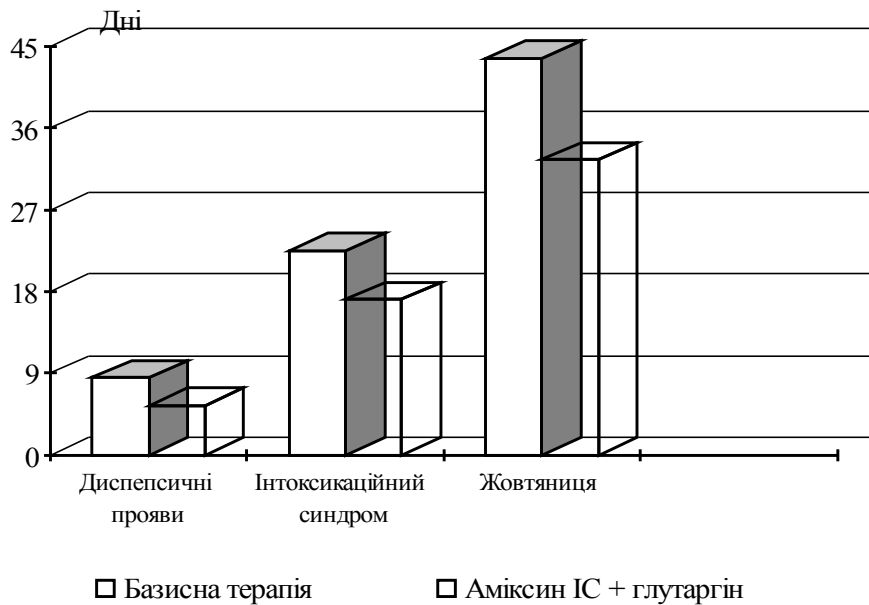


Рис. 4.2. Тривалість основних клінічних проявів у хворих з тяжким перебігом ГГВ залежно від засобу лікування

Також відбувалося скоріше завершення жовтяниці за умов використання в комплексній терапії хворих на ГГВ аміксіну ІС та глутаргіну (рис. 4.1, 4.2). Все це призводило до скорішого покращення самопочуття хворих, скорочення термінів госпіталізації.

Призначене лікування справляло суттєвий терапевтичний ефект на результати біохімічного обстеження хворих обох груп спостереження. Однак,

більш виражені позитивні зміни відмічені в групі хворих, яким призначали поряд із базисною терапією аміксин ІС і глутаргін (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка основних біохімічних показників у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ залежно від періоду хвороби та засобу терапії (M±m)

Групи хворих	Середньотяжкий перебіг ГГВ		Тяжкий перебіг ГГВ	
	Базисна терапія (n=30)	Аміксин ІС + глутаргін (n=30)	Базисна терапія (n=30)	Аміксин ІС + глутаргін (n=30)
Показники				
До початку лікування				
Загальний білірубін, мкмоль/л	85,12 ± 4,73		106,28 ± 6,07	
АлАТ, ммоль/Г·л	1,86 ± 0,18		2,46 ± 0,35	
Залишковий азот, ммоль/л	26,74 ± 1,83		29,35 ± 1,52	
Сечовина, ммоль/л	8,70 ± 0,29		9,61 ± 0,42	
На 15-й день лікування				
Загальний білірубін, мкмоль/л	126,37 ± 8,64	104,69 ± 6,38*	270,08 ± 28,14	212,53 ± 10,96*
АлАТ, ммоль/Г·л	3,28 ± 0,13	2,47 ± 0,43*	3,76 ± 0,15	3,04 ± 0,52*
Залишковий азот, ммоль/л	31,52 ± 0,49	27,86 ± 1,07*	34,6 ± 1,35	31,38 ± 1,19*
Сечовина, ммоль/л	11,23 ± 0,62	8,2 ± 0,72*	13,4 ± 1,27	10,6 ± 0,42*
Період ранньої реконвалесценції				
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,8 ± 1,57	17,3 ± 1,64	37,3 ± 6,12	26,4 ± 5,37
АлАТ, ммоль/Г·л	1,17 ± 0,136	0,83 ± 0,09*	1,75 ± 0,229	1,24 ± 0,13*
Залишковий азот, ммоль/л	27,6 ± 1,25	24,3 ± 1,23*	30,9 ± 1,48	28,1 ± 0,54*
Сечовина, ммоль/л	8,6 ± 0,37	7,8 ± 0,44	10,7 ± 0,16	8,3 ± 0,62*

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи (p<0,05).

Так, встановлено, що у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ, до терапії яких включали аміксин ІС та глутаргін концентрація загального білірубину на 15-й день лікування була значно нижчою, ніж у хворих, які отримували лише базисну терапію. В періоді ранньої

реконвалесценції відзначали нормалізацію кількості цього показника у хворих із середньотяжкою формою ГГВ в обох групах спостереження. В той же час у тяжкохворих, яким призначали аміксин ІС і глутаргін вміст загального білірубіну наближався до фізіологічної величини, а в групі контролю - залишався на достатньо високому рівні.

Аналогічна тенденція відмічена при вивченні динаміки активності АлАТ (див. табл. 4.1). Включення до базисної терапії хворих на ГГВ аміксину ІС та глутаргіну сприяло скорішій нормалізації активності АлАТ у сироватці крові хворих із середньотяжким перебігом ГГВ та значному зменшенню цього показника у хворих з тяжкою формою ГГВ. На відміну від цього в контрольній групі хворих показники активності АлАТ залишалися на достатньо високому рівні протягом всього лікування.

Також слід відмітити позитивний вплив запропонованого комбінованого лікування на показники аміакнейтралізуючої функції печінки – кількість залишкового азоту та сечовини (див. табл. 4.1). Скоріша регресія означених показників відбувалася за умов призначення аміксину ІС і глутаргіну, що свідчить, на наш погляд, про відновлення детоксикаційної функції печінки, яке супроводжувалося зменшенням прояв цитолітичного та холестатичного синдромів.

Таким чином, використання в комплексній терапії хворих із середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ аміксину ІС та глутаргіну справляло позитивний терапевтичний ефект, що проявлялося скороченням тривалості інтоксикаційного, диспепсичного синдромів, зменшенням терміну жовтушного періоду. Також раніше відбувалося зниження / або нормалізація концентрації загального білірубіну, активності АлАТ, вмісту залишкового азоту та сечовини. Все це сприяло скорішому покращенню самопочуття хворих, відновленню основних функцій печінки, зменшенню терміну перебування хворих у стаціонарі, запобігало розвитку хронічних форм хвороби.

4.2. Вплив аміксину ІС і глутаргін у на основні показники системи гемостазу

В результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих, які отримували поряд із базисною терапією аміксин ІС і глутаргін відбувалися зміни в системі гемостазу, які були відзначені при вивченні тромбоцитарної ланки гемостазу та розрахунку ІРКЗ.

Як видно з таблиці 4.2, у хворих з середньотяжкою формою ГГВ, яким призначали таку терапію, відмічена чітка тенденція до нормалізації числа тромбоцитів вже на 15-й день лікування. Повне відновлення загального числа тромбоцитів спостерігали у таких хворих перед виписуванням із стаціонару.

У періоді ранньої реконвалесценції загальне число тромбоцитів у крові тяжкохворих на ГГВ, яким призначали аміксин ІС та глутаргін також відповідало значенню здорових людей. У хворих, яким призначали лише базисну терапію кількість тромбоцитів залишалася на низькому рівні ($p < 0,05$).

Призначення інтерферогену та гепатопротектору також відобразалося й на ступені агрегації тромбоцитів (див. табл. 4.2). Якщо ступінь агрегації тромбоцитів в перші дні хвороби був достатньо високим в обох групах спостереження, то в періоді розпалу відмічено значне його зниження. При застосуванні лише базисної терапії цей показник мав менше значення. Подальше проведення лікування призводило до поступового збільшення ступеня агрегації тромбоцитів. При виписуванні хворих із стаціонару повного його відновлення не спостерігали. Хоча у представників дослідної групи цей показник був вище, ніж в контрольній групі та наближався до результату здорових обстежених.

Таблиця 4.2

**Динаміка показників тромбоцитарної ланки гемостазу
у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ
залежно від періоду хвороби та засобу терапії (M±m)**

Групи хворих	Середньотяжкий перебіг ГГВ		Тяжкий перебіг ГГВ	
	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)
Показники				
До початку лікування				
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	216,92 ± 7,43*		149,97 ± 6,27*	
Ступінь агрегації, %	71,63 ± 2,94*		77,36 ± 5,8*	
Час агрегації, сек.	284,23 ± 8,19*		247,39 ± 10,43*	
На 15-й день лікування				
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	229,26 ± 10,72*	256,42 ± 9,02* **	194,83 ± 9,42*	227,65 ± 10,57* **
Ступінь агрегації, %	30,74 ± 2,53*	46,92 ± 1,94* **	22,13 ± 2,74*	38,79 ± 1,19* **
Час агрегації, сек.	353,42 ± 10,68*	327,16 ± 10,33* **	374,59 ± 9,37*	329,44 ± 10,68* **
Період ранньої реконвалесценції				
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	250,63 ± 11,58*	273,76 ± 10,46* **	223,41 ± 9,73*	251,82 ± 8,23* **
Ступінь агрегації, %	49,51 ± 2,36*	58,45 ± 1,71* **	40,64 ± 3,62*	53,56 ± 2,95* **
Час агрегації, сек.	326,82 ± 11,04*	316,25 ± 10,86**	275,71 ± 7,18*	286,34 ± 5,08* **
Здорові люди				
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	260,42 ± 11,87			
Ступінь агрегації, %	65,17 ± 2,41			
Час агрегації, сек.	303,64 ± 10,27			

Примітки:

- * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи хворих ($p < 0,05$).

Подовження часу агрегації тромбоцитів, зафіксоване в періоді розпалу клінічних прояв ГГВ також набувало суттєвих змін під впливом проведеного лікування, динаміка яких була різною та залежала від ступеня тяжкості гепатиту (див. табл. 4.2, рис. 4.3, 4.4). За умов виникнення середньотяжкої форми ГГВ відбувалося поступове скорочення часу агрегації в періоді стихання хвороби. У тяжкохворих цей показник на момент виписування із стаціонару був нижче, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). Хоча у представників дослідної групи середнє значення часу агрегації тромбоцитів наближалось до фізіологічної величини.

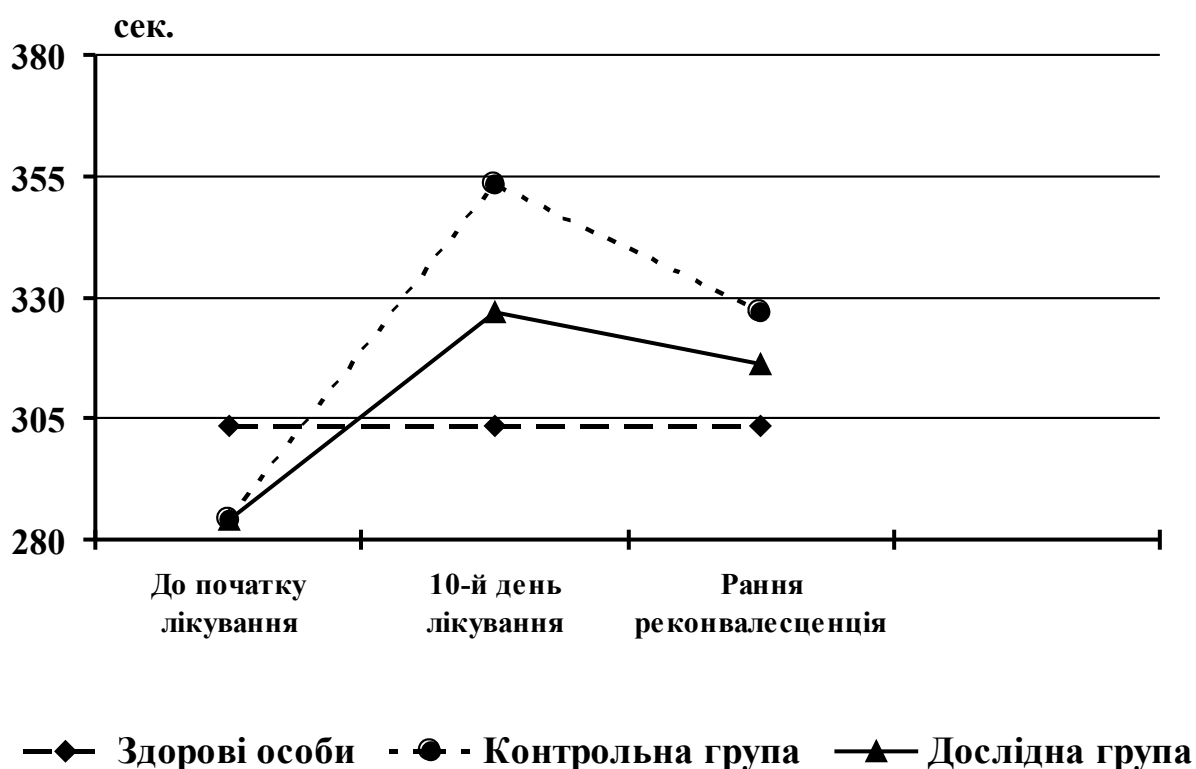


Рис. 4.3. Динаміка часу агрегації тромбоцитів у хворих із середньотяжким перебігом ГГВ залежно від засобу лікування

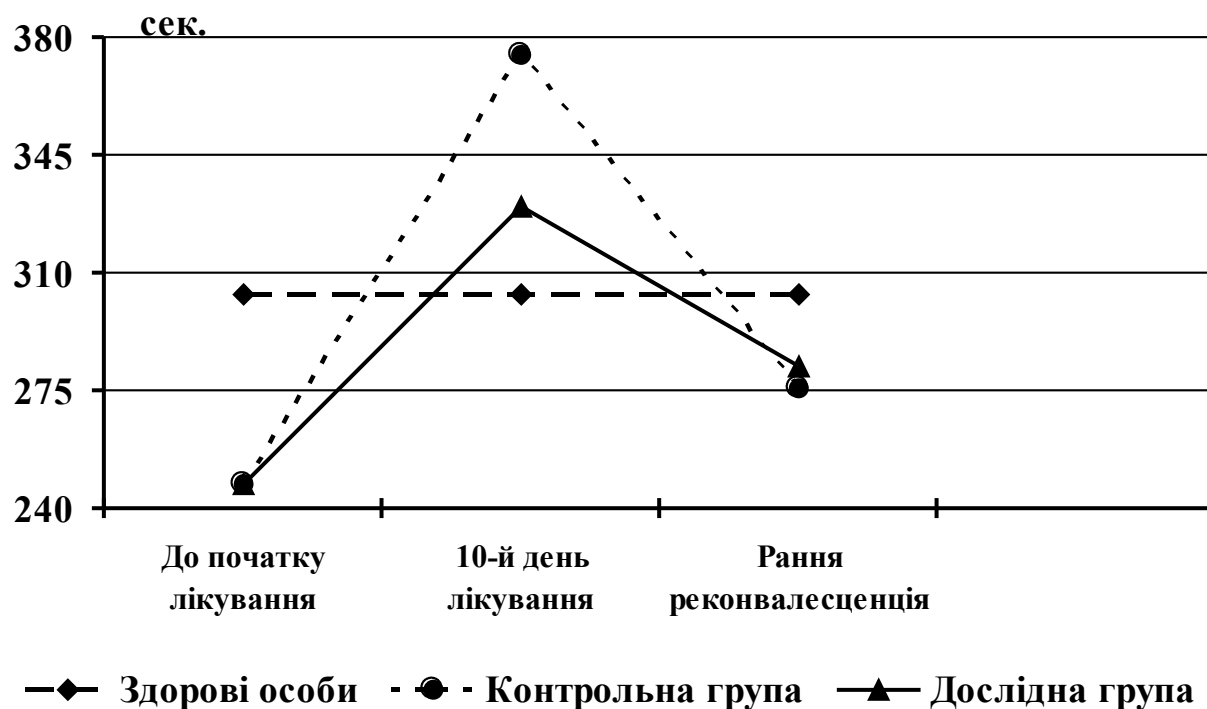


Рис. 4.4. Динаміка часу агрегації тромбоцитів у хворих із тяжким перебігом ГГВ залежно від засобу лікування

Цікавими, на наш погляд, були зміни, що відбувалися з боку ІРКЗ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка ІРКЗ у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ в залежності від періоду хвороби та засобу терапії

Групи хворих	Середньотяжкий перебіг ГГВ		Тяжкий перебіг ГГВ	
	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)
Значення ІРКЗ				
1	2	3	4	5
На 15-й день лікування				
323 – 180	-	9	-	-
179 – 60	30	21	-	12
59 - 15	-	-	30	18
Період ранньої реконвалесценції				
> 323	3	6	1	4

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4	5
323 – 180	14	19	10	14
179 – 60	13	5	17	12
59 - 15	-	-	2	-

Так, на 15-й день лікування в дослідній групі значення ІРКЗ у 9 хворих із середньотяжким перебігом ГГВ відповідало результату хворих із легким перебігом, а у 12 тяжкохворих – результату середньотяжкої форми ГГВ. Ще більш виражений позитивний вплив лікування з додаванням аміксину ІС та глутаргіну відмічали в періоді ранньої реконвалесценції. В групі із середньоважким перебігом ГГВ ІРКЗ значно підвищувався у 25 хворих, причому у 6 – відповідав фізіологічній величині. В контрольній групі аналогічних хворих такі зміни зафіксовані лише у 17 представників.

Запропонована терапія супроводжувалася зростанням ІРКЗ і у тяжкохворих. Привертає до себе увагу той факт, що у 4 представників цієї групи спостереження показник ІРКЗ наприкінці лікування дорівнювався значенню здорових обстежених, у 14 – значенню хворих з середньо тяжким перебігом ГГВ. В той час, як в контрольній групі у 2 пацієнтів ІРКЗ відповідав первинному значенню, а лише у 1 – результату практично здорових.

Таким чином, включення до базисної терапії хворих на ГГВ аміксину ІС та глутаргіну сприяє відновленню агрегаційної функції тромбоцитів, що проявляється відновленням числа тромбоцитів, підвищенням ступеня агрегації тромбоцитів (за умов зниження в періоді розпалу) та нормалізацією часу агрегації тромбоцитів.

Вплив означеного лікування на ІРКЗ проявлявся відновленням часу максимальної ретракції на елетрокоагулограмі та незначною висотою коливальних рухів самописця в фазі максимальної ретракції. Таке явище можна пояснити, на наш погляд, тим, що у хворих дослідної групи щільність

кров'яного згустку була достатньо високою за умов одночасного низького рівня процесів фібринолізу в порівнянні з групою контролю.

Тобто, призначене лікування призводило до усунення виниклих порушень в складній системі гемостазу, запобігає розвитку коагулопатії "споживання", сприяє зменшенню тяжкості клінічного перебігу хвороби.

4.3. Зміни в системі ПОЛ/АОС у хворих на гострий гепатит В у динаміці лікування

В ході проведення дослідження вивчали вплив комбінації препаратів аміксіну ІС та глутаргіну на активність перебігу процесів ПОЛ та функціональну спроможність АОС у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ. Визначення концентрації ДК, МДА, G-SH та активності ГР і ГТ здійснювали до призначення терапії, на 15-й день лікування та в періоді ранньої реконвалесценції. Означені показники при первинному обстеженні були ідентичними в контрольній та дослідній групах хворих. Отримані результати представлено в таблицях 4.4, 4.5 та 4.6.

Так, у хворих із середньотяжким перебігом ГГВ (див. табл. 4.4), до терапії яких додавали інтерфероноген та гепатопротектор встановлено, що концентрація ДК на 15-й день лікування була значно нижче, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$). При виписуванні хворих із стаціонару відмічали нормалізацію вмісту ДК і в еритроцитах, і в сироватці крові представників дослідної групи. В той час, як в контрольній групі отримані показники значно перевищували відповідні фізіологічні величини.

