

a T cell immunosuppression amelioration till normal values at the end of treatment - in 37.5% patients, but with the B lymphocytosis maintenance of various degrees- in 87.5% patients.

There was determined an immunosuppression: III degree - in 14.3%, II degree - in 71.4% and a B lymphocytosis II degree - in 57.1%, an increased level of CIC - in 28.5% patients with HVCC.

An amelioration of the immunosuppression till normal values was determined in 42.8%, with the normalization of B lymphocytosis - in 57.1% patients at the end of treatment, but in 42.8% it had revealed a tendency to a B lymphocytosis increase in I degree as a result of the humoral reactivity. CIC returned to normal limits in 85.7% and only in one single patient it persisted at increased values, but there were considerably decreased - approximately twice (14.3%).

There were not found positive modifications in patients with the diagnosis mixed chronic hepatitis B+C after treatment. Probably this fact was conditioned by patients a small number.

Tab. 8 shows a T cell immunosuppression persistence in all patients from control group in II and III degree, that constitutes 81.3% and a B lymphocytosis in II degree in 68.7%, CIC with a high level - in 18.75% at the treatment start and with a tendency for increase in 43.7% during the study. These data confirm the need in an immunomodulator treatment.

Conclusions

The combined treatment with Cytomix+Guna liver+Interferon gamma had contributed to:

- the amelioration of clinical symptomatology in patients with HVBC, HVCC and HVBC+HVCC;

- the liver and spleen dimensions had normalized in all patients from the study, but more frequently in patients with HVBC (above 50% of cases) comparatively with patients from control group.

There were found hepatomegaly and splenomegaly in patients of control group with the same frequency before and after treatment:

- there was a moderate decrease of the cytolysis index value (ALAT, ASAT);

- there was established a seroconversion in the AgHBs system in 2 from 8 patients with the diagnosis of HVBC and in 1 from 2 with the diagnosis of HVBC+HVCC;

- the formation of anti-HBs (protective antibodies) comparatively with AgHBs in 3 patients suggests us that these medicines possess probably antiviral capacities.

Anti HVC IgM had been revealed with the same frequency in patients with HVCC both at the start and the end of treatment, that means a possible antiviral capacity in C hepatic virus had not confirmed:

- it was found an amelioration of immune status, which was more marked in patients with HVCC.

Bibliography

1. Heine H. Homotoxicology and basic regulation: Bystander reaction therapy. *La Medicina Biologica*. 2004;3-12.
2. Lozzi A. Dispensa "Trattamento omotossicologico". Sculo Triennale di Omeopatia clinica Discipline Integrate Anno Accademico 2001-2002.
3. Malzac S. Homeopathic Immunomodulators: principles and clinical cases. The informative role of cytokines in fractal dynamics. *La medicina Biologica*. 2004;1:19-24.
4. Pântea V. Hepatitele virale acute și cornice. *Actualități*. Chișinău, 2009;224.

Corresponding author

Pantea, Victor, M.D., Ph. D., Associate Professor
Chairman of the Department of Contagious Diseases
Postgraduate Study Faculty

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

163, Stefan cel Mare Blvd

Chisinau, MD-2004

Tel.:37322 205342

E-mail: infectiifpm@yahoo.com

Manuscript received June 30, 2010; revised manuscript October 01, 2010

Клиническая эффективность цитиколина в комплексном лечении постреанимационного синдрома

К. Зубарев, И. Байдауз, С. Зота, К. Максим, В. Стерпу, К. Гуцу-Бахов, Б. Скурту

Отделение реанимации и интенсивной терапии

Муниципальная Клиническая Больница «Святая Троица», Кишинёв

K. Zubarev, I. Baidauz, C. Zota, K. Maxim, V. Sterpu, K. Gutsu-Bahov, B. Scurtu Citicoline Clinical Efficiency in Intensive Therapy of Postresuscitation Syndrome

The problem of global cerebral dysfunction occupies the important place in the postresuscitation syndrome (PRS) clinic. The problems of effective treatment of this dysfunction are still valid today. Recently, for the CNS dysfunctions correction Piracetam has been used. The results of clinical research of two patient's groups (group A and B) with PRS after a successful resuscitation that during standard therapy were included in treatment Citicoline and Piracetam, respectively, have been presented. The citicoline positive influence in PRS clinic on the level of broken consciousness, duration of its violation and on the progressive renewal of mental dysfunctions has been shown. Also, the clinical results of the Citicoline use for patients with PRS have been argued.

Key words: postresuscitation syndrome, global cerebral dysfunction, Citicoline, Piracetam.