Аналогічна тенденція встановлена під час визначення концентрації МДА в еритроцитах та сироватці крові хворих обох груп спостереження з середньотяжкою формою ГГВ. В періоді ранньої реконвалесценції зареєстрована нормалізація кількості МДА в еритроцитах крові хворих дослідної групи, в сироватці крові цей показник наближався до результату

здорових обстежених. В цей період кількість МДА в 1,2 разу в еритроцитах та сироватці крові хворих контрольної групи перевищувала дані донорів ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4

**Динаміка концентрації ДК та МДА у хворих
з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ
залежно від періоду хвороби та засобу терапії (M±m)**

Показники	Середньотяжкий перебіг ГГВ		Тяжкий перебіг ГГВ	
	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)
1	2	3	4	5
До початку лікування				
ДК, нмоль/л завису еритроцитів	6,74 ± 0,22*		14,96 ± 0,26*	
ДК, нмоль/л сироватки	16,95 ± 0,49*		21,33 ± 1,94*	
МДА, нмоль/л завису еритроцитів	231,86 ± 10,48*		260,49 ± 11,6*	
МДА, нмоль/л сироватки	457,69 ± 14,35*		442,98 ± 9,24*	
На 15-й день лікування				
ДК, нмоль/л завису еритроцитів	9,07 ± 0,16*	7,36 ± 0,39* **	15,81 ± 1,23*	10,23 ± 1,66* **
ДК, нмоль/л сироватки	18,73 ± 0,31*	12,37 ± 0,68* **	38,39 ± 2,6*	28,64 ± 3,04* **
МДА, нмоль/л завису еритроцитів	281,32 ± 7,12*	257,06 ± 9,33* **	401,93 ± 11,94*	321,52 ± 12,6* **
МДА, нмоль/л сироватки	504,71 ± 12,29*	521,43 ± 10,91*	707,65 ± 14,96*	530,28 ± 8,31* **
Період ранньої реконвалесценції				
ДК, нмоль/л завису еритроцитів	5,63 ± 0,18*	5,12 ± 0,27**	7,64 ± 0,65*	5,91 ± 0,46* **
ДК, нмоль/л сироватки	13,52 ± 0,54*	11,83 ± 0,42**	16,53 ± 1,41*	12,38 ± 0,28* **
МДА, нмоль/л завису еритроцитів	174,42 ± 8,56*	153,77 ± 8,79**	206,51 ± 8,15*	172,19 ± 12,51* **
МДА, нмоль/л сироватки	311,58 ±	263,23 ±	369,16 ±	291,75 ±

	12,84*	14,66* **	10,24*	11,86* **
Здорові люди				
ДК, нмоль/л завису еритроцитів	4,83 ± 0,07			
ДК, нмоль/л сироватки	11,47 ± 0,32			

Продовж. табл. 4.4

1	2	3	4	5
МДА, нмоль/л завису еритроцитів	145,23 ± 4,06			
МДА, нмоль/л сироватки	242,46 ± 4,73			

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи хворих ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що швидкість зниження продуктів ПОЛ у хворих, які отримували аміксин ІС та глутаргін значно перевищувала темп їх зменшення у хворих, які лікувалися лише базисною терапією.

Більш виражені порушення в системі ПОЛ спостерігали у хворих із тяжким перебігом ГГВ. На 15-й день лікування в групі контролю концентрація ДК в еритроцитах в 1,5 разу та в 1,3 разу в сироватці крові перевищувала відповідні показники дослідної групи. Кратність зменшення кількості МДА дорівнювалася 1,2 в еритроцитах та 1,3 в сироватці крові хворих, які отримували лише базисну терапію в порівнянні з хворими, до лікування яких додавали аміксин ІС та глутаргін.

Період ранньої реконвалесценції характеризувався наступними даними. В дослідній групі хворих відбувалося значне зниження кількості ДК та МДА. Але, повного відновлення продуктів пероксидації не спостерігали в обох групах хворих. Зниження концентрації ДК та МДА в еритроцитах та сироватці крові хворих супроводжувалося покращенням самопочуття, зниженням концентрації загального білірубину та активності амінотрансфераз, що свідчило про зменшення деструктивних процесів в тканині печінки.

Також терапія із використанням запропонованою нами комбінації препаратів справляла суттєвий вплив на функціональну активність глутатионової протиперекисної системи. Як видно з таблиці 4.5, значні зміни відбувалися з боку концентрації одного з компонентів цієї системи – відновленого глутатіону. Терапія, призначена дослідній групі хворих призводила до скорішого відновлення кількості G-SH.

Таблиця 4.5

Динаміка концентрації G-SH у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ залежно від періоду хвороби та засобу терапії (M±m)

Групи хворих	Середньотяжкий перебіг ГГВ		Тяжкий перебіг ГГВ	
	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)
Показники				
До початку лікування				
G-SH, мг/мл завису еритроцитів	416,12 ± 6,48*		401,76 ± 9,64*	
G-SH, мг/мл сироватки	160,35 ± 6,74*		181,82 ± 8,41*	
На 15-й день лікування				
G-SH, мг/мл завису еритроцитів	364,38 ± 9,08*	368,5 ± 5,29	287,23 ± 8,36*	313,5 ± 7,88* **
G-SH, мг/мл сироватки	119,72 ± 8,34*	123,4 ± 7,62	103,52 ± 6,09*	118,8 ± 4,17* **
Період ранньої реконвалесценції				
G-SH, мг/мл завису еритроцитів	371,74 ± 7,12	378,4 ± 7,86	341,64 ± 10,42*	362,3 ± 8,32* **
G-SH, мг/мл сироватки	128,98 ± 7,26	131,5 ± 6,65	118,95 ± 7,38*	127,5 ± 6,37
Здорові люди				
G-SH, мг/мл завису еритроцитів	382,72 ± 9,71			
G-SH, мг/мл сироватки	137,26 ± 6,93			

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).

2. ** – вірогідна різниця в порівнянні з показниками контрольної групи хворих ($p < 0,05$).

Так, нормалізацію цього показника в еритроцитах, і в сироватці крові у хворих із середньотяжким перебігом ГГВ відмічали вже на 15-й день лікування. В контрольній групі фізіологічне значення цього показника зафіксовано лише в періоді ранньої реконвалесценції.

В дослідній групі хворих із тяжким перебігом ГГВ (див. табл. 4.5) спостерігали більш високі цифри концентрації G-SH на 15-й день лікування. При виписуванні із стаціонару вміст G-SH в сироватці крові таких хворих відповідав, а в еритроцитах наближався до показників здорових обстежених. У хворих, яким призначали лише базисну терапію, концентрація G-SH залишалася на низькому рівні протягом всього періоду лікування.

Під впливом проведеного лікування значних змін набували показники активності основних ферментів системи глутатіону – ГР та ГТ (таблиця 4.6). І базисна терапія, і терапія з додаванням аміксину ІС та глутаргіну призводили до активації ГР вже на 10-й день лікування. В цей період в еритроцитах та сироватці крові у хворих дослідної групи із середньотяжким перебігом ГГВ встановлено нормалізацію активності ГР. В той час, як результати, отримані в контрольній групі були значно нижчими ($p < 0,05$). При виписуванні хворих дослідної групи із стаціонару встановлена більш виражена стабільність активності цього ферменту.

Аналогічна тенденція спостерігалася і у хворих з тяжким перебігом ГГВ. Однак, повне відновлення показника ГР зафіксовано лише в періоді ранньої реконвалесценції у пацієнтів, яким призначали разом із базисною терапію комбінацію інтерферогена та гепатопротектора.

Позитивний вплив запропонованого лікування на активність ГР призводив не лише до збільшення кількості G-SH у хворих дослідної групи, але і до відновлення функціональної спроможності всієї системи глутатіону.

Спрямованість динаміки активності ГТ була протилежною (див. рис. 4.5, 4.6). Так, в періоді розпалу хвороби, активність ГТ підвищувалася, на відміну від ГР. Найбільш високі цифри цього показника спостерігали за умов розвитку тяжкої форми ГГВ (див. табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Динаміка активності ГР і ГТ у хворих
з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ
залежно від періоду хвороби та засобу терапії (M±m)**

Групи хворих	Середньотяжкий перебіг ГГВ		Тяжкий перебіг ГГВ	
	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)
Показники	2	3	4	5
До початку лікування				
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нб	284,74 ± 13,59*		324,22 ± 11,05*	
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка	55,12 ± 3,22*		63,68 ± 2,19*	
ГТ, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нб	203,61 ± 8,94*		251,50 ± 6,38*	
ГТ, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка	69,24 ± 3,53*		81,32 ± 5,18*	
На 15-й день лікування				
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нб	217,05 ± 13,26*	236,74 ± 5,36**	199,87 ± 9,46*	218,45 ± 8,37* **
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка	34,39 ± 1,41*	39,07 ± 2,35**	31,35 ± 1,52*	35,49 ± 1,75* **
ГТ, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нб	174,39 ± 5,14*	168,52 ± 7,23*	187,14 ± 7,03*	172,71 ± 5,64* **
ГТ, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка	61,63 ± 2,81*	55,13 ± 1,93* **	70,55 ± 4,93*	59,64 ± 3,11* **

Період ранньої реконвалесценції				
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нб	231,45 ± 12,65	243,88 ± 6,79	207,31 ± 11,63*	228,29 ± 9,04**
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка	36,46 ± 2,36*	41,36 ± 2,08**	34,78 ± 1,71*	38,98 ± 1,38**
ГТ, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нб	156,12 ± 5,83	150,37 ± 6,45	167,27 ± 6,57*	156,81 ± 5,28

Продовж. табл. 4.6

1	2	3	4	5
ГТ, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка	50,45 ± 3,37	48,79 ± 2,12	58,26 ± 2,69*	51,85 ± 3,54* **
Здорові люди				
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нб	244,23 ± 7,68			
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка	42,85 ± 2,97			
ГТ, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г Нб	147,81 ± 3,76			
ГТ, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв. на 1 г білка	46,34 ± 1,19			

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).
2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи хворих (p<0,05).

Призначене лікування призводило до поступового зниження активності цього ферменту, ступінь вираженості якого залежав від тривалості та засобу терапії. Дані, представлені в таблиці 4.6 свідчать про нормалізацію активності ГТ у всіх хворих із середньотяжким перебігом ГГВ в періоді реконвалесценції. При тяжкому перебігу ГГВ активність ГТ відповідала фізіологічному показнику лише в сироватці крові хворих дослідної групи і наближалася до такого результату в еритроцитах. Остаточні дані в групі контролю перевищували фізіологічні в 1,2 разу в еритроцитах та в 1,3 - в сироватці крові (p<0,05).

При проведенні статистичної обробки виявлено наявність прямого вираженого кореляційного зв'язку між концентрацією загального білірубину та активністю ГТ (r= 0,873). Враховуючи те, що ГТ – фермент з печінковою локалізацією, можна припустити, що ГТ може бути індикатором відновлення функціональної здатності печінки.

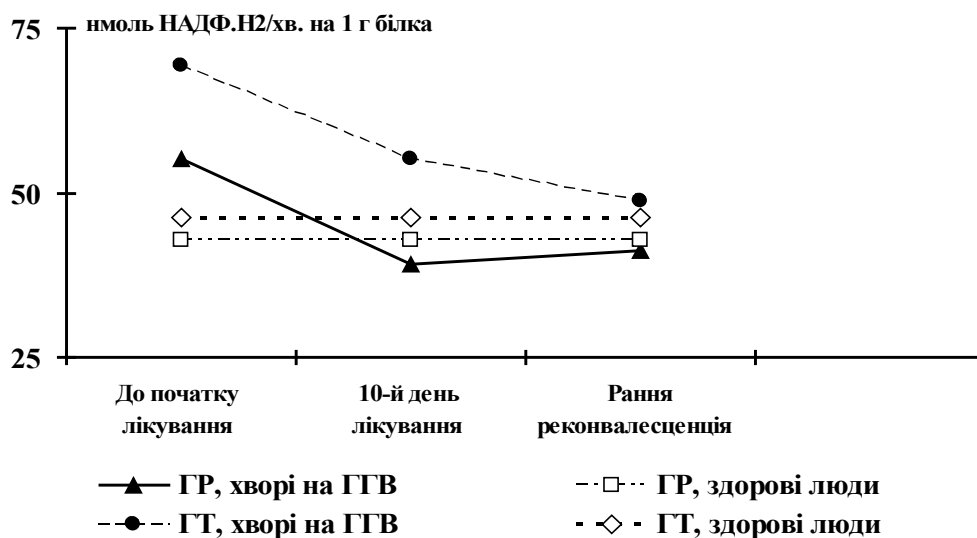


Рис. 4.5. Динаміка активності ГР та ГТ у хворих дослідної групи із середньотяжким перебігом ГГВ залежно від тривалості лікування

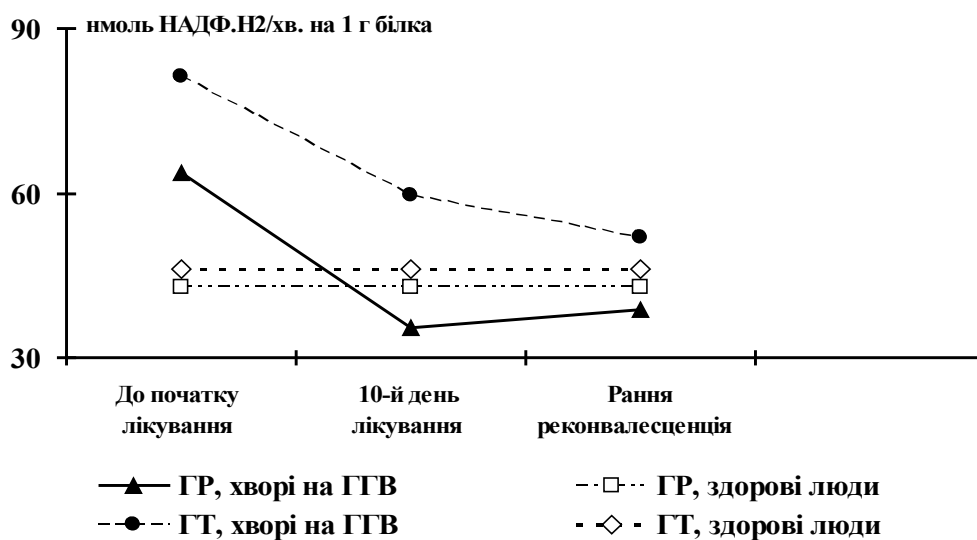


Рис. 4.6. Динаміка активності ГР та ГТ у хворих дослідної групи з тяжким перебігом ГГВ залежно від тривалості лікування

Таким чином, додавання до базисної терапії хворих на ГГВ аміксину ІС та глутаргіну сприяє підвищенню активності ГР, збільшенню вмісту G-SH, нормалізації активності ГТ. Тобто, система глутатіону стає функціонально спроможною до нейтралізації надлишкових токсичних продуктів ПОЛ.

Це, в свою чергу, позитивно відображалось на самопочутті хворих, тривалості періоду жовтяниці, термінах інтоксикаційного синдрому, сприяло зниженню активності амінотрансфераз – основних показників стану мембран гепатоцитів. Тобто, відбувалося відновлення структури та функції печінкових клітин, значно покращувалися показники гемостазу.

Враховуючи вище викладене, комбінацію аміксину ІС та глутаргіну слід рекомендувати до включення в патогенетичну терапію хворих на ГГВ.

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Гострий гепатит В – захворювання, якому в сучасній інфектології присвячена значна кількість різноманітних наукових досліджень. Проведено вивчення особливостей білкового, вуглеводного, водно-електролітного обмінів, визначені концентрації вітамінів залежно від тяжкості та періоду хвороби. Відомі роботи, що торкаються дослідження активності різних груп гормонів та ферментів в крові хворих, встановлена їх роль у патогенезі ГГВ. Останніми роками здійснені дослідження, спрямовані на розкриття значення різних метаболічних процесів, що знаходяться в основі функціонування гепатоцитів. Такі знання дозволили значно поглибити уявлення про складні механізми розвитку хвороби, зокрема, певних ланок механізму цитолізу печінкових клітин [6, 31, 32, 74, 94, 103, 126, 139, 168, 183, 186, 238, 291].

Безумовний інтерес являє вивчення динаміки активності процесів перекисного окислення ліпідів, що грають важливу роль в регуляції фосфоліпідного матриксу клітинних мембран, просторовій конфігурації фосфоліпідних молекул, регуляції їх ліпідного складу, що відображується на проникності клітинних мембран, їх рецепторній функції, активності ферментів мембранної локалізації і, в цілому, на метаболізмі та життєдіяльності гепатоцитів та інших клітин [54, 72, 112, 117, 149, 156, 170, 230, 282].

У фізіологічних умовах і при патологічних станах структура і функції біологічних мембран клітин регулюються інтенсивністю процесів ВРО/АОС, що сприяє оновленню жирно-кислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран, складу самих фосфоліпідів, збереженню функції біомембран. ВРО/АОС є єдиною системою, тому зміни в одній з її ланок призводять до змін в функціонуванні системи в цілому. Спрямованість таких змін націлена

на оновлення і стабілізацію структури та збереження функції біологічних мембран клітини [27, 51, 112, 122, 150 182, 194, 251].

В клінічній медицині часто доводиться спостерігати виникнення та подальший розвиток ДВЗ-синдрому у хворих на ГГВ, особливо при тяжкому перебігу хвороби. Однак, питанням ініціації та прогресування ДВЗ-синдрому при ГГВ в сучасній літературі присвячено лише поодинокі роботи. До того ж, не розкрито зв'язок між змінами з боку ПОЛ/АОС та порушеннями в складній системі гомостазу, що не дозволяє лікарю своєчасно розпізнати загрозу виникнення такого ускладнення, як кровотеча і гостра печінкова енцефалопатія та призначити адекватну терапію [36, 139, 257, 258, 265, 275, 286, 303].

Вивчення означених процесів дозволить, на наш погляд, поглибити уявлення про основні ланки патогенезу ГГВ, підвищити ефективність патогенетичної терапії, запобігти розвитку ускладнень та тяжких форм хвороби.

Під спостереженням знаходилось 159 хворих на ГГВ молодого та середнього віку, серед яких було 76 жінок та 83 чоловіка. Всі хворі перебували на лікуванні в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні. За результатами проведених клініко-біохімічних досліджень у 30 хворих встановлено легкий перебіг ГГВ, у 60 – середньотяжкий перебіг ГГВ та у 69 хворих – тяжкий перебіг ГГВ. Такий розподіл обстежених ґрунтувався на наявності та вираженості синдрому інтоксикації, тривалості періоду жовтяниці, враховували концентрацію загального білірубіну в сироватці крові, активність основних показників цитолізу гепатоцитів – АлАТ, АсАТ.

У всіх хворих на ГГВ вивчали стан тромбоцитарної ланки гомостазу, для чого визначали загальну кількість тромбоцитів, ступінь агрегації та час агрегації тромбоцитів, проводили електрокоагулографічне дослідження.

У обстежених хворих встановлено зниження числа тромбоцитів у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ вже на початку хвороби.

Так, за умов середньотяжкої форми хвороби цей показник зменшувався в 1,2 разу, а при тяжкій формі – в 1,7 разу порівняно з результатом здорових людей. В періоді ранньої реконвалесценції повного відновлення загальної кількості тромбоцитів в цих групах спостереження не відбувалося (рис. 1).

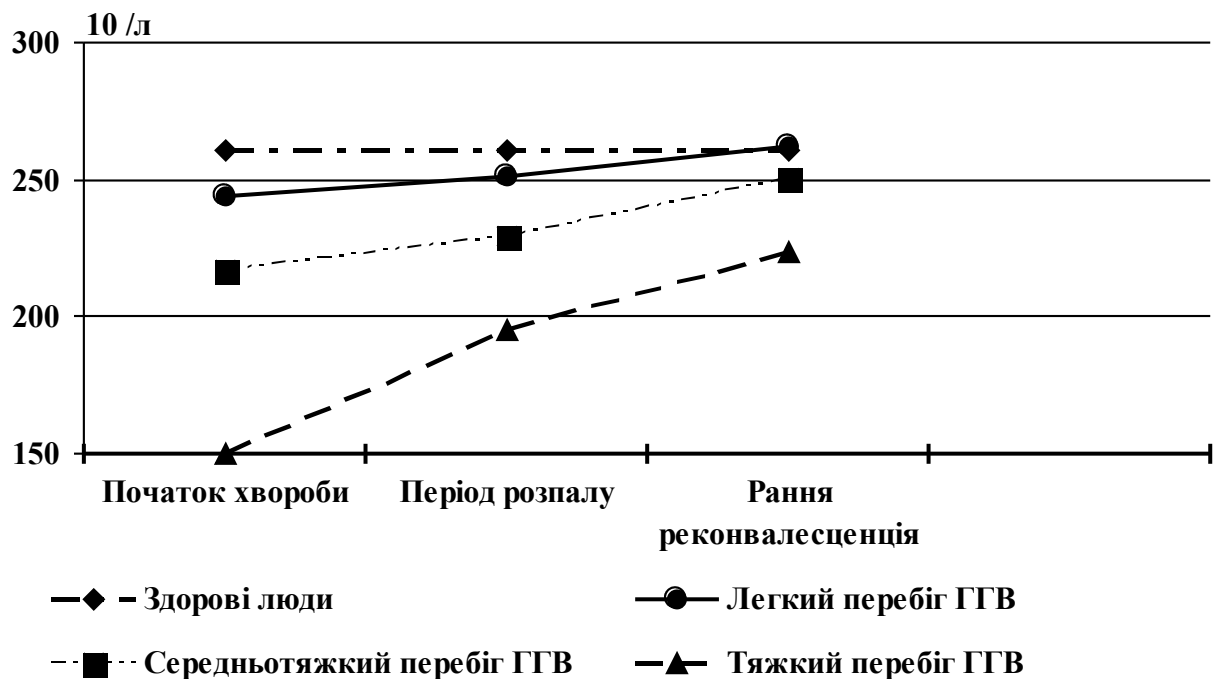


Рис. 1. Динаміка загального числа тромбоцитів у хворих на ГТВ залежно від тяжкості та періоду хвороби

Поряд із зниженням числа тромбоцитів спостерігалися зміни їх функціонального стану, ступінь вираженості яких залежав від тяжкості та періоду хвороби (рис. 2). Так, в перші дні хвороби відбувалося підвищення

показника ступеня агрегації тромбоцитів, яке набувало значного зменшення на 15-й день жовтяниці в порівнянні з фізіологічною величиною.

Інша картина встановлена при визначенні часу агрегації тромбоцитів. Якщо при первинному обстеженні хворих з легким перебігом ГГВ зафіксовано деяке подовження часу агрегації тромбоцитів, то в періоді розпалу відбувалося достовірне його скорочення. В той час, як у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ первинне зменшення часу агрегації тромбоцитів змінювалося на стійке його збільшення в періоді розпалу та ранньої реконвалесценції.

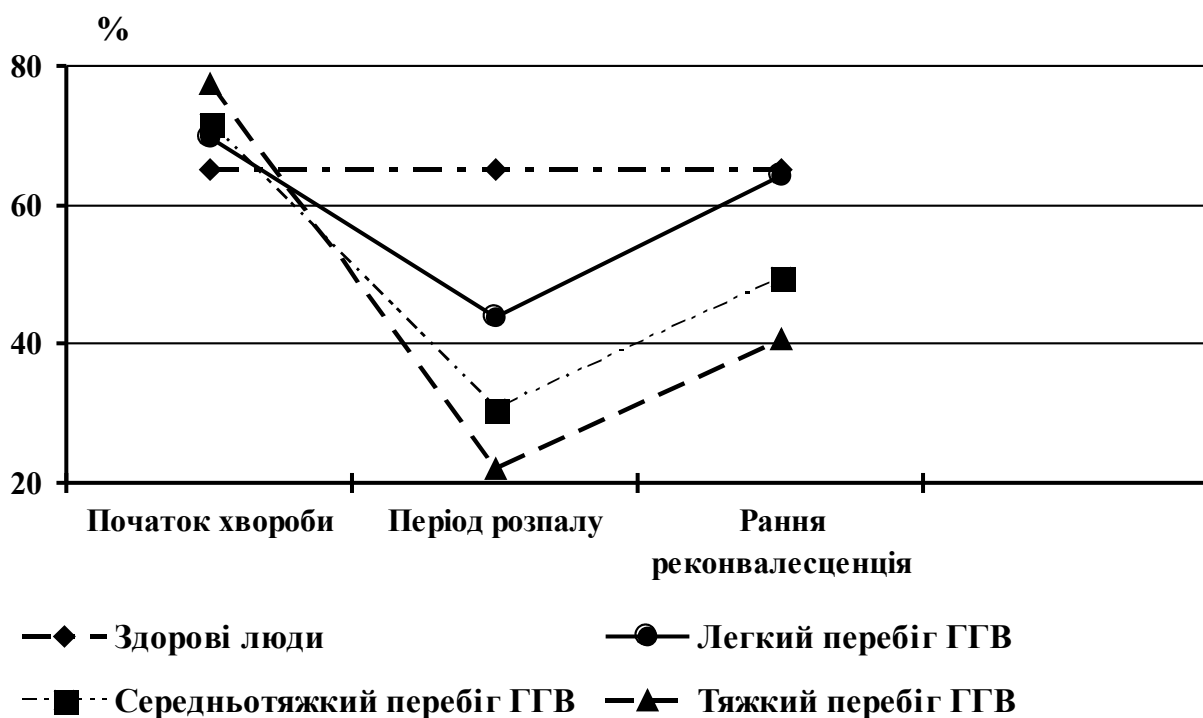


Рис. 2. Динаміка ступеня агрегації тромбоцитів у хворих на ГГВ залежно від тяжкості та періоду хвороби

На наш погляд, посилена агрегація тромбоцитів разом із скороченням періоду агрегації вже на початку жовтяниці сприяє розвитку мікротромбозів, посиленню процесів згортання крові за типом ланцюгової реакції. Тривалість такого стану в кожному конкретному випадку може бути лімітованою ємністю факторів згортання крові в організмі хворого. Подальше зниження агрегаційної здатності тромбоцитів та подовження часу їх агрегації може

бути розцінено, як результат виснаження фосфоліпідних тромбоцитарних факторів та інших компонентів згортальної системи крові та відповідає поняттю “коагулопатія споживання”.

Таким чином, перша фаза ДВЗ-синдрому (гіперкоагуляція та агрегація тромбоцитів) розвивається в перші дні ГГВ. Початковим етапом та основною причиною в цьому періоді являється, на наш погляд, надмірне посилення процесів ВРО, які справляють суттєвий вплив на агрегаційну функцію тромбоцитів через посилення обміну арахідонової кислоти та сприяють розвитку мікротромбозу. В подальшому розвивається “коагулопатія споживання” із схильністю до кровоточивості та кровотеч, які спостерігали у хворих з фульмінантними формами ГГВ.

“Коагулопатія споживання” може бути обумовленою також зниженням синтезу факторів згортання крові в результаті патологічного процесу в печінці. Як відомо, печінка є органом, в якому більша частина факторів згортання крові синтезується або піддається метаболічним змінам. Важливу роль грає також зростання процесів фібринолізу.

Суттєві динамічні зміни процесів згортання крові зафіксовані нами у хворих на ГГВ при проведенні електрокоагулографічного дослідження цільної крові. Оцінку отриманих результатів проводили за такими показниками: початок згортання, кінець згортання, тривалість згортання, швидкість згортання, швидкість ретракції та фібринолізу, максимальна амплітуда, яка визначає показник гематокриту, мінімальна амплітуда, яка характеризує щільність згустку та кількість сироватки, яка виділилася в результаті ретракції та фібринолізу.

У хворих з легким перебігом в періоді розпаду ГГВ спостерігали подовження часу початку та кінця згортання крові, підвищення фібринолітичної активності крові. Також відмічали збільшення швидкості ретракції та фібринолізу. В цей період хвороби такі зміни показників

електрокоагулограми у обстежених хворих супроводжувалися зменшенням ступеня агрегації тромбоцитів та скороченням часу їх агрегації.

У хворих із середньотяжким перебігом ГГВ на 15-й день жовтяниці спрямованість змін показників електрокоагулограми була аналогічною. Однак, ступінь їх виразності був значно більшим: зафіксовані більш значні ознаки фібринолізу та більш суттєві зміни в тромбоцитарній ланці гемостазу.

У тяжкохворих на ГГВ мали місце глибокі порушення в системі гемостазу. Так, в періоді розпалу хвороби значно подовжувався час до початку згортання, час тривалості процесу згортання, суттєво зменшувалася щільність кров'яного згустку, посилювалися процеси фібринолізу в порівнянні навіть з даними хворих із середньотяжким перебігом ГГВ. Тобто, мала місце виражена коагулопатія. При дослідженні показників тромбоцитарної ланки гемостазу відмічали значну тромбоцитопенію, зниження швидкості та подовження часу агрегації тромбоцитів.

Такий стан гемостазу у хворих з тяжким перебігом ГГВ з деяким покращенням окремих показників у частини хворих спостерігався і в періоді ранньої реконвалесценції.

Найбільш глибокі зміни, що відбувалися при проведенні електрокоагулографічного дослідження, встановлені у хворих із злякисним перебігом ГГВ (рис. 3).

На представленій електрокоагулограмі можна побачити значне подовження часу до початку згортання, часу кінця згортання крові, практично не утворюється кров'яний згусток, різко виражені процеси фібринолізу.

Таке значне зниження рівня процесів згортання крові у коматозних хворих являється основною причиною частих, а порою несумісних з життям кровотеч.

Аналізуючи показники електрокоагулограм хворих на ГГВ та співставляючи їх з клінічними даними, ми виявили недостатню

інформативність запропонованих розробниками параметрів вимірювань для характеристики стану гемостазу у хворих, особливо за умов розвитку тяжких форм ГГВ, так як різке уповільнення процесів згортання крові у таких хворих не укладається в термінові параметри, розроблені авторами методу для дослідження гемостазу, особливо при фульмінантних гепатитах.

Рис. 3. Електрокоагулограма тяжкохворого Д., 17 років

З метою отримання більш повної та надійної інформації нами розроблений та запропонований для впровадження в практику індекс ретракції кров'яного згустку. Користуючись даним показником можна прогнозувати розвиток гострої печінкової енцефалопатії ще на доклінічних етапах. Для розрахунку ІРКЗ користувалися такими параметрами на електрокоагулограмі: час максимальної ретракції кров'яного згустку (t) та ступінь його ретракції (h). Отримані дані підставляли у формулу:

$$IPK3 = \frac{t}{h}$$

Результат виражали в умовних одиницях (Од.)

При проведенні обробки отриманих результатів, нами розроблені градації ІРКЗ та середні величини для хворих на ГГВ різних груп спостереження. Так, за умов розвитку легкого перебігу ГГВ ІРКЗ знаходився в межах 323 - 180 Од. (середня величина складала $227,2 \pm 35,9$ Од.), середньотяжкого перебігу ГГВ – 179 – 60 Од. (середня величина складала $120,4 \pm 21,7$ Од.), тяжкого перебігу ГГВ – 59 – 15 Од. (середня величина складала $35,5 \pm 13,9$ Од.). Якщо показник ІРКЗ менше 15 Од., слід запідозрити можливість виникнення у хворого гострої печінкової енцефалопатії. У здорових людей ІРКЗ перевищує 323 Од., в середньому дорівнюється $383,5 \pm 34,3$ Од.

Враховуючи той факт, що погіршення перебігу ГГВ супроводжується зниженням значень ІРКЗ, з метою прогнозування печінкової коми на доклінічних етапах, нами запропоновано проведення електрокоагулографічного дослідження всім хворим з тяжким перебігом ГГВ в динаміці хвороби. За умов зниження ІРКЗ до 15 Од. і менше, стан хворого слід розцінювати, як загрозу коми, а при значенні менше 8 Од. спостерігаються чіткі ознаки гострої печінкової недостатності.

Таким чином, користуючись методом електрокоагулографії можна прогнозувати розвиток гострої печінкової енцефалопатії вже за 2-3 доби до розвитку її перших клінічних проявів, що дозволяє своєчасно призначити

відповідну ефективну терапію, запобігти можливості розвитку такого грізного ускладнення, знизити летальність.

ІРКЗ не лише відображує ступінь тяжкості перебігу ГГВ і є надійним критерієм прогнозування можливості розвитку кровотечі. Також за допомогою ІРКЗ можна судити про подальший розвиток хвороби: на фоні зникнення основних клінічних симптомів ГГВ значення ІРКЗ зростає, що дозволяє рекомендувати цей тест, як об'єктивний показник покращення прогнозу хвороби.

Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що одною з причин активації тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГГВ є накопичення в організмі продуктів ПОЛ, що залучають до метаболічного процесу полі ненасичені жирні кислоти, в тому числі і арахідонову кислоту, метаболіти якої являються проагрегантами для тромбоцитів.

Коагулопатія, яка розвивається в періоді розпалу ГГВ обумовлюється, на наш погляд, виснаженням фізіологічної ємності компонентів згортальної системи крові та зниженням їх синтезу. Терміни її розвитку залежать від активності процесів ПОЛ та тяжкості хвороби.

При проведенні досліджень стану систем ПОЛ/АОС нами встановлено суттєві зміни концентрації початкового та кінцевого продуктів пероксидації ліпідів – ДК та МДА, які залежали від періоду та тяжкості перебігу ГГВ.

Вже за умов легкого перебігу ГГВ відбувалося підвищення вмісту ДК і в сироватці крові, і в еритроцитах в порівнянні з відповідними фізіологічними результатами (рис. 4, 5). Зростання активності гепатиту супроводжувалося подальшим збільшенням кількості ДК в крові обстежених хворих. В періоді ранньої реконвалесценції спостерігали зменшення концентрації цього продукту ПОЛ.

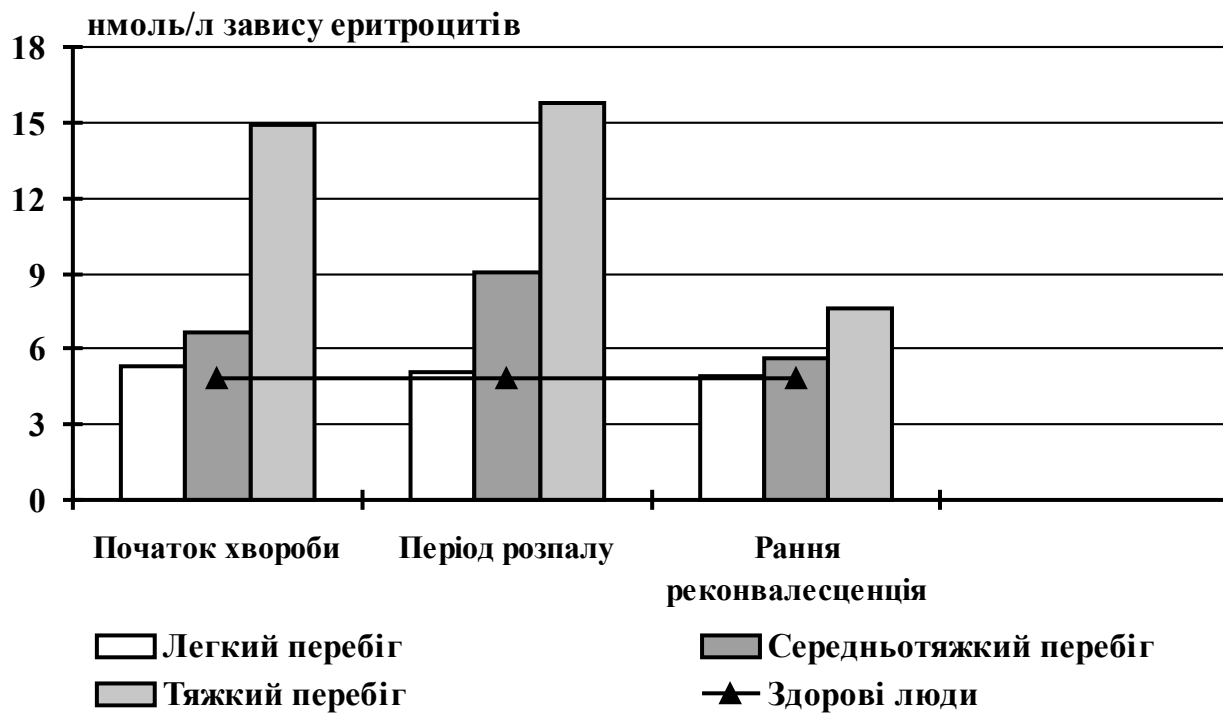


Рис. 4. Динаміка концентрації ДК в еритроцитах крові хворих на ГТВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

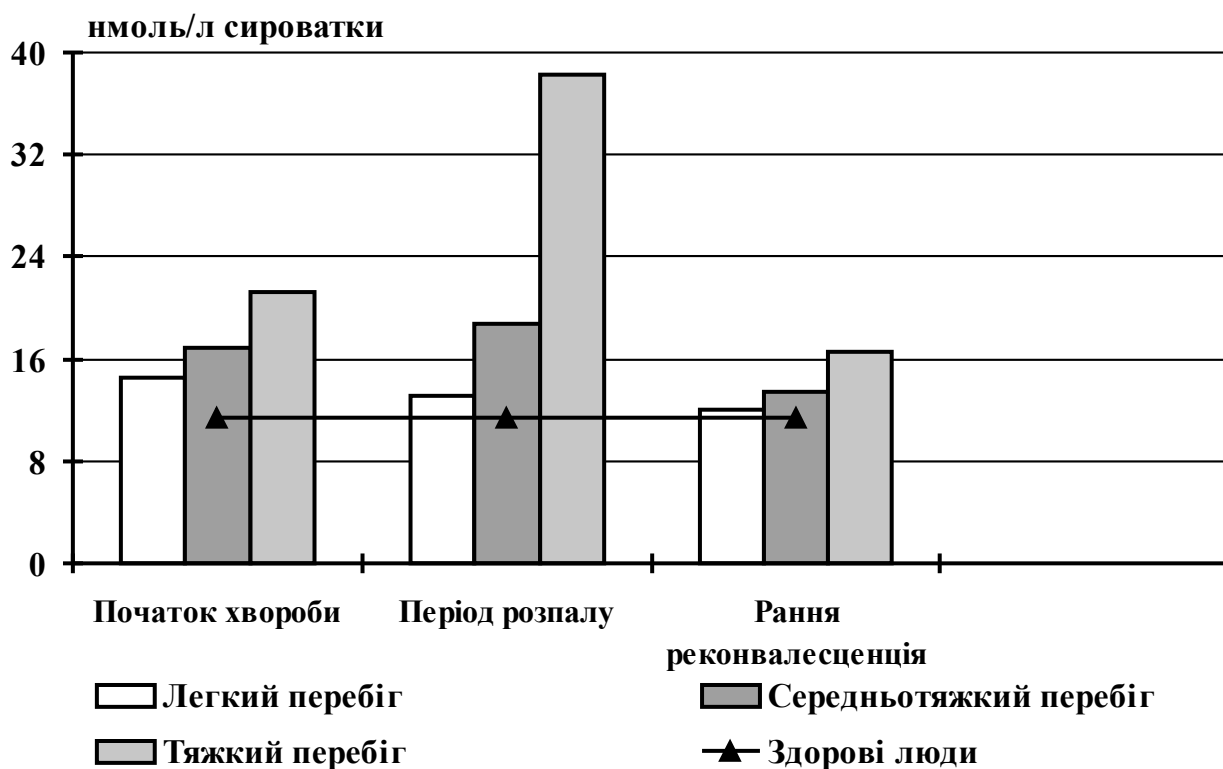


Рис. 5. Динаміка концентрації ДК в сироватці крові хворих на ГТВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

Але, відновлення показника ДК відмічали лише в еритроцитах крові хворих з легким перебігом ГГВ. В інших групах хворих кількість ДК перевищувала показники здорових осіб і в сироватці крові, і в еритроцитах.

Аналогічна картина спостерігалася з боку динаміки МДА (рис. 6, 7). Так, на початку хвороби встановлювали помірне підвищення концентрації МДА в еритроцитах та сироватці крові хворих із легким та середньотяжким перебігом ГГВ. Значно більших значень ці показники набували в періоді розпалу гепатиту. Під час виписування хворих із стаціонару у хворих із легким перебігом, разом із нормалізацією концентрації загального білірубину та активності амінотрансфераз спостерігали відновлення вмісту МДА і в еритроцитах, і в сироватці крові. В групі з середньотяжким перебігом хвороби кількість МДА залишалася підвищеною: в 1,2 разу в еритроцитах та в 1,3 разу в сироватці в порівнянні з відповідними результатами здорових обстежених. Слід відмітити, що у частини хворих цієї групи спостереження в періоді ранньої реконвалесценції активність АлАТ та АсАТ залишалась на декілька підвищеному рівні, що свідчить про незавершеність патологічного процесу в печінці.

При тяжкій формі ГГВ в періоді розпалу жовтяниці концентрація продуктів ПОЛ була найбільшою і досягала наступних значень: кількість ДК в еритроцитах складала $(15,81 \pm 1,23)$ нмоль/л, в сироватці – $(38,39 \pm 2,6)$ нмоль/л, що відповідно в 3,3 та 3,4 разу перевищувало фізіологічні показники; кількість МДА в еритроцитах дорівнювалася $(401,93 \pm 11,94)$ нмоль/л, в сироватці крові - $(707,65 \pm 14,96)$ нмоль/л, що відповідно в 2,8 та 2,9 разу перевищувало цифри, отримані у здорових осіб. У хворих з найбільш високими показниками концентрації продуктів ПОЛ спостерігали виражену адинамію, диспепсичні розлади, тривалий інтоксикаційний синдром, виражену жовтяницю.