Реферат

Проблема глобальной мозговой дисфункции при постреанимационном синдроме (ПРС) остаётся актуальной и на сегодняшний день. До недавнего времени для коррекции нарушений со стороны центральной нервной системы использовался, да и используется большинством врачей, Пирацетам. Нами было проведено исследование двух групп больных (группа А и В) с ПРС после эффективных реанимационных мероприятий, которым, на фоне стандартного комплекса интенсивной терапии, были назначены Цитиколин и Пирацетам, соответственно. Была произведена аргументация использования Цитиколина в интенсивной терапии ПРС. Показано положительное влияние Цитиколина на уровень нарушенного сознания и на длительность его нарушения, а также на более прогрессивное восстановление ментальных дисфункций при ПРС.

Ключевые слова: постреанимационный синдром, глобальная мозговая дисфункция, Цитиколин, Пирацетам

Введение

И по сей день одной из важнейших проблем реаниматологии остаётся проблема минимализации остаточных явлений постреанимационного синдрома (ПРС). Нарушения комплексного характера (гипоксического, дисметаболического, циркуляторного и т.д.), возникающие в процессе клинической смерти и непосредственно перед ней (критическое состояние, предагония и агония) и обуславливают в дальнейшем всю полноту клинической картины постреанимационного синдрома. Не секрет, что в последнее время, в дуэли между ПРС и реаниматологами в арсенале последних появился целый ряд лекарственных препаратов, помогающих в ликвидации вышеупомянутых нарушений на соматическом гистологическом плацдарме, тогда как на фронте центральной нервной системы эти успехи гораздо скромнее, что обусловлено особенностями строения, кровоснабжения, метаболизма и регуляции-ауторегуляции данной системы. Возникновение и/или усугубление энцефалопатии смешанного генеза в раннем постреанимационном периоде значительно усложняет работу врача, да и всего медицинского персонала, с данной категорией пациентов [6, 9]. До сих пор, современная фармацевтическая индустрия не предложила клиницистам лекарственного препарата со значимым, подтверждённым нейропротективным эффектом с позиций доказательной медицины (*Controlled Clinical Trials, CCT; Good Clinical Practice, GCP; The Cochrane Collaboration*) [11]. Реаниматологи вынуждены использовать для решения данной проблемы устаревшие, с нашей точки зрения, препараты с недоказанной эффективностью действия, такие как пирацетам. Пирацетам – ноотропное лекарственное средство, является производным γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и принадлежит к классу рацетамов, используется для улучшения обменных процессов, происходящих в коре головного мозга. Препарат применяется в неврологической психиатрической и наркологической практике. В результате действия препарата, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани, усиливается биосинтез рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов, стимулируются гликолитические процессы. Рандомизированное многоцентровое плацебоконтролируемое исследование PASS (Piracetam in Acute Stroke Study) показало отсутствие эффективности пирацетама в лечении острого ишемического инсульта. Выявленные результаты применения пирацетама аналогичны действию

плацебо. В настоящее время, пирацетам исключен FDA из списка лекарственных средств и относится к биологически активным добавкам (БАД) [7, 8, 11].

С 2008 года в нашем арсенале лекарственных средств появился новый представитель – цитиколин (цераксон) принципиально новый перпарат с полимодальным механизмом действия.

В условиях ишемии под действием фосфолипаз, активированных резким повышением концентрации кальция в клетках, фосфатидилхолин распадается с образованием свободных жирных кислот (в том числе арахидоновой кислоты) и свободных радикалов, что ведет к перекисному окислению липидов и окислительному стрессу. Введенный в организм экзогенный цитиколин в результате гидролиза в стенке кишечника и печени, распадается на свои основные компоненты цитидин и холин, которые попадают в системный кровоток и участвуют в различных метаболических процессах. Они пересекают гематоэнцефалический барьер, после чего в клетках мозга из них вновь ресинтезируется цитиколин. Биодоступность препарата при пероральном и парентеральном введении достигает 100%. Экспериментальные данные свидетельствуют, что цитиколин оказывает плейотропный эффект при ишемии мозга, противодействуя прогрессированию ишемического повреждения тканей. Прежде всего, цитиколин усиливает ресинтез фосфолипидов клеточной мембраны (мембранотропное действие), способствуя репарации и стабилизации мембран нейронов и их органелл, прежде всего митохондрий. Более того, показано, что цитиколин способствует восстановлению уровня и других фосфолипидов клеточных мембран (по-видимому, за счет снижения высвобождения арахидоновой кислоты и предотвращения активации фосфолипазы A_2). С мембранотропным действием препарата может быть связана его способность восстанавливать активность Na^+K^+ насосов. Кроме того, цитиколин может способствовать повышению уровня глутатиона и активности глутатионредуктазы, усиливая активность антиоксидантных систем. Благодаря снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера, препарат может способствовать уменьшению выраженности отека мозга, играющего важную роль в развитии вторичного повреждения мозга. Нейропротекторный эффект может быть связан и со снижением выброса глутамата, что ослабляет ишемический каскад на его ранней стадии [1, 4].