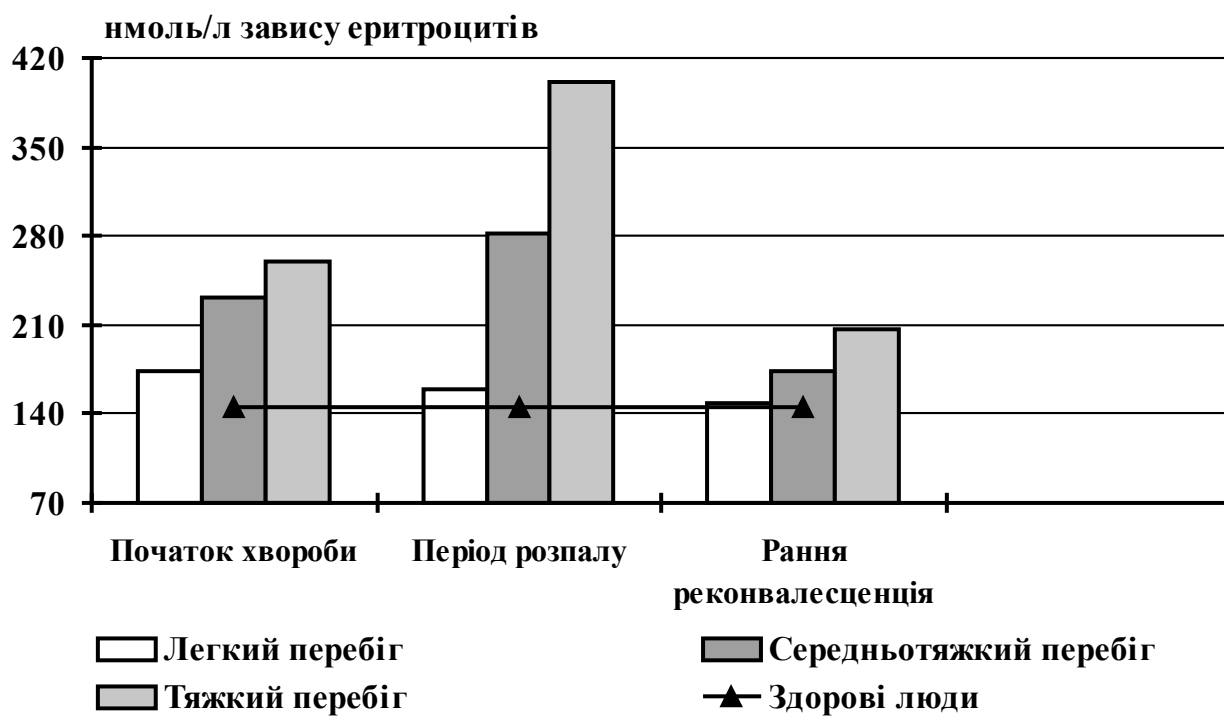


Рис. 6. Динаміка концентрації МДА в еритроцитах крові хворих на ГТВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

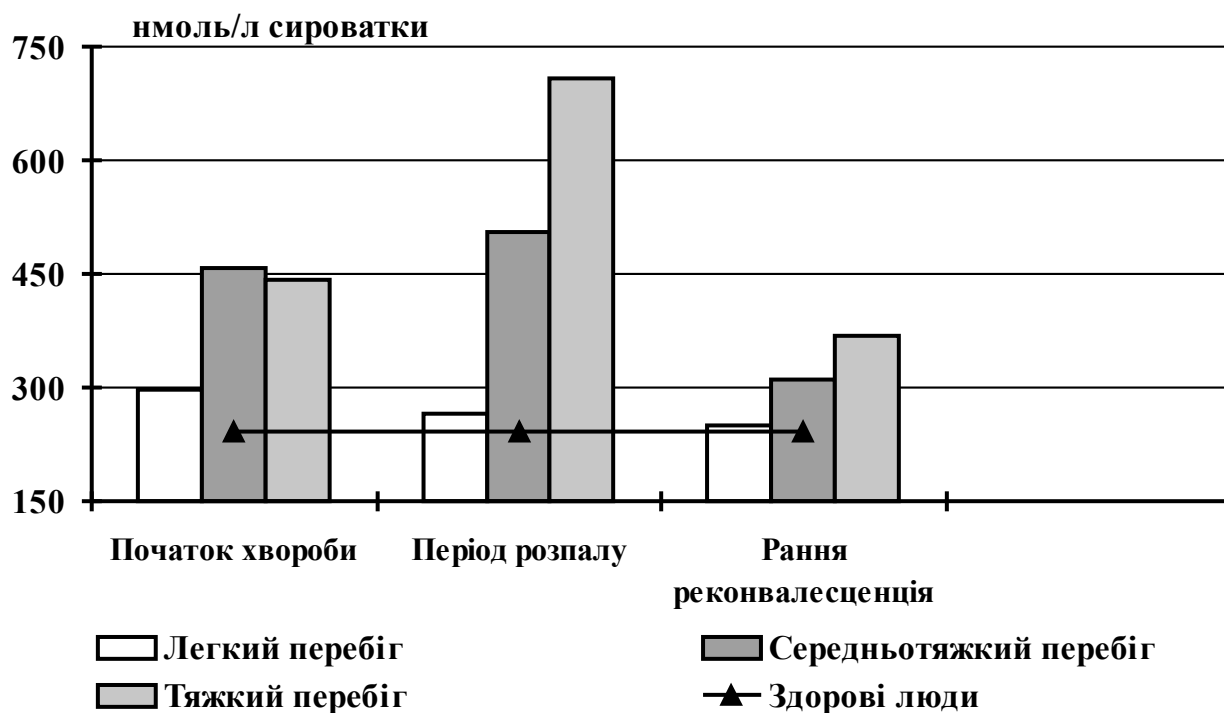


Рис. 7. Динаміка концентрації МДА в сироватці крові хворих на ГТВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

В періоді реконвалесценції концентрація продуктів ПОЛ залишалася на підвищеному рівні у більшості хворих цієї групи спостереження. Поряд з цим, у тяжкохворих на ГГВ спостерігали підвищену активність АЛАТ ($1,75 \pm 0,23$) ммоль /г·л та збільшення концентрації загального білірубину ($37,32 \pm 6,12$) мкмоль/л.

У хворих з фульмінантними формами ГГВ встановлені неоднозначні зміни концентрації продуктів ПОЛ в еритроцитах та сироватці крові. Так, у хворих з ознаками прекоми I-II на фоні виражених ознак інтоксикації (адинамія, сплутаність свідомості, порушення формули сну, нудота, блювота, підвищення сухожильних рефлексів та ін.), інтенсивної жовтяниці спостерігали суттєве зниження концентрації ДК ($4,74 \pm 0,25$) нмоль/л завису еритроцитів та ($8,69 \pm 0,57$) нмоль/л сироватки). Отримані величини були нижче не лише показників тяжкохворих без ознак ГПЕ, а також і фізіологічних показників.

Концентрація МДА у хворих з ознаками прекоми I-II також набувала тенденції до зниження і в еритроцитах, і в сироватці крові в порівнянні з рівнем тяжкохворими без ознак ГПЕ ($198,67 \pm 7,68$) нмоль/л завису еритроцитів та ($223,86 \pm 8,59$) нмоль/л сироватки). Однак, значно перевищувала відповідний рівень у здорових осіб.

У хворих з ознаками глибокої коми вміст ДК продовжував знижатися, в той час, як рівень МДА знов зростав. Таке парадоксальне явище може бути обумовленим виснаженням фосфоліпідного субстрату в клітинних мембранах уражених органів і систем. Вторинний ріст МДА може бути зв'язаним із залучанням до патологічного процесу тканин організму, які до цього ще не зазнавали агресії.

В фізіологічних умовах та при виникненні патологічних станів структура і функції біологічних мембран клітин регулюються інтенсивністю процесів ВРО/АОС. В представленій роботі проведено вивчення стану цих процесів в залежності від періоду та тяжкості хвороби з урахуванням основних показників, що характеризують функціональний стан гепатоцитів.

В еритроцитах та сироватці крові хворих на ГГВ досліджували вміст G-SH, активність ГР та ГТ.

Слід відмітити, що в групі з легким перебігом ГГВ кількість відновлених еквівалентів глутатіону знаходилась в межах фізіологічних величин протягом всього періоду хвороби (рис. 8, 9). Враховуючи незначне збільшення концентрації продуктів ПОЛ (ДК та МДА) у таких хворих можна припустити, що кількість G-SH є майже достатньою для нейтралізації токсичних перекисів.

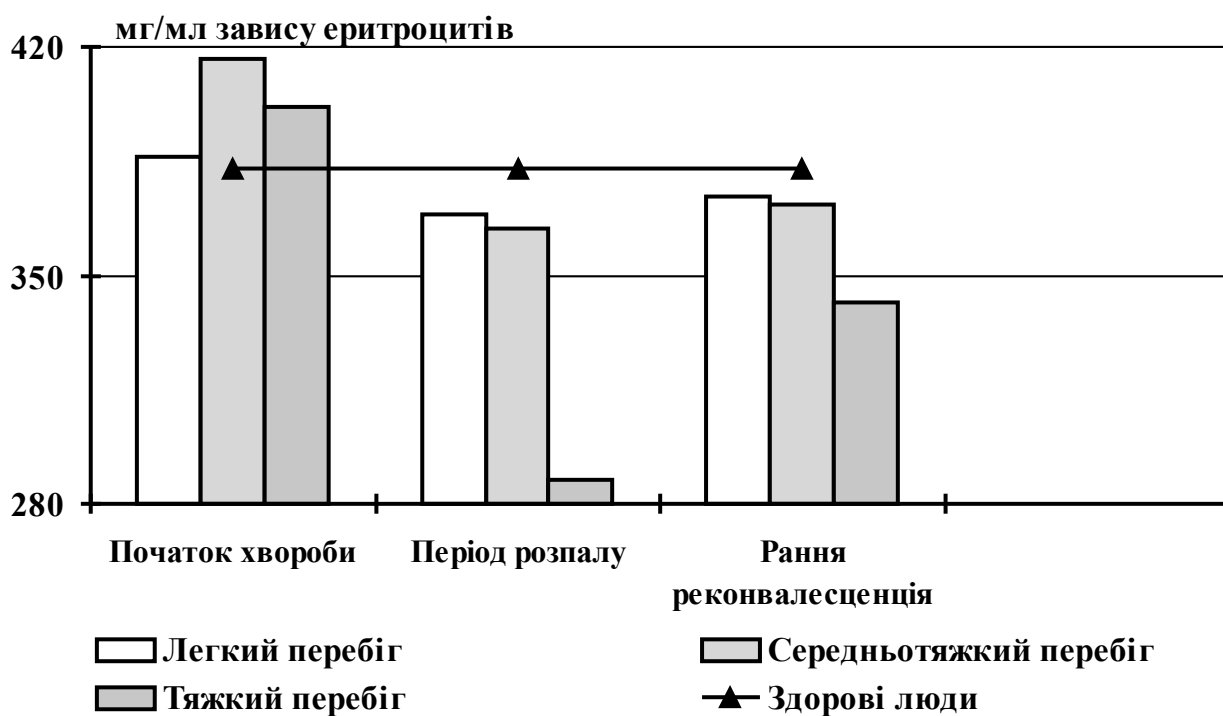


Рис. 8. Динаміка концентрації G-SH в еритроцитах крові хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

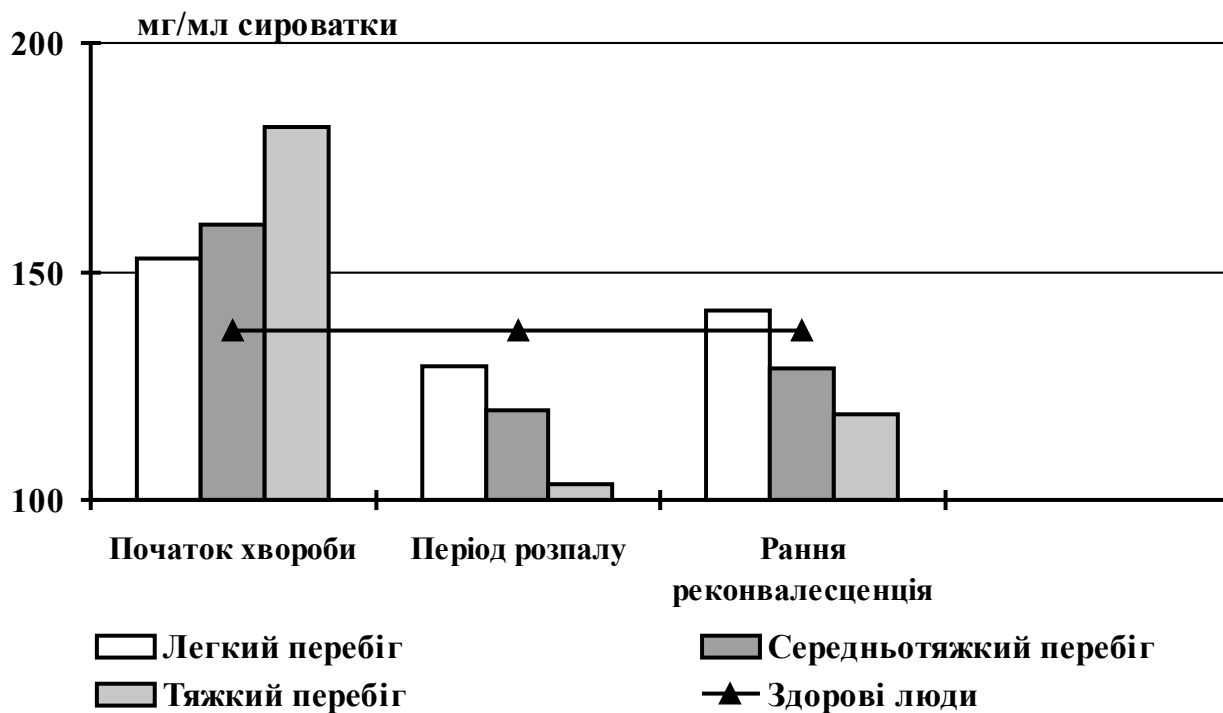


Рис. 9. Динаміка концентрації G-SH в сироватці крові хворих на ГТВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

При розвитку середньотяжкої форми ГТВ концентрація G-SH на початку хвороби була збільшеною в порівнянні із фізіологічними показниками і дорівнювалася ($416,12 \pm 6,48$) мг/мл зависі еритроцитів та ($160,35 \pm 6,74$) мг/мл сироватки. Але, вже на 15-й день жовтяниці вміст G-SH в еритроцитах крові відновлювався. А в періоді ранньої реконвалесценції відповідав результатам здорових осіб і в сироватці крові. У хворих на ГТВ встановлені виражені зміни активності ГР в еритроцитах та сироватці крові (рис. 10, 11). Так, вже в групі з легким перебігом ГТВ в перші дні періоду жовтяниці відбувалося достовірне підвищення активності ГР ($266,38 \pm 11,37$) нмоль НАДФ·Н₂хв. на 1 г Нв та ($49,34 \pm 2,56$) нмоль НАДФ·Н₂хв. на 1 г білка). На 15-й день хвороби активність ферменту знижалася та знаходилася в межах фізіологічних величин.

У хворих із середньотяжким перебігом ГТВ на початку періоду жовтяниці активація ГР в еритроцитах та сироватці крові була більш суттєвою. Однак, в періоді розпалу хвороби активність цього ферменту і в еритроцитах, і в сироватці знижувалася та була нижче, ніж у здорових

обстежених. Активація ГР в перші дні жовтушного періоду обумовлена, на наш погляд, компенсаторним напруженням антиоксидантної системи, дія якої спрямована на стабілізацію ВРО.

Тяжкий перебіг ГГВ характеризувався наступними порушеннями в захисній системі глутатіону (рис. 8, 9, 10, 11): незначне збільшення концентрації G-SH та активація ГР в перші дні хвороби, чіткий дефіцит цих показників в періоді розпалу, який змінювався їх деяким підвищенням під час виписування хворих із стаціонару. На наш погляд, таке функціонування глутатіонової протиперекисної системи свідчить про обмеженість її компенсаторних можливостей, які фактично є вичерпаними в періоді розпалу ГГВ. Такі негативні порушення залишають клітини практично незахищеними від руйнівальної дії надлишкової кількості токсичних продуктів ПОЛ.

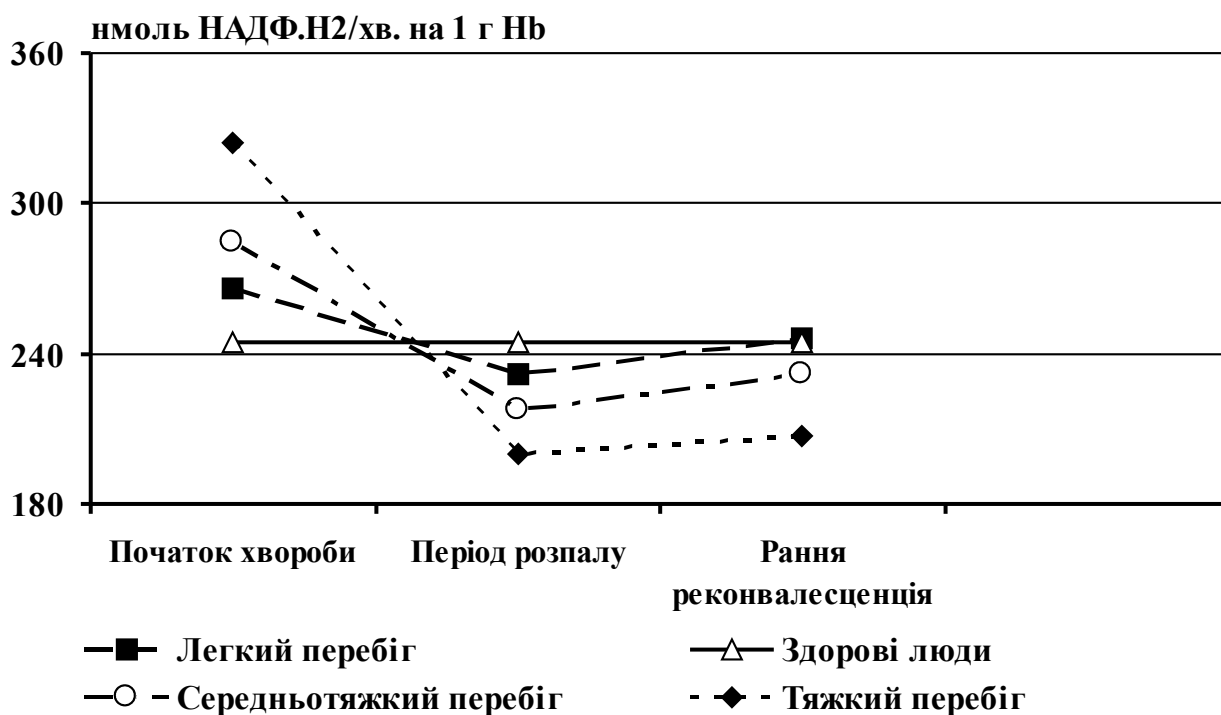


Рис. 10. Динаміка активності ГР в еритроцитах крові хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

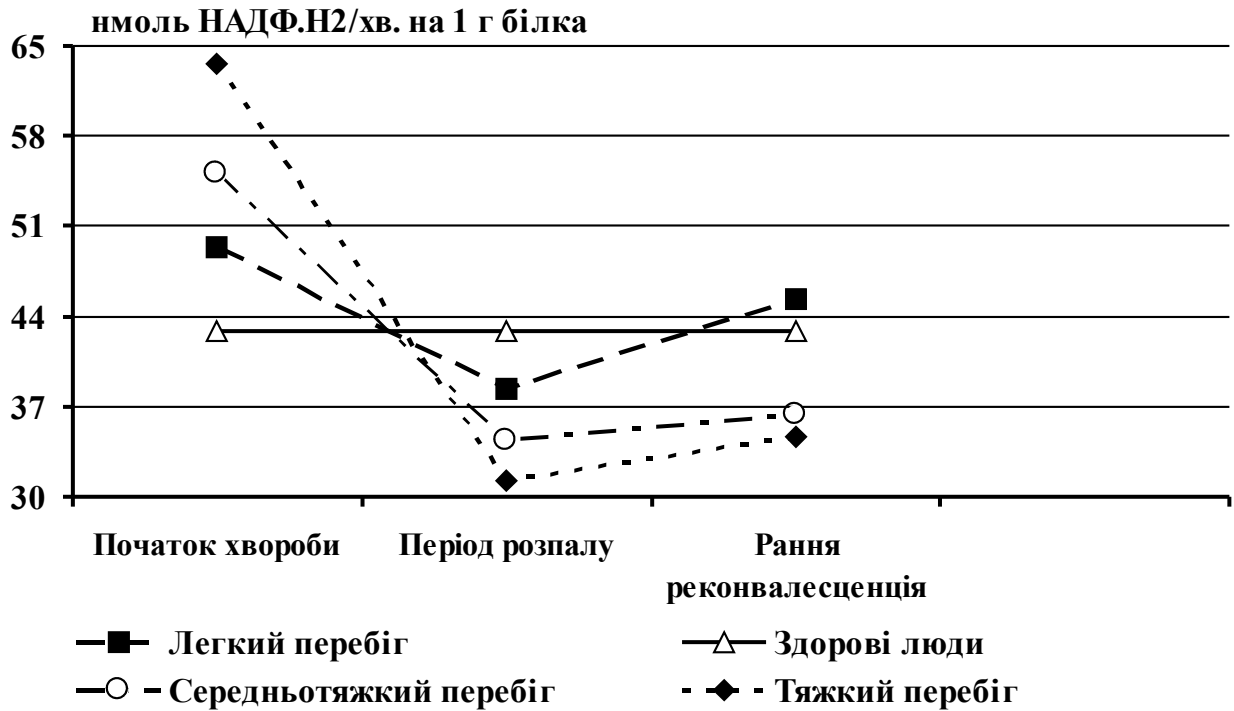


Рис. 11. Динаміка активності ГР в сироватці крові хворих на ГГВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

Часткову компенсацію функцій системи глутатіону здійснював фермент ГТ, активність якого залишалася на достатньо високому рівні і в еритроцитах, і в сироватці крові протягом всього періоду хвороби, особливо у хворих із середньотяжкою та тяжкою формами ГГВ (рис. 12, 13).

У хворих з фульмінантним перебігом ГГВ концентрація G-SH та активність ГР були вкрай низькими. В той час, як активність ГТ залишалася на підвищеному рівні.

Таким чином, отримані дані свідчать про напружене функціонування ферментної протиперекисної системи вже за умов середньотяжкої форми ГГВ. Посилення реакцій ПОЛ при ГГВ призводить до зростання на початку періоду жовтяниці інтенсивності адаптативних біохімічних реакцій. Цей перехід характеризується неадекватним напруженням всіх ланок та компонентів антиоксидантної системи.

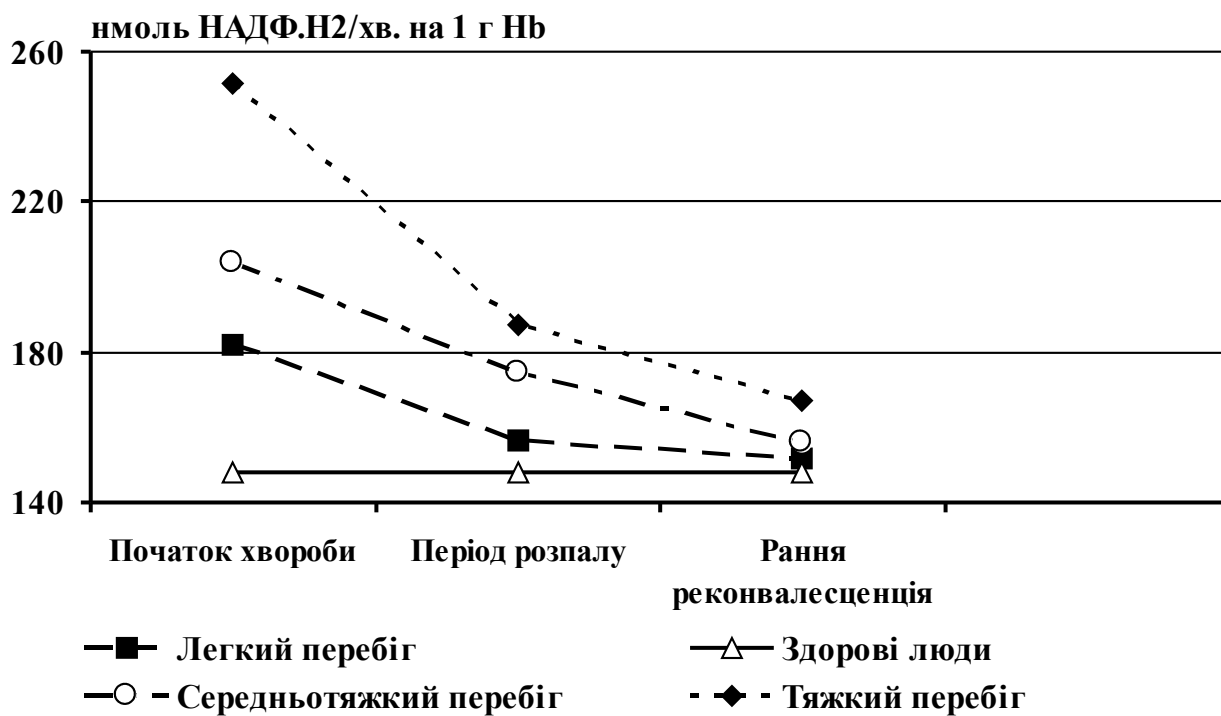


Рис. 12. Динаміка активності ГТ в еритроцитах крові хворих на ГТВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

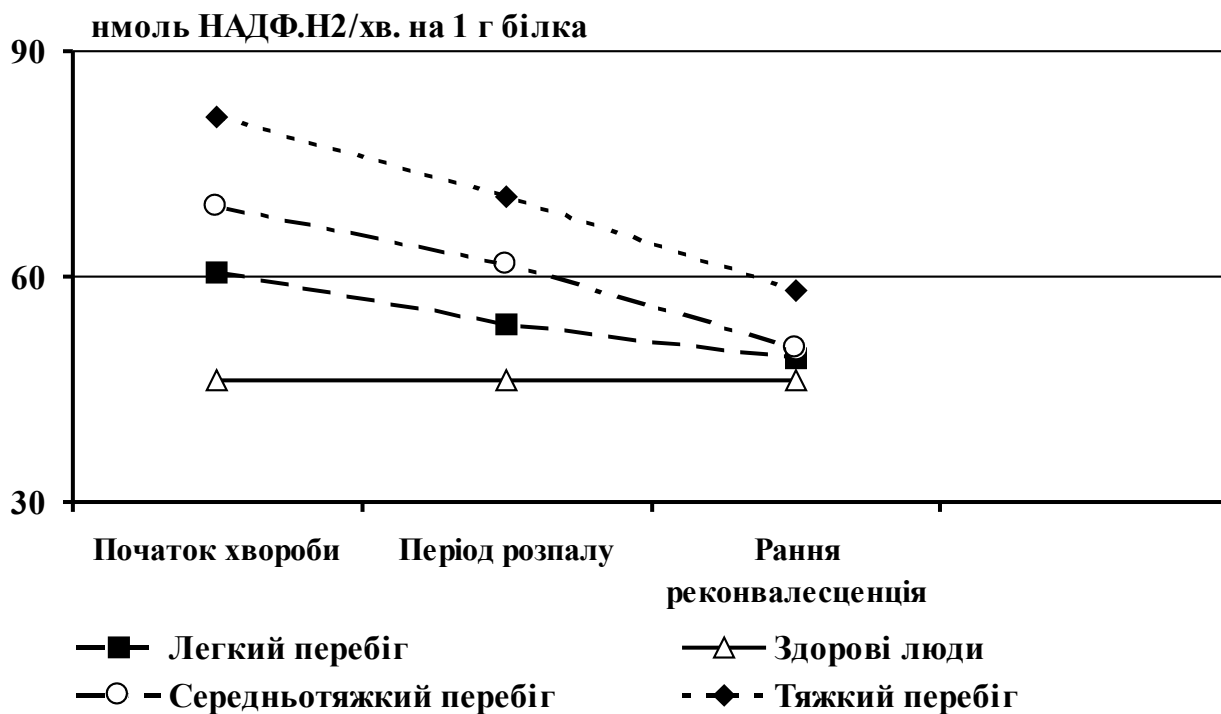


Рис. 13. Динаміка активності ГТ в сироватці крові хворих на ГТВ залежно від періоду та тяжкості хвороби

У періоді розпалу хвороби при тяжкому перебігу ГГВ та злоякісних формах настає виснаження АОС. Такі негативні зміни призводять до того, що клітина залишається практично незахищеною, особливо при фульмінантних формах ГГВ від руйнівальної дії перекисів. При такому стані ПОЛ/АОС можливим є суттєвий ушкоджуючий вплив продуктів пероксидації на функцію і структуру біологічних мембран гепатоцитів.

Вищевикладене дозволяє припустити, що патофізіологічні механізми ГГВ обумовлені, більшою частиною, антиоксидантною недостатністю, яка розвивається в процесі хвороби та не забезпечує нейтралізацію надлишку перекисних радикалів.

З метою зниження токсичного впливу продуктів ПОЛ при ГГВ 30 хворим із середньотяжким перебігом та 30 хворих з тяжким перебігом ГГВ до базисної терапії додавали аміксин ІС та глутаргін.

Аміксин призначали хворим по 125 мг 1 раз на добу два дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів. Глутаргін хворі отримували в таблетованій або ін'єкційній формі в залежності від тяжкості перебігу ГГВ.

Про ефективність лікування судили за тривалістю клінічних ознак інтоксикації, концентрацією білірубину, тривалістю жовтяниці, активністю АЛАТ, концентрацією ДК, МДА, G-SH, активністю ГР та ТК в еритроцитах і сироватці крові хворих. Враховували також стан тромбоцитарної ланки гемостазу та ІРКЗ.

Включення до базисної терапії аміксину ІС та глутаргіну сприяло скороченню тривалості періоду жовтяниці, прояв інтоксикаційного, диспепсичного синдрому (таблиця).

Лікування з використанням інтерфероногену та гепатопротектора сприяло суттєвому зниженню концентрації ДК та МДА в еритроцитах та сироватці крові обстежених. Швидкість зменшення вмісту означених продуктів ПОЛ у хворих дослідної групи значно перевищувала темп їх зменшення у хворих контрольної групи. Разом із відновленням кількості ДК

та МДА відмічали покращення самопочуття хворих, зниження концентрації загального білірубину та активності АЛАТ в сироватці крові хворих.

Таблиця

Основні клінічні прояви ГГВ залежно

від ступеня тяжкості хвороби та засобу лікування ($M \pm m$)

Групи хворих	Середньотяжкий перебіг ГГВ		Тяжкий перебіг ГГВ	
	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)	контрольна група (n=30)	дослідна група (n=30)
Клінічні ознаки				
Диспепсичний період, дні	6,95 ± 2,53	4,23 ± 1,27	8,52 ± 2,17	5,42 ± 1,38
Період інтоксикації, дні	16,14 ± 2,23	12,37 ± 1,09*	20,52 ± 4,61	17,14 ± 1,52*
Період жовтяниці, дні	31,23 ± 3,57	25,36 ± 1,09*	43,71 ± 6,32	32,13 ± 3,58*

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи хворих ($p < 0,05$).

Також терапія із використанням аміксину ІС та глутаргіну справляла суттєвий позитивний вплив на функціональну активність глутатіонової протиперекисної системи у хворих на ГГВ. В групі пацієнтів, які отримували означене лікування відбувалося скоріше відновлення концентрації G-SH і в еритроцитах, і в сироватці крові разом із активацією ферменту ГР та нормалізацією активності ГТ. Все це разом призводило до відновлення функціональної спроможності системи глутатіону.

У хворих дослідної групи покращувалися, поряд з іншими, показники тромбоцитарної ланки гемостазу, підвищувалося середнє значення ІРКЗ. В результаті проведених досліджень встановлено, що застосування комбінації аміксину ІС та глутаргіну сприяло нормалізації числа тромбоцитів, підвищенню ступеня агрегації тромбоцитів та поступовому відновленню часу агрегації тромбоцитів.

При проведенні електрокоагулографічного дослідження спостерігали нормалізацію часу максимальної ретракції, зменшення висоти коливальних

рухів самописця в фазі максимальної ретракції, що супроводжувалося достатньо високою щільністю кров'яного згустку та низьким рівнем фібринолізу у хворих дослідної групи в порівнянні з групою контролю. Все це, в свою чергу, призводило до підвищення показника ІРКЗ.

Таким чином, використання аміксину ІС та глутаргіну в комплексній терапії хворих на ГГВ справляє позитивний терапевтичний вплив на перебіг та основні симптоми хвороби. Сприятлива дія препаратів проявляється, на наш погляд, збільшенням ємності АОС, що призводить до зменшення негативного впливу надлишкового потенціалу ВРО.

На підставі вище викладеного можна зробити висновок, що в патогенезі ГГВ суттєву роль грає надлишкове підвищення активності процесів ВРО, яке призводить до зміни функції та структури біологічних мембран гепатоцитів, тромбоцитів та інших клітин організму хворих. Тривале напруження в системі ВРО у хворих на ГГВ призводить до виснаження захисної функції АОС, в тому числі ферментативної, що не дає клітині можливості протистояти радикальному окисленню структурних компонентів біомембран – фосфоліпідів.

Окислення фосфоліпідів призводить до змін обмінних процесів в клітині, зниження їх ферментативної активності, порушення проникності, що може бути причиною загибелі клітини.

Надмірна активація ВРО активізує метаболічний каскад обміну арахідонової кислоти, яка є основним компонентом фосфоліпідів біомембран тромбоцитів. Це сприяє порушенням агрегаційної функції тромбоцитів та суттєво відображується на стані складної системи гемостазу.

Використання з метою патогенетичної терапії аміксину ІС та глутаргіну справляє позитивний вплив на перебіг та наслідки ГГВ. Застосування комбінації інтерфероногену та гепатопротектора, на наш погляд, може бути перспективним напрямком у вирішенні питань терапії гострих вірусних гепатитів та потребує подальшого детального дослідження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано нове вирішення проблеми ранньої діагностики гострої печінкової енцефалопатії шляхом використання методу електрокоагулографії з подальшим розрахунком індексу ретракції кров'яного згустку, що дозволяє попередити розвиток цього ускладнення та призначити своєчасно адекватну інтенсивну терапію. На підставі отриманих даних доведено доцільність використання у комплексній терапії хворих на гострий гепатит В індуктора ендogenous інтерферону аміксину ІС і гепатопротектора глутаргіну, що дозволяє поліпшити клінічний перебіг захворювання, запобігти розвитку хронічних та ускладнених форм, зменшити термін перебування хворих у стаціонарі.

1. В результаті проведених досліджень встановлено суттєві зміни з боку тромбоцитарної ланки системи гемостазу, які проявлялися зменшенням числа тромбоцитів, підвищенням ступеня агрегації тромбоцитів в перші дні жовтяниці, стійким його зниженням у періоді розпалу клінічних проявів хвороби, а також подовженням часу агрегації тромбоцитів.

2. Порушення в тромбоцитарній ланці відображалися на стані згортальної та протизгортальної систем крові. За умов розвитку тяжкого та, особливо, злоякісного перебігу ГГВ на електрокоагулограмі хворих відмічали статистично достовірне ($p < 0,05$) подовження часу до початку згортання крові, подовження часу згортання крові, зниження щільності кров'яного згустку, посилення фібринолітичної активності крові.

3. У хворих на ГГВ встановлена активація процесів ПОЛ, яка залежить від тяжкості та перебігу хвороби. Максимальна концентрація ДК та МДА зафіксована в періоді розпалу у хворих з тяжким перебігом ГГВ. Активація процесів ПОЛ супроводжується вираженими змінами антиоксидантного статусу системи глутатіону, особливо у тяжкохворих на ГГВ, що

проявлялося статистично достовірним ($p < 0,05$) зменшенням концентрації відновлених еквівалентів глутатіону та низькою активністю ферменту глутатіонредуктази. Такі порушення свідчать про виснаження функціональної ємності системи глутатіону при тяжких та злоякісних формах гострого гепатиту В, розвиток декомпенсації в системі ПОЛ/АОС, що відображується на стані тромбоцитарної ланки гемостазу та супроводжується інтоксикаційним синдромом.

4. На підставі аналізу показників електрокоагулограми вперше розроблений та теоретично обґрунтований спосіб прогнозування перебігу гепатиту - індекс ретракції кров'яного згустку, який можна використовувати для прогнозування виникнення гострої печінкової енцефалопатії на доклінічних етапах. Також за допомогою ІРКЗ можна прогнозувати подальший розвиток хвороби та оцінювати ефективність лікування.

5. Встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем продуктів ПОЛ і ступенем агрегації тромбоцитів ($r = 0,993$) і зворотна між концентрацією продуктів ПОЛ і часом агрегації тромбоцитів ($r = -0,993$) на початку розвитку хвороби. У періоді розпалу ГГВ кореляційний зв'язок між вмістом МДА та ступенем агрегації тромбоцитів був зворотним ($r = -0,823$), а між вмістом МДА і часом агрегації тромбоцитів - прямим вираженням ($r = 0,833$), що свідчить про те, що активація агрегаційної функції тромбоцитів у хворих на ГГВ залежить від вмісту продуктів ПОЛ в організмі хворих.

6. Включення до комплексної терапії хворих з середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ аміксину ІС та глутаргіну сприяло скороченню термінів інтоксикації, зменшенню тривалості періоду жовтяниці, призводило до відновлення агрегаційної функції тромбоцитів, відновлення рівноваги між згортальною та протизгортальною системами крові, зниження рівня ДК і МДА, нормалізації показників системи глутатіону (G-SH, ГР і ГТ) в крові хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування розвитку або своєчасної діагностики гострої печінкової енцефалопатії у всіх хворих на ГГВ слід досліджувати стан згортальної та протизгортальної системи крові за допомогою електрокоагулографічного метода із подальшим визначення індексу ретракції кров'яного згустку, який дозволяє отримати інформацію про стан гемостазу. При зниженні цього індексу менше 15 Од. стан хворого слід розцінювати як загрозу розвитку гострої печінкової недостатності.

2. Індекс ретракції кров'яного згустку також слід використовувати для оцінки ефективності терапії та як показник реконвалесценції у хворих на ГГВ.

3. До комплексної терапії хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ГГВ слід включати індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС і гепатопротектор глутаргін. Оптимальною схемою призначення аміксину ІС слід вважати наступну: 0,125 г на добу, 2 дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів. Хворим із середньотяжким перебігом ГГВ глутаргін призначають по 0,75 г тричі на день, протягом 15 днів. Лікування тяжкохворих слід починати з внутрішньовенного крапельного застосування 50 мл 40 % розчину глутаргіну двічі на добу протягом 7 днів, після чого можна переходити на таблетовану форму. В результаті такої терапії спостерігається скорочення термінів інтоксикації, зменшення тривалості періоду жовтяниці, відновлюється баланс між згортальною та протизгортальною системами крові, відбувається нормалізація рівня продуктів ПОЛ та показників глутатіонової протиперекисної системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович У. О. Особливості активності ліпопероксидації та антиоксидантної системи крові оперованих середнього віку у віддалені терміни після резекції шлунка з приводу виразкової хвороби / У. О. Абрагамович // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 5 (43). - С. 17-23.
2. Андрейчин М. А. Комплексная терапия вирусных гепатитов / М. А. Андрейчин // Международный медицинский журнал. – 2002. - № 1-2. - С. 183-187.
3. Андрейчин М. А. Ефективність індукторів синтезу інтерферону в лікуванні на гострі гепатити В і С / М. А. Андрейчин, І. Я. Господарський // Журнал АМН України. – 2002. - № 1. – С. 191–196.
4. Андрейчин М. А. Вірусні гепатити і первинний рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, Ю. В. Вугляр // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 30 травня–1 червня 2005 р.). - Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2005. - С. 228–230.
5. Андрейчин М. А. Лікувальна ефективність циклоферону при вірусних інфекціях / М. А. Андрейчин, Н. Г. Завіднюк, Ю. М. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 3. – С. 24-26.
6. Антонова Т. В. Интенсивность перекисного окисления липидов мембран и метаболизм лимфоцитов у больных вирусными гепатитами / Т. В. Антонова, С. Л. Николаенко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1998. - № 5. – С. 64-67.
7. Аршинов А. Исследование системы гемостаза в клинической практике / А. Аршинов, Е. Сысоева // Врач. - 2000. - № 9. – С. 30-31.
8. Афанасьева А. Н. Влияние перекисного окисления липидов на спонтанную агрегацию тромбоцитов у больных раком желудка в раннем

послеоперационно периоде / А. Н. Афанасьева, О. Р. Мельников, В. М. Моисеенко // Вопросы онкологии. - 2003. - Т. 49, № 1. – С. 93-94.