На экспериментальных моделях фокальной ишемии продемонстрирована способность цитиколина ингибировать активацию прокаспаз, что противодействует процессам апоптоза. Проведенное в эксперименте совместное введение цитиколина и тромболитика привело к снижению смертности животных по сравнению с одной тромболитической терапией и продемонстрировало способность цитиколина уменьшать выраженность реперфузионного повреждения мозга. Большое значение может также иметь способность цитиколина усиливать активность холинергической, дофаминергической и норадренергической систем, что на этапе восстановления функций может усиливать процессы пластичности и уменьшать выраженность нейропсихологических нарушений [1, 2, 3, 4, 10, 11].

Цель исследования

Целью данной работы является выявление клинической эффективности цитиколина (цераксона) в комплексе интенсивной терапии ПРС. Исследование было проведено на 2 группах пациентов: группа А – стандартная интенсивная терапия ПРС + цитиколин (цераксон); группа В – стандартная интенсивная терапия ПРС + пирацетам.

Материал и методы

В исследовании участвовали 73 больных: 40 мужчин и 33 женщины, средний возраст которых составлял 59 лет, перенесших состояние клинической смерти, с успешными реанимационными мероприятиями. Все пациенты на момент исследования находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (РИТ) МКБ «Св. Троицы» в период с 2008 по май 2010 года. Тяжесть состояния этих больных была обусловлена такими причинами, как синдромом эндогенной интоксикации, синдромом острой сердечно-сосудистой и/или сердечно-лёгочной недостаточности, синдромом кишечной недостаточности, синдромом ОЛП/ОРДС, синдромом СВО, синдромом глобальной мозговой дисфункции и др. Пациенты были распределены на 2 группы методом слепой (случайной) рандомизации:

- **группа А** – 36 больных, которым была проведена стандартная интенсивная терапия ПРС + цитиколин (цераксон);
- **группа В** – 37 больных, которым проводилась стандартная интенсивная терапия ПРС + пирацетам.

Способ назначения Цитиколина (Цераксона) и Пирацетама:

✓ Цитиколин назначался в дозе 1000 мг на 250 мл физиологического р-ра или 5% глюкозы дважды в день в/в капельно.

✓ Пирацетам назначался в дозе 4500 мг на 250 мл физиологического р-ра или 5% глюкозы дважды в день в/в капельно.

Оба препарата, в данных дозах, назначались по срокам, строго индивидуально, в зависимости от регресса психоневрологической симптоматики, с последующим

переходом на иной режим дозирования и путь введения или полной отменой препарата.

Эффективность применения данных лекарственных средств оценивалась ежедневно по следующим параметрам:

- ✓ психоневрологический объективный экзамен с использованием шкал;
- ✓ шкала комы Глазго (ШКГ);
- ✓ Питтсбургская шкала оценки состояния ствола мозга (ПШСМ);
- ✓ Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) [5];
- ✓ КТ головного мозга для исключения развития вторичных ишемических и/или геморрагических очагов;
- ✓ ЭЭГ в случае развития судорожного синдрома.

Результаты исследования и дискуссия

На протяжении лечения в отделении РИТ, у всех больных в раннем постреанимационном периоде отмечалась положительная динамика со стороны психоневрологической симптоматики на фоне приёма вышеуказанных препаратов.

В группе А регресс симптоматики отмечался уже к началу вторых суток с, практически, полным исчезновением её к концу третьих – началу четвёртых суток, что обуславливало последующее снижение доз и кратности введения цитиколина или его полная отмена.

В группе В регресс симптоматики был несколько замедленным и отмечался на третьи – начало четвёртых суток, что обуславливало продолжение введения пирацетама в вышеперечисленных дозах на протяжении 5-7 дней, с последующим снижением дозы и кратности введения.

При назначении пирацетама в дозе 9000 мг/24 часа в 31,7% случаев наблюдались такие нежелательные эффекты, как усиление двигательного и речевого возбуждения, усиление пространственно-временной дезориентации, что делало необходимым назначение дополнительных лекарственных средств седативно-транквилизирующего характера. В случае использования дифосфоцина данные эффекты наблюдались в 15,2%.