9. Афанасьева А. Н. Роль процессов перекисного окисления липидов в послеоперационном нарушении тромбоцитарного гемостаза у больных раком легкого / А. Н. Афанасьева, В. В. Удут, В. А. Евтушенко // Клиническая медицина. - 2004. – Том 82, № 8. - С. 37-39.

10. Ахмедов Н. Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях / Н. Р. Ахмедов // Клиническая медицина. - 1994. - № 1. - С. 24-26.

11. Бабак О. Я. Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение: Монография / О. Я. Бабак, В. М. Фролов, Н. В. Харченко. – Харьков-Луганск: Элтон-2, 2005. – 456 с.

12. Бабак О. Я. Перспективы использования Глутаргина в терапевтической практике / О. Я. Бабак // Сб.: “Глутаргин – новый препарат для лечения заболеваний гепатобилиарной системы”. – Донецк, 2004. – С. 22-23.

13. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. - № 2. – С. 85-88.

14. Баланс системы "ПОЛ-АОЗ" у больных хроническим некалькулезным холециститом / Д. И. Иванов, М. Б. Костенко, С. А. Ливзан, Е. В. Калинина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 6, № 4. – С. 220.

15. Баркаган З. С. Место компонентов системы гемостаза в терапии ДВС-синдрома и тромбофилий / З. С. Баркаган // Гематология и трансфузиология. - 2005. - Т. 50, № 6. - С. 9-12.

16. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.

17. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: "Ньюдиамед-АО", 1999. – 224 с.

18. Барна О. М. Стан системи гемостазу в жінок з ішемічною хворобою серця / О. М Барна // Український терапевтичний журнал. - 2006. - № 1. - С. 48-52.

19. Барчук М. А. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та ферментної ланки антирадикального захисту під впливом лікування у пацієнтів з виразковою хворобою / М. А. Барчук, І. А. Прилепова // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С. 59-61.

20. Баскаков І. М. Стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту при рецидивуючому перебігу черевного тифу / І. М. Баскаков, Г. С. Вафакулова // Сучасні інфекції. – 2004. - № 4. – С. 32-36.

21. Белокриницкая Т. Е. Роль цитокинов в патогенезе порушеного імунітету і гемостазу у хворих з важкими дисплазіями і раком шийки матки / Т. Е. Белокриницкая, Ю. А. Витковский, Ю. Н. Пономарева // Вопросы онкологии. - 2003. – Т. 49, № 1. - С. 51-54.

22. Бессмельцев С. С. Синдром диссемінованого внутрисосудистого згортання крові / С. С. Бессмельцев // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. - № 2 (5). – С. 256 – 263.

23. Білик Н. М. Стан тромбоцитарної та плазмово-судинної ланок системи гемостазу при гострому, підгострому та резидуальному періодах передчасного відшарування плаценти / Н. М. Білик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2005. - № 6. - С. 65-67.

24. Білоус О. Т. Морфологічні прояви гемостазу при гострих запальних процесах щелепно-лицевої ділянки у дорослих осіб в умовах його корекції препаратом Теком / О. Т. Білоус, В. А. Левицький // Галицький лікарський вісник. - 2003. - № 2. - С. 28-29.

25. Боброннікова Л. Р. Система ПОЛ-АОЗ за коморбідного поєднання хронічного безкам'яного холециститу та гіпертонічної хвороби / Л. Р. Боброннікова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 2 (40). – С. 14-16.

26. Богомолов Б. П. Изменения гемостаза у больных острым вирусным гепатитом В и клиническая эффективность плазмафереза / Б. П. Богомолов, В. Г. Баринов, М. Б. Махрова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1997. - № 2. – С. 38-40.

27. Бондаренко А. Л. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при остром Лайм-боррелиозе / А. Л. Бондаренко, П. И. Цапок, О. Н. Любезнова // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 8-11.

28. Вірстюк Н. Г. Вплив глутаргіну на показники клітинного імунітету у хворих із хронічною серцевою недостатністю / Н. Г. Вірстюк, О. Є. Черкашина // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1. – С. 68-69.

29. Виговська Я. І. Дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові (аспекти патогенезу та лікувальної тактики) / Я. І. Виговська // Гематологія і переливання крові. – 2006. - № 33. – С. 12–18.

30. Виговська Я. І. Сучасні погляди на патогенез дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові та дискусійні питання лікувальної тактики у разі його гострих форм / Я. І. Виговська // Кровообіг та гемостаз. – 2007. - № 3. – С. 12–17.

31. Виноградова Е. Н. Вирусные гепатиты В и С (проблемы диагностики и терапии) : автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук. – СПб., 1997. – 40 с.

32. Вирусные гепатиты: клиника, диагностики, лечение / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. М. Волжанин, Д. А. Гусев. – СПб.: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2006. – 192 с.

33. Влияние кетотифена на воспалительную активность и тромбоцитарный гемостаз при нестабильной стенокардии / В. И. Волков, А. Н. Аболмасов, С. А. Серик, А. И. Ладный // Буковинський медичний вісник. - 2001. – Т. 5, № 4. - С. 39-42.

34. Влияние "Триовита" на свободно-радикальное окисление в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных хроническим

первичным пиелонефритом / Т. В. Гудкова, Г. Х. Мирсаева, Ф. Х. Камилов, Р. М. Фазлыева // Нефрология. - 2005. - Т. 9, № 4. - С. 35-40.

35. Влияние флювастатина и его сочетаний с аспирином и тренталом на гемостаз и микроциркуляцию при атеросклерозе / И. В. Жданова, С. В. Цвиренко, С. С. Барац [и др.] // Терапевтический архив. - 2002. – Т. 74, № 8. - С. 9-12.

36. Возіанова Ж. І. Особливості термінології та класифікації фульмінантної печінкової недостатності / Ж. І. Возіанова, А. М. Печінка, А. В. Шкурба // Сучасні інфекції. – 2003. - № 2. – С. 110-117.

37. Возианова Ж. И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Ж. И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2007. - № 4. – С. 4-9.

38. Возианова Ж. И. Сравнительное диагностическое значение биохимических показателей для раннего распознавания фульминантной формы вирусных гепатитов / Ж. И. Возианова, А. В. Шкурба, А. М. Печенка // Лабораторна діагностика. - 2002. - № 2. – С.3-8.

39. Волков В. И. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты / В. И. Волков, О. Е. Запровальная // Кровообіг та гемостаз. – 2003. - № 1. – С. 18–25.

40. Волошин О. І. Особливості порушення системи гемостазу у хворих на хронічну серцеву недостатність та шляхи її корекції / О. І. Волошин, Н. В. Бачук-Понич // Галицький лікарський вісник. - 2005. - № 4. - С. 18-20.

41. Вплив глютаргіну на стан енергетичного метаболізму у комплексі хірургічного лікування хронічного калькульозного холециститу, поєданого з патологією печінки / С. П. Краснова, І. С. Машенко, І. І. Соколова [та ін.] // Український медичний альманах. - 2003. - № 2. – С.28-31.

42. Воскресенская О. Н. Гемостаз и перекисное окисление липидов при терапии острого периода сотрясения мозга / О. Н. Воскресенская, В. В. Щуковский, Г. В. Коршунов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 1. - С. 24-35.

43. Вивчення антиоксидантної дії елагової кислоти при експериментальному тетрахлорметановому гепатиті / О. К. Івахненко, А. В. Міщенко, А. Г. Костенко [та ін.] // Одеський медичний журнал. - 2002. - № 2. – С. 8-11.

44. Вплив α -аргініну на вікові зміни процесів перекисного окислення ліпідів та активність системи антиоксидантного захисту у тканинах щурів / К. Мурашук, О. Іккерт, М. Гальків, С. Гордій // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 38 – 43.

45. Гаврилов Б. В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б. В. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118-123.

46. Гайдукова С. М. Патогенетична роль вірусів гепатиту В і С у виникненні гематологічних синдромів / С. М. Гайдукова, С. В. Видиборець, Н. І. Костюкова [та ін.] // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 172 – 177.

47. Галеева Н. В. Озонотерапевтическая коррекция перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных острым вирусным гепатитом В. / Н. В. Галеева, В. Х. Фазылов, И. Х. Валеева // Казанский медицинский журнал. - 2005. – Том 86, № 5. - С. 379-382.

48. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н. Н. Петрищева, Л. П. Папаян. – СПб, 1999. – 121 с.

49. Гепатоцеллюлярная карцинома у ребенка с HBV-инфекцией / А. Л. Россина, С. Б. Чуелов, А. В. Смирнов [и др.] // Детские инфекции. – 2006. - Т. 5, № 1. - С. 77-79.

50. Гири́н С. В. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы организма при индуцированном мутационном процессе, вызванном острым действием сульфата никеля / С. В. Гири́н // Лабораторная диагностика. – 1999. - № 4 (10). - С. 21 - 25.

51. Гичев Ю. А. Процессы перекисного окисления липидов в организме и природные антиоксиданты / Ю. А. Гичева, Э. Н. Огановой. - Новосибирск, 1999. – 340 с.

52. Голубовская О. А. Тромбоцитопения при вирусном гепатите С и возможности ее коррекции МНФК "Гринизация" / О. А. Голубовская // Сучасні інфекції. – 2007. - № 4. – С. 79 – 82.

53. Городин В. Н. Современные аспекты гемостазиологических нарушений и возможности их коррекции при тяжелых формах лептоспироза: (Обзор) / В. Н. Городин, В. В. Лебедев, И. Б. Заболотских //Анестезиология и реаниматология. - 2004. –№ 3. - С. 24-29.

54. Гріднев О. Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія – 2005. - № 5. – С. 80-83.

55. Грицай Н. М. Роль судинної стінки в регуляції перекисного окиснення ліпідів, фізіологічної антиоксидантної системи та мікроциркуляторного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу мозку / Н. М. Грицай, В. П. Міщенко, І. В. Міщенко // Експериментальна і клінічна медицина. - 2003. - № 1. - С. 47-49.

56. Грицюк А. И. Практическая гемостазиология / А. И. Грицюк, Е. Н. Амосова, И. А. Грицюк. – К.: Здоров'я, 1994. – 256 с.

57. Гришко Ю. М. Фізіологічно активні речовини, що впливають на перекисне окиснення ліпідів, фізіологічну антиоксидантну систему та гемостаз та їхня асиметрія у півкулях головного мозку інтактних тварин / Ю. М. Гришко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2006. – Т. 6, Вип. 3. - С. 17-19.

58. Громашевська Л. Л. Біохімічні дослідження при гепатитах В та С сьогодні / Л. Л. Громашевська // Досягнення і проблеми клінічної інфектології: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 21-22 травня 2008 р.). – Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2008. – С. 27-29.

59. Громашевская Л. Л. Вирусные гепатиты как полиорганная системная патология / Л. Л. Громашевская // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 97 - 101.

60. Громашевська Л. Л. «Середні молекули» як один з показників «метаболічної інтоксикації» в організмі / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. - 1997. - № 1. - С. 11 - 15.

61. Громашевська Л. Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2006. - № 1 (35). – С. 3 - 12.

62. Громнацкий Н. И. Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом / Н. И. Громнацкий, И. Н. Медведев // Международный медицинский журнал. - 2002. – № 5. - С. 413-415.

63. Громнацкий Н. И. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом / Н. И. Громнацкий, А. И. Пальцев // Клиническая медицина. - 2003. - Т.81, № 4. – С. 31-34.

64. Гунько И. Н. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом / И. Н. Гунько // Український медичний часопис. - 2002. - № 5. - С. 138-141.

65. Гураль А. Л. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - Київ, 2000. – Вип. 9, книга 4. – С. 56 - 60.

66. Десев В. А. Индукторы интерферонів / В. А. Десев, М. П. Завелевич, С. Л. Рибалко // Лабораторна діагностика. – 2005. - № 1 (31). – С. 59-63.

67. Дмитриев В. В. Изменения гемостаза и их коррекция у детей с хроническим вирусным гепатитом, осложнившим течение

онкогематологического заболевания / В. В. Дмитриев, О. Н. Романова // Здравоохранение / Минск. - 2005. - № 1. - С. 54-56.

68. Дрижак В. І. Роль вірусів гепатитів В і С та алкоголізму в розвитку та клінічному перебігу первинного раку печінки / В. І. Дрижак, М. А. Андрейчин, Ю. В. Угляр // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 4. - С. 10-17.

69. Дорошенко Б. Г. Стан гемостазу у хворих на гострий вірусний міокадит / Б. Г. Дорошенко // Лікарська справа. - 2002. - № 5/6. – С. 22-23.

70. Дорошенко В. О. Стан систем гемостазу та фібринолізу у дітей, хворих на дифтерію / В. О. Дорошенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2004. – № 5. - С. 36-39.

71. Досвід застосування аміксину в профілактиці та лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій / М. І. Дзедман, Г. В. Шило, З. П. Павленко, В. М. Горещька // Сучасні інфекції. – 2006. - № 1-2. – С. 15-17.

72. Дубинина Е. Е. Роль активних форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. - 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561-581.

73. Ефективність аміксину при вірусному гепатиті у дітей / І. В. Яценко, А. І. Бобровицька, Н. П. Кучеренко, Н. В. Хілінська // Сучасні інфекції. – 2007. - № 1. – С. 79-83.

74. Зайцев И. А. Естественное течение вирусного гепатита В / И. А. Зайцев, Л. С. Бондарев, В. А. Мирошниченко // Сучасна гастроентерологія. - 2007. - № 1. - С. 81-88.

75. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергеева [та ін.] // Інфекційні хвороби. - 2003. – № 2. - С. 35-42.

76. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.

77. Ендоскопічні методи гемостазу при цирозі печінки, ускладненому стравохідно-шлунковою кровотечею / Ю. Д. Білик, М. Є. Артюшенко, В. В. Михайлович, А. А. Гураєвський // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. - 2000. - № 3. - С. 38.

78. Ефективність аміксину при вірусному гепатиті В у дітей / І. В. Яценко, А. І. Бобровицька, Н. П. Кучеренко, Н. В. Хілінська // Сучасні інфекції. - 2007. - № 1. - С. 79-83.

79. Заїчко Н. В. Вплив глутатіону та його дисульфїду на стан тромбоцитарної ланки системи гемостазу / Н. В. Заїчко // Медична хімія. - 2008. - Т. 10, № 1. - С. 97-101.

80. Закиров И. Г. Опыт применения амиксина при лечении и профилактике некоторых вирусных инфекционных заболеваний / И. Г. Закиров // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 2. – С. 54-56.

81. Застосування аміксину в комплексній терапії вірусних менінгоенцефалітів / А. О. Руденко, Т. Г. Берестова, О. В. Подопрігора [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2003. - № 1. – С. 32-36.

82. Застосування препарату "Глутаргін" в комплексному лікуванні хворих на сальмонельоз / О. Я. Пришляк, О. П. Бойчук, В. Ф. Пюрик, О. І. Пришляк // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2007. – Вип.. 31. – С. 35-37.

83. Звягинцева Т. Д. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность в очаге кожной раны, вызванной радиационным и механическим воздействием / Т. Д. Звягинцева // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2000. - № 1. – С. 44-48.

84. Звягинцева Т. Д. Коррекция перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническими эризиями желудка / Т. Д. Звягинцева, Я. К. Гаманенко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 5 (43). – С. 39-41

85. Звягинцева Т. Д. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной

кишки / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай, Джордж М. Дехер // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 1 (7). – С. 49-51.

86. Иванов Е. П. Диагностика нарушений гемостаза / Е. П. Иванов. – Минск: Беларусь, 1983. – 222 с.

87. Иванов Е. П. Руководство по гемостазиологии: (Норма и нарушение функции системы гемостаза, клиничко-лаб. диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдрома) / Е. П. Иванов. – Минск: Беларусь, 1991. – 302 с.

88. Изменения общего гемостаза у больных диабетической ретинопатией / В. Ю. Евграфов, О. А. Маркова, В. Л. Гришин, В. С. Ефимов // Вестник офтальмологии. - 2004. – Т. 120, № 3. - С. 29-31.

89. Изменения системы гемостаза у больных ревматоидным артритом / О. Г. Чуменко, Л. В. Зенина, О. А. Реброва [и др.] // Український медичний альманах. - 2003. - № 2. - С. 181-182.

90. Индуктори інтерферону – від теорії до практики / М. Я. Співак, О. В. Карпов, Н. М. Жолобак [та ін.] // Мікробіологічний журнал. – 2003. – Т. 65, № 1-2. – С. 191 - 204.

91. Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця / О. Б. Глущенко, О. І. Григоренко, О. В. Сорочан [та ін.] // Буковинський медичний вісник. - 2002. - Т. 6, № 2/3. - С. 24-26.

92. Интенсивность реакций перекисного окисления липидов и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у детей и подростков с артериальной гипертензией / М. К. Соболева, А. В. Чупрова, Ж. В. Нефедова, Т. В. Зорькина // Педиатрия. - 2003. - № 2. - С. 11-16.

93. Использование амиксина в комплексной терапии вирусных гепатитов / Е. В. Никитин, К. Л. Сервецкий, Е. Н. Усыченко, Е. М. Усыченко // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 293-297.

94. К вопросу о современной тактике лечения вирусных гепатитов / В. В. Недогада, В. В. Скворцов, З. С. Скворцова [и др.] // Лечащий врач (The Practitioner). – 2002. - № 11. – С. 44-50.

95. Калюжна Л. Д. Зміни показників імунного статусу та коагуляційного гемостазу у дітей, хворих на atopічний дерматит, під час лікування з застосуванням комплексу антиоксидантів / Л. Д. Калюжна, К. Є. Іщейкін // Дерматологія та венерологія. - 2003. - № 2. - С. 39-42.

96. Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І. З. Карімов // Лабораторна діагностика. – 2005. - № 1 (31). – С. 7-13.

97. Кендзерська Т. Б. Особливості атеросклеротичного ураження судин та порушень системи гемостазу при хронічному панкреатиті у хворих похилого та старечого віку / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христин // Буковинський медичний вісник. - 2002. – Т. 6, №2/3. - С. 59-61.

98. Килесса В. В. Особенности изменений в системе гемостаза у больных пневмонией, хроническим бронхитом, протекающих на фоне ИБС / В. В. Килесса // Імунологія та алергологія. - 2002. - № 4. - С. 24-26.

99. Киричук В. Ф. Антитромбогенная активность стенки сосудов, гемостаз и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией с гиперлиппротеинемией различных типов / В. Ф. Киричук, И. В. Воскобой // Терапевтический архив. - 2000. – Т. 72, № 12. - С. 47-50.

100. Клименко М. О. Використання препарату "Кріохор" для корекції порушень ферментативної антиоксидантної системи в різні стадії експериментальної опікової хвороби / М. О. Клименко, Н. П. Субота, Л. Г. Нетюхайло // Медицина сьогодні і завтра. - 2006. - № 1. – С. 57-61.

101. Клинико-лабораторные особенности тяжелых форм острого вирусного гепатита В / А. Ю. Ковеленов, Ю. В. Лобзин, А. Н. Михальцов, А. Н. Малков // Терапевтический архив. - 2003. – Т. 75, № 11. - С. 17-23.

102. Клинико-экспериментальное изучение нового гипоаммониемического и гепатопротективного препарата – глутаргина /

Л. А. Чайка, В. И. Матяш, Н. В. Харченко, Ю. В. Меркулова // Сучасні інфекції. – 2000. - № 4. – С. 97-101.

103. Ковелєнов Ю. Ю. Клініко-лабораторні прояви тяжких форм гострого гепатиту В / Ю. Ю. Ковелєнов // Інфекційні хвороби. - 2006. - № 3. - С. 24-29.

104. Коган Б. Г. Стан судинного тонусу, показники системи гемостазу та імунного статусу організму хворих на розацеа, демодикоз і дерматит періоральний / Б. Г. Коган, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2005. - № 2. - С. 20-24.

105. Кожевникова Г. М. Эпидемиология и клинические особенности острых вирусных гепатитов В и С у потребителей наркотиков: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / Г. М. Кожевникова. – Москва, 2000. – 41 с.

106. Козловская Н. ДВС-синдром при системных заболеваниях / Н. Козловская, Л. Козловская // Врач. - 2000. - № 9. – С. 36-39.

107. Козько В. М. Вплив ербісолу на показники ліпідного обміну у хворих на гострий гепатит В / В. М. Козько, О. М. Винокурова // Експериментальна і клінічна медицина. - 2004. - № 2. - С. 169-171.

108. Козько В. Н. Изменения системы гемостаза при бактериальных нейроинфекциях / В. Н. Козько, О. В. Мотлохова, А. В. Гаврилов // Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інсектології : матеріали наук.-практ. конф., (Харків, 14 листопада 2007 р.). – Х., 2007. - С. 30–32.

109. Коломоєць М. Ю. Стан системи гемостазу у хворих на хронічний гепатит та хронічний хлещистит із супутним цукровим діабетом / М. Ю. Коломоєць, Т. Б. Хухліна, С. А. Воевідка // Український медичний часопис. - 2004. - № 4. - С. 141-144.

110. Комплексная лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза при гипокоагуляционном синдроме / М. В. Суховий, В. А. Деев, В. П. Вознюк [и др.] // Лабораторна діагностика. - 2002. - № 2. - С. 8-10.

111. Комплексная лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови / Т. Н. Платонова, Т. М. Чернышенко, О. В. Горницкая [и др.] // Лабораторная диагностика. – 2000. - № 3. – С. 3–11.

112. Конторщикова К. Н. Перекисное окисление в норме и патологии / К. Н. Конторщикова // Учебное пособие. Н. Новгород, 2000. – 24 с.

113. Коррекция тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при метаболическом синдроме / И. Н. Медведев, Н. И. Громнацкий, И. В. Волобуев [и др.] // Клиническая медицина. - 2006. - Т. 84, № 1. - С. 46-49.

114. Крюков Е. В. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе / Е. В. Крюков // Военно-медицинский журнал. - 2003. – Т. 24, № 11. - С. 72-73.

115. Крючко Т. О. Застосування індуктора ендogenous інтерферону в протоколах лікування дітей з хронічним гепатитом В / Т. О. Крючко, І. М. Несіна // Современная педиатрия. - 2006. - № 2. - С. 102-105.

116. Кузнецов В. И. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления и структурные липиды эритроцитарных мембран у больных ГЛПС / В. И. Кузнецов, Н. Д. Ющук, В. В. Моррисон // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 4. – С. 30-33.

117. Кузнецов В. И. Структурные и функциональные характеристики биомембран у больных острым гепатитом В / В. И. Кузнецов, Н. Д. Ющук, В. В. Моррисон // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - Т. 14, № 4. - С. 49-53.

118. Кузнецова І. В. Діагностика і корекція порушень у системі гемостазу при гнійно-септичних ускладненнях і сепсисі у хірургічних хворих / І. В. Кузнецова, В. С. Сулима // Галицький лікарський вісник. - 2002. - № 3. – С. 169-170.

119. Кузник Б. И. Иммунопатогенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б. И. Кузник, Н. В. Васильев, Н. Н. Цыбиков– М.: Медицина, 1989. – 320 с.

120. Лабораторная и инструментальная диагностика. Спутник интерниста / П. А. Воробьев, С. Г. Горохова, Л. И. Дворецкий [и др.] - М.: Ньюдиамед, 2002. – 288 с.

121. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.

122. Луцак В. І. Показники оксидативного стресу. Пероксиди ліпідів: методи / В. І. Луцак, Т. В. Багнюкова, Л. І. Лужна // Український біохімічний журнал – 2006. - № 6. – С. 113-120.

123. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В. Г. Лычев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Н.Новгород.: Изд-во НГМА, 1998. – 191 с.

124. Ляхов С. А. Механизмы противовирусной активности амиксина (обзор литературы) / С. А. Ляхов, Л. А. Литвинова // Сучасні інфекції. – 2007. - № 4. – С. 99-105.

125. Ляхов С. А. Механизмы противовирусной активности амиксина (обзор литературы) / С. А. Ляхов, Л. А. Литвинова // Сучасні інфекції. – 2008. - № 2. – С. 112-116.

126. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер; пер. с нем.– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720 с. (Практич. рук.– 2-е изд., перераб. и доп.).

127. Макаров В. К. Особенности липидного спектра сыворотки крови и морфологические проявления вирусно-алкогольного поражения печени / В. К. Макаров, С. Г. Хомерики // Гепатология. - 2004. - № 4. - С. 4-11.

128. Макарова О. В. Корекція порушень гемостазу у дітей з вегетативними дисфункціями / О. В. Макарова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2002. - № 6. - С. 53.

129. Малеев В. В. Проблемы и перспективы патогенетической терапии инфекционных болезней / В. В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. - № 3. – С. 4 – 8.

130. Малюкова Н. Г. Гемостаз і ліпопереокиснення при хронічній серцевій недостатності, зумовленій ревматичними вадами серця / Н. Г. Малюкова // Український ревматологічний журнал. - 2005. - № 2. - С. 74-77.
131. Мартинець П. А. Порушення гемостазу - найважливіший механізм у патогенезі облітеруючого ендартеріїту / П. А. Мартинець // Лабораторна діагностика. - 2005. - № 1. - С. 32-36.
132. Матяш В. І. Терапевтичні аспекти застосування Глутаргіну (короткий огляд літературних даних) / В. І. Матяш, А. М. Печінка, Л. В. Логінова // Сучасні інфекції. – 2007. - № 3. – С. 56-59.
133. Марієвський В. Ф. Гепатит В: проблеми та перспективи // Сб. "Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб", Київ. – 2002. – С. 81 – 86.
134. Мельник А. А. Скрининговые методы исследования системы гемостаза / А. А. Мельник // Лабораторна діагностика. - 2002. - № 2. - С. 40-45.
135. Меркулова Ю. В. Фармакологические исследования препарата глутаргин / Ю. В. Меркулова, О. Н. Гомон, Л. А. Чайка // Зб.: "Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки". – Х., 2003. – С. 7-10.
136. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. – Л.: ЛГУ, 1982. – 278 с.
137. Мироник О. В. Порівняння інтенсивності окиснювальної модифікації білків у хворих на гострі гепатити В та С / О. В. Мироник // Буковинський медичний вісник. - 2001. – Т. 5, № 2. - С. 118-120.
138. Мирошніченко В. П. Интерфероны и их индукторы: теоретические и клинические аспекты применения / В. П. Мірошніченко, Г. Ф. Пономаренко, Н. Я. Доценко // Лабораторная диагностика. – 2002. - № 4. – С. 70-76.
139. Мирошніченко В. П. Острая печеночная недостаточность / В. П. Мірошніченко // Сучасні інфекції. – 2003. - № 2. – С. 101-109.

140. Момот А. П. Принципы, методы и средства лабораторной диагностики патологии гемостаза на современном этапе / А. П. Момот // Лабораторная диагностика. – 2004. - № 2. – С. 52 – 70.

141. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.

142. Момот А. П. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы / А. П. Момот, З. С. Баркаган // Клиническая геронтология. - 2007. - Т. 13, № 4. - С. 44-49.

143. Мороз Л. В. Розповсюдженість маркерів вірусних гепатитів В та С серед донорів / Л. В. Мороз // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 50-53.

144. Мороз Л. В. Новое в терапии гепатита В / Л. В. Мороз, В. М. Дудник // Сучасні інфекції. - 2007. - № 2. - С. 51-55.

145. Морфофункціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу при патогенетичній терапії ревматоїдного артриту / В. Коваленко, О Гавриш, І. Гомоляко [та ін.] // Ліки України. - 2004. - № 2. - С. 84-87.

146. Мощич О. П. Ротавірусна інфекція. Стан гемостазу дітей раннього віку / О. П. Мощич, Л. О. Палатна, В. М. Благодатний // Інфекційні хвороби. - 2001. - № 4. - С. 36-40.

147. Мурзабаева Р. Т. Взаимосвязь системы гемостаза, интерферона и иммунитета при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Р. Т. Мурзабаева, В. В. Малиновская // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2004. - № 5. - С. 22-26.

148. Нагоев Б. С. Динамика изменений сопероксиддисмутазы и каталазы лейкоцитов у больных вирусными гепатитами с парентеральным механизмом заражения / Б. С. Нагоев, М. Р. Иванова // Проблеми клініки, діагностики і терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.) – Х., 2005. – С. 151-152.

149. Нагоев Б. С. Оценка состояния прооксидантной и антиоксидантной систем у больных вирусными гепатитами в разные периоды заболевания / Б. С. Нагоев, Ж. Л. Боллоева // Материалы Юбилейной Российской научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С.П. Боткина, (Санкт-Петербург, 29-31 мая 2007 г.). – С-Пб.: Изд-во «Человек и здоровье», 2007. – С. 273-274.

150. Нагоев Б. С. Роль системы антиоксидантной защиты организма в патогенезе острых вирусных гепатитов / Б. С. Нагоев, М. Р. Иванова // Терапевтический архив. – 2003. - № 11. – С. 15-17.

151. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2-е изд., стереотипное / Г. И. Назаренко, А. А. Кишку. – М.: Медицина, 2002. – 544с.

152. Нарушения в системе гемостаза при критических состояниях / В. И. Черний, Т. П. Кабанько, И. В. Кузнецова [и др.]. – К.: Здоров'я, 2000. – 208 с.

153. Нарушения системы гемостаза и иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией при развитии оппортунистических заболеваний / А. В. Кравченко, А. М. Полякова, Л. В. Серебровская [и др.] //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1997. – № 2. - С. 40-44.

154. Нетяженко В. З. Активність тромбоцитарного гемостазу та запальної відповіді у хворих з “тропонінпозитивним” та “тропоніннегативним” гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST / В. З. Нетяженко, Ю. О. Московська, Я. В. Корост // Кровообіг та гемостаз. – 2003. - № 1. – С. 34 – 38.

155. Нетяженко В. З. Стан системи гемостазу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з ішемічною хворобою серця / В. З. Нетяженко, О. Л. Соловей // Ліки України. - 2005. - Спец. випуск. - С. 85-86.

156. Нікітін Є. В. Активність процесів перекисного окислення ліпідів та стан ферментативної антиоксидантної системи у хворих з важким

перебігом гострого вірусного гепатиту В / Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, Т. В. Чабан // Лабораторна діагностика. - 1998. - № 3. - С. 14-19.

157. Нікітін Е. В. Использование амиксина в терапии и профилактике вирусных инфекций / Е. В. Нікітін // Сучасні інфекції. – 2005. - № 2. – С. 76-82.

158. Нікітін Е. В. Использование интерферогенов в терапии вирусных инфекций / Е. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, Е. Н. Усыченко // Сучасні інфекції. – 2005. - № 1. – С. 91-96.

159. Олійник Н. М. Вплив вірусного гепатиту В на функціональну активність тромбоцитів у вагітних / Н. М. Олійник, С. Г. Бугайцов // Одеський медичний журнал. - 2002. - № 2. - С. 77-79.

160. Олійник Н. М. Стан системи гемостазу при пізньому гестозі у вагітних із захворюваннями гепатобіліарної системи / Н. М. Олійник, І. М. Маланчин, І. І. Шарова // Вісник наукових досліджень. - 2005. - № 4. - С. 74-75.

161. Особенности нарушений системы гемостаза у больных пожилого возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких / Я. А. Дзюблик, Н. А. Морозова, Т. В. Яхница [и др.] // Український пульмонологічний журнал. - 2002. - № 4. - С. 58-61.

162. Особливості гемостазу у дітей з вегетативно-судинними дистоніями / О. В. Макарова, В. В. Подольський, Р. С. Теслюк [та ін.] // Буковинський медичний вісник. - 2002. - Т.6, № 2/3. – С. 68-70.

163. Особливості змін гемостазу та протеолізу в діагностиці гострого брижового лімфаденіту у дітей / С. В. Шестобуз, В. Д. Лукьянчук, Д. М. Болгов [та ін.] // Буковинський медичний вісник. - 2002. - Т. 6, № 3. – С. 137-140.

164. Особливості перебігу лептоспірозу та стан судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих похилого віку / Б. М. Дикий, В. Ф. Пюрик, О. Я. Пришляк [та ін.] // Інфекційні хвороби. - 2005. - № 2. - С. 24-27.

165. Оценка тромбоцитопоза с помощью автоматических анализаторов крови / С. В. Колодей, М. А. Соколова, А. Г. Туркина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. - № 6. – С. 38 - 41.

166. Ошлянская Е. А. Патогенетическая роль нарушений в системе гемостаза при ювенильном ревматоидном артрите / Е. А. Ошлянская, Л. И. Омельченко, Л. Ф. Осинская // Перинатологія та педіатрія. - 2001. - № 3. - С. 33-35.

167. Павловська М. Гепатоканцерогенез у перебігу HBV- інфекції / М. Павловська, В. Гальота // Інфекційні хвороби. - 2001. - № 1. - С. 46-51.

168. Парентеральні вірусні гепатити: навчальний посібник / За ред. І. В. Дзюблик. – К.: Олірінт, 2005. – 168 с.

169. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных хроническим первичным пиелонефритом / Т. В. Гудкова, Г. Х. Мирсаева, Ф. Х. Камилов, Р. М. Фазлыева // Нефрология. - 2005. - Т. 9, № 3. - С. 70-74.

170. Пінський Л. Л. Біохімічні і хемілюмінесцентні методи оцінки перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний гепатит В / Л. Л. Пінський // Український медичний альманах. - 2002. - № 5. - С. 103-107.

171. Плутенко И. М. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита в норме и при патологии кишечника / И. М. Плутенко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2000. - № 1. – С. 19 - 22.

172. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. - № 2. – С. 32-37.

173. Показники ліпідного обміну та функціонального стану системи гемостазу у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит дітей / О. А. Ошлянська, Л. І. Омельченко, Л. І. Апуховська [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2003. - № 1. - С. 23-27.

174. Полукчи О. К. Стан антиоксидантної системи та його клінічне значення у хворих на дифтерію / О. К. Полукчи, В. П. Малий, П. В. Нартов // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 4. – С. 19-22.

175. Потайчук В. І. Стан гемостазу у хворих на інфільтративний туберкульоз легень із супутнім хронічним алкоголізмом / В. І. Потайчук, О. Б. Пікас // Український пульмонологічний журнал. - 2002. - № 2. - С. 46-47.

176. Прилуцкий А. С. Эпидемиологическая характеристика гепатита В / А. С. Прилуцкий, Ю. В. Свечкин, В. Л. Домашев // Експериментальна і клінічна медицина. - 2005. - № 1. - С. 106-109.

177. Применение индуктора интерферонов амиксина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов: метод. рекомендации. – М., 1999. – 39 с.

178. Пришляк О. Я. Ефективність глутаргіну в комплексній терапії лептоспірозу на тлі хронічної алкогольної інтоксикації // Інфекційні хвороби. – 2005. - № 1. – С. 46-48.

179. Пюрик В. Ф. Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу хворих на лептоспіроз / В. Ф. Пюрик, Л. В. Глушко, Б. М. Дикий // Інфекційні хвороби. – 1998. - № 4. – С. 13 – 16.

180. Результаты лечения больных липоидным некробиозом с учетом выявленных нарушений системы гемостаза и реологии крови / В. А. Самсонов, Л. И. Маркушева, Л. М. Хачукова, В. А. Волнухин // Вестник дерматологии и венерологии. - 2002. - № 2. - С. 4-6.

181. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе хронических вирусных гепатитов / Е. В. Никитин, В. Ю. Миронов, Б. Н. Пясецкий, К. Л. Сервецкий // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - К., 2000. - Вип. 9. - Кн. 4. - С. 117-120.

182. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А. П. Шепелев, И. В. Корниенко, А. В. Шестопапов [и др.] // *Вопр. мед. химии.* – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 110-116.

183. Роль серотонина в регуляции гемостаза в эксперименте / Л. Б. Лазебник, А. Э. Лычкова, Т. В. Нилова, А. В. Петраков // *Анестезиология и реаниматология.* - 2007. - № 2. - С. 63-64.

184. Роль системы гемостаза в формировании деструкции при туберкулезе легких / Е. В. Корж, Л. Н. Родимова, Е. В. Дмитриенко [и др.] // *Український пульмонологічний журнал.* - 2006. - № 2. - С. 70-72.

185. Романцов М. Острый вирусный гепатит В: подходы к терапии / М. Романцов, И. Баранова, Т. Сологуб // *Врач.* - 2007. - № 4. - С. 32-35.

186. Сафонов А. Д. Метаболические и иммунные взаимосвязи в патогенезе ОБГВ, HCV-инфекции и их сочетанной формы : автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.10 "Инфекционные болезни" / А.Д. Сафонов, - С-Пб., 1998. – 36 с.

187. Свободно-радикальное окисление липидов, антиоксидантная система у больных остеомиелофиброзом / М. Ю. Аношина, Н. Н. Третьяк, М. В. Язовдик [и др.] // *Лабораторная диагностика.* – 2003. - № 3. – С. 27-33.

188. Свободнорадикальное окисление липидов и показатели антиоксидантной системы у больных миелоидной лейкемией / Л. М. Исакова, Н. Н. Третьяк, М. Ю. Аншина [и др.] // *Лабораторная диагностика.* – 1999. - № 4 (10). – С. 21 - 25.

189. Сиволап В. Д. Зміни показників агрегації тромбоцитів у хворих з Q-інфарктом міокарда з гострою серцевою недостатністю та їх медикаментозна корекція / В. Д. Сиволап, П. П. Бідзіля // *Кровообіг та гемостаз.* - 2006. - № 4. - С. 16-21.

190. Сидорова М. В. Особливості гемостазу при різних формах діабетичної ретинопатії / М. В. Сидорова // *Офтальмологічний журнал.* - 2008. - № 1. - С. 50-53.

191. Сидорчук Л. П. Стан коагуляційного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу / Л. П. Сидорчук // Буковинський медичний вісник. - 2007. – Т. 11, № 1. - С. 84-87.

192. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / А. Д. Макацария, А. Л. Мищенко, В. О. Бицадзе [и др.] – Триала-Х, 2002. – 496 с.

193. Синяченко О. В. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетания / О. В. Синяченко, Ю. М. Гольденберг, В. Н. Костина // Кровообіг та гемостаз. - 2006. - № 3. - С. 53-57.

194. Скворцов В. В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В. В. Скворцов // Гепатология. – 2003. - № 3. – С. 7 - 13.

195. Смирнова Е. Г. Ионол (ВНТ) продуцирует супероксид-анион / Е. Г. Смирнова, Ю. И. Любимов, Т. Г. Малинина // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 11. – С. 1539-1544.

196. Совірда О. С. Вплив гепа-мерцу на вміст цГМФ в еритроцитах крові хворих на гострий гепатит В тяжкого ступеня / О. С. Совірда // Інфекційні хвороби. - 2003. - № 1. - С. 29-31.

197. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. - СПб.: ТЕЗА, 1998. - 325 с.

198. Состояние антиоксидантной защиты у больных хроническими вирусными микст гепатитами / Ф. И. Иноятова, Г. З. Иногамова, Н. К. Валиева, С. А. Ашурова // Детские инфекции. - 2008. – Т. 7, № 1. - С. 23-26.

199. Состояние гемостаза и его коррекция у обожженных с эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта / С. С. Рябова, С. В. Смирнов, Т. Г. Спиридонова [и др.] // Клиническая лабораторная діагностика. – 2001. - № 6. – С. 41 - 43.

200. Состояние гемостаза при лечении острого лимфобластного лейкоза взрослых / В. В. Черепанова, Л. Н. Тарасова, Г. К. Платонова [и др.] // Проблемы гематологии и переливания крови. - 2000. - № 1. - С. 30-37.

201. Состояние гемостаза у больных ревматоидным артритом / Э. Редайтене, И. Дадонене, Г. Кирдайте [и др.] // Терапевтический архив. - 2005. - Т. 77, № 4. - С. 74-77.

202. Состояние микроциркуляции, гемостаза и реологические свойства крови при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях у больных гипертонической болезнью / Б. П. Богомолов, А. В. Девяткин, Л. Л. Ефимов, С. А. Митюшина // Терапевтический архив. - 2001. – Т. 73, № 11. - С. 7-11.

203. Состояние микроциркуляции и гемостаза при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях, осложненных пневмонией / Б. П. Богомолов, Ю. П. Никитин, А. А. Кузнецов, С. К. Малютина // Терапевтический архив. - 2002. - Т.74, № 3. – С. 44-48.