Первоначально, нарушения сознания в обеих группах составляли $\approx 11-12$ п. по ШКГ Глазго, но в группе А прогресс пунктажа до 15 п. составил в среднем 26 ± 3 часа, тогда как в группе В – 36 ± 2 часа.

Согласно шкалы MMSE, изначально, данные в обеих группах составляли $\approx 24 \pm 2$ балла, с возрастанием балла до 28 ± 1 к концу вторых суток, в случае использования цитиколина, и к концу третьих – началу четвёртых суток при использовании пирацетама [5].

У 5 больных на КТ обследовании головного мозга были обнаружены двусторонние лакуны, без признаков свежего процесса, а у 3 больных – точечные кровоизлияния в вещество больших полушарий, что не сыграло отрицательной роли в эволюции ПРС, на фоне проводимой терапии.

ЭЭГ экзамен, проводившийся по показаниям пациентам обеих групп, не выявил органического характера эпилептической активности ни в одном из случаев.

В отсроченном периоде 12 больных скончались от наступивших инкурабельных осложнений основной патологии.

Выводы

1. Использование цитиколина в комплексе мер интенсивной терапии ПРС обуславливает менее длительную продолжительность периода нарушенного сознания.
2. Применение цитиколина оправдано с точки зрения более прогрессивного восстановления ментальных дисфункций при ПРС.
3. Полимодалный механизм действия цитиколина позволяет практически не прибегать к назначению других лекарственных средств, влияющих на ЦНС при терапии ПРС.

Библиография

1. Warach SJ, Pettigrew LC, Dashe JF, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 2000;48:713-722.
2. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 2002;80:12-23.
3. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (cdp-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem. Res.* 2005;30:15-23.

4. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (cdp-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. <http://www2.cochrane.org/reviews/>
5. Мищенко ТС, Шестопалова ЛФ. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. *Новости медицины и фармации.* 2009;277.
6. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001;327.
7. Авруцкий ГЯ, Нисс АИ. Фармакология ноотропов. М., 1989;112-118.
8. Воронина ТА. Фармакология ноотропов. М., 1989;8-19.
9. Караваева ИП, Жиров ИВ, Стерхова ЛМ, и др. Успешная терапия постгипоксической энцефалопатии после остановки сердца при остром инфаркте миокарда. *Вестник РУДН. Серия Медицина.* 2002;2:98.
10. <http://www.ceraxon.ru/>
11. <http://www2.cochrane.org/>

Corresponding author

Zubarev, Kirill, Resuscitation Specialist
Resuscitation Department and Intensive Care Unit
Holy Trinity Municipal Hospital
11, Aleco Russo Street, Chisinau
Republic of Moldova
Tel.: +37322 495595
E-mail: dr.zubareff@mail.ru

Manuscript received May 28, 2010; revised manuscript September 27, 2010

Апудоциты в очагах аденомиоза и ретроцервикального эндометриоза

И. Ю. Олийник¹, Е. Г. Курик², Р. И. Левицкий¹, О. М. Рудь¹

¹Кафедра патоморфологии и судебной медицины Буковинского государственного медицинского университета Черновцы, Украина

²Государственный патологоанатомический центр Украины, Хмельницкий, Украина

I. Iu. Oliinik, E. G. Kurik, R. I. Levitskii, O. M. Rudi APUD-Cells in Genital and Extragenital Endometriosis

The analysis of APUD-cells in adenomyosis and retrocervical endometriosis was studied. The reliable increase of APUD-cells in retrocervical endometriosis as in locus of endometriosis, so and in endometrium of this patients comparative to normal endometrium and group with adenomyosis was found. The most of APUD-cells were EC-cells with functional activity and serotonin-production.

Key words: APUD-cells, adenomyosis, retrocervical endometriosis, EC-cells.

Реферат

Проведено исследование апудоцитов при эндометриозе матки (аденомиозе) и ретроцервикальном эндометриозе. Установлено достоверное увеличение APUD – клеток при ретроцервикальном эндометриозе, как в очагах эндометриоза, так и в эндометрии этих больных по сравнению, как с нормальным эндометрием (контрольной группой), так и с группой больных аденомиозом. Установлено, что преобладающее количество апудоцитов составляли функционально активные серотонинпродуцирующие клетки.

Ключевые слова: апудоциты, аденомиоз, ретроцервикальный эндометриоз, ЕС-клетки.

Введение

Эндометриоз занимает одну из ключевых позиций в структуре гинекологических заболеваний, уступая только

воспалительным процессам и лейомиоме матки. Он поражает женщин, преимущественно репродуктивного возраста, может иметь серьезные осложнения, и хотя и редко, но может быть источником развития рака. Следовательно