204. Состояние плазменного звена гемостаза у больных с хроническим легочным сердцем / С. И. Лещенко, В. И. Путинцев, Р. В. Разумный [и др.] // Український ревматологічний журнал. - 2001. - Т. 3, № 2. – С. 78-80.

205. Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности / Р. Г. Шмаков, А. В. Савушкин, В. М. Сидельникова, И. А. Василенко // Акушерство и гинекология. - 2003. - № 3. - С. 17-21.

206. Сравнительная оценка состояния процессов липидперекисления в различных структурах мозга при острой церебральной ишемии на фоне комбинированного применения ацелизина и тиотриазолина / Е. Ю.Бибик, И. М. Яремий, Н. П. Григорьева [и др.] // Буковинський медичний вісник. - 2001. - Т.5, № 4. – С. 141-145.

207. Сравнительное изучение показателей гемостаза и продукции цитокинов при экспериментальной инфекции вирусом денге / Е. К. Букин,

Е. В. Отрашевская, М. С. Воробьева, Г. М. Игнатьева // Вопросы вирусологии. - 2007. - Т. 52, № 2. - С. 32-36.

208. Стан згортальної, протизгортальної, фібринолітичної систем крові, показники системного протеолізу на тлі структурних змін сонних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця / В. К. Ташук, Д. В. Шорікова, М. О. Гінгуляк [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2006. - № 4. – С. 39–42.

209. Стан параметрів системи гемостазу у хворих на увеальну меланому / О. А. Вельможко, І. П. Метеліцина, С. О. Кудинов, А. П. Малецький //Одеський медичний журнал. - 2008. - № 1. - С. 30-33.

210. Стан пероксидантного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи при сальмонельозі / Т. М. Попова, О. І. Федів, В. А. Левицький [та ін.] // Буковинський медичний вісник. - 2002. - Т. 6, № 2/3. – С. 92-94.

211. Стан пероксидації ліпідів у підлітків при ангінах змішаної вірусно-бактеріальної етіології та вплив на нього комплексу антиоксидантів / О. М. Андрушенко, В. Т. Германов, М. В. Бойчак [та ін.] // Український медичний альманах. - 2003. - № 2. С. 48-49.

212. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту в клініці внутрішніх хвороб / О. П. Єлісеєва, М. Ф. Тимочко, О. О. Абрагамович [та ін.] // Український медичний часопис. – 2003. - № 3 (35). – С. 92-99.

213. Суворова Т. С. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите / Т. С. Суворова, Н. Л. Тов, Е. А. Мовчан // Терапевтический архив. - 2007. – Т. 79, № 6. - С. 56-60.

214. Сулейманов З. М. Система гемостаза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с *Helicobacter pylori* позитивным хроническим гастритом / З. М. Сулейманов, В. В. Аникин, А. А. Курочкин // Клиническая медицина. - 2001. - Т. 79. - № 7. – С. 60-62.

215. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе / Д. Н. Емельянов,

О. Ю. Свириденко, В. В. Скворцов, Р. Г. Мязин // Гепатология. – 2004. - № 4. – С. 42-48.

216. Тарбаева Д. А. Взаимосвязь параметров иммунитета и гемостаза с HLA-фенотипом / Д. А. Тарбаева, Д. Ц. Нимаева // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т. 6, № 2. - С. 163.

217. Татарина Е. А. Состояние гемостаза при вирусном гепатите В / Е. А. Татарина, В. Х. Фазылов // Казанский медицинский журнал. - 2005. – Т. 86, № 4. - С. 322-328.

218. Телятников А. В. Состояние тиол-дисульфидного обмена и перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца после лечения статинами / А. В. Телятников, Е. О. Пахомова // Досягнення біології і медицини. – 2008. - № 1 (11). – С. 47-51.

219. Томашевська О. Я. Особливості стану системи гемостазу у пацієнтів з метаболічним синдромом / О. Я. Томашевська, Є. І. Дзись, А. Л. Філіпюк // Кровообіг та гемостаз. - 2006. - № 4. - С. 44-48.

220. Топоркова М. Г. Особенности гемостаза у больных с разными формами клещевого энцефалита в остром периоде заболевания / М. Г. Топоркова, М. В. Надеждина // Неврологический вестник. - 2007. - Т. 39, № 1. - С. 80-83.

221. Топчий И. И. Влияние глутаргина на экспрессию адгезивных молекул и функциональную активность нейтрофилов при диабетической нефропатии / И. И. Топчий, Г. А. Кордеро // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - № 3/4. - С. 110-114.

222. Тромбоцитарное звено гемостаза при использовании различных экстракорпоральных контуров / И. И. Дементьева, Ю. А. Морозов, М. А. Чарная [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2003. - № 6. - С. 46-48.

223. Тромбоэмболический синдром и системный гемостаз при подостром инфекционном эндокардите / Т. Виноградова, Н. Чипигина, К. Озерецкий, Е. Петухов // Врач. - 2005. - № 5. - С. 22-24.

224. Федоров Ю. Ю. Состояние системы гемостаза при синдроме Поланда / Ю. Ю. Федоров, Л. С. Розанова // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. - 2002. – Т. 161, № 4. - С. 29 - 32.

225. Фермилен Ж. Гемостаз / Ж. Фермилен, М. Ферстрате; пер. с фр. – М.: Медицина, 1984. – 192 с.

226. Філоненко М. Б. Особливості вільно радикального окислення і стану антиоксидантної системи у жінок, хворих на інфаркт міокарда // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2007. – Вип. 31. – С. 49-51.

227. Функціональна морфологія тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ревматоїдний артрит / О. С. Гавриш, О. В. Сергієнко, О. Л. Кіндзерська [та ін.] // Український ревматологічний журнал. - 2002. - № 1. - С. 52-56.

228. Характеристика змін гемокоагуляції у хворих на туберкульоз легень за різних типів дихальної недостатності / В. І. Сливка, Е. Ю. Бибик, Е. А. Лысенко [та ін.] // Буковинський медичний вісник. - 2001. - Т. 5. - № 4. – С. 115-119.

229. Харченко Н. В. Природні біоантиоксиданти та печінка / Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 6. – С. 79 - 85.

230. Харченко Н. В. Вільнорадикальне окислення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити / Н. В. Харченко // Гастроентерологія. – 2001. - Вип. 32. – С. 504 - 509.

231. Хвичия Л. О. Алгоритм экспресс-диагностики функционального состояния системы гемостаза / Л. О. Хвичия, Г. В. Коршунов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. - № 10. – С. 18 - 19.

232. Хоменко О. И. Противовирусная терапия в комплексном лечении больных острым гепатитом В / О. И. Хоменко, Ю. М. Амбалов, И. Ю. Хоменко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. - № 4. – С. 49-52.

233. Хухліна О. С. Вікові особливості розладів гемореології, стану системи гемостазу та печінкового кровообігу при неалкогольному стеатозі печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу / О. С. Хухліна // Проблемы старения и долголетия. - 2006. – Т. 15, № 1. - С. 44-51.

234. Хухліна О. С. Особливості показників системи гемостазу у хворих на хронічний гепатит залежно від стану толерантності до глюкози / О. С. Хухліна // Буковинський медичний вісник. - 2003. - № 3. - С. 90-93.

235. Хухліна О. С. Стан системи тромбоцитарного гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит на фоні синдрому інсулінорезистентності / О. С. Хухліна // Одеський медичний журнал. - 2005. - № 6. - С. 65-68.

236. Цубанова Н. А. Корекція дискоординації системи ПОЛ-АОС та порушень ліпідного профілю венотропіном на тлі експериментального тромбофлебіту / Н. А. Цубанова, Л. В. Яковлева // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - № 1. - С. 67-71.

237. Чабан Т. В. Вплив флаваноболу на активність перекисного окислення ліпідів та ферментативну антиоксидантну систему у хворих на гострий вірусний гепатит В / Т. В. Чабан // Інфекційні хвороби. - 1997. - № 4. - С. 15 - 18.

238. Чабан Т. В. Патогенетичне значення порушень у пентозомонофосфатному шляху та антиоксидантній системі при гострому вірусному гепатиті В та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.13 "Інфекційні хвороби" / Т. В. Чабан. - Київ, 1998, 18 с.

239. Чернова В. М. Стан перекисного окислення ліпідів при хронічному безкам'яному холециститі / В. М. Чернова // Врачебная практика. – 2001. - № 3. – С. 36-38.

240. Чернышева Т. И. Корреляционные взаимосвязи показателей липидного обмена и системы гемостаза при острых нарушениях мозгового кровообращения у лиц молодого возраста / Т. И. Чернышева // Экспериментальная і клінічна медицина. - 2003. - № 1. - С. 44-46.

241. Чесникова А. И. Особенности состояния системы гемостаза на этапах развития и прогрессирования хронического легочного сердца / А. И. Чесникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т. 5, № 2. - С. 50-56.

242. Шахгильдян И. В. Вирусные гепатиты В и С в России: Эпидемиологическая характеристика и основные направления их профилактики / И. В. Шахгильдян // Актуальные пробл. гепатологии: Эпидемиология вирусных гепатитов. – М., 2002. – С. 12 – 13.

243. Шевчук С. В. Зв'язок порушень в згортувальній, антизгортувальній та фібринолітичній ланках системи гемостазу з тромботичними ускладненнями та функцією ендотелію у хворих на СЧВ / С. В. Шевчук // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2007. – Т. 7, Вип.4. - С. 155-159.

244. Шевчук С. В. Стан системи гемостазу у хворих на системний червоний вовчак / С. В. Шевчук, О. М. Савчук, Є. М. Краснобрижа // Буковинський медичний вісник. - 2005. – Т. 9, № 2. - С. 265-267.

245. Шемякіна Н. М. Стан системи гемостазу у вагітних з рецидивуючим генітальним герпесом / Н. М. Шемякіна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2005. - № 5. - С. 89-92.

246. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.

247. Шиффман Ф. Д. Патофизиология крови / Ф. Д. Шиффман ; пер. с англ. – М. – СПб.: Издательство БИНОМ – Невский диалект, 2000. – 448 с.

248. Шуляк В. І. Стан перекисного окислення ліпідів у гострий період менінгіту та менінгоенцефаліту / В. І. Шуляк // Сучасні інфекції. – 2003. - № 1. – С. 70 - 73.

249. Щербаков А. Ю. Стан системи гемостазу у вагітних з хронічним пієлонефритом, ускладненим анемією / А. Ю. Щербаков, Д. Г. Сумцов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2003. - № 4. - С. 61-64.

250. Щербаков А. Ю. Состояние системы гемостаза при нормальном гестационном процессе и невынашивании беременности / А. Ю. Щербаков // Международный медицинский журнал. - 2001. – Т. 73, № 3. - С. 59-62.

251. Юлдашева И. А. Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой / И. А. Юлдашева // Иммунология. – 2002. - № 2. – С. 107 - 109.

252. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 2-е изд., доп. / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292с.

253. Яворський О. Г. Особливості стану перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний гастродуоденіт та виразкову хворобу / О. Г. Яворський, Н. Н. Тесняк, Л. П. Бец // Клін. фармакол. та біохім. – 2001. - № 1. – С. 69-71.

254. Ягода А. В. Тромбоцитарные дисфункции и возможности их дифференцированной коррекции при хроническом вирусном гепатите / А. В. Ягода, П. В. Корой // Клиническая медицина. - 2004. – Т. 82, № 10. - С. 41-45.

255. Якунина Л. Н. Состояние гемостаза у детей с неспецифическим язвенным колитом / Л. Н. Якунина, Э. И. Алиева // Гематология и трансфузиология. - 2003. – Т. 48, № 4. - С. 30-32.

256. Activities of superoxide dismutase in erythrocyte of nonalcoholic chronic liver diseases / S. Ozenirler, C. Tuncer, O. Ongun [et al.] // Ge. Pharmacol. – 1994. – Vol. 25. – P. 1349-1351.

257. Acute liver failure / N. K. Arora, P. Mathur, A. Ahuja, A. Oberoi // Indian J. Pediatr. – 2003. – Jan. 70 (1). - P. 73-79.

258. Acute severe hepatitis: successful prevention of fulminant hepatic failure with early intensive medical care / Y. Yamato, K. Maeda, M. Kumagai [et al.] // Pediatr. Int. – 2003. – Apr. 45 (2). – P. 205-207.

259. Alter M. Y. Epidemiology and Natural History of Hepatitis B virus and Hepatitis C virus Infections / M. Y. Alter // *Frontiers in Drug Development for viral Hepatitis*. Maui, Hawaii, 16-20 December, 2001. – P. 9.

260. Andersani O. M. The transcriptional function of the hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis / O. M. Andersani, S. Barnabas // *Int. J. Oncol.* – 1999. – Vol. 15. – P. 373 – 379.

261. Andreas J. Meyer. Glutathione homeostasis and redox-regulation by sulfhydryl groups / Andreas J. Meyer, Hell Rudiger // *Photosynthesis Research.* – 2006. – Vol. 86 (3). – P. 435.

262. Antioxidant activity of melatonin in mice / G. Pierrefiche, G. Topall, G. Courboin [et al.] // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 80. – P. 211-223.

263. Bick R. L. Disseminated intravascular coagulation /R. L. Bick, B. Arun, E. P. Frenkel // *Haemostasis.* – 1999. – Vol. 341. – P. 586 – 592.

264. Brerchot C. Molecular mechanisms of hepatitis B and C viruses related to liver carcinogenesis / C. Brerchot // *Hepato-Gastroenterology.* – 1998. - № 45. - P. 1189 – 1196.

265. Caraceni P. Acute viral failure / P. Caraceni, DH. Van Thiel // *Lancet.* – 2003. – Vol. 345. – P. 945-948.

266. Casini A. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide / A. Casini, E. Ceni, R. Calzano // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25. – P. 361-367.

267. Cheng J. M. Plasma superoxide dismutase measurement in children with viral hepatitis / J. M. Cheng // *Free Radic. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 12-13. – P. 669-673.

268. Chezzi P. Thiol-Disulfide Balance: From the Concept of Oxidative Stress to that of Redox Regulation // *Antioxidants gamp; amp Redox Signaling.* – 2005. – Vol. 7 (7-8). – P. 954.

269. Chisari F.V. Viruses, immunity, and cancer: lessons from hepatitis B / F.V. Chisari // *Am. J. Pathol.* 2000. – Vol. 156. – P. 1118 – 1132.

270. Demple C. E. Predicting disseminated intravascular coagulation the intensive coagulation / C. E. Demple // *Hematology – the European hematology association education program.* – 2006. – Vol. 2 (1). – P. 235 – 238.

271. Esmon C. T. Role of coagulation inhibitors in inflammation / C. T. Esmon // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2001. – Vol. 86. - № 5 (1). – P.56.

272. Inagaki T. Relationship between superoxide dismutase (SOD) and viral liver disease / T. Inagaki, K. Katoh, S. Takiya // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 27. – P. 382-389.

273. Fattovich G. Natural History of Hepatitis B. International EASL Consensus Conference on Hepatitis B: Manuscripts, Geneva, 2002. – P. 47 – 62.

274. Focus on the virus: a new paradigm of the management and treatment of HBV / B. Emmet Keeffe // *Clinical Care options.* – 2006. – P. 16.

275. Fujiwara K. Mechanism responsible for development of acute liver failure and its management / K. Fujiwara // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 2002. – Sep. 20; Suppl. 91. – P. 58-71.

276. Koutouras J. Reactive oxygen metabolites and upper gastrointestinal diseases / J. Koutouras, D. Chatzopoulos, C. Zavops // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48, № 39. - P. 743-751.

277. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures / D. Lavanchy // *J Viral. Hepatol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 97 – 107.

278. Lee W. Hepatitis B virus infection / W. Lee // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1733–1745.

279. Levels of malondialdehyde-deoxyguanosine in the gastric mucosa: relationship with lipid peroxidation, ascorbic acid, and *Helicobacter pylori* / S. M. Everett, R. Singh, C. Leuratti [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2001. – Vol. 10. – P. 369-376.

280. Levi M., ten Cate H. Dissminated intravascular coagulation / M. Levi, ten Cate H. // *New. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 586–592.
281. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation / M. Levi // *Brit. Journal of hemat.* – 2004. – Vol. 124, 5. – P. 567–576.
282. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease / F. J. Romero, F. Bosch-Morell, M.J. Romero [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 1998. – Vol. 106 (Suppl. 5). – P. 1229-1234.
283. Lok A. S. The maze of treatment for hepatitis B / A. S. Lok // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2743-2746.
284. Mark S. Thio-based regulatory switches / S. Mark, B. Paget // *Annual review of genetics.* – 2003. – Vol. 37. – P. 91-121.
285. Matthews G. V. The management of chronic hepatitis B infection / G. V. Matthews, M. R. Nelson // *Inf. J. Std AIDS.* – 2001. – N 12. - 353–357.
286. Mc Guire B. M. The critically ill liver patient: fulminant hepatic failure / B. M. Mc Guire // *Semin. Gastrointest Dis.* - 2003. – Jan. 14 (1). – P. 39-42.
287. Mertens I. Obesity, haemostasis and fibrinolytic system / L. Mertens, L. F. Van Gaal // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 59. – P. 85 – 101.
288. Ogston D. The physiology of hemostasis / D. Ogston. – Cambridge (Mas.): Harward Univ. press., 1998. – 378 p.
289. Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C / A. Par, E. Roth, G. Rumi [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1655-1659.
290. Participation of tissue factor and thrombin in posttraumatic systemic inflammatory syndrome / Satoshi Gando, Takashi Kameue, Satoshi Nadzaki [et al.] // *Critical Care Medicine.* – 1997. – Vol. 26 (11). – P. 1820 – 1826.
291. Pathogenesis of hepatitis B and C-induced hepatocellular carcinoma / R. Idilman, De Maria N., A. Colantoni, Van Theil DH. // *J. Viral. Hep.* – 1998. - № 5. – P. 285–299.

292. Rael L. T. The effects of sulfur, thiol, and thiol inhibitor compounds on arsine-induced toxicity in the human erythrocyte membrane / L. T. Rael, F. Ayala-Fierro, D. E. Carter // *Toxicol Sci.* – 2002. – Vol. 55, N 2. – P. 468-477.
293. Robinson W. S. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. In: Parsonnet J, editor. *Microbes and Malignancy. Infection as a Cause of Human Cancers* – New York: Oxford University Press, 1999. – P. 232 – 266.
294. Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis / S. Demir, M. Yilmaz, M. Koseoglu [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2003. – 14 (1). – P. 39-43.
295. Role of superoxide anions in mediation of endothelium dependent contractions / D. Diederich, J. Skopec, A. Diderich, F. Dai // *J. Hypertension.* – 2004. – Vol. 23, N 6. – P. 957-961.
296. Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation. W:Williams Hematology (6th Edit. Red. E. Benter B.S.). – Coller, New York, 2001. – P. 1677 – 1695.
297. Shaw T. HBV drug resistance: Mechjanisms, detection and interpretation / T. Shaw, A. Bartholomeusz, S. Locarnini // *Journal of Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 593-606.
298. Stirling Y. Haemostasis in pregnancy / Y. Stirling, L. Woolf, W. R. North // *Thrombosis and Haemostasis.* – 1998. – Vol. 65. – P. 176–182.
299. Sudha K. Lipid peroxidation, hemolysis and antioxidant enzymes of erythrocytes in stroke // K. Sudha, A. V. Rao, S. Rao // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 48, N 2. – P. 199-205.
300. Time course of the tilorone-induced lysosomal accumulation of sulphated glycosaminoglycans in cultured fibroblasts / F. Bispinck, J. Fischer, R. Lull-Mann-Rauch, M. W. Ziegenhagen // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 1998. – Sep. 50 (4-6). – P. 411-415.
301. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation / F. B. Taylor, C. H. Jr Toh, K. Hoots [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2000. - Vol. 86. – P. 1327–1330.

302. Van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation / T. Van der Poll, E. de Jonge, M. Levi // *Seminars in Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – Vol. 27. – P. 639–651.

303. Viral hepatitis – related acute liver failure / Schiodt Vinholt, T. G. Davern, A. Shakil Obaid [et al.] // *Am. G. Gastroenter.* – 2003. – Feb. 98 (2). – P. 448-453.

304. Wild C. P., Hall A. J. Hepatitis B virus and liver cancer: unanswered questions / C. P. Wild, A. J. Hall // *Infect. Hum. Cancer*. – 1999. – Vol. 33. – P. 35–54.